

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Idebenona (Raxone®) en el tratamiento de Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL)

IPT, 47/2021. V1

Fecha de publicación: 8 de octubre de 2021[†]

La Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL) es una enfermedad genética mitocondrial, rara, de herencia materna y progresiva (1, 2). Se caracteriza por pérdida aguda o subaguda de visión central, indolora y unilateral con posterior afectación del segundo ojo en semanas o meses. Las células diana principalmente afectadas en esta enfermedad son las células ganglionares de la retina (CGR) que forman el nervio óptico (3).

Se produce por mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial (ADNmt). En el 90-95% de los pacientes con NOHL (2, 4, 5, 6) las mutaciones se localizan en los genes NDI (G3460A), ND4 (G11778A) o ND6 (T14484C), los cuales codifican proteínas que forman parte del complejo multienzimático I (ubiquinona oxidoreductasa) de la cadena respiratoria mitocondrial o sistema de fosforilación oxidativa. Este sistema se encarga principalmente de la producción de energía celular en forma de ATP. Cualquier defecto en el complejo I origina una disminución de la síntesis de ATP así como un aumento de los niveles de estrés oxidativo celular. Como consecuencia, se produce una pérdida selectiva de CGR, atrofia óptica y pérdida de visión irreversible (1, 3, 6). Sin embargo, algunos pacientes (especialmente aquellos con mutación T14484C) han mostrado una recuperación espontánea y gradual de la agudeza visual (AV) central a los 6-12 meses desde el inicio de la pérdida de visión.

En la fase aguda, los pacientes con NOHL experimentan una pérdida de visión central aguda y rápida (escotoma centro-cecal) y alteraciones de la visión cromática (discromatopsia) en un ojo. La afectación puede ser bilateral simultáneamente en el 25% de los casos (5). A los 2-4 meses se produce la afectación del segundo ojo (3, 5) y en la fase crónica se produce la atrofia progresiva del nervio óptico. Al cabo de un año, la mayoría de los pacientes (97%) avanzan a una agudeza visual bilateral de 20/200 o inferior. Generalmente, este déficit visual bilateral simétrico y mantenido en el tiempo se incluye dentro de la definición de ceguera y afecta de forma muy importante a la calidad de vida (1, 15).

Ocasionalmente, los pacientes con NOHL también presentan manifestaciones cardíacas (Wolff-Parkinson-White, Lown-Gagong-Levine y síndromes con prolongación del QT) y neurológicas (neuropatía periférica, miopatía, distonía y mioclonus). Estas anomalías se conocen como síndromes de "Leber plus" y se han asociado con otras mutaciones en el ADNmt (1, 5, 7)

NOHL afecta generalmente a pacientes adultos jóvenes de entre 15 y 35 años de edad y mayoritariamente a varones (80-90% de los casos). Sin embargo, también han aparecido casos con NOHL desde

los 2 hasta los 87 años de edad (1). Algunos factores de riesgo como el tabaco o el consumo de alcohol se han asociado con el desarrollo de la enfermedad, aunque esta relación es controvertida (8).

La prevalencia de la enfermedad es desconocida pero se estima que oscila entre 1 de cada 15.000 - 50.000 personas en todo el mundo (9). No hay datos fiables sobre la prevalencia en España. Sin embargo, según estudios epidemiológicos se estima que esta enfermedad afecta a 1 de cada 31.000 (10), 39000 (11); o 50000 (12) personas en el Noreste de Inglaterra, Holanda y Finlandia, respectivamente (1, 5, 13). Con respecto a la prevalencia de las mutaciones, aproximadamente el 70% de los pacientes con NOHL en la población del Norte de Europa albergan la mutación G11778A en el gen ND4 (6, 14, 15).

El diagnóstico se basa en el cuadro clínico, la historia familiar y los resultados oftalmológicos. En un 90% de los casos los estudios de genética molecular identificarán la mutación responsable (15).

Actualmente no se dispone de tratamiento curativo. Por el momento, el objetivo de la terapia se dirige hacia la prevención y recuperación de la agudeza visual en pacientes con NOHL.

IDEBENONA (RAXONE®)

Raxone ha recibido autorización para el tratamiento de la alteración visual en adolescentes y adultos con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL).

