



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 77/2013 z dnia 20 maja 2013

w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Idebenone (ibedenonum) tabletki á 150 mg i Mnesis (ibedenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a

*Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację Idebenone (ibedenonum) tabletki á 150 mg i Mnesis (ibedenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a.*

**Uzasadnienie**

*Dostępne dowody naukowe uzasadniające stosowanie produktów leczniczych zawierających idebenonum w ataksji Friedreicha, zespole MELAS, zespole Leigha oraz zespole Kearns-Sayre'a są bardzo skromne lub zupełnie ich brak. W przypadku zespołu MELAS, zespołu Leigha i zespole Kearns-Sayre'a dostępne są jedynie opisy pojedynczych przypadków zastosowań leku. Także według opinii wielu badaczy skuteczność i bezpieczeństwo idabenonum we wnioskowanych wskazaniach powinno być przedmiotem dalszych badań.*

*W przypadku ataksji Friedreicha dostępne są dane świadczące o umiarkowanej skuteczności w zmniejszaniu objawów kardiologicznych (przerost mm. serca) oraz wskazujące na niewielki wpływ na funkcje neurologiczne, szczególnie w populacji osób młodszych. Jednakże pozycja idabenonum w leczeniu ataksji Friedreicha w związku z brakiem dowodów na skuteczność leku pochodzących z badań wysokiej jakości pozostaje nieustalona. Warty jest także zauważenia fakt, że w związku z brakiem odpowiednich dowodów na skuteczność kliniczną, na terenie Kanady jego zastosowanie w chorobie Friedreicha zostało zawieszona.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych Idebenone (ibedenonum) tabletki á 150 mg oraz Mnesis (ibedenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a. Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).



Odnaleziono liczne produkty lecznicze zawierające substancję czynną ibedenonum, m.in. Mnesis (dopuszczony do obrotu w Szwajcarii i we Włoszech). Natomiast sprowadzany z USA (zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 roku Prawo farmaceutyczne, Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271) produkt Idebenone (ibedenonum) jest suplementem diety. Tak więc w przypadku produktów zawierających substancję czynną ibedenonum zachodzi sytuacja opisana w art. 3a ustawy prawo farmaceutyczne.

### **Problem zdrowotny**

Analizowane w ramach tego opracowania wskazania należą do genetycznych chorób mitochondrialnych, charakteryzujących się występowaniem zaburzeń w funkcjonowaniu i strukturze mitochondriów. W większości przypadków, zaburzenia dotyczą procesów łańcucha oddechowego (RC) lub fosforylacji oksydacyjnej (OX).

Choroby mitochondrialne spowodowane są mutacjami genów w obrębie DNA mitochondrialnego (mtDNA) lub DNA jądrowego (nDNA), natomiast ich przekazanie może nastąpić na drodze autosomalnej dominującej (AD), autosomalnej recesywnej (AR), sprzężonej z chromosomem X recesywnie (XL) lub poprzez efekt matczyzny.

Fenotypowo, choroby te w większości przypadków objawiają się wieloukładowo, chociaż początek choroby mogą zdominować zaburzenia pojedynczego organu. Choroby mitochondrialne objawiają się głównie w tkankach/organach z wysokim zapotrzebowaniem energetycznym, takich jak: ośrodkowy i obwodowy układ nerwowy, oczy, ucho wewnętrzne, gruczoły wydzielania wewnętrznego, serce, jelita, nerki lub szpik kostny. Kombinacje powtarzających się objawów stanowią podstawę do klasyfikacji w ramach syndromów mitochondrialnych, do których należą m.in. ataksja Friedreicha (FA), zespół MELAS, zespół Leigha (LS) oraz zespół Kearns-Sayre'a (KSS).

Jednym z najczęstszych objawów klinicznych ze strony ośrodkowego układu nerwowego jest ataksja, która może być objawem dominującym w chorobach mitochondrialnych.

