



Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 30/2018  
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych  
i Taryfikacji z dnia 24 maja 2018 r.

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4331.28.2019
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Galafold (migalastat) w ramach programu lekowego: "Leczenie choroby Fabry'ego"

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikту Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup> Declaration of conflict of interest** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:** Eva Machajova-Svobodova, Alasdair MacCulloch.....

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Nr: OT.4331.28.2019 .....

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej .....

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

~~F~~ ~~Złożenie uwag w związku z upublicznionym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

.....  
Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)*

tak zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 *ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510, z późn. zm.)*, tj.:

tak pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

*Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby, z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

Eva Machajova-Svobodova – Dyrektor Medyczny region CEE w firmie Amicus Therapeutics

Alasdair MacCulloch, BSc PG(cert) H Econ PhD - Dyrektor Regionalny Market Access (region kontynent) w firmie Amicus Therapeutics

.....  
Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

.....  
<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

Data składania i podpis osoby składającej DKI /Date and signature)

25 July 2019  ...25 July 2019  .....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie

z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI / Date and signature)

25 July 2019  25 July 2019...  .....

## 1. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony/chapter, section, page)	Uwagi
4.1.4 s. 30 powtarzane także 4.3 s..40/75	Pacjent został losowo przydzielony do grupy w badaniu klinicznym FACETS, ale wycofał zgodę przed 6 miesiącem leczenia, ponieważ nie zgadzał się na wykonanie biopsji (wycofał zgodę w styczniu 2011 r.). Oznacza to, że nie można było uwzględnić danych pacjenta, gdyż zgodnie z protokołem, wymagane były co najmniej 6-miesięczne leczenie wraz z badaniami kontrolnymi, typu biopsja nerki, eGFR, LVMI itp, aby móc analizować jego dane w stosunku do stanu podstawowego. Dlatego dane pacjent zostały wykluczone z analizy.
Tab. 23 s. 34	W analizie skuteczności badania ATTRACT porównano różnicę wpływu ETZ i migalastat na LVMI. Badanie nie miało na celu wykazanie przewagi jednej terapii nad drugą. Stąd uzasadnione jest tylko porównanie zmiany LVMI w stosunku do wartości wyjściowej w każdej grupie, a nie między nimi. Dlatego uważamy, że ostatnia kolumna tabeli porównująca różnicę między migalastatem a ETZ powinna zostać usunięta, ponieważ badanie nie służyło do tego celu i nie miało mocy statystycznej do wykazania przewag pomimo numerycznych przewag migalastatu względem ETZ (LVMI MD=-4,60).
Rozdział 4.2 s. 40	Od momentu dopuszczenia leku Galafold do obrotu przez EMA (05. 2016 r.) Galafold został objęty refundacją w wielu krajach europejskich, obecnie ponad 800 pacjentów korzysta z tej innowacyjnej terapii. Łącznie jest udokumentowane 970 lat doświadczeń pacjentów stosujących Galafold. Najdłuższy okres stosowania leku u pacjenta wynosi aktualnie 12 lat (Dane wewnętrzne firmy Amicus).
4.3 s 40; 11 s. 67	Wnosimy o korektę nieścisłości:  „W badaniu ATTRACT, po 18 miesiącach obserwacji, u pacjentów z mutacją wrażliwą na migalastat poziom lizo-Gb3 w osoczu utrzymywał się na tym samym niskim poziomie co w grupie ETZ. Grupa leczona migalastatem miała statystycznie znamienne wzrost aktywności enzymu $\alpha$ -galaktozydazy A w komórkach jednojądrzastych krwi, pomiar aktywności $\alpha$ -galaktozydazy A był testowany tylko u mężczyzn włączonych do tego badania. W ramach innych punktów końcowych nie było statystycznie istotnych różnic między grupą MIG a ETZ, chociaż nastąpiła liczbowa poprawa na korzyść migalastatu tj. nie było różnic w jakości życia pacjentów, nasilenia bólu, czynności nerek, parametrach serca lub wystąpieniu zdarzeń nerkowych, naczyniowo-mózgowych lub nerek ”.
Rozdział 4.3 Str 40, 11 s. 67 Porównanie MIG vs ETZ	Wnosimy o korektę nieścisłości :  W badaniu Attract po 18-miesiącach leczenia pacjenci, którzy zmienili terapię z ETZ na migalastat, mieli statystycznie istotne zmniejszenie LVMI. Średnia zmiana w 18

