



Rekomendacja nr 90/2024

z dnia 6 września 2024 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Ferriprox (deferypron) we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu Ferriprox (deferypron) we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu.

Uzasadnienie rekomendacji

Produkt leczniczy Ferriprox (deferypron) był już przedmiotem oceny Agencji i uzyskał pozytywną rekomendację wydaną w 2018 r. dla wskazania neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu.

W analizie klinicznej, będącej aktualizacją poprzedniego opracowania (raport OT.4311.30.2018), uwzględniono dwa nowe badania, w tym jedno badanie z randomizacją (Klopstock 2019) i jedno badanie jednoramienne (Romano 2022).

Wnioski płynące z przeprowadzonej analizy wskazują m.in. na istotne zmniejszenie ilości żelaza w zwojach podstawy mózgu po zastosowaniu deferypronu w porównaniu do placebo. Nie wykazano natomiast znamiennej różnicy pomiędzy grupami w zakresie I-rzędowego punktu końcowego tj. postępu choroby ocenianego jako zmiana wg skali BAD. Z kolei w badaniu jednoramiennym kliniczna ocena neurologiczna podczas wizyty kontrolnej potwierdziła poprawę lub stabilność choroby u połowy pacjentów (5/10).

Uwzględniając otrzymane od Ministra Zdrowia (MZ) dane dotyczące importu omawianej technologii szacuje się, że wielkość populacji docelowej nie powinna być wyższa niż kilka osób rocznie (w 2023 r. Ferriprox sprowadzono dla 1 pacjenta), a roczny budżet związany z finansowaniem leku utrzyma się na zbliżonym poziomie (ok. 6,5 tys. zł / pacjenta).

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje uznano za wystarczające, by uzasadnić dalsze wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Ferriprox (deferypron) w ocenianym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Ferriprox (deferipronum), tabletki á 500 mg, we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu.

Problem zdrowotny

Neurodegeneracja z akumulacją żelaza (ang. neurodegeneration with brain iron accumulation; NBIA) to szeroka grupa chorób, głównie pozapiramidowych, charakteryzujących się nadmiernym odkładaniem żelaza w mózgu (głównie w jądrach podkorowych: gałkach białych, części siateczkowatej istoty czarnej, prążkowiach oraz jądrach zębatych mózdzku). Wszystkie dotychczas opisane zespoły NBIA są dziedziczone autosomalnie recesywnie. Ze względu na dominujące objawy, niiejsze schorzenie jest przeważnie klasyfikowane jako choroba neurologiczna. Neurozwyrodnienie związane z kinazą pantotenianu (ang. panthotenate kinase associated neurodegeneration, PKAN) jest najczęstszym zespołem NBIA (>50% przypadków). Za jego przyczynę uznaje się mutację w genie kodującym kinazę pantotenianu 2 (PANK2), znajdującym się na chromosomie 20p13. Enzym ten bierze udział w biosyntezie koenzymu A niezbędnego do metabolizmu kwasów tłuszczowych, syntezy lipidów ważnych dla stabilności błon komórkowych oraz procesów beta-oksydacji kwasów tłuszczowych. Konsekwencją jego braku są zaburzenia energetyczne komórek, zwiększenie produkcji wolnych rodników, odkładanie się L-cysteiny chelatującej żelazo.

Pierwsze objawy, w zależności od typu NBIA, mogą pojawić się w dzieciństwie, nawet do 4 dekady życia. W obrazie klinicznym wyróżnia się:

- postaci klasyczną - pierwsze objawy występują przed 6. rokiem życia (90%), dominuje sztywność mięśniowa, pierwszymi objawami mogą być zaburzenia chodu, „niezdarność” ruchów, stopniowo rozwija się ciężka dystonia uogólniona, poza tym stwierdza się zwyrodnienie barwnikowe siatkówki oraz akantocyty w rozmazie krwi;
- postaci późnodziecięcej - rozwijają się w 2. dekadzie życia (13-14. r.ż.), zwykle pierwszymi objawami są zaburzenia mowy oraz zaburzenia psychiczne, zaburzenia ruchowe są mniej nasilone, jednak na skutek zespołu pozapiramidowo-piramidowego dochodzi do utraty możliwości chodzenia w ciągu 15-40 lat;
- postaci atypowej – występują w wieku dorosłym (>20 r.ż.), cechują się przedłużonym przebiegiem oraz szerokim spektrum ruchów mimowolnych (ale dystonia jest wiodącym objawem), występują bardzo rzadko.

