

EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Hematoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 8, 51014 Tartu</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>7319562</i>
E-posti aadress	<i>Hematoloogia@gmail.com</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Ain Kaare ain.kaare@kliinikum.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Uus: Gaucher tõve 1. tüübi ensüümasendusravi ITÜ või miglustaatravi 4,78mg või eliglustaatravi 0,81mg</i> <i>Praegu: (Gaucher tõve 1. Tüübi ensüümasendusravi ITÜ või miglustaatravi 4,78mg)</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	332R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Tervishoiuteenust koodiga 332R tähistatud ravimiga rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus või keskhaiglas juhul, kui diagnoos on kinnitatud piirkondlikus haiglas.</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise ³ <input checked="" type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise ⁶ <input checked="" type="checkbox"/> Muu (selgitada) <i>Uue toimeaine lisamine teenusesse</i>
2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 2 ning 8.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-2, 4.6, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

	<input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
--	---

3. Tõenduspõhisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks:

Taotluse sisuks on uue alternatiivse toimeaine **eliglustaadi** lisamine teenusesse teenuse piirhinda muutmata

Eliglustaat on näidustatud 1. Tüüpi Gaucher`tõve pikaajaliseks raviks täiskasvanutel madala keskmise või kõrge ensüümi CYP2D6 aktiivsusega patsientidel.

Gaucher` tõbi on harvaesinev retsessiivselt pärilik ainevahetuse häire, mis tekib lüsosomaalse ensüümi, happelise beeta –glükosidaasi puudulikkusest, mille tulemusena Gaucher` tõbe põdevatel isikutel glükosüültseramiidi lõhustamine glükoosiks ja tseramiidiks on ebapiisav. Glükosüültseramiid (GL-1) akumuleerub progresseeruvalt makrofaagide (nimetatakse Gaucher` rakkudeks) lüsosoomidesse põhjustades ulatuslikku sekundaarset patoloogiat.

Gaucher` rakke leidub tavaliselt maksas, põrnas ja luuüdis ning paiguti ka kopsus, neerus ja sooles. Kliiniliselt on Gaucher` tõvel heterogeenne fenotüüp. Kõige sagedamini esinevateks haiguse ilminguteks on hepatosplenomegaalia, trombotsütopeenia, aneemia ja luustiku patoloogiad. Luustiku kahjustused on sageli Gaucher` tõve kõige nõrgestavamad ja invaliidistavamad ilmingud. Luustiku kahjustuste hulka kuuluvad luuüdi infiltratsioon, osteonekroos, luuvalud ja pseudoosteomüeliit, osteopeenia ja osteoporoos, patoloogilised luumurrud ja kasvupeetus. Gaucher` tõve loomulik kulg on tavaliselt progresseeruv koos erinevate organite pöördumatu kahjustuse riskiga aja jooksul. Gaucher` tõbe seostatakse suurenenud haigestumuse ja varajase suremusega. Nähtude ja sümptomite avaldumine lapsepõlves viitab tüüpiliselt raskekujulisemale Gaucher` tõvele.

Kirjeldatud on Gaucher`haiguse 3 alatüüpi: 1. Tüüpi – mitte-neuroloogiline, on neist kõige sagedasem ja võib esmaselt avalduda nii lapse- kui täiskasvanueas. Tüüp 2. ja 3. on neuroloogilist fenotüüpi, avalduvad enamasti lapseas ning on väga kiire sümptomite progressiooniga.

Gaucher` tõve ravi eesmärk on tasakaalu saavutamine GL-1 sünteesi ja lõhustamise vahel ning selleks saame kasutada kahte ravimeetodit: ensüümasendusravi (ERT enzyme replacement therapy) või GL-1 sünteesi pärssimist (SRT substrate reduction therapy). SRT eesmärk on vähendada põhilise substraadi GL-1 sünteesi, viia see kooskõlla vähenenud katabolismiga, vältides sellega glükosüültseramiidi akumulatsiooni. SRT kasutamine on võimalik kuna happelise beeta –glükosidaasi aktiivsus on patsientidel mingil määral siiski säilinud.

- Õigeaegselt alustatud ensüümasendusravi (ERT) on 1 tüüpi Gaucher` tõve puhul väga hea raviefektiga kuid nõuab eluaegset pühendumist infusioonravile, mida manustatakse haiglatingimustes iga kahe nädala tagant, mis on koormavaks nii patsientidele kui haigla personalile.
- Glükosüültseramiidi sünteesi pärssimiseks sobivad suukaudsed glükosüültseramiidi sünteesi inhibiitorid miglustaat ja eliglustaat.

Miglustaat on suhteliselt halvasti talutav (kuni 80% patsientidest tekivad gastrointestinaalsed kõrvaltoimed) ning on näidustatud kasutamiseks vaid patsientidel, kellele ensüümasendusravi ei sobi.

Eliglustaat on uus selektiivse toimega glükosüültseramiidi süntaasi inhibiitor, mis erinevalt miglustaadist ei mõjuta soolestiku ensüüme ning sobib kasutamiseks ka esimese valiku ravimina. Siiski arvestades pikaajalist kogemust ja head raviefekti ensüümasendusraviga, on ta eeskätt suukadne alternatiiv eelnevalt ensüümasendusraviga stabiliseeritud patsientidele.

Eliglustaati ja ensüümasendravi efektiivsuse samaväärsus on „non-inferiority“ uuriguga tõestatud. Eliglustaati eeliseks on suukadne manustamisviis, mis ei nõua patsiendilt infusioonravi saamiseks iga kahe nädala tagant haiglasse tulekut.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes:

Tõenduspõhisuse hindamiseks teostasime 2015.aasta 17. novembri seisuga Pubmedi andmebaasist <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> otsing märksõnaga „eliglustat“ ning kasutame kõiki prospektiivseid inimestel teostatud uuringuid.

Tuvastasime ühe II faasi uuringu, kus uuriti eliglustaadi efektiivsust ning selle jätkuuringu, kus jälgiti ravieesmärkide täitmist 4 aasta vältel; ühe III faasi topeltpimedate randomiseeritud uuringu, kus uuriti eliglustaadi kahe erineva annuse efektiivsust varem ravimata patsientidel ning ühe III faasi randomiseeritud, avatud protokolliga, aktiivse kontrollgrupiga uuringu, kus uuriti eliglustaadi efektiivsust võrreldes imiglütseraasiga, eelnevalt imiglütseraasiga stabiliseeritud patsientidel.

