

MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

TARTARATO DE ELIGLUSTATE^a (CERDELGA®)

PARA O TRATAMENTO DA DOENÇA DE GAUCHER TIPO 1

APRESENTAÇÃO

O presente alerta destina-se a informar a sociedade (pacientes, operadores do direito, profissionais da saúde e formuladores de políticas, entre outros) quanto aos potenciais impactos de tecnologias novas e emergentes no cuidado aos pacientes, no sistema de saúde e na organização dos serviços.

Este documento foi elaborado com base nas melhores evidências científicas disponíveis, mas não se trata de um guia de prática clínica e não representa posicionamento favorável ou desfavorável do Ministério da Saúde quanto à utilização das tecnologias em saúde analisadas.

TECNOLOGIA ANALISADA

O medicamento tartarato de eliglustate (Cerdelda®) não possui registro de comercialização no Brasil, ou seja, sua eficácia e segurança ainda não foram avaliadas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Dessa forma, não está disponível para compra ou distribuição no País.

POPULAÇÃO ALVO

Adultos com doença de Gaucher tipo 1 que são metabolizadores fracos, intermediários ou extensivos, identificados por meio do teste o qual informa a rapidez com que o eliglustate é decomposto no organismo [1].

CARACTERÍSTICAS DA DOENÇA

A doença de Gaucher caracteriza-se por um defeito na enzima ácido β -glicosidase, o que causa um acúmulo de glicosilceramida (molécula de gordura) no organismo, geralmente em órgãos como o fígado, o baço, a medula óssea, os pulmões e em alguns casos no cérebro. Atualmente apresenta três formas clínicas reconhecidas: tipo 1, 2 e 3. A doença de Gaucher tipo 1 é a forma não-neurológica da doença e as manifestações clínicas mais comuns são: anemia, aumento do tamanho do fígado e do baço (hepatoesplenomegalia), diminuição do número de plaquetas no sangue (trombocitopenia), complicações ósseas e ausência da doença no sistema nervoso central [2-5].

Estima-se que a frequência da doença de Gaucher seja de 1 para cada 40.000 a 60.000 indivíduos na população em geral, sendo mais comum entre os judeus Ashkenazi (1 para cada 800) [6, 7]. Na União Européia, estima-se que 1 a 3 pessoas a cada 100.000 tenham a doença de Gaucher tipo 1 [1], já nos Estados Unidos, estima-se que 6 mil pessoas tenham a doença [8]. A doença de Gaucher tipo 1 afeta tanto crianças quanto adultos, com idade de início dos sinais e sintomas muito variável [9].

^a Em inglês: *Eliglustat tartrate*.



ALERTA N° 2 ABRIL/2016

No Brasil, os dados epidemiológicos que se têm são do registro de pacientes cadastrados para o tratamento da doença de Gaucher no SUS, que atualmente são de 715 pessoas [10].

EXISTEM PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS (PCDT)^b PUBLICADOS PARA ESSA DOENÇA?

Sim, há PCDT da Doença de Gaucher. A versão atual, publicada em novembro de 2014 está disponível em: <<http://conitec.gov.br/images/DoencaGaucher.pdf>>.

O Brasil oferece o tratamento para a doença de Gaucher desde 2002, por meio do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, do Ministério da Saúde [10].

Atualmente o PCDT recomenda para maiores de 18 anos, como 1^a linha de tratamento, o medicamento alfataliglicerase, e para menores de 18 anos, os medicamentos imiglucerase ou alfavelaglicerase, que são enzimas recombinantes para a Terapia de Reposição Enzimática (TRE). Como 2^a linha, recomenda-se o uso do miglustate, uma Terapia de Redução do Substrato (TRS), também conhecida como Inibidores da Síntese do Substrato (ISS). Todos estes medicamentos estão disponíveis no SUS [11].

DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

O eliglustate é uma Terapia de Redução do Substrato e age inibindo parcialmente a enzima ácido β -glicosidase evitando assim o acúmulo de glicosilceramida (molécula de gordura) no organismo [1, 12]. Segue a descrição da tecnologia no quadro 1.