Ataksja Friedreicha jest dziedziczną autosomalnie recesywnie chorobą degeneracyjną i jest najbardziej rozpowszechnioną formą dziedzicznej ataksji. Ataksja Friedreicha dotyczy głównie ośrodkowego układu nerwowego, rdzenia przedłużonego, nerwów peryferyjnych, jak również serca i trzustki. Zespół MELAS to postępująca oftalmoplegia zewnętrzna dziedziczona w linii matczynej z mutacjami punktowymi mtDNA. Zespół Leigha (podostra, martwicza encefalopatia) jest niszczącą, neurodegeneracyjną chorobą, klinicznie charakteryzującą się szerokim wachlarzem nieprawidłowości – od poważnych problemów neurologicznych do niemalże całkowitego braku nieprawidłowości. Zespół Kearns-Sayre'a to postać sporadyczna postępującej oftalmoplegii zewnętrznej (PEO) z pojedynczą delecją mtDNA.

Częstość występowania ww. chorób wynosi ok. 16:100 000 dla zespołu MELAS, 2,75:100 000 w przypadku zespołu Leigha i 2:100 000 w ataksji Friedreicha i zespole Kearns-Sayre'a.

Analizowane wskazania są nieuleczalnymi i postępującymi chorobami o słabym rokowaniu (w przypadku FA, większość pacjentów umiera między 30-40 rokiem życia). Nie istnieją obecnie terapie przyczynowe, a pacjentów poddaje się terapii objawowej.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Idebenone (ibedenonum) tabletki á 150 mg oraz Mnesis (ibedenonum) tabletki á 45 mg (grupa farmakoterapeutyczna: leki psychostymulujące i nootropowe, kod ATC: N06BX13) zawiera substancję czynną idebenon będącą pochodną benzochinonu (analog koenzymu Q10). Strukturalnie jest zbliżony do ubichinonu, składnika łańcucha oddechowego. Uważa się, że działanie idebenonu polega na ułatwianiu przepływu elektronów poprzez elementy łańcucha oddechowego (przenoszenie elektronów z kompleksów I i II na kompleks III). Dodatkowo, idebenon może działać jako przeciwutleniacz wychwytyjący wolne rodniki i zmniejszający peroksydację lipidów. Ten model działania jest wspierany przez dane doświadczalne, jednak dokładny mechanizm działania idebenonu nie jest znany.

Różne badania doświadczalne, prowadzone zarówno in vitro i in vivo, wykazały, że idebenon może skorygować zmiany właściwości fizykochemicznych związanych z zaburzeniami mózgowymi, w rzeczywistości działa przeciwnie do zmniejszonej syntezy ATP, zmniejszonego zużycia glukozy i wzrostu kwasicy mleczanowej.

Szczegółowe testy in vitro wykazały, że idebenon hamuje proces peroksydacji lipidów, chroniąc błony neuronów i mitochondriów od szkód spowodowanych przez tworzone w warunkach niedokrwienia produkty lipoperoksydacji. W rzeczywistości wykazano, że u zwierząt z modelami starzenia się mózgu i niedokrwienia, idebenon poprawia wyniki czasu uczenia się i aktywność pamięciową, a efekt ten jest łączony z pozytywnym wpływem skierowanym w stronę syntezy i gospodarki serotoniny i acetylocholiny.

## Alternatywne technologie medyczne

Opinia eksperta wskazuje na brak alternatywnych technologii medycznych. Dane literaturowe wskazują na wykorzystanie w terapii: antyoksydantów (koenzym Q10, witamina E, N-acetylcysteina, selegilina, dehydroepiandrosteron, mieszana terapia antyoksydantami), deferipronu, erytropoetyny (EPO), l-argininy, pioglitazonu, ryboflawiny oraz inhibitorów deacetylazy histonów.

## Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Odnaleziono 2 przeglądy systematyczne dotyczące farmakoterapii ataksji Friedreicha (Kearney 2012) oraz terapii zaburzeń mitochondrialnych (Pfeffer 2012), z czego pierwsza praca raportowała tylko wyniki badania włączonego do niniejszego opracowania (Mariotti 2003), natomiast druga nie zawierała danych dotyczących terapii idebenonem.