Jr k nr	Uurint autor(ite) nimi	Uuringu kvaliteet⁷	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloolumustus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1/1a	Luki na E. Et al Luki na E. Et al	D II faasi avatud ühe ravirühmaga uuring /jätkuuring	26 varem ravimata 1 tüüpi Gaucher tõvega täiskasvanud patsiendid	50, 100 või 150mg eluglustaati 2 korda päevas	Liit-tulemusnäitaja: põrna maht, hemoglobiini tase, trombotsüütide arv	Muutused luu mineraalses tiheduses	NA	52 nädalat; 4 aastat
2	Mistry PK et al	B III faasi randomiseeritud topeltpime uuring	40 varem ravimata 1 tüüpi Gaucher tõvega täiskasvanud patsienti randomiseeritud 1:1	eliglustaat 50 mg või 100mg 2 korda päevas	Põrna mahu muutus	Hemoglobiiniit aseme absoluutne muutus, maksa mahu ja trombotsüütide	Platseebo	9 kuud; jätkuperiood käimas

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

3	Cox TM et al	B III faasi randomiseeritud, avatud, aktiivse kontrolliga samaväärsus uuring	160 1 tüüpi Gaucher tõvega varem imiglütseraasiga stabiliseeritud patsiendid 2:1	Eliglustaat 50...150mg x2 korda päevas	% patsientidest, kelle hematoloogilised ja vistseraalorganite mahu näitajad jäävad stabiilseks	e arvu muutus hemoglobiini tase, põrna maht, maksa maht, trombotsüütide arv; muutused luu mineraalses tiheduses	Imiglütseraas >60% ptst - vähemalt 35Ü/kg /2w	52 nädalat.; jätkuperiood käimas
---	--------------	--	--	--	--	---	---	----------------------------------

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Alles 2015.aastal Euroopas müügiloo saanud eliglustaat ei ole rahvusvahelistes ravijuhistes veel kajastatud.

Hilisem konsensusdokument „A reappraisal of Gaucher disease –Diagnosis and disease management algorithms“ (Mistry PK et al.2010) mainib preparaati kui uuringutes olevat potentsiaalselt efektiivset ravimit⁵.

Gaucher` tõve ravi eesmärk on tasakaalu saavutamine GL-1 sünteesi ja lõhustamise vahel ning selleks võib kasutada kahte ravimeetodit: ensüümasendusravi või GL-1 sünteesi pärssimist.

Ensüümasendusravi⁵

Tänapäeva standartraviks on õigeaegselt alustatud ensüümasendusravi, mille alustamine ja annustamine on individuaalne ja sõltub haiguse sümptomitest ja ravieesmärkide saavutamisest. Ensüümasendusravi on enamikul 1 tüüpi Gaucher tõvega patsientidel väga hea raviefektiga kuid nõuab eluaegset pühendumist infusioonravile, mida manustatakse haiglatingimustes tavaliselt iga kahe nädala tagant.

Baseline assessment and treatment

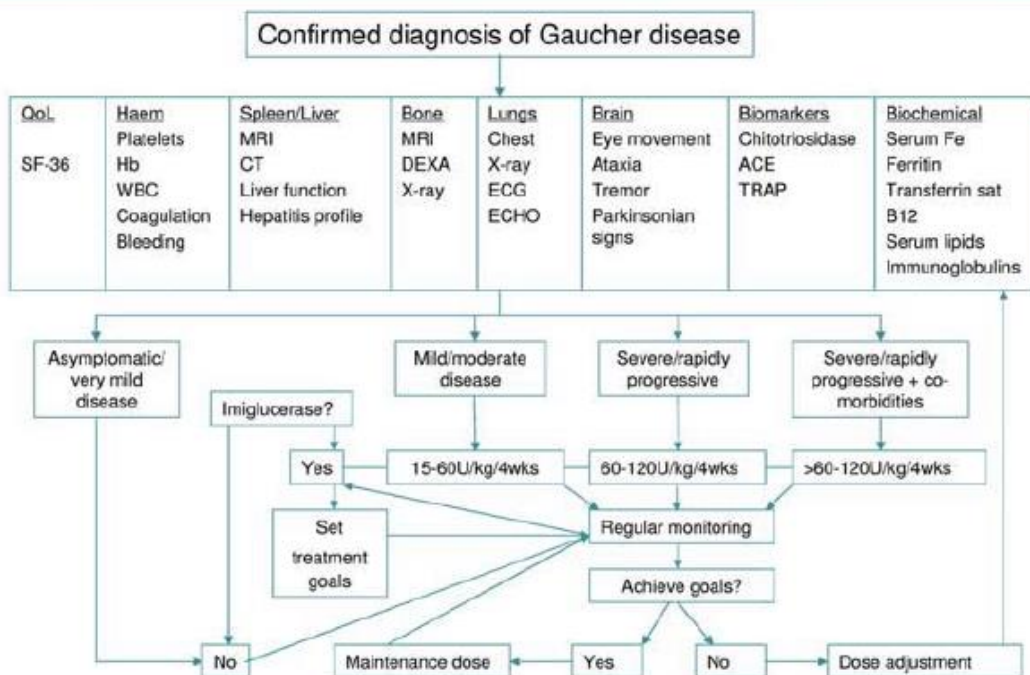


Figure 6. Baseline assessment, treatment, and monitoring algorithm. Regular monitoring of patients receiving therapy ensures maximal therapeutic gains through imiglucerase dose adjustment as required. Once therapeutic goals have been met a maintenance dose may be initiated with ongoing monitoring to ensure that disease does not re-establish [50]. Treatment decisions must be personalized; no one treatment regimen will adequately treat all patients.