QUADRO 1 - DESCRIÇÃO DA TECNOLOGIA

NOME COMERCIAL	PRINCÍPIO ATIVO/ FORMA FARMACÊUTICA / DOSAGEM	FORMA DE USO
Cerdelga TM (Fabricante: Genzyme Corporation)	Tartarato de eliglustate cápsulas de 84mg.	Eliglustate é administrado por via oral, duas vezes ao dia aos pacientes que decompõem o medicamento em velocidade normal* (metabolizadores intermediários ou extensivos). Para aqueles que o decompõem de forma lenta* (metabolizadores fracos), a dose recomendada é de uma cápsula por dia (1).

* Antes de iniciar o tratamento com o medicamento eliglustate, o paciente deve realizar um teste que informa a rapidez com que este é decomposto no organismo e dessa forma, determinar se são metabolizadores fracos, intermediários ou extensivos. Não se recomenda o uso em pacientes classificados como metabolizadores ultrarrápidos ou pacientes que não efetuaram o teste [1].

O medicamento não é recomendado para pacientes com doenças cardíacas, síndrome do QT longo e uso conjunto com antiarrítmicos classe IA e III; ou pacientes com doença do fígado e doença renal grave a moderada [1,13].

^b Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam garantir o melhor cuidado à saúde do paciente ou usuário do SUS. São os documentos oficiais do Ministério da Saúde que estabelecem como devem ser feitos o diagnóstico, o tratamento e o acompanhamento do paciente com determinada doença, incluindo informações sobre medicamentos, exames e demais terapias, baseados em informações confiáveis e de qualidade científica. Eles são utilizados por profissionais de saúde e gestores do sistema de saúde.

REGISTRO DO MEDICAMENTO NO MUNDO

O tartarato de eliglustate (Cerdelga®) não possui registro no Brasil para esta ou outra indicação [14]. Nos Estados Unidos, o medicamento foi registrado em 2014 para pacientes com doença de Gaucher tipo 1 [8].

A Comissão Europeia concedeu a autorização de comercialização do medicamento na Europa em janeiro de 2015 para o tratamento da doença de Gaucher tipo 1 [1].

PESQUISA CLÍNICA^c

Para coletar informações sobre eficácia e segurança do medicamento, bases de dados na internet foram consultadas sobre pesquisas com o medicamento (ensaios clínicos de fase 1^d, 2^e e 3^f) concluídas e em andamento.

ESTUDOS CONCLUÍDOS

Foram localizados três estudos de fase 1 concluídos que testaram o uso de eliglustate em voluntários saudáveis. Esses estudos analisaram a segurança e a tolerabilidade do eliglustate em dose única e em múltiplas doses, além do efeito dos alimentos sobre o medicamento [5, 17].

Um estudo de fase 2 e sua extensão foram localizados com resultados publicados. O primeiro estudo é multicêntrico, aberto, braço único e avaliou a eficácia, segurança e farmacocinética do eliglustate administrado duas vezes ao dia, numa dosagem de 50 ou 100mg, por 52 semanas, em 26 pacientes com doença de Gaucher tipo 1 não tratados anteriormente com miglustate ou imiglucerase durante os últimos 12 meses ou bifosforados durante os últimos 3 meses. Vinte pacientes permaneceram no estudo de extensão que completou dois anos de tratamento [17-21].

Um estudo de fase 3 (EDGE) está concluído, no entanto, não foram encontrados resultados publicados até a data de publicação do presente alerta. Este estudo é randomizado, multicêntrico, duplo-cego e envolveu a participação de 171 pacientes adultos com a doença. O estudo comparou o uso de eliglustate em diferentes dosagens e em uma ou duas vezes ao dia em adultos maiores de 18 anos [22].

Dois estudos de fase 3 (ENGAGE e ENCORE) estão concluídos e possuem resultados publicados. Estes estudos testaram a eficácia do uso do eliglustate em pacientes adultos com Doença de Gaucher tipo 1. No estudo ENGAGE, os pacientes não poderiam ter sido tratados previamente com outra TRS ou TRE num período de, respectivamente, 6 e 9 meses antes da randomização.