Se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película que contienen 150 mg de idebenona. La dosis recomendada es de 900 mg de idebenona al día (300 mg, 3 veces al día). Los comprimidos se deben tomar con alimentos ya que éstos aumentan la biodisponibilidad de idebenona. No hay datos procedentes de ensayos clínicos controlados respecto al tratamiento continuado de idebenona durante más de 6 meses (16).

La prescripción de este medicamento debe estar restringida exclusivamente a profesionales sanitarios con experiencia en esta patología.

La autorización de comercialización se ha otorgado en "circunstancias excepcionales", lo que significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

Farmacología

Idebenona es una benzoquinona de cadena corta y un análogo sintético de ubiquinona (coenzima Q10). Posee propiedades antioxidantes y protege a las membranas celulares y a la mitocondria del daño oxidativo mediante la inhibición de la peroxidación lipídica. El mecanismo de acción bioquímico de la idebenona se basa en su capacidad para transferir electrones directamente al complejo III de la cadena respiratoria mitocondrial, eludiendo así el complejo I que está afectado por las tres mutaciones principales que causan la NOHL, restaurando la producción de energía celular (ATP) y disminuyendo el estrés oxidativo en las células afectadas. De esta forma, idebenona puede reactivar las CGR, viables pero inactivas, en los pacientes con NOHL. En función del tiempo transcurrido desde la aparición de los síntomas y la proporción de CGR afectadas, idebenona puede promover la recuperación de la visión en pacientes con pérdida visual (16 y 17).

La caracterización farmacocinética se evaluó en cuatro estudios fase I en voluntarios sanos, observándose que la capacidad de absorción se incrementaba en presencia de alimentos y por tanto aumentaba la exposición a idebenona. Los estudios in vitro mostraron un efecto inhibitorio sobre la actividad de la glicoproteína P (P-gp). Por otro lado, al existir datos limitados sobre la inhibición pre-sistémica del CYP3A4, se consideró necesario la realización de

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GC RevalMed SNS: 4 de febrero de 2021.

un estudio para determinar las interacciones farmacocinéticas potenciales entre la idebenona y el midazolam en voluntarios sanos.

Con respecto a la farmacodinamia, no se han realizado estudios en humanos. Se han llevado a cabo 3 estudios en modelo de ratón y en cultivos celulares usando CGR. Los resultados de dichos estudios sugieren que la concentración de idebenona alcanzada en el ojo humano es comparable a la concentración que mostró eficacia in vitro.

Eficacia

No se realizaron estudios de dosis respuesta. Estudios en animales (preclínicos) sugirieron que la administración de 300 mg, 3 veces al día podrían alcanzar niveles en el humor acuoso de humanos dentro del rango en el cual idebenona demostró la prevención de la muerte de las CGR en modelos preclínicos.

La eficacia y seguridad clínica de idebenona en la NOHL se ha evaluado en un estudio doble ciego, aleatorizado, paralelo y controlado con placebo (RHODOS). Los pacientes del estudio RHODOS fueron evaluados a largo plazo en un estudio observacional de seguimiento (RHODOS-OFU), donde no se administró ningún tratamiento y la información provenía de una sola visita a los 2,5 años de mediana. Además, se analizaron datos adicionales procedentes de un programa de acceso ampliado (PAA) y de un estudio de recogida de datos (ERD).

En el estudio pivotal RHODOS se incluyó a un total de 85 pacientes con NOHL, de 14-66 años de edad, con cualquiera de las tres mutaciones principales del ADNmt (G11778A, G3460A o T14484C), mayoritariamente (>65%) G11778A, y una duración de la enfermedad no mayor de 5 años. Los pacientes recibieron 900 mg/día de Raxone (55 pacientes) o placebo (30 pacientes) durante un periodo de 24 semanas (6 meses). Raxone se administró en 3 dosis diarias de 300 mg cada una, junto con las comidas. Tres pacientes se excluyeron del análisis debido al registro incorrecto de sus valores de agudeza visual (AV), quedando 82 pacientes en la población por intención de tratar (ITT). Además, un paciente del brazo de placebo experimentó una recuperación espontánea de la visión y fue excluido del estudio, constituyendo de esta forma la población ITT modificada (ITTm) con un total de 81 pacientes.

La medida principal de eficacia fue "la mejor recuperación de la agudeza visual que experimentó el ojo izquierdo o derecho desde el momento basal hasta la semana 24", utilizando optotipos ETDRS y la escala de medida de AV logMAR. El análisis primario en la población ITT no detectó diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con idebenona y el grupo de placebo [IC95%, -0,064 ± 0,061, 3 letras, p= 0,291]. Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la población ITTm [IC95%, -0,100 ± 0,058, 5 letras, p= 0,0862] (Tabla 1).