GL-1 sünteesi inhibiitorid

- Patsientidele, kellele ensüümasendusravi ei sobi, soovitakse peroraalset glükosüülteramiidi süntaasi inhibiitorit miglustaati (näidustusega määratletud 2. valiku ravimina).
- Soovitused eliglustaadiga ravi alustamise, annustamise ja monitoorimise kohta on avaldatud **Molecular Genetics and Metabolism** ajakirjas „Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States (M.Balwani et al./ (2015) <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.09.002>)⁶

Eliglustaat, glükosüülteramiidi analoog, on selektiivne tugevatoimeline glükosüülteramiidi süntaasi inhibiitor, mis erinevalt miglustaadist ei mõjuta soolestiku ensüüme. Eliglustat on näidustatud 1. tüüpi Gaucher' tõve pikaajaliseks raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ensüümi CYP2D6 aktiivsus on madal, keskmine või kõrge.

Kuna eliglustaati metaboliseerib eelkõige CYP2D6 ja vähemal määral CYP3A4, siis ei tohi seda kasutada patsientidel, kellel CYP2D6 aktiivsus on ülitugev või määratlemata. Enne ravi alustamist tuleb määrata patsiendi CYP2D6 genotüüp, et kindlaks teha CYP2D6 aktiivsus.

Eliglustaadiga ravi sobilikkuse hindamiseks soovitakse kasutada järgmist algorüümi

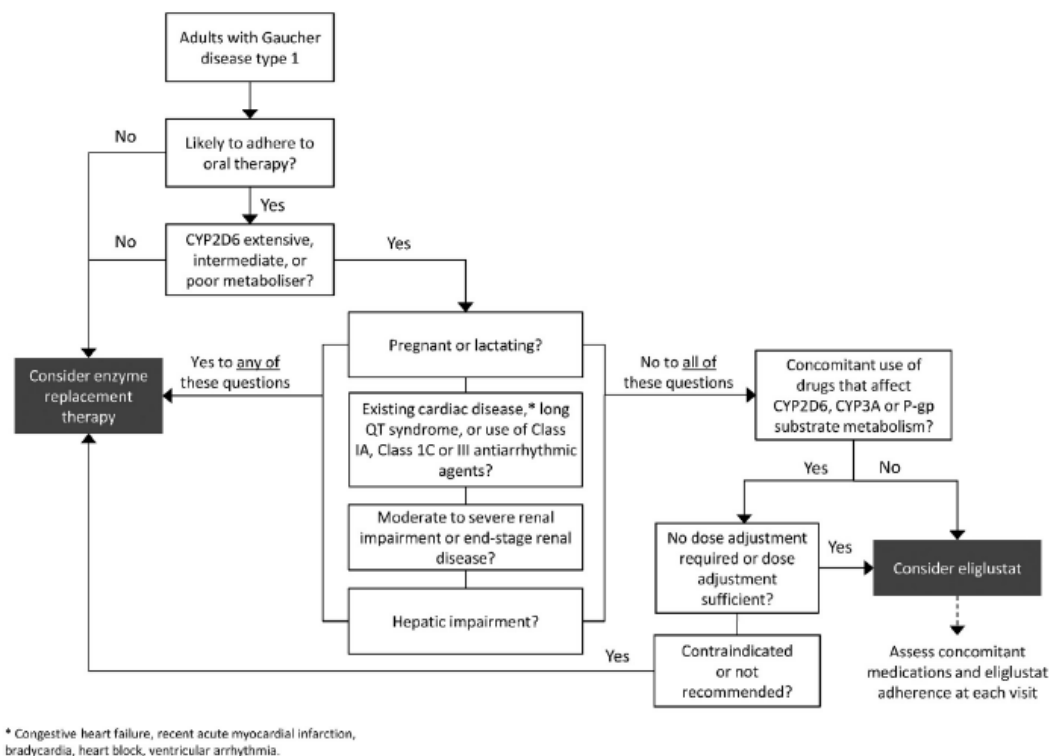


Fig. 1. Algorithm to determine eligibility for eliglustat therapy in adults with Gaucher disease type 1.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Gaucher tõve standartraviks on ensüümasendusravi (ERT), mis on maailmas kasutusel juba üle 20 aasta. Õigel ajal alustatuna on see tavaliselt väga hea efektiga kuid nõuab eluaegset infusioonravi, mis on koormavaks nii patsientidele kui haigla personalile ning mõjutab olulisel määral ravisoostumust.

Substraati vähendav ravi (SRT) on alternatiiv ensüümasendusravile. Miglustaat on kasutusel 2003. aastast teise valiku ravimina patsientidel, kellele ensüümasendusravi ei sobi.

Hetkel on Eestis neli 1. tüüpi Gaucher tõvega patsienti. Neist kolm saavad ensüümasendusravi imiglütseraasiga ning üks velaglütseraasiga. Miglustaati ei ole Eestis kasutatud. Kaks patsienti on ensüümasendusraviga hästi stabiliseeritud ning järgivad soovitatud raviskeeme. Neist ühel, imiglütseraasiga ravitud naisel, sündis 2015.a lõpus terve laps.

Kahel meespatsiendil, kellel on probleeme ravisoostumusega, on säilinud luuhaiguse progreesumise ilmingud, mis viitab ERT alaannustamisele. Mõlemad patsiendid on üle viidud uuele (mugavamale) manustamiseskeemile: infusioon iga 4 nädala järel (vs. eelnevaga - iga 2 nädala tagant). Ühe patsiendi ravisoostumust õnnestus sellega parandada. Käesoleval aastal oli tema „compliance ~85%“ (planeeritud 13st infusioonist manustati 11). Teise patsiendi ravisoostumus pole ka uue raviskeemiga oluliselt paranenud. Planeeritud 13-st infusioonist manustati vaid 8, põhjendades ravile mitteilmumist tööga seotud reisimisega.

CYP2D6 genotüübi sobivuse korral oleks alternatiivne suukaudne ravi vähemalt kahele viimastena mainitud patsiendile eelistatum. Samas võiks sellele mõelda ka väikse lapse ema puhul, kellele suukaudne ravi oleks oluliselt mugavam.