Spośród publikacji dotyczących terapii ataksji Friedreicha do analizy włączono 7 publikacji opisujących wyniki 4 badań porównawczych (DiProspero 2007a i DiProspero 2007b; Lynch2010a, Lynch2010b i Lynch2010c; Mariotti 2003; Schols 2001) oraz 6 publikacji raportujących wyniki badań obserwacyjnych (Artuch 2002, Brandsema 2010, DiProspero 2007c, Hausse 2002, Pineda 2008, Rinaldi 2009).

Nie odnaleziono prac dotyczących oceny skuteczności klinicznej stosowania idebenonu w terapii zespołów: MELAS, Leigha i Kearns-Sayre'a.

W badaniu Schols 2001, którego celem było określenie wpływu krótkoterminowej (6 tygodni) terapii idebenonem na funkcje oddechowe. W porównaniu do zdrowych osób, wyniki 31P-MRS ukazały u pacjentów z ataksją Friedreicha upośledzone funkcje mitochondrialne z przedłużonym czasem regeneracji fosforanu kreatyny (PCr) w trakcie tlenowego i niedokrwienego wysiłku. Podawanie idebenonu nie miało istotnego wpływu na czas regeneracji PCr, jak również na wyniki dodatkowych badań (skala ICARS, motoryka, pomiary kardiograficzne), zarówno w porównaniu do wyników przed rozpoczęciem badania, jak i do wyników grupy przyjmującej placebo.

Praca Mariotti 2003, której celem było zbadanie wpływu terapii idebenonem na parametry kardiologiczne związane z progresją kardiomiopatii. Po 6 i 12 miesiącach terapii zaobserwowano IS różnicę w wartości średniej redukcji IVS i LVM w grupie idebenonu, w porównaniu do grupy placebo. Nie zaobserwowano IS różnic w grubości ściany tylnej lewej komory (LVPW) u pacjentów przyjmujących idebenon i placebo po 6 oraz 12 miesiącach terapii. Nie stwierdzono różnic w wartości frakcji wyrzutowej (EF), która u wszystkich pacjentów wynosiła >50% w trakcie całego badania, a analiza deficytów neurologicznych na podstawie oceny wyników skali ICARS nie wykazała istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami pacjentów.

Wyniki badania Di Prospero 2007a ukazując brak istotnych różnic pomiędzy badanymi grupami w stężeniu w moczu 8-hydroksy-2'-deoksyguanozyny (8OH2'dG), wskazały iż analizowany metabolit nie jest dobrym wskaźnikiem stresu oksydacyjnego w analizowanej grupie pacjentów. Po 6 miesiącach terapii nie zaobserwowano IS różnic pomiędzy badanymi grupami w ocenie funkcji neurologicznych w stosunku do stanu przed rozpoczęciem terapii ocenianej za pomocą skali ICARS, FARS lub ADL. W przypadku skali ICARS zaobserwowano IS, zależną od dawki poprawę w wynikach, jednak nie potwierdzono tego wyniku w skali FARS lub ADL. Autorzy przeprowadzili dodatkową analizę w grupie pacjentów, u których wyniki skali ICARS były >10 i <54 punkty. Analiza wyników w tej grupie wskazała na IS poprawę w skali ICARS, jednak nie dla skali FARS i ADL. Wtórna analiza wyników badania Di Prospero 2007a (Di Prospero 2007b) nie wykazała znaczących różnic w wydolności wysiłkowej pomiędzy badanymi grupami lub pomiędzy łączoną grupą pacjentów poddanych terapii idebenonem a grupą pacjentów przyjmujących placebo.