Tabla 1: RHODOS: Mejor recuperación de la AV desde el momento basal hasta la semana 24 (variable primaria)

	Estimated Change (95% CI) [estimated change in letters]		Estimated Difference ± SEM (95% CI) [estimated change in letters]	p-value
	Raxone	Placebo		
ITT population				
N	53	29		
Week 24	-0.135 (-0.216, -0.054) [+6 letters]	-0.071 (-0.176, 0.034) [+3 letters]	-0.064 ± 0.061 (-0.184, 0.055) [3 letters]	0.291
mITT population (excluding patient 23)				
N	53	28		
Week 24	-0.136 (-0.212, -0.060) [+6 letters]	-0.036 (-0.137, -0.065) [+1 letters]	-0.100 ± 0.058 (-0.214, -0.014) [5 letters]	0.0862

La variable secundaria más relevante se definió como "la diferencia entre la mejor AV (mejor ojo) en el momento basal y la mejor AV (mejor ojo) a la semana 24". Esta diferencia fue estadísticamente significativa en la población ITTm [IC95%, -0,160 ± 0,065, 8 letras, p= 0,015] mientras que la población ITT no mostró resultados estadísticamente significativos (Tabla 2).

Tabla 2: RHODOS: Cambio en la mejor AV desde el momento basal hasta la semana 24 (variable secundaria)

	Estimated Change (95% CI) [estimated change in letters]		Estimated Difference ± SEM (95% CI) [estimated change in letters]	p-value
	Raxone	Placebo		
ITT population				
N	53	29		
Week 24	-0.035 (-0.126, 0.055) [+1 letter]	0.085 (-0.032, 0.203) [-4 letters]	-0.120 ± 0.068 (-0.2546, 0.0137) [6 letters]	0.078
mITT population (excluding patient 23)				
N	53	28		
Week 24	-0.037 (-0.123, 0.049) [+1 letter]	0.123 (0.010, 0.237) [-6 letters]	-0.160 ± 0.065 (-0.289, -0.031) [8 letters]	0.015

Otras variables secundarias predefinidas (ej. sensibilidad al contraste de color y cambios en el grosor de las capas de las fibras nerviosas de la retina) sugirieron un efecto protector de la idebenona en pacientes con un inicio de la enfermedad ≤ 6 meses, aunque el tamaño muestral de la mayoría de estos análisis fue pequeño.

Con respecto a los parámetros utilizados para medir la calidad de vida relacionada con la salud (HRQoL) y la impresión clínica global de cambio (CGIC) no se identificaron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento.

Se realizaron varios estudios por subgrupos incluyendo análisis por inicio de la enfermedad, tipo de mutación y consumo de tabaco. A pesar de las limitaciones derivadas del pequeño tamaño muestral, se observó una gran magnitud del efecto (especialmente en la población ITTm) en pacientes con mutación G11778A y G3460A, en pacientes con inicio de la enfermedad menor a 1 año y en no fumadores. La mutación T14484C se asoció con una mayor proporción de respondedores ya que la enfermedad es más benigna en este tipo de pacientes.

Asimismo, se realizaron múltiples análisis de respondedores post-hoc (no especificados antes del inicio del estudio) en la población ITTm. Posteriormente se realizaron reanálisis para algunas de las variables en la población ITT. Los más relevantes se describen a continuación.

En el análisis de respondedores que incluyó pacientes incapaces de leer una sola letra con ninguno de los dos ojos, un 28% (7/25, p=0.072) de los pacientes tratados con idebenona en comparación con 0.0% (0/13, p=0.0078) en el grupo placebo fueron capaces de leer al menos 5 letras a la semana 24. Se observaron resultados similares cuando se analizaron todos los ojos por separado en lugar de pacientes. Las poblaciones ITT y mITT fueron idénticas para este análisis. No se tuvo en cuenta el tiempo de inicio de la enfermedad.

