



## **Rekomendacja nr 86/2024**

**z dnia 9 sierpnia 2024 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu  
lecniczego Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny)  
we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy  
biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny  
(6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)**

**Prezes Agencji rekomenduje** wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Kuvan (dichlorowodorek sapropteryny) we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – defekt syntazy biopteryn, defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH).

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Aktualna ocena, podobnie jak poprzednia z kwietnia 2021 r., dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych, dichlorowodoru sapropteryny sprowadzanego z zagranicy, w dwóch populacjach pacjentów – z defektem syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny lub z deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu. Należy wskazać, że nadal brak jest technologii alternatywnych powszechnie dostępnych. W analizowanym wskazaniu sprowadzany jest również produkt leczniczy Tript-OH (oksytryptan). W związku z czym Prezes Agencji dostrzega niezaspokojoną potrzebę zdrowotną.

Uzyskane w badaniach wyniki potwierdzają skuteczność sapropteryny (BH<sub>4</sub>) w zakresie normalizacji poziomu fenyloalaniny. Ponadto wnioski z badań wskazują, że wczesne włączenie leczenia wpływa na poprawę wyników zdrowotnych pacjentów (głównie w odniesieniu do objawów neurologicznych i sprawności intelektualnej). Aktualizacja w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii nie wykazała istnienia nowych dowodów naukowych stojących w sprzeczności z wcześniejszą oceną. Dane rejestracyjne oraz dowody uwzględnione podczas uprzednio prowadzonych ocen Agencji pozwalają na pośrednie wnioskowanie o skuteczności ocenianej technologii medycznej w rzadkich jednostkach chorobowych będących przedmiotem oceny.

W niedoborach tetrahydrobiopteryny, postępowaniem zalecanym przez wytyczne praktyki klinicznej jest stosowanie sapropteryny, w tym w skojarzeniu z prekursorami dopaminy i serotoniny oraz 5-hydroksytryptofanem, a w przypadku współistniejącej hiperfenyloalaninemii – diety niskofenyloalaninowej. Odnalezione w ramach przeglądu

irlandzkie wytyczne preskrypcyjne są pod tym względem zbieżne, niemniej sapropteryna może być rozważana u pacjentów, u których wykazano odpowiedź na takie leczenie.

Mając na uwadze powyższe Prezes Agencji utrzymuje w mocy uprzednią ocenę rekomendując dalsze wydawanie zgód na refundację sapropteryny sprowadzanej z zagranicy w trybie importu docelowego. Niemniej sugeruje się poddać ocenie rynek dostępnych produktów generycznych, sprowadzając lek o najniższej możliwej cenie dla systemu.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Kuvan, Sapropterinum, tabletki do sporządzania roztworu doustnego 100 mg,

produkt sprowadzany jest z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). W zleceniu określono, że ocena dotyczy wskazań: nietypowa postać fenyloketonurii – niedobory tetrahydrobiopteryny (BH<sub>4</sub>), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny, deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu.

### **Problem zdrowotny**

Niedobory tetrahydrobiopteryny (BH<sub>4</sub>) obejmują grupę rzadkich zaburzeń neurometabolicznych powodowanych przez mutacje patogenne w genach odpowiadających za biosyntezę i regenerację BH<sub>4</sub>, będącej kluczowym kofaktorem hydroksylaz aminokwasów aromatycznych. W przypadku braku leczenia, u pacjentów występują złożone i ciężkie objawy neurologiczne, parkinsonizm, choroby degeneracyjne mózgu, przedwczesna śmierć.

Rokowanie u pacjentów z deficytem tetrahydrobiopteryny, u których zastosowano odpowiednie leczenie, może być korzystne, z normalną lub prawie normalną zdolnością poznawczą. Jednak u dużej części pacjentów występują szcążtkowe objawy neurologiczne, zwykle charakteryzujące się zmiennością dobową (najcięższe objawy występują zwykle w przypadku zmęczenia chorego lub w przypadku braku przestrzegania zalecanego dawkowania).