Já no estudo ENCORE, os pacientes deveriam ter sido tratados previamente com TRE por 3 anos ou mais (12, 17, 23). Seus resultados podem ser visualizados na tabela 2.

^c Qualquer investigação em seres humanos destinada a verificar os efeitos de um ou mais medicamentos no organismo, identificar seus efeitos indesejáveis, avaliando assim sua segurança e eficácia (15).

^d Estudos Fase 1 são estudos realizados em pequenos grupos de pessoas (20 a 100), em geral saudáveis. Estas pesquisas buscam estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético do novo princípio ativo e quando possível, um perfil farmacodinâmico (16).

^e Estudos Fase 2 são estudos controlados em pacientes com a doença em tratamento (de 100 a 200 pacientes). Objetivam demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo (16).

^f Estudos Fase 3 são estudos internacionais, de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de pacientes para demonstrar eficácia e segurança (população mínima aprox. 800) (16).

ESTUDOS EM ANDAMENTO

Um estudo de fase 3 em andamento foi encontrado – EXOSKEL – e está na fase de recrutamento de voluntários [22].

ANÁLISE DOS ESTUDOS DE FASE 3 CONCLUÍDOS

Para atingir o objetivo deste alerta, foram analisados os estudos de fase 3 concluídos (ENGAGE e ENCORE) com resultados publicados. Os dados desses estudos estão descritos no quadro 2.

Importa destacar que, nos estudos analisados, foram utilizadas como parâmetro de eficácia:

1. alterações na porcentagem das variáveis sanguíneas, como a concentração de hemoglobina e a contagem de plaquetas;
2. alterações no tamanho dos órgãos (fígado e baço).

Esses parâmetros foram utilizados considerando a relação entre tais manifestações clínicas e o acometimento de órgãos nessa doença.

Além disso, não foram observadas, em nenhum dos estudos, mortes decorrentes dos tratamentos utilizados. A maioria dos eventos adversos foram descritos como não graves, leves ou moderados, como dor nas articulações, dor de cabeça, resfriado comum, diarreia e sinusite. No entanto, cabe destacar que no estudo ENCORE dois pacientes que utilizavam eliglustate e um que utilizava imiglucerase descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos: palpitações e infarto do miocárdio (grupo eliglustate) e desordem psicótica (grupo imiglucerase) [12, 23].

QUADRO 2 - INFORMAÇÕES SOBRE EFICÁCIA E SEGURANÇA

Estudo Clínico	<p>ESTUDO CLÍNICO ENGAGE [12] CÓDIGO NCT00891202 Estudo Fase 3, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e multicêntrico.</p> <p>POPULAÇÃO Pacientes adultos com doença de Gaucher tipo 1 e com aumento no tamanho do baço e queda na contagem de plaquetas e/ou anemia (n=40) não tratados previamente com outra TRS dentro de 6 meses ou TRE dentro de 9 meses antes da randomização.</p> <p>TRATAMENTO Eliglustate (TRS) (50 ou 100mg 2x/dia) (n=20) x Placebo (n=20) por 9 meses.</p>	<p>ESTUDO CLÍNICO ENCORE [23] CÓDIGO NCT00943111 Estudo Fase 3, randomizado, multicêntrico, aberto* e de não-inferioridade.</p> <p>POPULAÇÃO Pacientes adultos com doença de Gaucher não-neuropática (n=160) tratados previamente com TRE por 3 anos ou mais.</p> <p>TRATAMENTO Eliglustate (TRS) cápsula oral (50, 100 ou 150mg 2x/dia dependendo da concentração de plasma do medicamento) (n=106) comparado à imiglucerase (TRE) (infusão) (n=54) por 12 meses.</p> <p><small>* A informação quanto à alocação do tratamento foi ocultada somente das pessoas que avaliaram o tamanho dos órgãos dos pacientes.</small></p>
	Autores/Referência	Mistry P.K. et al, 2015