3.5. Meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm.

1. Lukina E et al. Phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood*. 2010 Aug 12;116(6):893-9. Doi: 10.1182/blood-2010-03-273151. Epub 2010 May 3. PMID:20439622¹

- 1.a Lukina, E et al. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*(0). *Blood Cells Mol Dis*. 2014 Dec;53(4):274-6. Doi: 10.1016/j.bcmd.2014.04.002. Epub 2014 May 15. PMID:24835462²

II faasi uuring (304) oli eliglustaadi ühe ravirühmaga avatud mitmekeskuseline uuring varem ravimata 26 patsiendiga. 4-aastase ravi läbis 19 patsienti. Neist 15 patsiendil (79%) suurendati annust tasemeni 84 mg eliglustaati kaks korda ööpäevas; 4 patsienti (21%) jätkas annusega 42 mg kaks korda ööpäevas.

Eliglustaat parandas 4-aastaselt raviperioodil püsivalt elundite mahtu ja hematoloogilisi parameetreid²

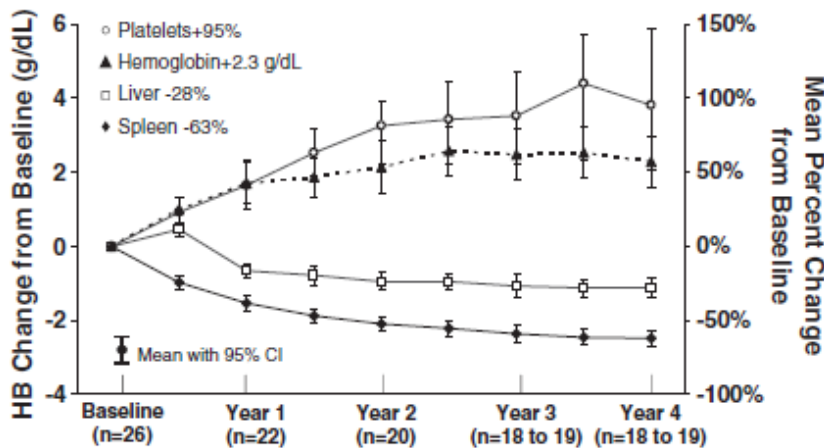


Fig. 1. Improvements in hematologic and organ volume parameters through 4 years of eliglustat treatment. Data are reported as percent change from baseline for platelets, liver and spleen, and change from baseline for hemoglobin in g/dL. All values are means shown with 95% confidence intervals. $P < 0.0001$ for spleen, liver, and hemoglobin; $P = 0.0003$ for platelets at 4 years. Clinically meaningful and statistically significant improvements were observed after 13 weeks of treatment for hemoglobin levels ($P < 0.05$) [4], and after 6 months for platelet counts ($P < 0.01$) and spleen and liver volumes ($P < 0.0001$ for both) [4].

Muutused 4. aastaks ravieelse tasemega võrreldes²

	N	Ravieelse väärtus (keskmine)	Muutus ravieelse tasemega võrreldes (keskmine)	95% usaldusvahemik	p-väärtus ^a
Põrna maht (MN)	18	17,32	-62,5%	(-68,3, -56,7)	< 0,0001
Hemoglobiinitase (g/dl)	19	11,30	2,27	(1,57, 2,97)	< 0,0001
Maksa maht (MN)	18	1,70	-28,0%	(-34,9, -21,2)	< 0,0001
Trombotsüütide arv ($\times 10^9/l$)	19	68,68	95,0%	(50,7, 139,4)	0,0003

MN = kordi normist suurem

Uuringu tulemused näitasid luustiku seisundi kestvat või jätkuvat paranemist vähemalt 4 aastat kestnud ravi ajal eliglustaadiga².

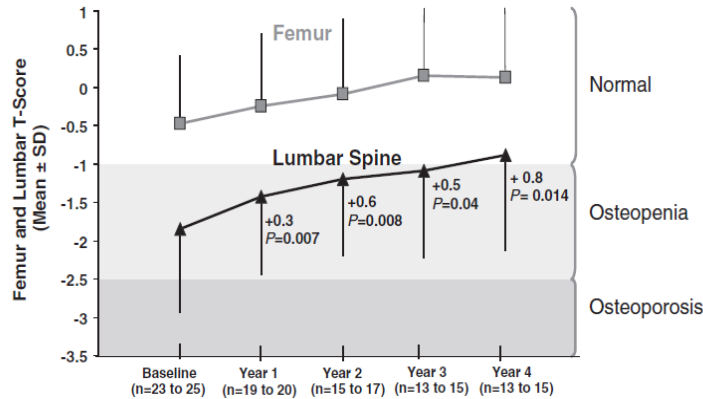


Fig. 3. Mean lumbar spine bone mineral density improvement from osteopenia to normal range after 4 years of eliglustat treatment. Values for the lumbar spine represent the mean changes in T-score from baseline and the significance of the changes at each time. One patient was excluded after starting treatment with bisphosphonates (after Year 1).

2. Mistry PK et.al. (2015) Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. JAMA. 2015 Feb 17;313(7):695-706. Doi: 10.1001/jama.2015.459.³

ENGAGE III faasi randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, mitmekeskuseline kliiniline uuring, milles osales 40 1. Tüüpi Gaucher' tõvega varem ravimata patsienti. Patsiente randomiseeriti 1:1. Eliglustaadi rühmas manustati 9-kuulisel esmase analüüsi perioodil 3 patsiendile (15%) algannusena 42 mg eliglustaati kaks korda ööpäevas ja 17 patsiendil (85%) suurendati annust tasemeni 84 mg kaks korda ööpäevas, võttes aluseks madalaimad kontsentratsioonid vereplasmas.

Muutused 9. kuuks ravieelse tasemega võrreldes (esmasel analüüsiperioodil)⁹

	Platseebo (n = 20) ^a	Eliglustaat (n = 20) ^a	Vahe (Eliglustaat– platseebo) [95% CI]	p-väärtus ^b
Põrna mahu muutus MN (%) (esmane tulemusnäitaja)	2,26	-27,77	-30,0 [-36,8, -23,2]	< 0,0001
Hemoglobiinitaseme absoluutne muutus (g/dl) (teisene tulemusnäitaja)	-0,54	0,69	1,22 [0,57, 1,88]	0,0006
Maksa mahu muutus MN (%) (teisene tulemusnäitaja)	1,44	-5,20	-6,64 [-11,37, -1,91]	0,0072
Trombotsüütide arvu muutus protsentides (%) (teisene tulemusnäitaja)	-9,06	32,00	41,06 [23,95, 58,17]	< 0,0001

MN = Multiplies of normal [kordi normist suurem], CI = confidence interval [usaldusvahemik]

^a Keskised ravieelsed põrna mahud olid platseebo ja eliglustaadi rühmas vastavalt 12,5 ja 13,9 korda normist suuremad ja keskmine maksa maht oli mõlemas rühmas 1,4 korda normist suurem. Keskised hemoglobiinitasemed olid vastavalt 12,8 ja 12,1 g/dl ja trombotsüütide arvud 78,5 ja 75,1 × 10⁹/l.

