

Meditsiinilise tõendus põhise hinnang

Teenuse nimetus	Gaucher' tõve 1. tüübi ensüümasendusravi 1 TÜ või miglustaatravi 4,78 mg või eliglustaatravi 0,81 mg
Taotluse number	1158

1. Meditsiiniline näidustus teenuse osutamiseks;

Taotlus käsitleb eliglustaadi ravinäidustust 1. tüübi Gaucher' tõve pikaajaliseks raviks täiskasvanutel madala, keskmise või kõrge ensüümi CYP2D6 aktiivsusega patsientidel. Taotlus põhineb Euroopa Raviameti heakskiidul eliglustaadi müügiloa andmisel (1) vastavalt taotluses toodud näidustusele.

Gaucher' tõbi on harvaesinev pärilik haigus, mille põhjuseks on lüsoosomaalse ensüümi, happelise beeta-glükosidaasi puudulikkus ja mis viib glükosüülseramiidi (GL-1) kuhjumisele makrofaagide lüsoosüümidesse (2). Neid rakke nimetatakse Gaucher' rakkudeks. Gaucher' tõbi on multi-süsteemne ja heterogeenne haigus, mis põhjustab kroonilist ja progresseeruvat organkahjustust. Lõppkokkuvõttes tekib patsientidel oluline puue, mis viib enneaegse surmani. Kõige sagedasemad haiguse ilmingud on organomegalia, hematoloogilised muutused ja luuhaigus. Patsientidel areneb välja maksa ja põrna suurenemine (hepatosplenomegalia), tombotsüütide arvu vähenemine, aneemia ja luustiku muutused. Luustiku kahjustus võib viia invaliidistumiseni. Patsiendid võivad kannatada luuvalude, pseudoosteomüeliidi ja osteonekroosi tõttu. Luustiku kahjustuse hulka kuuluvad veel osteopeenia ja osteoporoos, patoloogilised luumurrud ja kasvupeetus.

Gaucher' tõve ravi eesmärgiks on GL-1 sünteesi ja lõhustumise tasakaalu saavutamine. Eestis on seni võimalik osutada patsientidele ensüümasendusravi, mida viiakse läbi veenisistest infusioonidena haiglates iga kahe nädala järel. GL-1 sünteesi pärssimine ehk substraadi reduktsiooni teraapia (SRT) on alternatiivne raviviis, mis võimaldab läbi viia suukaudset ravi kodus. SRT ravi eesmärgiks on vähendada GL-1 sünteesi ja vältida glükosüülseramiidi kuhjumist. Eliglustaat on suukaudne GL-1 süntaasi inhibiitor, takistades glükosüülseramiidi sünteesi ja vältides sellega GL-1 kuhjumist ning Gaucher' haiguse patoloogia väljakujunemist või võimaldades juba väljakujunenud sümptomite leevendumist.

2. Tõendus põhise

2.1. kliiniliste uuringute järgi

Eliglustaati on uuritud 13-s I faasi uuringus (1), ühes II faasi uuringus (3) ja kahes III faasi uuringus – ENGAGE (4) ja ENCORE (5). Euroopa Raviamet on hinnanud kliinilist efektiivsust ja kõrvaltoimeid kolmes uuringus, mille andmed pärinevad uuringute esmase jälgimisperioodi lõppedes. Need uuringud on II faasi uuring (3) ja kaks III faasi uuringut ENGAGE (4) ning ENCORE (5). Kõik need kolm uuringut on ka taotluse aluseks ja need uuringud on taotluses detailselt analüüsitud. Esitatud andmed on õiged, asjakohased ja toetavad eliglustaatravi näidustust. Tõendus põhise kvaliteet on "B" – põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul.

2.2. ravijuhiste järgi;

Juhised Gaucher' tõve diagnoosimiseks, raviks ja patsientide jälgimiseks pärinevad ekspertide publitseeritud soovistest (6). Juhised eliglustaatravi läbiviimiseks

pärinevad Ameerika Ühendriikide ekspertidelt (7). Taotluses on mõlemad ekspertide publikatsioonid välja toodud ja hästi kajastatud.