W przypadku osób z klasyczną postacią choroby, okres przeżycia może wynosić od jednego do kilku lat. U większości pacjentów z postacią atypową, choroba postępuje powoli przez kilka, a nawet kilkadziesiąt lat.

Szacowana częstość występowania NBIA wynosi 1-3 na 1 000 000.

Alternatywna technologia medyczna

W zleceniu MZ nie wskazano innych produktów leczniczych lub środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych zza granicy w analizowanym wskazaniu.

Odnaleziony konsensus postępowania klinicznego (Wilson 2021), wśród metod leczenia odnosi się do środków chelatujących żelazo, rehabilitacji oraz leczenia objawowego (m.in. środków przeciwdrgawkowych w przypadku wystąpienia napadów padaczkowych, leczenia bezsenności).

Ankietowany ekspert kliniczny wskazał, że nie istnieje leczenie przyczynowe o udowodnionym efekcie spowalniającym naturalny rozwój choroby, dostępne jest jedynie leczenie pozwalające ograniczać

objawy oraz poprawiać komfort funkcjonowania pacjentów (np. leczenie spastyczności, napadów padaczkowych, ruchów mimowolnych, bólu, zaburzeń neuropsychiatrycznych, postępowanie w zaburzeniach potykania).

Autorzy opisanego w niniejszym raporcie badania Romano 2022 wskazują, iż deferypron wybrany został jako interwencja, ponieważ jest to jedyny środek chelatujący żelazo, mający zdolność do przekraczania bariery krew-mózg.

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Ferriprox jest lekiem zawierającym substancję czynną deferypron (3-hydroksy-1,2-dimetylopirydyn-4-on), która łączy się z jonami żelaza w stosunku molowym 3:1. Dzięki temu zmniejsza stężenie żelaza we krwi oraz zapobiega jego odkładaniu się w tkankach.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Ferriprox wskazany jest:

- w leczeniu nadmiaru żelaza u pacjentów z talasemią typu major, u których obecne leczenie środkami chelatującym jest niewystarczające lub istnieją ku niemu przeciwwskazania;
- w leczeniu pacjentów z talasemią typu major, u których monoterapia innym środkiem chelatującym żelazo jest nieskuteczna lub gdy zapobieganie zagrażającym życiu skutkom przeładowania żelazem (głównie przeładowania mięśnia sercowego) lub ich leczenie uzasadnia szybką lub intensywną korektę.

Wnioskowane wskazanie nie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych ocenianego leku, co oznacza stosowanie go poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label).

Produkt leczniczy Ferriprox był przedmiotem oceny Agencji w 2018 roku i uzyskał pozytywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i rekomendację Prezesa Agencji.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

W analizie klinicznej, będącej aktualizacją poprzedniego opracowania, uwzględniono dwa badania, w tym jedno badanie z randomizacją (Klopstock 2019) i jedno badanie prospektywne jednoramienne (Romano 2022).

Celem badania Klopstock 2019 była ocena skuteczności i bezpieczeństwa deferypronu w leczeniu neurodegeneracji związanej z kinazą pantotenianową (PKAN). Do badania włączono 88 pacjentów. Faza randomizowana trwała 18 miesięcy, a faza przedłużona (otwarta) kolejne 18 miesięcy (n=68).

Badanie Romano 2022 miało na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa deferypronu w leczeniu chorych z neurodegeneracją związaną z akumulacją żelaza w mózgu (NBIA). Do badania włączono 10 pacjentów. Średni czas obserwacji w badaniu wyniósł 5,5 roku ($\pm 2,3$).

Poprzednią ocenę produktu leczniczego Ferriprox (deferypron) przeprowadzono w oparciu o trzy jednoramienne badania pilotażowe (Rohani 2017, Cossuu 2014, Abruzzese 2011, Zorzi 2011) – szczegóły w raporcie Agencji nr OT.4311.30.2018.

Skuteczność kliniczna

Klopstock 2019

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy deferypronem a placebo w zakresie progresji choroby ocenianej w skali BAD¹ oraz w zakresie zmiany w skali PGI- I² (pierwszorzędowe punkty końcowe).