En otro análisis de respondedores se evaluó la proporción de pacientes con "recuperación clínicamente relevante" (CRR, marcador definido por Carelli et al. 2011 para evaluar los beneficios del tratamiento) de la AV en la semana 24 con respecto al momento basal como mínimo en un ojo, definida de la siguiente forma: (i) mejora de la AV desde incapaz de leer una sola letra hasta capaz de leer al menos 5 letras en los optotipos ETDRS o (ii) mejora de la AV como mínimo de 10 letras en los optotipos ETDRS en pacientes capaces de leer desde el momento basal. Como se muestra en la Tabla 3, un 30.2% de pacientes tratados con idebenona mostraron

una recuperación clínicamente relevante desde el momento basal con respecto a un 10.3% en el grupo de placebo ($p=0.0234$). Se observaron resultados similares cuando se analizó la proporción de pacientes con CRR comparado con el nadir (peor valor de AV obtenido en cualquier momento después del momento basal).

Tabla 3: Proporción de pacientes con recuperación clínicamente relevante de la AV después de 6 meses desde el momento basal o desde el nadir

Análisis post hoc	Población	Raxone (N=53)	Placebo (N=29)	Valor p
Análisis de respondedores: Número de pacientes con CRR desde el momento inicial	ITT	16 (30.2%)	3 (10.3%)	0.023
Análisis de respondedores: Número de pacientes con CRR desde el nadir	ITTm	18 (34.0%)	3 (10.7%)	0.032

En el estudio observacional de seguimiento de una sola visita (RHODOS-OFU), la evaluación de la AV de 58 pacientes realizada en una media de 131 semanas (2,5 años) después de finalizar las 24 semanas de tratamiento en el estudio RHODOS indicó que el efecto de Raxone podía mantenerse una vez finalizado el tratamiento.

Se presentaron datos de apoyo adicionales procedentes de 62 pacientes con NOHL que recibieron Raxone durante 6 a 36 meses en un programa de acceso ampliado (PAA) y datos de 94 pacientes no tratados en un estudio de recogida de datos (ERD). Este último estudio contribuyó principalmente al conocimiento sobre la historia natural de la enfermedad de NOHL.

Datos iniciales del PAA revelaron que el 50% (24/48) de los pacientes y el 38.2% (37/96) de los ojos tuvieron una CRR desde el nadir. Comparativamente, los datos relativos a la historia natural de la enfermedad recogidos en el ERD demostraron que un 31,1% (23/74) de pacientes no tratados experimentaron un CRR espontáneo desde el nadir. Además, se observó que el tratamiento temprano con idebenona mejoraba el grado de pérdida de AV en el nadir. Sin embargo, los análisis de respondedores del estudio RHODOS mostraron unos resultados de AV similares entre el tratamiento temprano y tratamiento tardío con idebenona. Datos actualizados del PAA informaron sobre el beneficio de idebenona a largo plazo (≥ 6 meses). Asimismo, estos datos indican que el número de pacientes con CRR aumentó con una duración mayor del tratamiento, desde 19 de 62 pacientes (30,6 %) a los 6 meses hasta 17 de 47 pacientes (36,2 %) a los 12 meses. Comparativamente, los datos relativos a la historia natural de la enfermedad recogidos en el ERD demostraron que un 19,1% (18/94) de pacientes no tratados experimentaron un CRR espontáneo a los 6 meses desde el momento basal.

Con respecto a la población pediátrica, el estudio RHODOS y el PAA incluyeron 3 pacientes entre 9 y 11 años y 27 pacientes de 12 a 17 años con NOHL que recibieron idebenona a dosis de 900 mg/día durante un máximo de 33 meses.

Seguridad

La evaluación de seguridad se basó principalmente en los datos del estudio RHODOS y su extensión RHODOS-OFU, en el que se incluyeron 85 pacientes con NOHL (55 pacientes en el grupo de idebenona y 30 en el grupo de placebo). La base de datos de seguridad se completó con información adicional procedente del desarrollo clínico con idebenona en la indicación de ataxia de Friedreich (FRDA). En total, 242 pacientes estuvieron expuestos a dosis de idebenona ≥ 900 mg/día.

La duración de la exposición fue de 6 meses en el ensayo RHODOS, hasta 12 meses en los estudios FRDA y hasta 24 meses en los estudios abiertos.

Globalmente, la incidencia de los efectos adversos (EA), incluidos los relacionados con el tratamiento, fue baja y similar entre los grupos de tratamiento. Los acontecimientos adversos más frecuentemente comunicados con este medicamento fueron leves o moderados en intensidad e incluyeron dolor de cabeza, nasofaringitis, diarrea y náuseas.