2.3. oodatavad ravitulemused, sealhulgas ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos; võrdlus hinnangu punktis 2.1. esitatud alternatiividega;

1. II faasi (3) uuring oli avatud ühe rühmaga kliiniline uuring, kus osales 26 varem ravimata Gaucher' tõvega täiskasvanud patsienti. Eliglustaadi algdoosiks oli 50 mg 2 korda päevas ja kui eliglustaadi kontsentratsioon seerumis 10. ravipäeval oli <5 ng/ml, siis tõsteti doosi 100 mg-le 2 korda päevas alates 20. ravipäevast. Esmane tulemusnäitaja oli liitulemusnäitaja, mis sisaldas põrna mahu, hemoglobiini taseme ja trombotsüütide arvu muutust. Teisese tulemusnäitajana hinnati luu mineralisatsiooni muutust. Esmane jälgimisperiood kestis 52 nädalat. Seitseteist patsienti (85%) saavutasid ravieesmärgi vähemalt kolmes neljast parameetrist. Keskmise trombotsüütide arvu tõus oli $50 \times 10^9/l$, hemoglobiini tõus 21 g/l. Põrna suurus vähenes keskmiselt 52% ja maks 24%. Luumineralisatsioon tõusis 7,8% ($p=0.01$) ja T-skoor 0.6 ($p=0.12$), mis on oluline kliiniline kasu osteoporoosi ja osteopeeniaga patsientidel. 19 patsiendi kohta on avaldatud 4 aastat kestnud ravi tulemused (8). Keskmiselt tõusis hemoglobiini väärtus 23 g/l, trombotsüütide arv $68 \times 10^9/l$. Põrna maht vähenes 63% ja maksa suurus 28%. T-skoor paranes 0.8. Kõik muutused olid statistiliselt tõesed ja kliiniliselt olulised.
2. III faasi uuring ENGAGE (4) oli topeltpime, platseebo-kontrollitud kliiniline uuring, kus 40 patsienti splenomegalia ja trombotsütopeenia ja/või aneemiaga randomiseeriti 1:1 ravi ja platseebogruppi. Uuringus skriiniti 72 patsienti, kellest 40 patsienti täitsid uuringukriteeriumid. Eliglustaadi algdoosiks oli 50 mg 2 korda päevas ja kui eliglustaadi kontsentratsioon seerumis 2. ravinädalal oli <5 ng/ml, siis oli võimalik doosi tõsta 100 mg-le 2 korda päevas alates 4. ravinädalast. Esmane jälgimisperiood kestis 39 nädalat. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli põrna mahu muutus ja teisesteks tulemusnäitajateks olid hemoglobiini taseme absoluutne muutus, maksa mahu muutus ja trombotsüütide arv. Eliglustaatravi grupis põrna maht vähenes keskmiselt 27,77% ja platseebogrupis tõusis 2,26%. Teiseste tulemusnäitajate osas eliglustaatravi grupis võrreldes platseebo grupiga suurenes hemoglobiini tase 12,2 g/l, maksa maht vähenes 6,64% ja trombotsüütide arv tõusis 41,6%. Kõik muutused olid statistiliselt tõesed, kuid autorite hinnangul vajab kliinilise kasu hinnang pikemat jälgimisperioodi ja otsest võrdlusuuringut ensüümasendusraviga.
3. III faasi uuring ENCORE (5) oli randomiseeritud, avatud, aktiivse kontrolliga samaväärsusuuring. Uuringus randomiseeriti 160 1. tüüpi Gaucher' tõvega varem imiglütseraadiga stabiliseeritud täiskasvanut patsienti suhtega 2:1 suukaudse eliglustaatravi ja veenisise imiglütseraatravi gruppi. Eliglustaatravi gruppi randomiseeriti 106 patsienti, imiglütseraadiga jätkas ravi 54 patsienti. Eliglustaadi algdoosiks oli 50 mg 2 korda päevas ja kui eliglustaadi kontsentratsioon seerumis 2. ravinädalal oli <5 ng/ml, siis oli võimalik doosi tõsta 100 mg-le 2 korda päevas. Kui 6 ravinädalal oli eliglustaadi kontsentratsioon endiselt <5 ng/ml, siis võis eliglustaadi doosi tõsta 150 mg-le kaks korda päevas alates 8. ravinädalast. Esmane jälgimisperiood kestis 52 nädalat. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide hulk, kellel hematoloogiliste ja vistseraalorganite mahtude näitajad jäid stabiilseks. Teisesteks tulemusnäitajateks olid hemoglobiini tase, põrna ja maksa maht, trombotsüütide arv ning muutused luu mineraaltiheduses. Stabiilsuse piirmäär oli defineeritud mitte rohkem, kui 25%-line muutus eliglustaatravi grupis võrreldes imiglütseraativiga, mida hinnati 12 kuulise ravikuuri lõppedes. Uuringu tulemusena muutusid patsientide uuritud näitajad kokku -17,6% arvestades alumist 95% usalduspiiri ja seega oli uuringu tulemus