Analiza podgrup wskazała, że u pacjentów z atypową postacią PKAN progresja objawów klinicznych u pacjentów leczonych deferypronem postępowała wolniej niż w grupie placebo (różnica pomiędzy grupami wyniosła 2,19 pkt [95% CI: -4,00; -0,38], p=0,019.) Nie wykazano znamienych różnic dla tego porównania w podgrupie pacjentów z klasycznym PKAN.

Koncentracja żelaza w zwojach podstawy mózgu mierzona w obrazowaniu MRI-R2 w stosunku do wartości wyjściowych w grupie leczonej deferypronem była istotnie statystycznie (IS) niższa (-35,6 Hz (95% CI: -44,8; -26,3), p<0,0001), zaś w grupie otrzymującej placebo nie uległa istotnej zmianie. W zakresie rozwoju kognitywnego mierzonego wg skali WeeFIM wystąpiła IS różnica na korzyść deferypronu (6,30 pkt, p=0,032).

Wyniki fazy rozszerzonej badania po kolejnych 18 miesiącach (36 miesięcy od rozpoczęcia badania), w której wszyscy pacjenci otrzymywali deferypron wskazują, iż wyniki uzyskane w skali BAD są lepsze podczas terapii deferypronem niż podczas terapii placebo (różnica w punktacji uzyskanej w grupie placebo-deferypron była IS na korzyść deferypronu, zaś w grupie deferypron-deferypron nie uległa IS zmianie). Średnia liczba punktów w skali PGI-I była porównywalna w obu grupach.

Romano 2022

Wyniki raportowane dla 10 chorych włączonych do badania wskazały, iż u 8/10 pacjentów zaobserwowano ujemną korelację między parametrem R2 (zmienność przeciążenia żelazem oceniana w badaniu MR) a upływem czasu (R2 malało z upływem czasu), u 2 chorych przeciążenie żelazem było stabilne w całym okresie badania, z ujemnym współczynnikiem korelacji, który nie osiągnął poziomu istotności. Niezależna kliniczna ocena neurologiczna podczas wizyt kontrolnych potwierdziła poprawę u 1 pacjenta oraz stabilizację kliniczną choroby u 4 i pogorszenie stanu u 5 chorych.

Bezpieczeństwo

Klopstock 2019

W ciągu 18 miesięcy obserwacji, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AEs) wystąpiły u prawie wszystkich (57/58) pacjentów leczonych deferypronem i u wszystkich (30/30) pacjentów otrzymujących placebo.

W grupie leczonej deferypronem IS częściej wystąpiła anemia (21% vs 0%, p=0,007). Nie obserwowano IS różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do pozostałych AEs.

W żadnej z badanych grup nie odnotowano zgonu, epizodów agranulocytozy, ciężkiej neutropenii, a przypadki łagodnej neutropenii wystąpiły z porównywalną częstością w obu badanych grupach (9% vs 7%).

¹ BAD - Skala Barry-Albright Dystonia, narzędzie używane do oceny ciężkości dystonii w ośmiu regionach ciała: oczy, usta, szyja, tułów oraz każda kończyna górna i dolna. Skala generuje indywidualne wyniki dla każdego regionu oraz całkowity wynik, który może wynosić od 0 (najlepszy) do 32 (najgorszy)

² PGI- I the Patient Global Impression of Improvement scale, skala mająca na celu ocenę poprawy objawów raportowanej przez pacjenta

W ciągu 36 miesięcy obserwacji odnotowano dwa zgony, spowodowane aspiracją płucną (u jednego chorego z powodu zapalenia płuc i wielonarządowej niewydolności, u drugiego z powodu wymiotów podczas snu).

U żadnego z pacjentów nie wystąpiła neutropenia w okresie badania. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: dystonia u 40/68 (59%), gorączka u 23/68 (34%), ból głowy u 20/68 (29%), zmniejszenie stężenia ferrytyny osoczowej u 18/68 (27%) pacjentów.