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ, liczba pacjentów, dla których zrefundowano ocenianą interwencję w 2023 r. wynosiła 23, w tym 21 pacjentów z defektem syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS) oraz 2 pacjentów z deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH). Wygenerowane dane NFZ wskazują, że liczba chorych, u których sprawozdano kod główny lub współwystępujący wg ICD-10: E70.1<sup>1</sup> z lat 2014-2023 wykazuje trend wzrastający, rosnąc z poziomu 353 pacjentów w 2014 r. do 430 pacjentów sprawozdanych w 2023 r. W tej populacji wysoką zbieżność wykazuje populacja korzystająca z refundacji produktów sprowadzanych z zagranicy w imporcie docelowym, w 2014 r. było to 20 pacjentów (2,09 mln zł), a w 2023 r. 25 pacjentów (2,92 mln zł).

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej, aktualne obwieszczenie w sprawie listy leków refundowanych i zakres świadczeń gwarantowanych należy wskazać, że sapropteryna stanowi podstawę kompleksowej terapii pacjentów z deficytami BH<sub>4</sub> i nie są dostępne inne technologie medyczne, które mogłyby zastąpić sapropterynę w analizowanych wskazaniach.

W związku z powyższym komparatorem dla ocenianej technologii jest najlepsza terapia wspomagająca. Analizując dane NFZ dotyczące refundacji aptecznej, pacjenci z rozpoznaniem E70.1 realizują recepty na import docelowy, środki spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego (ŚSSPŻ) oraz produkty lecznicze dostępne w aptece. Z leków najbardziej liczną grupą są leki związane z układem nerwowym,

<sup>1</sup> E70.1 Inne hiperfenyloalaninemie, zaburzenia przemian aminokwasów aromatycznych

ze ŚSSPŻ najczęściej realizowano mieszkanek wolne od fenyloalaniny, w imporcie były to produkty producentów BioMarin International Ltd, SHS International Ltd oraz Vitaflo (International) Limited.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Sapropteryna jest syntetyczną wersją, odpowiadającą naturalnie występującej 6R-BH<sub>4</sub>, która jest kofaktorem enzymu hydroksylazy fenyloalaniny oraz aminokwasów tyrozyny i tryptofanu.

Kuvan stosuje się u pacjentów z reagującą na leczenie BH<sub>4</sub> recesywną mutacją w obrębie genów odpowiedzialnych za kodowanie enzymu hydroksylazy fenyloalaniny. Celem terapeutycznym jest poprawienie aktywności nieprawidłowej wersji tego enzymu. Przyczynia się to w rezultacie do zwiększenia lub przywrócenia oksydacyjnych przemian metabolicznych fenyloalaniny, na wystarczającym poziomie, umożliwiającym zmniejszenie lub utrzymywanie prawidłowego stężenia we krwi. Ponadto zapobieganie lub zmniejszanie dalszej kumulacji fenyloalaniny oraz zwiększanie tolerancji na podaż fenyloalaniny, zawartej w stosowanej diecie. U pacjentów z niedoborem BH<sub>4</sub> produkt leczniczy Kuvan stosuje się w celu uzupełnienia zbyt małego stężenia BH<sub>4</sub> we krwi, prowadząc do przywrócenia aktywności hydroksylazy fenyloalaniny.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, Kuvan jest zarejestrowany w leczeniu hiperfenyloalaninemii u dorosłych i dzieci w każdym wieku, chorujących na fenylketonurii, u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia oraz w leczeniu hiperfenyloalaninemii u dorosłych i dzieci w każdym wieku z niedoborem tetrahydrobiopteryny, u których stwierdzono reakcję na ten rodzaj leczenia. W związku z czym należy uznać, że wskazania będące przedmiotem oceny mieszczą się we wskazaniach rejestracyjnych analizowanego produktu leczniczego.

### **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 poprzednich Rekomendacjach (28/2021<sup>2</sup> oraz 55/2011<sup>3</sup>) przedstawiono szczegółowe wyniki dla 8 badań pierwotnych, 11 opisów przypadków obejmujących co najmniej 5 chorych, dane pochodzące z rejestru KAMPER oraz 1 doniesienie konferencyjne.

Badania te wskazują na skuteczność sapropteryny u pacjentów z analizowanej populacji docelowej. Puntami końcowymi były głównie surogaty opisujące poziomy fenyloalaniny. W kilku doniesieniach analizowano również status sprawności neurologicznej pacjentów (rozwój, zaburzenia napięcia mięśniowego, iloraz inteligencji). Niemniej zdarzały się przypadki braku skuteczności takiego leczenia.