positiivne – imiglütseraadiga eelnevalt ravitud patsiendid jäid eliglustaatraviga stabiilseteks. Siiski oli 12. ravikuuks eliglustaatravi grupis stabiilse põrna mahuga patsientide osakaal 95,8%, stabiilse hemoglobiini patsientide osakaal 94,9%, stabiilse maksa mahuga patsientide osakaal 96% ja stabiilse trombotsüütide arvuga patsientide osakaal 92,9%. Patsientidel, kes jätkasid ravi imiglütseraadiga olid vastavad näitajad 100%, välja arvatud maksa mahu muutus, kus stabiilseks jäi 93,6% patsientidest. Liitnäitajate järgi jäi 12. kuu järel eliglustaatravile üleviidud patsientidest 85%-i stabiilseks. Samas on teada, et kui stabiilsus kaob, siis on see võimalik imiglütseraatravi taasalustades uuesti saavutada (1).

2.4. ravi võimalikud kõrvaltoimed;

Euroopa Ravimiamet on hinnanud eliglustaadi ohutust kokku 393-l patsiendil: 26 patsiendil II faasi uuringus, 157 patsiendil ENCORE uuringus ja 170 patsiendil EDGE uuringus (1). Keskmine eliglustaatravi kestus oli 1,4 aastat ja koguaeg 535,0 patsient-aastat. Kaks patsienti said ainult ühe 50 mg doosi ja maksimaalne ravieag on olnud 6,5 aastat. Kõrvaltoimeid oli kokku 85%-l patsientidest; 334/393 patsiendist. Enamusel patsientidest (312/334; 79%) ei olnud kõrvaltoimed põhjustatud eliglustaadist. Enamus kõrvaltoimed olid kas kerge (78%) või keskmise (44%) raskusega. Raskeid kõrvaltoimeid esines 45 (11%) patsiendil.

Kõige sagedasemad eliglustaadi kõrvaltoimed, mis esinesid $\geq 10\%$ -l patsientidest olid järgnevad: peavalu (17%), liigesvalu (14%), nasofarüingiit (13%), ülemiste hingamisteede infektsioon (11%), kõhulahtisus (10%) ja peapööritus (10%). Kõrvaltoimete esinemissagedus on sarnane nii esmast ravi saavatel patsientidel kui enne imiglütseraatravi saanud patsientidel. Kõrvaltoimete tõttu katkestas jäädavalt eliglustaatravi 12/393-st (3%) patsiendist. Kokkuvõttes on eliglustaadi ohutusprofiil vastuvõetav ja kontrollitav.

2.5. teenuse kohaldamise tingimuste vajalikkus;

Teenusele ei ole vaja lisada kohaldamise tingimusi.

3. Eestis kasutatavad alternatiivsed raviviisid;

Eestis on hektel neli 1. tüüpi Gaucher' tõvega patsienti, kes saavad ensüümasendusravi. Miglustaat on kasutusel 2013. aastast teise valiku ravimina patsientidel, kellele ensüümasendusravi ei sobi. Kolm patsienti saavad ravi imiglütseraasiga ja üks patsient velaglütseraasiga. Taotluses kirjeldatud Eestis kasutatavad raviviisid on tõesed ja asjakohased.