En el estudio RHODOS, los EAs dolor de cabeza (23,6%), nasofaringitis (25,5%), tos (10,9%) y sensación de mareo (5,5%) fueron los más comúnmente notificados en el grupo de idebenona con respecto al grupo placebo. Cinco pacientes (4 tratados con idebenona y 1 con placebo) presentaron EAs relacionados con el tratamiento: aumento de triglicéridos en sangre (notificados en 1 sujeto en cada grupo de tratamiento), hipertrofia ventricular izquierda (HVI), síndrome de Wolff-Parkinson White y valores anormales de la función hepática.

En el estudio RHODOS se detectó elevación de las enzimas hepáticas en 3 pacientes. Aunque uno de ellos interrumpió el tratamiento, en todos ellos los valores ya se encontraban elevados antes del inicio del estudio. Durante su uso en otras indicaciones, se han notificado algunos casos de elevaciones de enzimas hepáticas y hepatitis. Si bien no existe una relación clara entre estos EAs y el tratamiento con idebenona, se consideraron riesgos potenciales importantes del tratamiento.

En los estudios FRDA, los EAs relacionados con el tratamiento notificados con más frecuencia fueron dolor de cabeza, náuseas, diarrea, vómitos, dolor de espalda, dolor en extremidades, dispepsia y bronquitis. Casos de cromaturia y alteraciones del recuento de células sanguíneas (considerado como un riesgo potencial importante) también fueron identificados.

No se han realizado estudios de interacciones en humanos.

En relación al embarazo, se han detectado casos de abortos espontáneos en pacientes con FRDA. Sin embargo, no hay evidencia suficiente para establecer una relación causal con idebenona.

DISCUSIÓN

Idebenona ha recibido autorización de comercialización en “circunstancias excepcionales” para el tratamiento de la alteración visual en adolescentes y adultos con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL).

NOHL es una enfermedad rara y de herencia materna que afecta a pacientes adultos jóvenes de entre 15 y 35 años de edad y en un periodo de 1 año desde el inicio de la enfermedad pueden evolucionar a ceguera irreversible. El objetivo del tratamiento con idebenona en pacientes con NOHL es restaurar la función mitocondrial mientras las CGR se encuentran inactivas pero viables, permitiendo así la recuperación de la visión y prevención de la progresión de la enfermedad. Hasta el momento no existen tratamientos con esta indicación.

La rareza de la enfermedad así como la aparición de pacientes con recuperación espontánea dificulta el desarrollo de ensayos clínicos en pacientes con NOHL.

En relación con la eficacia, hubo ausencia de superioridad de idebenona frente a placebo con un nivel de significancia estadística de un 5% observada en la variable primaria y en la mayoría de las variables secundarias. Solamente se observó significación estadística en la población ITTm para la variable secundaria principal. La mejora en la AV no pareció ser percibida como un beneficio para el paciente. Cabe señalar que el resultado obtenido en el análisis post-hoc del subgrupo de pacientes que pasaron de ser incapaces de leer

una sola letra a capaces de leer al menos 5 letras en los optotipos ETDRS se consideró clínicamente relevante ya que representa una mejora importante para los pacientes. Por otro lado, los resultados obtenidos en el análisis de respondedores post-hoc basado en el marcador de evaluación de los beneficios del tratamiento (CRR) fueron convincentes, especialmente en la población ITTm. Los datos procedentes de PAA y ERD apoyaron los hallazgos recogidos en el estudio RHODOS.

Sin embargo, el ensayo RHODOS presentó una serie de limitaciones adicionales que cuestionaron la robustez de los resultados obtenidos. Entre éstas, se encuentran el número limitado de participantes incluidos en el ensayo, la heterogeneidad de los pacientes, los cambios metodológicos (exclusión de un paciente con recuperación espontánea del grupo placebo) que podrían sobreestimar el efecto de idebenona, el desarrollo de análisis a medida no preespecificadas con anterioridad (proporción de pacientes que pasaron de ser incapaces de leer una sola letra en ninguno de los ojos a ser capaces de leer al menos 5 letras, proporción de pacientes con CRR a la semana 24 desde el momento basal, proporción de pacientes con CRR a la semana 24 desde el nadir) y el tamaño pequeño de la muestra en estos análisis de respondedores post-hoc. La eficacia de idebenona más allá de los 6 meses se consideró limitada e incierta y la duración del tratamiento no se pudo establecer.