ChPL Ferriprox

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w czasie stosowania deferypronu w badaniach klinicznych były nudności, wymioty, bóle brzucha i przebarwienie moczu, które odnotowano u ponad 10% pacjentów. Najcięższym działaniem niepożądanym odnotowanym w badaniach klinicznych z zastosowaniem deferypronu była agranulocytoza, określana jako bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosząca poniżej 0,5x10⁹/l, która wystąpiła u około 1% pacjentów. Lżejsze przypadki neutropenii stwierdzano u około 5% pacjentów.

Należy wskazać, że bezpieczeństwo leku sprawdzano w populacji pacjentów z talasemią. *Ograniczenia analizy*

Dowody w postaci badania RCT dostępne są jedynie dla jednego podtypu choroby tj. populacji pacjentów z PKAN. Brak jest jednak danych o wysokiej wiarygodności dla całej populacji wnioskowanej - szerszej niż analizowana we włączonym badaniu RCT (Klopstock 2019).

Włączone do analizy badanie prospektywne (Romano 2022) dostarcza natomiast danych na temat leczenia niewielkiej liczby pacjentów (10 pacjentów, z czego 4 pacjentów miało PKAN, a 6 miało inny podtyp choroby).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 PLN/QALY.

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, w 2023 roku pozytywnie rozpatrzono jeden wniosek na refundację produktu Ferriprox (deferypron) dotyczący jednego pacjenta. Sprowadzono 6 opakowań leku za łączną kwotę 6 588,27 zł (roczny koszt na pacjenta).

Szacowana cena³ za opakowanie produktu Ferriprox (deferypron) wynosi: 1 062,19 zł. W zleceniu MZ nie wskazano innych produktów leczniczych lub środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego sprowadzanych z zagranicy w analizowanym wskazaniu.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Ferriprox, deferypron dawkuje się w zależności od masy ciała, tym samym koszt miesięcznej i rocznej terapii będzie indywidualny dla pacjenta.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Na podstawie danych MZ przyjęto, że wielkość populacji docelowej nie będzie wyższa niż kilka osób rocznie (w 2023 r. lek sprowadzono dla 1 pacjenta, wg danych z poprzedniego raportu OT.4311.30.2018 w latach 2016-2018 dla łącznie 11 pacjentów).

Przy założeniu, że kwalifikacja do leczenia z użyciem produktu Ferriprox nie ulegnie zmianie, w przypadku utrzymania dostępności leku, koszty ponoszone przez płatnika publicznego najprawdopodobniej utrzymają się na zbliżonym poziomie, ok. 6,5 tys. zł/pacjenta.

³ cena netto sprzedaży produktu do apteki, zawierająca marżę hurtową

Powyższe może nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego z uwagi na niepewności wynikające ze sposobu dawkowania deferypronu uzależnionego od masy ciała pacjenta, ceny leku i liczebności populacji docelowej.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono jeden dokument, konsensus ekspertów Wilson 2021 dotyczący leczenia neurodegeneracji związanej z białkiem beta-propeller (BPAN). Autorzy wskazują, iż z uwagi na bardzo ograniczone doniesienia, brak danych dotyczących skuteczności deferypronu oraz wątpliwości dotyczące bezpieczeństwa, zastosowanie środków chelatujących żelazo nie jest zalecane u pacjentów z BPAN poza badaniami klinicznymi. Nie odnaleziono wytycznych klinicznych dotyczących leczenia innych podtypów neurodegeneracji z odkładaniem żelaza w mózgu.

W raporcie nr OT.4311.30.2018 opisano publikację Hogarth 2017, stanowiącą konsensus postępowania w diagnostyce i leczeniu neurozwyrodnienia związanej z kinazą pantotenianu (PKAN). Odnośnie środków chelatujących żelazo wskazano na udowodniony spadek poziomu żelaza w mózgu, w gałkach błędnym na podstawie badania MRI, jednak podkreślono brak przekonujących dowodów w zakresie korzyści klinicznych (ocena neurologiczna; poprawa jakości życia i sprawności). Autorzy zalecili u pacjentów z PKAN suplementację witaminy B5 oraz leczenie ukierunkowane na objawy choroby.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.195.2024.6.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Ferriprox (deferypron) we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 87/2024 z dnia 2 września 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ferriprox (deferipronum) we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.9.2024 Ferriprox (deferypron) we wskazaniu neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 87/2024 z dnia 2 września 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Ferriprox (deferipronum) we wskazaniu: neurodegeneracja z odkładaniem żelaza w mózgu