Local de Realização do Estudo	18 centros clínicos em 12 países	39 centros clínicos em diversos países.
Período de Acompanhamento dos Pacientes	Novembro de 2009 a julho de 2012	Setembro de 2009 a novembro de 2011
Principais Resultados	<p>EFICÁCIA Desfecho primário: mudança percentual do volume do baço depois de 9 meses.</p> <p>- <u>Eliglustate</u>: diminuiu 27,77% em média (IC -32,57% a -22,97%)</p> <p>- <u>Placebo</u>: aumentou 2,26% em média (IC -2,54% a 7,06%)</p> <p>Diferença de tratamento entre os grupos de -30,03% (IC -36,82% a -23,24%, $p < 0,001$).</p> <p>DESFECHO SECUNDÁRIO</p> <p>• mudança no nível de hemoglobina <u>Eliglustate</u>: aumentou 0,69g/dL em média</p> <p><u>Placebo</u>: diminuiu 1,22g/dL em média Diferença média absoluta com o tratamento: 1,22g/dL (IC 0,57 a 1,88g/dL; $p < 0,001$).</p> <p>• mudança percentual no tamanho do fígado. <u>Eliglustate</u>: diminuiu 5,2% em média</p> <p><u>Placebo</u>: aumentou 1,4% em média Diferença média com o tratamento: -6,64% (IC -11,37% a -1,91%; $p = 0,007$).</p> <p>• mudança percentual na contagem de plaquetas. <u>Eliglustate</u>: aumentou 32,0% em média</p> <p><u>Placebo</u>: diminuiu 9,1% em média Diferença média com o tratamento: 41,06% (IC 23,95% a 58,17%; $p < 0,001$).</p>	<p>EFICÁCIA Desfecho primário: porcentagem de pacientes cujas variáveis hematológicas e volume dos órgãos permaneceram estáveis depois de 12 meses.</p> <p><u>Eliglustate</u>: 85% foram estáveis (n=84/99)</p> <p><u>Imiglicerase</u>: 94% foram estáveis (n=44/47) Diferença de tratamento entre os grupos de -8,8% (IC -17,6 a 4,2).</p> <p><u>Eliglustate</u> foi não inferior⁸ à imiglicerase por manter estável a concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas, bem como o tamanho do baço e fígado, de acordo com o limiar estabelecido de não inferioridade.</p>

⁸ Os estudos de não inferioridade são desenvolvidos com o objetivo de verificar se um tratamento ou procedimento não é menos eficaz que outro já estabelecido e considerado controle (24).

Potenciais Riscos descritos no estudo

SEGURANÇA

Não houve mortes ou eventos adversos graves, e nenhum paciente descontinuou o tratamento devido a evento adverso emergente ao tratamento.

Eventos adversos comuns: dor nas articulações, resfriado comum, dor de cabeça, enxaqueca, obstrução nasal e febre em pelo menos 10% a mais nos pacientes que receberam eliglustate (≥ 2 pacientes) comparado ao placebo.

SEGURANÇA

Não houve mortes em decorrência dos tratamentos.

97 pacientes (92%) de 106 que utilizavam eliglustate e 42 pacientes (79%) de 53 que utilizavam imiglucerase tiveram algum tipo de evento adverso, sendo que a maioria foram não graves e leves/moderados.

11 eventos adversos graves ocorreram em 11 pacientes que utilizaram eliglustate, nenhum relacionado ao tratamento mas possivelmente relacionado ao desenvolvimento da doença de Gaucher (como câncer de fígado, inflamação da vesícula biliar, luxação e internações por eventos intercorrentes).

2 pacientes que utilizavam eliglustate e 1 que utilizava imiglucerase descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos: palpitações e infarto do miocárdio (grupo eliglustate) e desordem psicótica (grupo imiglucerase).

Eventos adversos comuns: fraqueza, dor nas articulações, dor nas costas, diarreia, resfriado comum, tontura, cansaço, dor de cabeça, sinusite, náuseas, dor abdominal superior, dor nas extremidades, infecção no trato respiratório superior.

Legenda: TRS (terapia de redução de substrato), TRE (terapia de reposição enzimática).