W badaniu Lynch 2010a idebenon podawano w dwóch dawkach (niskiej - grupa A i dużej - grupa B), a otrzymane wyniki porównano z grupą pacjentów przyjmujących placebo. Porównanie wyników z trzech grup pomiędzy początkiem a 24 tygodniem badania ukazało nieistotną statystycznie poprawę wyników w obu grupach pacjentów przyjmujących idebenon, która jednak nie była istotnie różna od wyniku w grupie placebo. Nie zaobserwowano zależności pomiędzy wynikami ICARS a dawką idebenonu. W porównaniu do wyników skali ICARS, skala FARS wskazała na lekkie pogorszenie u pacjentów przyjmujących placebo. Mimo że wyniki pacjentów przyjmujących idebenon uległy poprawie (spadek średniego wyniku skali FARS), różnice pomiędzy grupą idebenonu a placebo nie były znaczące. Podobnie, nie zaobserwowano różnicy dla skali FACT-Z3 i skali aktywność dziennej pomiędzy badanymi grupami. Dodatkowa analiza w podgrupach porównująca średni wynik ICARS otrzymany po 24 tygodniach wskazuje, iż poprawa stanu pacjentów oceniana średnią wartością wyniku ICARS była w badanych grupach (idebenon, placebo) generalnie wyższa u młodych pacjentów, lżej i krócej dotkniętych chorobą. Drugorzędowa analiza wyników badania IONIA (Lynch 2010b), analizująca zmianę parametrów kardiologicznych wykazała, iż terapia idebenonem nie miała znaczącego wpływu na stan serca. We wszystkich z trzech badanych grup zaobserwowano spadek średnich wartości LVMi i PWTd, jednak różnice

między grupami nie były znaczące. Podobnie przedstawiają się wyniki dla pozostałych analizowanych parametrów.

W otwartym badaniu IONIA-E, będącym rozszerzeniem badania Lynch 2010a, średnie wartości ICARS dla 12 miesięcznego okresu obserwacji uległy lekkiemu wzrostowi. Jednakże analiza wyników dla łączonego okresu 18 miesięcy (IONIA + IONIA-E) wykazała, że średni wynik skali ICARS uległ niewielkiemu obniżeniu. Analiza wyników każdej z domen skali ICARS ukazała odmienny charakter zmian w domenie pozycji i postawy ciała. Była to jedyna domena, której wynik dla całej badanej populacji IS rósł podczas całego badania IONIA-E. Podobną zależność zaobserwowano również dla łączonego okresu obserwacji (w badaniu podstawowym i rozszerzeniu). Jednakże ogólny wzrost w danej domenie był IS tylko dla grupy placebo i grupy przyjmującej niską dawkę idebenonu. Wzrost w grupie pacjentów przyjmujących wysoką dawkę idebenonu był liczbowo niższy i nieistotny statystycznie dla łączonego okresu obserwacji. W odróżnieniu od tego wyłączenie z analizy wyników domeny pozycji i postawy ciała wskazało na stały spadek w pozostałych analizowanych domenach, zarówno dla 12-miesięcznego okresu obserwacji, jak również łączonego, 18-miesięcznego okresu, ukazując poprawę funkcji w obrębie tych domen. Analiza pacjentów od początku badania (18-miesięczny okres obserwacji) przyjmujących wysoką dawkę idebenonu wskazała na IS spadek wartości ICARS w stosunku do wartości przed rozpoczęciem badania. Nie zaobserwowano podobnej zależności dla pozostałych badanych grup. Analiza wskaźnika odpowiedzi wskazała, iż 63,9% pacjentów uzyskało poprawę lub brak pogorszenia stanu (wg skali ICARS), natomiast 31,1% pacjentów uzyskało poprawę o co najmniej 5 punktów w skali ICARS w trakcie łączonego czasu obserwacji. Łączone wyniki dla wszystkich pacjentów w badaniu IONIA-E (12-miesięczny okres obserwacji) wskazują na nieistotne statystycznie wyższe wyniki wg skali ICARS i IS dla skali FARS, z kolei wyniki dla łączonego okresu obserwacji (18-miesiący) wskazują na nieistotnie statystycznie niższe wyniki wg skali ICARS i IS wzrost wyniku FARS. Zaskakującym odkryciem tego badania jest niemalże liniowy, stały wzrost wyniku w domenie pozycji i postawy ciała (ICARS), jak również w domenie stabilności i chodu skali FARS. Analiza wyników badania dla pacjentów stale przyjmujących wysoką dawkę idebenonu wskazuje na poprawę czynności neurologicznych. Średni wynik ICARS dla 12-miesięcznego okresu obserwacji obniżył się o 1 punkt, co kontrastuje z oczekiwaną progresją choroby (ustaloną w oparciu o badania obserwacyjne), mierzoną wzrostem wyniku ICARS o 4-5 punktów na rok. Wyniki dla łączonego okresu obserwacji wskazują, że u pacjentów przyjmujących wysoką dawkę idebenonu wynik ICARS poprawił się o 3 punkty, natomiast wyniki FARS były najniższe spośród wszystkich badanych grup. Wniosek ten może wskazywać na efekty neuroprotektoryjne idebenonu, jednak powinien być potwierdzony w niezależnych badaniach.