4. Tõendus põhisis Euroopas aktsepteeritud ravijuhendite alusel;

Eliglustaat on saanud Euroopas müügiloa 2015. aastal ja seetõttu ei ole eliglustaati euroopa ravijuhistes veel kajastatud. Siiski eliglustaadi ravi näidustuse tõendus põhisis Euroopas põhineb kolmel uuringul – ühel II faasi (3) ja kahel III faasi uuringul (4,5), mis on harvikaiguse puhul heal tasemel tõendus põhiseks. Läbiviidud kliinilised uuringud on asjakohased ja nende tulemusi võib pidada tõesteks.

5. Kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Eestis eliglustaatravi kogemus puudub. Eliglustaatiga ravi alustamise, annustamise ja monitoorimise kohta on informatiivseim Ameerika Ühendriikide ekspertide soovitude publitseeritud ülevaade (7). See ülevaade on taotluses asjakohaselt välja toodud.

6. Teenuse tegevuse kirjeldus;

Enne ravi alustamist on vaja määrata CYP2D6 genotüüp, et kindlaks teha CYP2D6 aktiivsus. Euroopa Raviameti poolt on eliglustaat näidustatud ainult 1. tüübi Gaucher' tõve pikaajaliseks raviks täiskasvanutel, kellel on ensüümi CYP2D6 aktiivsus kas madal, keskmine või kõrge. Ülikõrge CYP2D6 aktiivsusega patsientide doseerimise kohta puuduvad hetkel vajalikud andmed ja seeõttu ei ole ülikõrge CYP2D6 aktiivsusega patsientidel eliglustaatravi näidustust.

Soovituslik eliglustaadi algdoos on 84 mg x2 kõrge ja keskmise CYP2D6 aktiivsusega patsientidel ning 84 mg x1 madala CYP2D6 aktiivsusega patsientidel. Kuigi kliinilistes uuringutes kasutati erinevat doseerimise skeemi, nõustus Euroopa Raviamet farmakoloogilisel modelleerimisel põhineva soovitusliku algdoosiga.

Patsiendid peavad vältima greipfruuti ja/või greipfruudi mahla.

Eliglustaat on vastunäidustatud CYP2D6 keskmise või kõrge aktiivsusega patsientidel, kes tarvitavad keskmist või tugevat CYP2D6 inhibiitorit samaaegselt koos keskmise või tugeva CYP3A inhibiitoriga. Eliglustaat on samuti vastunäidustatud patsientidel, kes on CYP2D6 madala aktiivsusega ja tarvitavad tugevat CYP3A inhibiitorit. Nendel juhtudel ravimite koostarvitamine tõstab eliglustaadi plasmakontsentratsiooni oluliselt kõrgemaks. Eliglustaadi kõrgem plasmakontsentratsioon omakorda võib kergelt pikendada PR, QRS ja QTc intervale.

Eliglustaadi kasutamine koos tugeva CYP3A indutseerijaga langetab oluliselt eliglustaadi plasmakontsentratsiooni, mis viib ravitoime vähenemisele ja seeõttu sellised ravimite koosmanustamised ei ole soovitatavad.

Igale patsiendile peab olema kätte antud Eesti Raviameti poolt heaks kiidetud patsiendi ravimikaart - ohukaart, mis sisaldab kogu vajalikku informatsiooni ravimi ja ravimi koostoimete kohta.

7. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang ja prognoos;

Taotluses on välja toodud, et CYP2D6 genotüübi sobivuse korral on neljast ensüümasendusravi saavast patsiendist vähemalt kahele patsiendile suukaudne ravi eelistatum, kuna nendel patsientidel on probleeme tulla haiglasse iga kahe nädala järel saama infusioonravi. Töötavale või õppivale patsiendile on tõesti haigla sage külastamine ja veenisine infusioon väga koormav. Ühel patsiendil on raviskeemi kohaldatud üks kord kuus infusioonile, mis toob ilmekalt välja vajaduse suukaudse ravi järele. Harvemad infusioonid on viinud luuhaiguse progressiooni ilmingutele. Ka väikese lapse emal on arvestades nii patsiendi kui lapse elukvaliteeti tõenäoliselt eelistatum suukaudne ravi, mis võimaldab patsiendil olla kodus oma pere juures. Kokku on prognoositud Eestis 3 patsienti, kellel on näidustatud suukaudne ravi eliglustaadiga. Uute patsientide arvu on raske prognoosida ja võib nõustuda, et uusi patsiente võib lisanduda üks 5-10 aasta järel. Tatoluses välja toodud patsientide arvu hinnang ja prognoos on adekvaatsed ning tõesed.

8. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Ravi tulemust mõjutab patsiendi isikupära. Patsient peab olema nõus võtma iga päev eliglustaati suu kaudu ja ei tohi teha iseseisvaid ravipause. Patsient peab aru saama ravimi doseerimisest ja mäletama, kas võttis ravimit või ei. Kui patsiendi isikupära ei võimalda ravimit võtta regulaarselt iga päev mitme aasta vältel, siis ravi ei ole tulemuslik. Ravi regulaarsust aitab jälgida ravipäevik. Ravipäevik peab kajastama ka kaasnevaid ravimeid, eriti mis mõjutavad CYP2D6 või CYP3A4 aktiivsust. Lisaks ravi soostumusele ja kaasnevatele ravimitele mõjutab ravi määramist patsiendi CYP2D6 genotüüp. Kui CYP2D6

aktiivsus on ülitugev või määratlemata, siis nendel patsientidel reguleerivalt ravi eliglustaadiga ei ole näidustatud.

9. Teenuse pakkuja valmisoleku, sealhulgas vajalikud meditsiiniseadmed ja personali kvalifikatsioon ning pädevus, võimalik mõju ravi tulemustele;

9.1. teenuse osutaja;

Taotluses on välja toodud, et teenuse osutajateks on hematoloogid või sisehaiguste arstid. Diagnoos peab olema kinnitatud piirkondlikus haiglas. Sellega võib nõustuda.

9.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Nii regionaalsete kui keskhaiglate tasemel on olemas kõik vajalik infrastruktuur teenuse osutamiseks. Täiendavate osakondade/teenistuste loomine ei ole vajalik.

9.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Personali on vajalik koolitada eliglustaadi toime, patsientide ravi efektiivsuse jälgimise, kaasnevate ravimite ja kõrvaltoimete osas. Seminari vormis personali täiendõpe on piisav. Lisaks on vajalikud trükitud infomaterjalid meditsiinipersonalile ja patsientidele. Eesti Ravimiameti poolt heakskiidetud patsiendi ravimikaart on kohustuslik.

9.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

Minimaalne patsientide arv ei ole asjakohane, arvestades, et Eestis on prognoositud aastaks 2019 ainult 3 patsienti, kes võivad vastata eliglustaatravi näidustuste kriteeriumitele. Kvaliteetse teenuse osutamiseks on esmatähtis asjakohane koolitus. Siiski, kui Eestis otsustatakse luua harvikaiguste ühtne keskus, siis võiksid patsiendid ravi saada selles keskus.

9.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

Teenuse osutaja valmisolek on väga olulise mõjuga ravitulemustele. Siin on määrava tähtsusega visiidi kvaliteet, mille käigus selgitatakse välja ravi käigus tekkinud kõrvaltoimed, kaasnevad ravimid ja hinnatakse objektiivselt ravivastust.

10. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sealhulgas uue teenuse asendav või täiendav mõju kehtivale loetelule;

Kehtivas loetelus on Gaucher' tõve 1. tüübi ravi tagatud ensüümasendusravi või miglustaatraviga; loetelu kood on 332R. Uus teenus on täiendav alternatiivne suukaudne tõenduspõhine ravi, mis võimaldab laiendada optimaalsemat ravivalikut konkreetsele patsiendile. Uue teenusega väheneb visiitide arv haiglatesse.

11. Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjelduse asjakohasus ja õigsus

Taotlus on hästi koostatud ja põhineb teaduspõhistel uuringutel, mis on olnud aluseks eliglustaadi müügiloa andmisel Euroopa Ravimiameti poolt. Vajalikud tegevused, eelkõige patsientide CYP2D6 genotüübi määramine enne eliglustaatravi otsuse langetamist on välja toodud. Arvestades, et Eestis puudub eliglustaatravi kogemus ja olulist kaasnevate ravimite koostoimet, on vajalik personali koolitus. Seminari vormis koolitus on piisav. Vastavalt nõuetele tuleb patsiendile väljastada Eesti Ravimiameti poolt heaks kiidetud ravimi kaart.

12. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Gaucher' tõve 1. tüübi ensüümasendusravi 1 TÜ või miglustaatravi 4,78 mg või eliglustaatravi 0,81 mg	Uue toimeaine lisamine teenusesse
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	Esindab raviarste

Teenuse tõenduspõhisus taotluses esitatud näidustustel võrreldes alternatiivi(de)ga	Tõenduspõhisus – B	Üks II faasi uuring ja kaks III faasi uuringut
Senine praktika Eestis	Eliglustaatravi praktiline kogemus seni Eestis puudub	Võimaldab kodust ravi
Vajadus	3 patsienti	Sõltub CYP2D6 genotüübist
Muud asjaolud	Personali koolituse vajadus ja patsiendi ravimi kaardi olemasolu	Ravimite koostoimed, stabiilse seisundi jälgimine
Kohaldamise tingimuste lisamine	Teenust osutab hematoloog või sisehaiguste arst	Regionaalhaiglad või keskhaiglad

13. Kasutatud kirjandus

1. European Medicines Agency. Cerdelga (eliglustat). Assessment report for an initial marketing authorisation.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003724/WC500182389.pdf
2. Baris HN, Cohen IJ, Mistry PK. Gaucher disease: the metabolic defect, pathophysiology, phenotypes and natural history. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2014 Sep;12 Suppl 1:72-81. Review.
3. Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, Phillips M, Pastores GM, Kamath RS, Rosenthal DI, Kaper M, Singh T, Puga AC, Peterschmitt MJ. 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.* 2010 Nov 18;116(20):4095-8. doi: 10.1182/blood-2010-06-293902. Epub 2010 Aug 16. Erratum in: *Blood.* 2011 May 19;117(20):5551.
4. Mistry PK, Lukina E, Ben Turkia H, Amato D, Baris H, Dasouki M, Ghosn M, Mehta A, Packman S, Pastores G, Petakov M, Assouline S, Balwani M, Danda S, Hadjiev E, Ortega A, Shankar S, Solano MH, Ross L, Angell J, Peterschmitt MJ. 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.
5. Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, Lukina E, Rosenbloom B, Ross L, Angell J, Puga AC. 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.
6. Mistry PK, Cappellini MD, Lukina E, Ozsan H, Mach Pascual S, Rosenbaum H, Helena Solano M, Spigelman Z, Villarrubia J, Watman NP, Massenkeil G. A reappraisal of Gaucher disease-diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011 Jan;86(1):110-5. doi: 10.1002/ajh.21888.
7. Balwani M, Burrow TA, Charrow J, Goker-Alpan O, Kaplan P, Kishnani PS, Mistry P, Ruskin J, Weinreb N. Recommendations for the use of eliglustat in the treatment of

- adults with Gaucher disease type 1 in the United States. *Mol Genet Metab.* 2016 Feb;117(2):95-103. doi: 10.1016/j.ymgme.2015.09.002. Epub 2015 Sep 7. Review.
8. Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, Rosenbaum H, Zimran A, Angell J, Ross L, Puga AC, Peterschmitt JM. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis.* 2014 Dec;53(4):274-6. doi: 10.1016/j.bcmd.2014.04.002. Epub 2014 May 15.