W przeglądzie aktualizującym dane z 2021 roku odnaleziono retrospektywną analizę wyników badań 12 pacjentów z 6-PTPS skupioną na ocenie hiperprolaktynemii jako późnego objawu choroby (Hsu 2023). Autorzy publikacji uznali, że prawidłowe stężenie fenyloalaniny było wynikiem stosowania doustnej terapii BH<sub>4</sub>.

<sup>2</sup> [https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2020/332/REK/38\\_202\\_Kuvan.pdf](https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/332/REK/38_202_Kuvan.pdf)

<sup>3</sup> [https://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje\\_stanowiska/2011/R-69-2011-Kuvan\\_HPA/R\\_55\\_2011](https://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-69-2011-Kuvan_HPA/R_55_2011)

## *Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa*

### ChPL Kuvan

Działania niepożądane wystąpiły w przybliżeniu u około 35% z 579 pacjentów w wieku 4 lat i powyżej, u których stosowano leczenie dichlorowodorkiem sapropteryny (od 5 do 20 mg/kg masy ciała na dobę) w badaniach klinicznych produktu leczniczego Kuvan.

Najczęściej opisywanymi reakcjami niepożądanymi są bóle głowy i wodnisty nieżyt nosa. W innym badaniu klinicznym, u około 30% z 27 dzieci w wieku poniżej 4 lat, u których stosowano leczenie dichlorowodorkiem sapropteryny (10 mg/kg lub 20 mg/kg masy ciała na dobę) wystąpiły działania niepożądane. Najczęściej opisywanymi reakcjami niepożądanymi są „zmniejszony poziom aminokwasów” (hipofenyloalaninemia), wymioty i nieżyt nosa.

### EMA, URPL

Nie odnaleziono informacji o bezpieczeństwie, których nie zawarto w ChPL.

### *Ograniczenia*

Głównym ograniczeniem analizy jest ograniczona liczba dostępnych dowodów naukowych.

## **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 zł/QALY (3 x 63 460,00 zł).*

*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.*

Analiza ekonomiczna dostępna w domenie publicznej<sup>4</sup> dotyczy ponownej oceny włączenia sapropteryny do Kanadyjskiego systemu refundacyjnego we wskazaniach obejmujących hiperfenyloalaninemię spowodowaną fenylketonurią związaną z reaktywną BH<sub>4</sub> recesywną mutacją w obrębie genów odpowiedzialnych za kodowanie enzymu hydroksylazy fenylalaniny. Podmiot odpowiedzialny złożył wówczas wnioski z ceną \$33,00<sup>5</sup> za tabletkę. Zgodnie z analizą nie wykazano

<sup>4</sup> Pharmacoeconomic Review Report: Sapropterin dihydrochloride (Kuvan), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Sep.; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK533818/>

<sup>5</sup> około 95 zł, cena zbliżona do podanej w zleceniu MZ

opłacalności dla produktu Kuvan, oszacowane wartości ICUR zawarły się w przedziale między \$295 257, a \$443 242<sup>6</sup> za QALY. W systemie Kanadyjskim uzyskiwane wyniki przyrównuje się do progów \$100 000 oraz \$50 000, analiza progowa wykazała konieczność obniżenia ceny o odpowiednio 82% i 90%.

Podstawowym ograniczeniem analizy farmakoekonomicznej przedstawionej powyżej jest fakt, że założenia i dane wejściowe do modelowania kosztów za uzyskiwany efekt zdrowotny mogą znacząco różnić się w innych systemach refundacyjnych. Nie odnaleziono analiz ekonomicznych stosowania sapropteryny w warunkach polskich.

**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. z 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 cena zbytu netto 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.*

W 2023 r. rozpatrzono pozytywnie 54 wnioski dla 23 pacjentów, wśród których 21 było z defektem syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny, a 2 z deficytem cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu. Dane NFZ wskazują na kilkaset pacjentów rozpoznawanych w szerszym kodzie klasyfikacji ICD-10 E70.1. Ankietowany ekspert wskazał, że szacunkowa liczba chorych z defektem syntazy 6-pirogronylo-tetrahydrobiopteryny to kilkunastu chorych, zaś na drugą jednostkę choruje kilka osób w Polsce.