	<p>miesiącu u pacjentów w grupie MITT (wszyscy randomizowani, leczeni pacjenci z mutacjami wrażliwymi) dotyczyła LVMI, który zmniejszył się znacząco (95% CI nie zawiera zera) u pacjentów przestawionych na migalastat (-6,6 g / m<sup>2</sup> [-11,0, -2,2]); Nie stwierdzono poprawy LVMI u pacjentów, którzy pozostali na ETZ (-2,0 g / m<sup>2</sup> [-11,0, 7,0]).</p>
<p>Rozdział 3.4 str. 17</p>	<p>Analiza błędnie odnosi się do braku długoterminowych dowodów terapii migalastatem. Wnosimy o korektę. Poniżej przedstawiamy najnowsze opublikowane dane kliniczne odnoszące się do okresu 9 lat, wykazujące skuteczność i bezpieczeństwo leczenia migalastatem.</p> <p><u><i>Germain D.P. a kol.: Efficacy of the pharmacologic chaperone migalastat in a subset of male patients with the classic phenotype of Fabry disease and migalastat-amenable variants: data from the phase 3 randomized, multicenter, double-blind clinical trial and extension study. Genetics in Medicine (2019) <a href="https://doi.org/10.1038/s41436-019-0451-z">https://doi.org/10.1038/s41436-019-0451-z</a></i></u></p> <p>Abstract: At 24 months the mean annualized change in eGFRCKD-EPI after treatment with Migalastat was -0.3 (3.76) ml / min / 1.73m<sup>2</sup> in the classic phenotype subgroup, changes in LVMI, GSRS-D and lyso-Gb3 were -16.7 (18.64) g / m<sup>2</sup>, -0.9 (1.66) and -36.8 (35.78) nmol / L in this order. At month 6, the mean decrease in GL-3 inclusions in renal peritubular capillary (PTC) after Migalastat treatment was -0.8 compared to placebo, with an increase of 0.3. A decrease in PTC inclusions of -0.7 was observed in patients after the change from placebo to Migalastat. All changes in endpoints were observed in all patients. Migalastat provided clinical benefit to patients with Fabry disease with an amenable mutation regardless of disease severity.</p> <p><u><i>Feldt-Rasmussen U. a kol.: Oral Pharmacological Chaperone Migalastat Compared With Enzyme Replacement Therapy in Fabry Disease: 30-Month Long-Term Results From the Randomized Phase 3 ATTRACT Study. WORLDSymposium™; USA; Poster 104</i></u></p> <p>Abstract: Patients from the MM group (throughout the study were treated with Migalastat) had stable eGFR levels from baseline and throughout the study period (30 months).</p> <p>EM patients (patients in whom the first 18 months were treated with ERT preparations and then for another 12 months with Migalastat) had stable levels of eGFR during ERT treatment and remained stable after switching to Migalastat.</p> <p><u><i>Nicholls K. a KOL Renal Outcomes With Up to 9 Years of Migalastat in Patients With Fabry Disease: Results From an Open-label Extension Study WORLDSymposium™; 2018; USA;</i></u></p> <p>•Abstract: Among the 12 patients enrolled in a phase 2 study who continued into the 041 extension study, renal function remained stable (annualized mean change in eGFRCKD-EPI, -0.67 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> [95% CI, -1.32, -0.02]) during the entire migalastat treatment period (mean exposure, 8.2 years)</p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>The effects were observed over a wide baseline proteinuria range</li> </ul> <p><i>Emma H. McCafferty · Lesley J. Scott: Migalastat: A Review in Fabry Disease. Drugs (2019) 79:543–554. <a href="https://doi.org/10.1007/s40265-019-01090-4">https://doi.org/10.1007/s40265-019-01090-4</a></i></p> <p>Abstract: Migalastat, given its efficacy, convenient oral regimen, extensive tissue penetration and the limited therapeutic options available, Migalastat is an important option for the treatment of patients with Fabry disease and Migalastat-amenable GLA mutations.</p>
Rozdział 4.3 str. 40 oraz Rozdział 11 str. 67	<p>Amicus kwestionuje twierdzenie, że migalastat jest terapią drugiego rzutu. Aktualne wytyczne dotyczące refundacji w krajach EUnie wymieniają migalastat jako leku drugiego rzutu u pacjentów z mutacjami wrażliwymi. Migalastat posiada status refundacyjny, jako równoważny pierwszej linii u pacjentów z mutacją wrażliwą. Użyte w AWA sformułowania są nadinterpretacją zapisów wytycznych i błędnie sugerują sekwencyjność leczenia. ETZ i migalastat u chorych z mutacją wrażliwą stanowią technologie alternatywne. Stąd wybrano ETZ jako komparatora dla migalastatu w raporcie HTA (tj. praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię). Zostało to uznane za poprawne przez analityków AOMTIT.</p>
Rozdział 3.4 str. 20 -22	<p>Jeśli chodzi o proponowany Program Leczenia i modyfikacje dodatkowych badań sugerowane przez klinicystów, popieramy powyższe koncepcje zgodnie z propozycjami. Popieramy również pomysł stworzenia potencjalnie jednego programu terapeutycznego dla choroby Fabry'ego i zharmonizowania kryteriów włączenia do poszczególnych terapii lekowych.</p>
3.2 s 16 6.3.1 s. 56 Tab. 46 s. 71	<p>Amicus uważa, że zastosowany w analizie [REDACTED] współczynnik wrażliwości na migalastat jest założeniem bardzo konserwatywnym i bezpiecznym z punktu widzenia wydatków płatnika publicznego.</p> <p>W oparciu o ChPL wskaźnik wrażliwości (rodzaj mutacji GLA kwalifikujący chorego się do leczenia migalastatem) wynosi 30-50% w ujęciu <u>globalnej populacji</u>, ale może różnić się znacząco w różnych krajach i populacjach. Zgodnie z najnowszymi danymi zebranymi w krajach Europy Środkowej i Wschodniej, sąsiadującymi z Polską współczynnik wrażliwości wynosi około [REDACTED] pacjentów co oznacza, że tylko [REDACTED] pacjentów z ChF może posiadać mutację, co nie jest jednoznaczne z kwalifikacją do leczenia migalastatem. [REDACTED]</p> <p>[REDACTED] Ze względu na brak bardziej specyficznych danych dla chorych w Polsce, należy przyjąć, że w wariacie najbardziej prawdopodobnym współczynnik wrażliwości będzie zbliżony do tego obserwowanego w krajach ościennych.</p>
6.1.1 s 53 ; 6.3.1 s56; 6.4.1 s 59	<p>Amicus uważa, że niewłaściwe jest planowanie scenariusza zakładającego, że wszyscy lub większość pacjentów z mutacją wrażliwą wymagający leczenia przestawia się z ETZ na migalastat. Prowadzi to do przeszacowania wpływu terapii migalastatem na budżet. Z informacji zwrotnych pochodzących od ekspertów klinicznych wykorzystanych do opracowania analizy AOTMIT wynika, że 20-30% pacjentów może kwalifikować się i chce zmienić dotychczasową terapię. Zmniejsza to szacowaną maksymalną liczbę kwalifikujących się pacjentów, którzy zamienią leczenie ETZ na migalastat do około [REDACTED]</p>

