

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Eliglustato

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5642145	Cerdelga	Blister - 56 unidades / Cápsula / 84 mg	Genzyme Europe, B.V.

Data de deferimento: 28/12/2018

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: 11.4.3 Outros produtos

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Cerdelga é indicado para o tratamento de longo prazo de doentes adultos com doença de Gaucher de tipo 1 (DG1), que são metabolizadores fracos (MF), metabolizadores intermédios (MI) ou metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6.

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação – todas as indicações aprovadas.

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – Cerdelga é indicado para o tratamento de longo prazo de doentes adultos com doença de Gaucher de tipo 1 (DG1), que são metabolizadores fracos (MF), metabolizadores intermédios (MI) ou metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6, com exceção dos seguintes grupos de doentes:

- Doentes com doença cardíaca, renal, ou hepática significativa;
- Doentes a realizar terapêutica e com contra-indicação ou incapacidade de realizar terapêutica de substituição enzimática (TSE).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

Nota: Os preços foram comunicados aos Hospitais do Serviço Nacional de Saúde.

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

O Cerdelga (eliglustato) foi indicativo de equivalência terapêutica, face à alternativa comparadora terapêutica de substituição enzimática (TSE), para o tratamento de longo prazo de doentes adultos com doença de Gaucher de tipo 1 (DG1), estáveis sob TSE, que são metabolizadores fracos, metabolizadores intermédios ou metabolizadores extensivos para a enzima CYP2D6. Não existe demonstração de benefício adicional do eligustato na população com doença de Gaucher de tipo 1 a realizar terapêutica mas com contra-indicação ou incapacidade de realizar terapêutica de substituição enzimática (TSE), e na população com doença cardíaca, renal, ou hepática significativa, pelo que recomenda que o eligustato não seja financiado nestas sub-populações.

Na avaliação económica, foi demonstrado que o medicamento Cerdelga apresenta um custo de tratamento anual inferior ao custo de tratamento com a alternativa comparadora.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas	<p>O eliglustato é um inibidor potente e específico da glicosilceramida sintetase e atua como uma terapêutica de redução de substrato (TRS) para a DG1. A TRS tem como objetivo reduzir a taxa de síntese do principal substrato, a glicosilceramida (G L-1), de modo a corresponder à respetiva taxa de catabolismo, que se encontra comprometida nos doentes com DG1, evitando assim a acumulação de glicosilceramida e aliviando as manifestações clínicas.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Comparadores selecionados	<ul style="list-style-type: none">- Imiglucerase, solução para perfusão ev, dose de 15 a 60 UI/kg a cada 2 semanas (TSE).- Velaglucerase, solução para perfusão ev, dose de 15 a 60 UI/kg a cada 2 semanas (TSE).- Miglustato, cápsulas orais, 100 mg, administradas 3x/dia.
Valor terapêutico acrescentado	<p>Foi avaliada a eficácia e segurança comparativa do fármaco eliglustato na indicação aprovada, ou seja, “para o tratamento de longo prazo de doentes adultos com doença de Gaucher de tipo 1, que são metabolizadores fracos, metabolizadores intermédios ou metabolizadores extensivos para a enzima CYP2D6”.</p> <p>Na matriz de avaliação, foram definidos 6 sub-populações distintas: 1. doentes adultos com doença de Gaucher de tipo 1 (DG1), que são metabolizadores fracos (MF), metabolizadores intermédios (MI) ou metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6 em doentes naïve para terapêutica de substituição enzimática (TSE); 2. doentes adultos com doença de Gaucher de tipo 1 (DG1), que são metabolizadores fracos (MF), metabolizadores intermédios (MI) ou metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6 em doentes a realizar terapêutica (TSE); 3. doentes adultos com doença de Gaucher de tipo 1 (DG1), que são metabolizadores fracos (MF), metabolizadores intermédios (MI) ou metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6 em doentes a realizar terapêutica mas com contra-indicação ou incapacidade de realizar TSE; 4. doentes adultos com doença de Gaucher de tipo 1 (DG1), que são metabolizadores fracos (MF), metabolizadores intermédios (MI) ou metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6, sub-população com patologia cardíaca; 5. doentes adultos com</p>

doença de Gaucher de tipo 1 (DG1), que são metabolizadores fracos (MF), metabolizadores intermédios (MI) ou metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6, sub-população com insuficiência renal; 6. doentes adultos com doença de Gaucher de tipo 1 (DG1), que são metabolizadores fracos (MF), metabolizadores intermédios (MI) ou metabolizadores extensivos (ME) para a enzima CYP2D6, sub-população com insuficiência hepática. O comparador selecionado foi o miglustato para a sub-população 3, e terapêutica de substituição enzimática para DG1 (imiglucerase ou velaglucerase) para todas as outras sub-populações.

A evidência submetida relevante para a presente avaliação foi o estudo ENCORE1, que foi um estudo randomizado, aberto, que incluiu 160 doentes adultos, com doença de Gaucher não neuropática, que tinham recebido terapêutica de substituição enzimática durante 3 ou mais anos, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receber eliglustato [n=106], ou imiglucerase [n=54] e avaliou um outcome composto da percentagem de doentes em que as variáveis hematológicas e os volumes dos órgãos permaneceram estáveis ao fim de 12 meses. O estudo teve um desenho de não inferioridade, tendo a margem de não inferioridade sido definida em 25%.

Os critérios de exclusão incluíram uso de miglustato nos últimos 6 meses, complicações neurológicas, incluindo neuropatia periférica, envolvimento pulmonar, doença coronária clinicamente significativa, presença de arritmias ou de defeitos de condução, enzimas hepáticos ou bilirrubinas superiores a duas vezes o limite superior do normal, e necessidade de transfusões.

Não existe demonstração de benefício adicional do eligustato na população com doença de Gaucher de tipo 1 a realizar terapêutica mas com contra-indicação ou incapacidade de realizar TSE (sub-população 3), e na população com doença cardíaca, renal, ou hepática significativa (sub-populações 4, 5 e 6).

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Termos de comparação	O medicamento Cerdelga foi comparado com a alternativa terapêutica estabelecida conforme a avaliação farmacoterapêutica.
Tipo de análise	Análise comparativa de preços
Vantagem económica	Procedeu-se a uma análise comparativa de preços entre o medicamento em avaliação e a alternativa de tratamento considerada.

Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com o medicamento Cerdelga é inferior ao custo da terapêutica alternativa.

4. CONDIÇÕES CONTRATUAIS

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das características do medicamento
2. 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(9985):2355-2362
3. Lukina E et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease tipe 1. *Blood* 2010; 116(6):893-899
4. Pramod K et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 313(7): 695-706