^b Hinnangulised ja p-väärtused põhinevad ANCOVA mudelil

Avatud jätkuperioodil eliglustaadi manustamist jätkanud patsientidel (n = 18) paranesid (muutused ravieelse tasemega võrreldes) hemoglobiinitase (1,02 g/dl), trombotsüütide

arv (58,16%) ning põrna ja maksa maht (vastavalt -44,61% ja -11,18%) pärast 18-kuulist ravi veelgi. Pärast 18 kuud oli põrna maht vähenenud kõikidel patsientidel >20% ja valdaval enamusel (16/18) patsientidest oli põrna maht vähenenud >30%.

ENGAGE uringus vähenes MRT-ga hinnatud luuüdi koormuse üldskoor lüüsisamba nimmepiirkonnas ja reieluul Cerdelgaga ravitud patsientidel 9 kuuga keskmiselt 1,1 punkti (n = 20) ja 18 kuuga 2,15 punkti (n = 18). Cerdelga'ga ravitud patsientide osakaal, kellel luuüdi koormuse üldskoor vähenes oluliselt, vähemalt 2 punkti võrra, kasvas 26%-lt (n = 5) pärast 9-kuulist ravi 44%-ni (n = 8) pärast 18-kuulist ravi.

Pärast 18-kuulist ravi Cerdelga'ga suurenes lüüsisamba nimmiosa luu mineraalse tiheduse T-skoor keskmiselt (standardhälve) vahemikus -1,06 (0,82) kuni -0,91 (0,88), (n = 15).

3. Cox TM et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2015 Jun 13;385(9985):2355-62. Doi: 10.1016/S0140-6736(14)61841-9. Epub 2015 Mar 26. Erratum in: Lancet. 2015 Jun 13;385(9985):2354. PMID:25819691⁴

ENCORE III faasi randomiseeritud, avatud, aktiivse kontrollrühmaga mitmekeskuseline ensüümasendusravilt üle toodud 1. Tüüpi Gaucher' tõvega patsientidega samaväärsuse (non-inferiority) uuring.

Uuring 159 patsiendiga, kelle seisund oli varem ensüümasendusraviga stabiliseeritud. Eliglustaadi rühmas 12-kuulisel esmase analüüsi perioodil 34 patsiendil (32%) suurendati algannust tasemeni 84 mg eliglustaati kaks korda ööpäevas ja 51 patsiendil (48%) tasemeni 127 mg kaks korda ööpäevas ning 21 patsienti (20%) jätkasid annusega 42 mg kaks korda ööpäevas. Kõikide selles uuringus hinnatud annuste koondandmete põhjal oli eliglustaat haiguse stabiilsena hoidmisel imiglütseraasiga samaväärne. Pärast 12-kuulist ravi oli eliglustaadi rühmas esmase liit-tulemusnäitaja (koosnes kõigist neljast allolevas tabelis märgitud komponendist) saavutanud patsientide osakaal 84,8% [95% usaldusvahemik 76,2%...91,3%], võrreldes 93,6% [95% usaldusvahemik 82,5%...98,7 %] imiglütseraasi rühmas. Patsientidest, kes üksikkomponentide osas stabiilsuse kriteeriume ei saavutanud, püsisid 1. Tüüpi Gaucher' tõve ravieesmärkide raames 12 patsienti 15-st eliglustaadi rühmas ja 3 patsienti 3-st imiglütseraasi rühmas.

Rühmade vahel haiguse nelja üksikparameetri osas kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud.

Muutused 12. Kuuks ravieelse tasemega võrreldes Eliglustaadiga ravile üle viidud 1. Tüüpi Gaucher' tõvega patsientidel⁴

	Imiglütseraas (N = 47) Keskmine [95% CI]	Eliglustaat (N = 99) Keskmine [95% CI]
Põrna maht		
Stabiilse põrna mahuga patsientide osakaal ^a	100%	95,8%
Põrna mahu muutus MN protsentides (%)*	-3,01 [-6,41; 0,40]	-6,17 [-9,54; -2,79]
Hemoglobiinitase		
Stabiilse hemoglobiinitasemega patsientide osakaal ^a	100%	94,9%
Hemoglobiinitaseme absoluutne muutus (g/dl)	0,038 [-0,16; 0,23]	-0,21 [-0,35; -0,07]
Maksa maht		
Stabiilse maksa mahuga patsientide osakaal ^a	93,6%	96,0%
Maksa mahu muutus MN (%)	3,57 [0,57; 6,58]	1,78 [-0,15; 3,71]
Trombotsüütide arv		
Stabiilse trombotsüütide arvuga patsientide osakaal ^a	100%	92,9%
Trombotsüütide arvu muutus protsentides (%)	2,93 [-0,56; 6,42]	3,79 [0,01; 7,57]

MN = kordi normist suurem, CI = usaldusvahemik

* Välja arvatud täieliku splenektoomiaga patsiendid.

^a Stabiilsuse kriteeriumid baseerudes muutustel 12. Kuuks ravieelse tasemega võrreldes: hemoglobiinitaseme langus $\leq 1,5$ g/dl, trombotsüütide arvu vähenemine $\leq 25\%$, maksa mahu suurenemine $\leq 20\%$ ja põrna mahu suurenemine $\leq 25\%$.

Uuringu jätkuperioodil püsis pärast 24-kuulist ravi eliglustaadiga stabiilsuse liit-tulemusnäitajale vastanud patsientide osakaal 87,4%. Haiguse üksikparameetrid põrna maht, maksa maht, hemoglobiinitasemed ja trombotsüütide arv püsisid 24 kuu jooksul stabiilsed.