Os dois estudos analisados foram estruturados de forma muito diferente um do outro e por isso, não é possível comparar seus resultados diretamente. O estudo ENGAGE é um estudo placebo-controlado, ou seja, parte dos pacientes utilizou o medicamento eliglustate e parte fez uso de placebo. Neste caso, a terapia controle foi placebo e não a terapia padrão. Ocorre que um estudo que utiliza o placebo como terapia controle busca perceber quais as atitudes dos pacientes do estudo são decorrentes de um efeito placebo e assim, fazer com que as atitudes dos pacientes do ensaio sejam tão parecidas quanto possível nos grupos tratamento e controle. No entanto, em um estudo placebo-controlado, o tratamento deve ser no mínimo melhor que o placebo, que é uma substância inativa. De fato, o estudo demonstrou que o eliglustate apresentou resultados significativamente melhores, ou seja, foi mais eficaz que o placebo [12].

O estudo ENCORE comparou o tratamento com imiglucerase, que é uma Terapia de Reposição Enzimática (TRE) versus o tratamento com eliglustate, que é uma Terapia de Redução do Substrato (TRS) e foi construído como um estudo de não-inferioridade. Dessa forma, objetivou demonstrar que o eliglustate não era menos eficaz que a imiglucerase (o que não significa dizer que seja superior ou

igual). O resultado do ensaio demonstrou que o eliglustate não foi inferior à imiglucerase nos desfechos de eficácia: manteve-se a concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas estável, bem como o tamanho do baço e do fígado, órgãos diretamente afetados pela doença de Gaucher tipo 1. Com relação à segurança do tratamento, dois pacientes que utilizavam eliglustate descontinuaram o tratamento, um por ter sentido palpitações e outro por ter um infarto do miocárdio. Já um paciente que utilizou a imiglucerase descontinuou a terapia devido a uma desordem psicótica [23].

Os dois estudos apresentaram um conflito de interesses importante, ambos foram patrocinados pela Genzyme, fabricante do medicamento eliglustate e da imiglucerase [12, 23].

PANORAMA DA TECNOLOGIA

PONTOS FORTES E FRACOS DA TECNOLOGIA

FORÇAS	FRAQUEZAS
<ul style="list-style-type: none"> - O Eliglustate apresentou eficácia com relação a manutenção da concentração de hemoglobina e contagem de plaquetas, bem como com relação a estabilidade do tamanho do baço e fígado, comparado ao placebo e a imiglucerase (estudo de não inferioridade) [12, 23]. - O eliglustate pertence à categoria C de risco na gravidez, ou seja, os estudos foram realizados em coelhos fêmeas, nenhum dano fetal foi observado (doses 10 vezes maiores que a dose recomendada em humanos) e um espectro de anomalias foi revelado em ratas que tomaram doses 6 vezes maiores que em humanos. Não existem estudos adequados e disponíveis realizados em mulheres grávidas. Neste caso, o medicamento deve ser utilizado quando o benefício justificar o risco para o feto. Já o miglustate pertence à categoria X, ou seja, é proibido o uso em gestantes por apresentar riscos de anormalidades nos fetos [1, 17, 25]. 	<ul style="list-style-type: none"> - No SUS, já está disponível o miglustate, recomendado como 2ª linha de tratamento e da mesma classe terapêutica do eliglustate. Além desse, o PCDT recomenda para maiores de 18 anos, como 1ª linha de tratamento, o medicamento alfataliglicerase, e para menores de 18 anos, os medicamentos imiglucerase ou alfavelaglicerase (11). - O medicamento não é recomendado aos pacientes metabolizadores ultrarrápidos ou pacientes que não efetuaram o teste que informa a rapidez com que o medicamento é decomposto no organismo [1]. - Eliglustate interage com alguns medicamentos inibidores da CYP2D6 e CYP3A, como a paroxetina, a fluoxetina e o itraconazol [1]. - Não deve ser administrado em pacientes com doenças cardíacas, síndrome do QT longo e uso concomitante de antiarrítmicos classe IA e III; ou pacientes com doença hepática e doença renal grave a moderada [1, 13]. - O medicamento parece ser bem tolerado e não apresentou eventos adversos graves como morte, porém, no estudo ENCORE, dois pacientes descontinuaram o tratamento, um por apresentar palpitações e outro em decorrência de um infarto do miocárdio [12, 23]. - Há uma nova terapia em potencial, o Protalix's PRX 112, uma TRE via oral, encapsulada em células de cenoura, atualmente em fase 2 de pesquisa clínica [26].