3.3 s. 17, Tab.8 s. 22; 5.1.2 s. 43; 6.3.1 s. 57 6.4 s 59	Agencja szacuje, że rocznie może być zdiagnozowanych 1-3 nowych przypadków ChF, co równałoby się 1-1,5 pacjenta z mutacją wrażliwą. Jednak pacjenci muszą dodatkowo spełniać aktualne kryteria kwalifikujące do leczenia ChF. Zatem ewentualny wzrost populacji leczonej migalastatem będzie powolny i nie będzie skutkował niekontrolowanym wzrostem wydatków płatnika w kolejnych latach.
Str. 43, 45, 46, 50, 66	Mimo iż we wniosku nie zaproponowano RSS, firma Amicus Therapeutics jest otwarta na dyskusje i negocjacje mające na celu zapewnienie dostępu do terapii migalastatem, aby pacjenci z ChF w Polsce mogli z niej skorzystać mając jednocześnie na uwadze ograniczenia budżetowe płatnika oraz koszty terapii alternatywnych.
10. tab.45, str. 65/75	Uzupełniając wcześniejsze dane o finansowaniu terapii migalastatem w krajach o zbliżonym do Polski PBK, Galafold otrzymał niedawno (lipiec 2019 r) decyzję o objęciu refundacją na Słowacji (status – Bez ograniczeń). Refundacja wchodzi w życie od października 2019 r. W lipcu 2019 uzyskał pozytywną opinię HTA w Rumunii, co stanowi milowy krok w ubieganiu się o refundację w tym kraju.
Rodział 4.3 Str 40, 11 s. 67 porównanie MIG do ETZ	Wnosimy o korektę nieścisłości:  „W badaniu ATTRACT, po 18 miesiącach obserwacji, u pacjentów z mutacją wrażliwą na migalastat poziom lizo-Gb3 w osoczu utrzymywał się na tym samym niskim poziomie co w grupie ETZ. Grupa leczona migalastatem miała statystycznie znamienne wzrost aktywności enzymu $\alpha$ -galaktozydazy A w komórkach jednojądrzastych krwi, pomiar aktywności $\alpha$ -galaktozydazy A był testowany tylko u mężczyzn włączonych do tego badania. W ramach innych punktów końcowych nie było statystycznie istotnych różnic między grupą leczoną migalastatem a ETZ, chociaż nastąpiła liczbowa poprawa na korzyść migalastatu tj. nie było różnic w jakości życia pacjentów, nasilenia bólu, czynności nerek, parametrach serca lub wystąpieniu zdarzeń nerkowych, naczyniowo-mózgowych lub nerek”.

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

## 2. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz.1844 z późn. zm.)

--	--

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.