3.6. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Praegu on Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu kantud Gaucher tõve 1.tüüpi ensüümasendusravi või miglustaatravi (kood 332R)

Eliglustaatravi lisandub nende alternatiivina sama teenusekoodi (332R) alla.

3.7. Teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenuse osutajaks hematoloogid või sisehaiguste arstid

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1 teenuse oodatavad tulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi ja pikaajaline prognoos)

1	2	3	4	5
Punktis 3.1. uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Eliglustaat (95%CI)	Imiglütseraas (95%CI)	Platseebo
1/1a	Põrna mahu muutus MN (%)* MN-kordi normist suurem *- ravieelse tasemega võrreldes	-62,5 (-68,3;-56,7)		NA*
1/1a	Hemoglobiini tase muutus (g/dl)*	2,27 (1,57;2,97)		NA*
1/1a	Maksa mahu muutus MN (%)*	-28 (-34,9;-21,2)		NA*
1/1a	Trombotsüütide arvu muutus ($\times 10^9/l$)*	95,0 (50,7;139,4)		NA*
2	Põrna mahu muutus MN (%)	-27,77		2,26
2	Hemoglobiini taseme absoluutne muutus (g/dl)	0,69		- 0,54
2	Maksa mahu muutus MN (%)	-5,20		1,44
2	Trombotsüütide arvu muutus (%)	32,00		-9,06
3	Põrna maht			

	<i>Stabiilse põrna mahuga patsientide osakaal</i>	95,8%	100%	
	<i>Põrna mahu muutus MN (%)</i>	-6,17 (-9,54;-2,79)	-3,01(-6,41;0,40)	
3	Hemoglobiinitase			
	<i>Stabiilse hemoglobiinitasemega patsientide osakaal</i>	94,9%	100%	
	<i>Hemoglobiinitaseme absoluutne muutus</i>	-0,21 (-0,35;-0,07)	0,038 (-0,16;0,23)	
3	Maksa maht			
	<i>Stabiilse maksa mahuga patsientide osakaal</i>	96%	93,6%	
	<i>Maksa mahu muutus MN(%)</i>	1,78(-0,15;3,71)	3,57(0,57;6,58)	
3	Trombotsüütide arv			
	<i>Stabiilse trombotsüütide arvuga patsientide osakaal</i>	92,9%	100%	
	<i>Trombotsüütide arvu muutus protsentides</i>	3,79(0,01;7,57)	2,93(-0,56;6,42)	

Kõikide ENCORE (3) hinnatud annuste koondandmete põhjal oli eluglistaat haiguse stabiilsena hoidmisel imiglütseraasiga samaväärne. Pärast 12-kuulist ravi oli eluglistaadi rühmas esmase liit-tulemusnäitaja (koosnes kõigist neljast tabelis märgitud komponendist) saavutanud patsientide osakaal 84,8% [95% usaldusvahemik 76,2%...91,3%], võrreldes 93,6% [95% usaldusvahemik 82,5%...98,7 %] imiglütseraasi rühmas. Patsientidest, kes üksikkomponentide osas stabiilsuse kriteeriume ei saavutanud, püüsid 1. Tüüpi Gaucher' tõve ravieesmärkide raames 12 patsienti 15-st eliglustaadi rühma patsiendist ja 3 patsienti 3-st imiglütseraasi rühma patsiendist.

Suukaudneravi on võrreldes infusioonraviga nii patsientidele kui haigla personalile mugavam ja vähem koormav. Enne ravi muutmise otsustamist teostatava CYP2D6 genotüübi määramise abil väldime eliglustaadi kasutamist patsientidel, kellele ravi eliglustaadiga ei sobi. Suukaudsele ravile üleviimise tulemusena on oodata elukvaliteedi paranemist ning stabiilse seisundi säilimist.

4.2 teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Enamik kõrvaltoimeid on kerged ja mööduvad. Cerdelga kõige sagedamini teatatud kõrvaltoime on kõhulahtisus, ligikaudu 6% patsientidest. Kõrvaltoime tõttu lõpetas püsivalt ravi vähem kui 2% Cerdelga'ga ravitud patsientidest. Kliinilistes uuringutes kõige sagedamini teatatud tõsine kõrvaltoime oli minestus (0,76%). Kõik juhud olid seotud eelsoodumuseks olevate riskiteguritega ja näisid olevat vasovagaalse iseloomuga. Ükski neist juhtudest ei viinud uuringus osalemise katkestamiseni.

*Sagedamini raporteeritud kõrvaltoimed III faasi uuringutes vastavalt **M.Balwani et al. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States; Molecular Genetics and Metabolism (2015); <http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.09.002>**:*

<u>1</u>	<u>2</u>	<u>3</u>	<u>4</u>	<u>5</u>
		Eliglustaat n (%)	Imiglütseraas n(%)	Platseebo n(%)
2	Kõrvaltoimed mida oli >10% patsientidest ja eliglustaadiga sagedamini kui platseeboga			
	liigesvalud	9(45)		2(10)
	peavalu	8(40)		6(30)
	migreen	2(10)		0(0)
	meteorism	2(10)		1(5)
	iiveldus	2(10)		1(5)
	kurguvalu	2(10)		1(5)
3	Kõrvaltoimed mida oli >5% patsientidest ja eliglustaadiga sagedamini kui imiglütseraasiga			
	väsimus	15(14)	1(2)	
	peavalu	14(13)	1(2)	
	iiveldus	13(12)	0(0)	
	kõhulahtisus	13(12)	2(4)	
	seljavalu	13(12)	3(6)	
	valu jäsemetes	12(11)	1(2)	
	kõhuvalu	11(10)	0(0)	
	uimasus	9(8)	0(0)	
	asteenia	9(8)	0(0)	
	kõha	7(7)	2(4)	
	seedehäire	7(7)	1(2)	
	kõhukinnisus	5(5)	0(0)	
	südameklõppimine	5(5)	0(0)	
	lööve	5(5)	0(0)	

4.3 punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Spetsiifilist ravi ei vaja. Vajadusel - sümptomaatiline ravi ilma retseptita müügis olevate ravimitega (loperamiid, NSAID-id)

4.4 Taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Enne ravi alustamist määratletakse patsiendi CYP2D6 genotüüp, veendumaks, et ravi eliglustaadiga on võimalik. Testimist korraldab ravimi tootja (vereproov saadetakse testimisele LabCorp EU laborisse tootja kulul).