Otwarte badanie Artuch 2002, oceniało skuteczność idebenonu w terapii objawów neurologicznych i kardiologicznych u pacjentów na wczesnym etapie progresji choroby. Po 12 miesiącach terapii zaobserwowano IS, znaczącą redukcję w wyniku skali ICARS pomiędzy początkiem badania a 3, 6 i 12 miesiącem terapii, jak również pomiędzy 3 a 6 miesiącem. Nie zaobserwowano różnic w pomiarach echokardiograficznych i neurofizjologicznych pomiędzy początkiem badania a 12 miesiącem terapii. Analiza wyników skali ICARS w poszczególnych kategoriach wskazała na poprawę u wszystkich pacjentów w kategoriach: precyzyjne ruchy, oczopląs i ruch gałek ocznych. Poprawa funkcji ruchowych, postawy i chodu nastąpiła tylko u pacjentów z krótszą ilością powtórzeń trypletu GAA.

Celem otwartego, prospektywnego badania Hausse 2002 była ocena skuteczności idebenonu w terapii objawów hipertrofii serca. Po 6 miesiącach wyniki badań ultrasonograficznych wskazały na IS spadek masy lewej komory o więcej niż 20% u ok. połowy pacjentów. Wskaźnik skracania (wymiaru poprzecznego) zmniejszył się początkowo u 6 z 38 pacjentów (między 11 a 26%) i uległ dalszej poprawie u 5 z nich. U jednego pacjenta zmiana wskaźnika skracania wystąpiła po zastosowaniu idebenonu w dawce 10 mg/kg/dzień. Nie stwierdzono korelacji pomiędzy stosowaniem idebenonu a wiekiem, płcią, wstępnymi wynikami ultrasonograficznymi lub liczbą powtórzeń GAA w genie frataksyny.

Otwarte, prospektywne badanie Pineda 2008 oceniało wpływ terapii idebenonem na progresję choroby. W grupie pacjentów pediatrycznych nie zaobserwowano IS różnic w porównaniu do wyników przed rozpoczęciem badania. U pięciu pacjentów wynik ICARS wzrósł, u 4 nie zmienił się, a u jednego pacjenta zanotowano spadek. Podobnie, nie zaobserwowano istotnych różnic dla parametrów kardiologicznych. Analiza wyników w grupie osób dorosłych ukazała IS różnice w wyniku ICARS – wyniki uległy pogorszeniu u wszystkich dorosłych pacjentów. Analiza wyników parametrów kardiologicznych wskazała na istotną poprawę wyników FS i EF, dla okresu przyjmowania idebenonu w dawce 10 mg/kg/dzień. Nie zaobserwowano takiej zależności, gdy dawkę idebenonu zwiększono do 20 mg/kg/dzień. W opinii autorów wyniki badania wskazują, iż długoterminowa terapia idebenonem zahamowała progresję kardiomiopatii w obu badanych grupach pacjentów, natomiast stabilizację czynności neurologicznych zaobserwowano tylko w grupie pacjentów pediatrycznych.