REFERÊNCIAS

- [1] EMA. Find medicine, Cerdelga: European Medicines Agency; 2015
Disponível em: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003724/human_med_001840.jsp&mid=WC0b01ac058001d124>.
- [2] Scott LJ. Eliglustat: A Review in Gaucher Disease Type 1. *Drugs*. 2015;75(14):1669-78.
- [3] Orphanet. Gaucher disease type 1 2012 Disponível em: <<http://www.orpha.net/>>.
- [4] Pastores G, Hughes D. Gaucher Disease.: GeneReviews; 2015.
- [5] Peterschmitt MJ, Burke A, Blankstein L, Smith SE, Puga AC, Kramer WG, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of eliglustat tartrate (Genz-112638) after single doses, multiple doses, and food in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2011;51(5):695-705.
- [6] Wang RY, Bodamer OA, Watson MS, Wilcox WR. Lysosomal storage diseases: diagnostic confirmation and management of presymptomatic individuals. *Genetics in Medicine*. 2011;13(5):457-84.
- [7] Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF. Prevalence of lysosomal storage disorders. *Jama*. 1999;281(3):249-54.
- [8] FDA. News & Events. FDA approves new drug to treat a form of Gaucher disease. 2014 [Disponível em: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm410585.htm>].
- [9] Martins AM, Lobo CL, Sobreira E, Valadares ER, Porta G, Semionato Filho J, et al. Tratamento da doença de Gaucher: um consenso brasileiro. *Rev Bras Hematol Hemoter*. 2003;25(2):89-95.
- [10] BRASIL. Ministério da Saúde; Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; Departamento de Assistência Farmacêutica. 2016.
- [11] BRASIL. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. CONITEC; 2016.
- [12] Mistry PK, Lukina E, Turkia HB, Amato D, Baris H, Dasouki M, et al. Effect of oral eliglustat on splenomegaly in patients with Gaucher disease type 1: the ENGAGE randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(7):695-706.
- [13] Genzyme. Cerdelga (eliglustat) capsules 2015 Disponível em: <<http://www.cerdelga.com>>.
- [14] BRASIL. ANVISA 2016 Disponível em: <www.anvisa.gov.br>.
- [15] EMA. European Medicines Agency policy on publication of clinical data for medicinal products for human use. European Medicines Agency, 2014.

- [16] BRASIL. ANVISA, Medicamentos, Pesquisa clínica Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>>.
- [17] Bennett LL, Turcotte K. Eliglustat tartrate for the treatment of adults with type 1 Gaucher disease. *Drug Des Devel Ther.* 2015;9:4639-47.
- [18] Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Banikazemi M, Dragosky M, Iastrebner M, et al. A phase 2 study of eliglustat tartrate (Genz-112638), an oral substrate reduction therapy for Gaucher disease type 1. *Blood.* 2010;116(6):893-9.
- [19] Lukina E, Watman N, Arreguin EA, Dragosky M, Iastrebner M, Rosenbaum H, et al. 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;116(20):4095-8.
- [20] Kamath RS, Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, et al. Skeletal improvement in patients with Gaucher disease type 1: a phase 2 trial of oral eliglustat. *Skeletal radiology.* 2014;43(10):1353-60.
- [21] Lukina E, Watman N, Dragosky M, Pastores GM, Arreguin EA, Rosenbaum H, et al. Eliglustat, an investigational oral therapy for Gaucher disease type 1: Phase 2 trial results after 4 years of treatment. *Blood Cells Mol Dis.* 2014;53(4):274-6.
- [22] ClinicalTrials. Disponível em: <www.clinicaltrials.gov>.
- [23] Cox TM, Drelichman G, Cravo R, Balwani M, Burrow TA, Martins AM, 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. *The Lancet.* 2015.
- [24] Pinto VF. Non-inferiority clinical trials: concepts and issues. *Jornal Vascular Brasileiro.* 2010;9(3):145-51.
- [25] FDA. Drugs - Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule: U. S. Food and Drug Administration; 2014 Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>>.
- [26] Cortellis, Thomson Reuters [Internet]. 2015.