Stabiilse haigusega patsiente, kes lähevad ensüümasendusravilt üle eliglustaadile, tuleb jälgida haiguse progresseerumise suhtes (nt 6 kuu pärast ja seejärel regulaarselt), et hinnata haiguse stabiilsust kõigi avaldumiskohtade põhjal. Kontroll ei erine jälgimisest ensüümasendusravi korral. Suboptimaalse ravivastusega patsientidel peab personaalselt kaaluma ensüümasendusravi taasalustamist või alternatiivset raviviisi.

Rohkem tähelepanu tuleb pöörata ravisoostumusele (kuna patsient hakkab saama ravi kodus) ning erihoiatustele teiste ainetega kooskasutamise kohta.

Jääb ära ensüümasendusravi korral iga kahe nädala tagant haiglatiingimustes tehtav infusioonravi

4.5 Teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenuse väär- või liigkasutamine on vähetõenäoline kuna tegemist on väga selgelt defineeritud näidustusega päriliku haiguse raviks.

Taotletav teenuse muudatus ei nõua infrastruktuuri muutmist või täiendavaid ressursse.

Ravi eliglustaadiga on vähem ressursse nõudev võrreldes ensüümasendusraviga.

4.6 patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustel

Eliglustaati ei tohi kasutada patsientidel, kellel CYP2D6 aktiivsus on ülitugev või määratlemata.

Enne ravi algust tuleb testida patsiendi CYP2D6 genotüüpi.

Eliglustaadi annustamisel lisaks CYP2D6 aktiivsusele tuleb arvestada kooskasutatud CYP2D6 või CYP3A4 aktiivsust mõjuvate ainetega.

Recommended eliglustat dosing based on CYP2D6 metabolizer status and concomitant use of CYP2D6 and/or CYP3A inhibitors and CYP3A inducers.

	Recommended eliglustat dosage by CYP2D6 metabolizer status		
	Extensive metabolizer	Intermediate metabolizer	Poor metabolizer
Standard Dosing	84 mg twice daily	84 mg twice daily	84 mg once daily
Concomitant Use of Eliglustat with:			
Strong or Moderate CYP2D6 Inhibitors plus Strong or Moderate CYP3A Inhibitors	Contraindicated	Contraindicated	Contraindicated
Strong CYP2D6 Inhibitors (e.g., paroxetine)	84 mg once daily	84 mg once daily	Contraindicated
Moderate CYP2D6 Inhibitors (e.g., terbinafine)	84 mg once daily	84 mg once daily	Contraindicated
Strong CYP3A Inhibitors (e.g., ketoconazole)	84 mg once daily	Contraindicated	Contraindicated
Moderate CYP3A Inhibitors (e.g., fluconazole)	84 mg once daily	Not recommended	Not recommended
Weak CYP3A Inhibitors (e.g., ranitidine)	84 mg twice daily	84 mg twice daily	Not recommended
Strong CYP3A Inducers (e.g., rifampin, carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, St. John's Wort, grapefruit)	Not recommended	Not recommended	Not recommended

5. Vajadus

5.1 Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Praegu on Eestis 4 ensüümasendusravil olevat 1. tüüpi Gaucher'tõvega patsienti. CYP2D6 genotüüpi sobivuse korral neist vähemalt kahele (ensüümasendusraviga „non-compliance“ patsientidele) oleks suukaudne ravi eelistatum. Võimalik, et mugavuse pärast eelistaks suukaudset ravi ka kolmas patsient, kes on hiljuti sündinud lapse ema. Kuid lõplikku järeldust ravi muutmise kohta saab teha vaid peale nende CYP2D6 genotüüpi määratlemist. Kuna tegemist on harvikaigusega, siis patsientide arvu prognoosi järgnevaks neljaks aastaks koostada ei saa. Eelnevat kogemust lüüdosomaalsete salvestushaiguste diagnoosimisel arvesse võttes võib arvata, et uusi patsiente lisandub 1 viie kuni kümne aasta järel. Kuid igal juhul ravitud patsientide arv eliglustaadi lisamisest teenustenimekirja ei sõltu.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal 2016	Patsientide arv aastal 2017	Patsientide arv aastal 2018	Patsientide arv aastal 2019
1	2	3	4	5
ERT	4	2	2	1
eliglustaat		2 (sobivuse korral)	2	3(sobivuse korral)

5.2 Teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

2014.a kulus nelja patsiendi ensüümasendusraviks kokku 256400 ühikut imiglitseraasi või veloglitseraasi. 2015.a kolme kvartaliga kasutati vaid 141200 ühikut ERT. Kuna mõlemal aastal oli tegemist ravisoostumuse probleemidega 50%-l patsientidest, võib järeldada, et antud numbrid

ei kajasta õiget ensüümasendusravi vajadust.

Ensüümasendusravi täpset vajadust on keeruline prognoosida, kuna annus määratakse igale patsiendile individuaalselt, hinnates põhjalikult haiguse kõiki kliinilisi ilminguid. Annuste suurust ja annustamise sagedust kohandatakse, et säilitada saavutatud optimaalseid näitajaid või parandada neid kliinilisi parameetreid, mis ei ole veel normaliseerunud.

Kliinilistes uuringutes on kasutatud annuseid vahemikus 15 kuni 60 ühikut/kg igal teisel nädalal. Annused 60 Ü/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel näitasid 6-kuulise ravi jooksul hematoloogiliste ja vistseraalsete näitajate paranemist ning ravi jätkamine kas peatas luuhaiguse progresseerumise või mõjutas soodsalt selle kulgu. Väikeste annuste manustamine, kuni 15 Ü/kg kehakaalu kohta iga 2 nädala järel, näitas hematoloogiliste näitajate paranemist ja organomegaalia vähenemist, kuid mitte luuparameetrite paranemist.