Biorąc pod uwagę dane dotyczące liczebności populacji pacjentów przekazane przez MZ, wygenerowane dane NFZ oraz opinię eksperta, przyjęto, że liczba chorych stosujących dichlorowodorek sapropteryny pozostanie na poziomie wskazanym w zleceniu MZ, jednakże założenie to obarczone jest niepewnością.

Oszacowane wydatki płatnika na leczenie całej ocenianej populacji w Polsce wyniosą 2,34 mln zł w przypadku pacjentów z defektem 6-PTPS oraz 161,2 tys. zł w przypadku pacjentów z deficytem

<sup>6</sup> 850 000 zł – 1 270 000 zł

GTP-CH, dając łączną kwotę 2,5 mln zł. Należy mieć na uwadze, że obliczenia te mają charakter jedynie poglądowy, z uwagi na schemat dawkowania sapropteryny, niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu produktu leczniczego zawierającego sapropterynę sprowadzanego zza granicy oraz niepewność dotyczącą liczebności chorych w kolejnych latach.

#### *Ograniczenia*

Obliczenia mają charakter jedynie poglądowy, z uwagi na:

- brak danych umożliwiających precyzyjne wskazanie schematu dawkowania,
- niepewność dotyczącą rzeczywistego kosztu produktu leczniczego zawierającego sapropterynę sprowadzanego zza granicy,
- niepewności dotyczące liczebności chorych w kolejnych latach.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

#### **Uwagi do 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 w odniesieniu do ocenianej technologii**

W poprzednio wydanej rekomendacji wskazano, że w niedoborach tetrahydrobiopteryny, takich jak 6-PTPS oraz GTP-CH będących przedmiotem oceny, zalecane przez wytyczne leczenie opiera się na stosowaniu sapropteryny w skojarzeniu z prekursorami dopaminy i serotoniny (lewodopą lub karbidopą) oraz 5-hydroksytryptofanem, a w przypadku współistniejącej hiperfenyloalaninemii - diety niskofenyloalaninowej.

Aktualizacja danych prowadziła do wyszukania jednego nowego dokumentu – irlandzkich wytycznych preskrypcyjnych dotyczących zastosowania dichlorowodoru sapropteryny w leczeniu hiperfenylalaninemii u pacjentów dorosłych i pediatrycznych z fenyloketonurią i zaburzeniami tetrahydrobiopteryny (HSE 2022/2024). W wytycznych wskazano, że terapia sapropteryną może być rozważana w przypadkach hiperfenyloalaninemii u dorosłych i pacjentów pediatrycznych w każdym wieku z niedoborem BH4 np. niedobór syntazy 6-piruwoilotetrahydropteryny, którzy wykazali odpowiedź na takie leczenie.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Nie odnaleziono innych rekomendacji niż te przedstawione uprzednio.

Na 12 odnalezionych, 7 było pozytywnych, w których przeważał argument korzyści zdrowotnych. Z kolei w 5 rekomendacjach negatywnych zwrócono szczególną uwagę na brak efektywności kosztowej produktu leczniczego Kuvan.

## Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15 kwietnia 2024 r. (PLD.45340.653.2024.2.KSz) w sprawie ponownego zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego:

- Kuvan, Sapropterinum, tabletki do sporządzania roztworu doustnego 100 mg,

we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – niedobory tetrahydrobiopteryny (BH4), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH), na podstawie art. 39 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości.

z upoważnienia Prezesa

p.o. ZASTĘPCA DYREKTORA BIURA PREZESA

Łukasz Andrzejczyk

*/dokument podpisany elektronicznie/*

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2024 z dnia 5 sierpnia 2024 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Kuvan (sapropterinum) we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – niedobory tetrahydrobiopteryny (BH4), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH)
2. Raport nr OT.4211.10.2024. Kuvan (sapropterinum) we wskazaniach: nietypowa postać fenyloketonurii – niedobory tetrahydrobiopteryny (BH4), w tym defekt syntazy 6-pirogronylotetrahydrobiopteryny (6-PTPS), deficyt cyklohydrolazy guanozynotrójfosforanu (GTP-CH); Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Aneks do opracowania nr: OT.4311.28.2020. Data ukończenia: 1 sierpnia 2024 r.