W retrospektywnej analizie Rinaldi 2009 oceniono wpływ idebenonu na objawy neurologiczne (skala ICARS) oraz kardiologiczne (IVS, PW, LV EF). W oparciu o badanie wstępne, włączonych chorych podzielono na dwie

grupy: A - pacjenci bez hipertrofii lewej komory serca; B - pacjenci z hipertrofią lewej komory serca. Średnie wyniki skali ICARS na końcu badania ukazały IS progresję objawów neurologicznych w obu analizowanych grupach, natomiast obraz kardiologiczny uległ pogorszeniu w grupie pacjentów bez hipertrofii lewej komory serca.

Prospektywne badanie obserwacyjne Brandsema 2010 oceniało wpływ podawania idebenonu (20 mg/kg/dzień) na zaburzenia neurologiczne (ICARS), jakość życia (PedsQL) oraz dzienne funkcjonowanie (ADL). Surowe dane wskazują na progresję objawów neurologicznych podczas rocznego okresu obserwacji, jednak niepewność oszacowań nie pozwala na wyciąganie jednoznacznych wniosków. Z drugiej strony, zaobserwowano poprawę w wynikach domeny emocjonalnej, społecznej i szkolnej, jak również w całkowitym wyniku skali ADL. Średnia zmiana wyniku ICARS wyniosła dla każdego pacjenta 0,71 (95% CI: -6,8 5,3) w ciągu jednego roku.

Prospektywne badanie otwarte Buyse 2003 oceniało wpływ stosowania idebenonu na funkcje oraz hipertrofię serca, ataksję oraz poziomy potencjalnych markerów (protoporfiryna IX, aktywność erytrocytarnej ferrochelatazy, mitochondrialne klastry enzymatyczne Fe-S). U wszystkich pacjentów zdiagnozowano dośrodkowy przerost lewej komory serca. Pacjenci przyjmowali idebenon w dawce 5 mg/kg/dzień przez okres jednego roku. Wpływ idebenonu na objawy ataksji oceniono z wykorzystaniem skali CAG (maksymalny wynik 66 punktów, im wyższy, tym gorszy stan pacjenta). Pomimo stosowania idebenonu, zaobserwowano IS wzrost wartości wyników wg skali CAG w 12 miesiącu badania. Analiza wyników badań kardiologicznych wskazała na IS redukcję LVMi. Spośród 8 badanych pacjentów, u 6 z nich zaobserwowano redukcję LVMi.

### **Skuteczność praktyczna**

W ramach przeglądu odnaleziono 4 studia przypadków dotyczące stosowania idebenonu w wskazaniach – zespół MELAS (3 prace: Ikejiri 1996, Lekoubou 2011, Napolitano 2000) i zespół Leigha (1 praca: Haginoya 2009). Spośród studiów przypadków odnoszących się do zespołu MELAS, w dwóch pracach raportowane są wyniki duoterapii – idebenon+ryboflawina (Napolitano 2000) i idebenon+L-karnityna (Lekoubou 2011).

Wyniki odnalezionych studiów przypadków (Haginoya 2009, Ikejiri 1996, Lekoubou 2011, Napolitano 2000) wskazują iż stosowanie idebenonu (w mono-, jak i duoterapii) łagodziło skutki progresji analizowanych chorób, jednak niewielka ilość dowodów, wraz z brakiem badań dotyczących skuteczności klinicznej nie pozwala na jednoznaczne wnioskowanie.

Nie odnaleziono prac dotyczących oceny skuteczności praktycznej stosowania idebenonu w terapii zespołu Kearns-Sayre'a.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Nie dotyczy.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Nie dotyczy.

### **Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Brak.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.), z uwzględnieniem raportu ws. zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego nr AOTM-OT-0431-5/2013, „Ibuprofen (ibuprofenum) tabletki á 150 mg Mnesis (ibuprofenum) tabletki á 45 mg, we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a”, maj 2013.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.