Keskmiseks annuseks võib pidada ~ 40 ühikut /kg/iga 2 nädala järel. Üle 60% stabiilses seisundis patsientidest vajab eliglustaadiga võrdlevas uuringus >35ühiku ERT/kg/2w⁴. Ka International Collaborative Gaucher Group (ICGG) Gaucher Registry⁷ andmed (342 ERT saanud patsienti, jälgitud 8 a.) kinnitavad, et paremaid tulemusi luuhaiguse progreeserumise peatamise ning selle kulu soodsalt mõjutamise osas on saadud just suuremaid annuseid (60 Ü/kg/2w) kasutanud patsientidel.

Seega ühe 70 kg kehakaaluga patsiendi vajadus oleks 72800 ühikut ERT aastas.

Eliglustaati manustatakse üks kapsel (84 mg) kaks korda päevas. Ühe patsiendi aastane vajadus oleks sellega 84mg x2 x365 = 61320 mg eliglustaati.

Järgmisel aastal planeerime ERT kasutamist 2014.a tasemel. Kui 2017.aastast ERT ravile jäävad vaid hea ravisoostumusega patsiendid, arvestame ühe patsiendi vajaduseks 72800 ühikut aastas, kahele patsiendile 145600Ü.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal 2016	Teenuse maht aastal 2017	Teenuse maht aastal 2018	Teenuse maht aastal 2019
1	2	3	4	5
ERT ühik	256400	145600	145600	72800
Eliglustaat mg		122640	122640	183960

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1 Teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Eliglustaat on suukaudne, ambulatoorselt kasutatav ravim

6.2 patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Ei ole vajalik

6.3 teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Ei ole asjakohane

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1 teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm);

Teenust osutatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus või keskhaiglas juhul, kui diagnoos on kinnitatud piirkondlikus haiglas

7.2 infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; <i>Ei ole vajalik</i>
7.3 personali (täiendava) väljaõppe vajadus; <i>Ei ole vajalik</i>
7.4 minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; <i>Ei ole kohandatav</i>
7.5 teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele. <i>Puudub</i>

8. Kulutõhusus

8.1 teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused:

Kuluefektiivsuse analüüsi jaoks sobivat elukvaliteedi uuringut pole tehtud.

Tootja andmetel kinnitasid 95% patsientidest enne uuringusse skriinimist, (Eliglustat Study GZGD02607 (ENCORE) Clinical Study Report) et eelistavad suukaudset ravi.

12 kuu pärast kinnitasid kõik eliglustaadile üle viidud patsiendid, et eelistavad tabletravi Eelistamise põhjustena mainiti: mugavust, tableti vormi, võimalust ravida kodus, paremat enesetunnet peale ravimi manustamist.

Eliglustaadi võrdlusravimiks on ERT.

Eliglustaat

Tootja konfidentsiaalne pakkumine:

eliglustaat 84mg N56 pakendi hind haiglale koos KM-ga ■■■ EUR

Seega ühe patsiendi maksimaalne aastane vajadus (100% ravisoostumuse korral) 13 pakki (=61320mg), kulu haigekassale ■■■ EUR aastas.

ERT

Ensiüümasenduravi on Haigekassa poolt kompenseeritud teenuste nimekirjas piirhinnaga 3,98EUR/Ü . Kulu sõltub patsiendi kehakaalust ,haiguse progressioonist ning ravisoostumusest.

Kui keskmiseks annuseks arvestada 40Ü/kg/2w, siis ühe 70kg-se patsiendi aastane vajadus oleks: 40Ü x 70 x26 (infusiooni iga 2nädala järel) =72800 Ü, 289744 EUR aastas.

Lisakulu eliglustaat vs ERT ühe patsiendi kohta aastas oleks seega: ■■■ EUR - 289744EUR = ■■■ EUR

Lisakulu seoses 4 patsiendiga – ■■■ EUR aastas

*Seoses üleminekuga infusiooniravilt suukaudsele ravile eeldame patsientide **elukvaliteedi olulist paranemist.***

Eeldame ka ravisoostumuse parandamist, millega paranevad ka ravitulemused.

Hetkel on Eestis kaks patsienti, kelle ravisoostumus jätab soovida ning seetõttu on neil täheldatud ka luuhaiguse progressiooni.

Võttes kasutusele eliglustaati väldime infusioonravi korraldamisega kaasnevat kulu järgmisele teenusele:

Teenus	Kood	Hind	Kordi	Aastane kulu
Päevastatsioonar 4pt.	3075	46,78	4 pt x 26	4865,12 EUR

Lisakulu (4 pt) – sääst (4pt) = ■■■EUR – 4865EUR = ■■■ EUR

8.2 teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

Ei ole asjakohane

8.3 ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;

Ei ole asjakohane

8.4 Patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega

Patsientide kulutused sõiduks raviasutusse vähenevad

9. Omaosalus

9.1 hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Ei ole asjakohane

10. Esitamise kuupäev

31.12.15

11. Esitaja nimi ja allkiri

Ain Kaare, allkirjastatud digitaalselt

12. Kasutatud kirjandus

1. Lukina, E., Watman, N., et al. (2010b). « Improvement in hematological, visceral, and skeletal manifestations of Gaucher disease type 1 with oral eliglustat tartrate (Genz-112638) treatment: 2-year results of a phase 2 study. » *Blood* 116(20): 4095-4098.
2. Lukina, E., Watman, N., et al. (2014). « Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. » *Blood Cells, Molecules, and Diseases* 53 (2014) 274–276
3. Mistry PK et al. « Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA*. 2015 Feb 17;313(7):695-706. doi: 10.1001/jama.2015.459.
4. Cox TM et al. « Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-

inferiority trial ». *Lancet* 2015; 385: 2355–62

5. Mistry PK et al. « A reappraisal of Gaucher disease - Diagnosis and disease management algorithms » *American Journal of Hematology* 2010 Wiley-Liss, Inc
<http://wileyonlinelibrary.com/cgi-bin/jhome/35105>
6. Balwani M. et al « Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of adults with Gaucher disease type 1 in the United States » *Molecular Genetics and Metabolism* (2015)
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ymgme.2015.09.002>.
7. Wenstrup RJ et al. Effect of enzyme replacement therapy with imiglucerase on BMD in type 1 Gaucher disease. *J. Bone Miner. Res* 2007 jan, 22(1) :119-26.