En relación a la población pediátrica, los datos presentados teniendo en cuenta la rareza de la enfermedad justificaron la indicación en adolescentes. Sin embargo, la eficacia y la seguridad en pacientes de 12 años de edad y menores no ha sido establecida.

Desde el punto de vista de la seguridad, la idebenona presentó un perfil de seguridad aparentemente favorable en pacientes con NOHL. Los EAs que se identificaron con más frecuencia fueron dolor de cabeza, nasofaringitis, tos y sensación de mareo, de los cuales dos se clasificaron como graves (aunque no relacionados con el tratamiento) y la mayoría fueron leves o moderados en intensidad. No obstante, los datos de seguridad disponibles fueron considerados incompletos y limitados a corto y largo plazo. La elevación de enzimas hepáticas y hepatotoxicidad se consideraron riesgos potenciales y se analizarán en la fase post autorización. Para conseguir generar más datos de seguridad, uno de los requerimientos post autorización fue la realización de un estudio post autorización no intervencional (a través de un registro de paciente que reciben idebenona en la práctica clínica). Este estudio también se utilizará para recopilar datos de eficacia a largo plazo.

En conclusión, a pesar de las limitaciones detectadas en el dossier de este medicamento, se concluyó que los pacientes con NOHL podían conseguir un beneficio clínicamente relevante con el tratamiento con Raxone. Sin embargo, los datos de eficacia y seguridad fueron considerados incompletos y se decidió la autorización de este medicamento en condiciones excepcionales, incluyendo una serie de obligaciones específicas post autorización: llevar a cabo un estudio de intervención abierto y controlado con la historia natural para evaluar la eficacia y seguridad de Raxone en pacientes con NOHL (incluyendo datos a largo plazo), mantener y ampliar un estudio de recogida de datos históricos de AV en pacientes con NOHL, realizar un estudio de seguridad post autorización no intervencional y un seguimiento de los pacientes incluidos en el PAA incluyendo la presentación de los resultados finales. Asimismo, debido a los resultados de inhibición *in vitro*, se concluyó la necesidad de realizar un estudio *in vivo* post autorización sobre la posible interacción entre idebenona y midazolam.

CONCLUSIÓN

Raxone está autorizado para el tratamiento de la alteración visual en adolescentes y adultos con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL), una enfermedad huérfana, grave y progresiva, sin que actualmente se disponga de alternativas con la indicación de NOHL.

Las evidencias de eficacia son frágiles, ya que la superioridad a placebo se concluye en una población modificada no especificada inicialmente y en reanálisis post-hoc del estudio doble ciego. Además, los análisis realizados incluyen muestras pequeñas y heterogéneas de pacientes, lo que contribuye al cuestionamiento de la robustez del estudio. Por otra parte, se observa una mejora en la agudeza visual a los 6 meses, aunque esto no parece trasladarse a un beneficio significativo para los pacientes en variables de interés para la vida diaria. Por ello, la relevancia del efecto es difícil de establecer. Asimismo, no se dispone de datos de eficacia controlados durante más de 6 meses. Por tanto, la duración óptima del tratamiento y la eficacia a largo plazo no pueden establecerse ya que los datos son limitados.

El perfil de seguridad parece favorable. Los acontecimientos adversos fueron leves o moderados en intensidad y fueron manejables por los pacientes sin requerir una interrupción del tratamiento. Algunos riesgos potenciales (ej. elevación de enzimas hepáticas y hepatotoxicidad) han sido identificados, los cuales deberán ser monitorizados en estudios posteriores. La seguridad a largo plazo es limitada y se requieren datos adicionales.

Datos de los estudios post autorización en marcha proporcionarán información adicional sobre el beneficio clínico y los riesgos potenciales de este medicamento.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de no financiación para el medicamento RAXONE® (idebenona) para el tratamiento de la alteración visual en adolescentes y adultos con Neuropatía Óptica Hereditaria de Leber (NOHL).

REFERENCIAS

1. Meyerson C, Van Stavern G and McClelland, C; Leber hereditary optic neuropathy: current perspectives; *Clinical ophthalmology*; 2015; 9; 1165.
2. La Morgia C, Carbonelli M, Barboni P, Sadun AA and Carelli V; Medical management of hereditary optic neuropathies; *Frontiers in neurology*; 2014; 5.
3. Cwerman-Thibault H, Augustin S, Ellouze S, Sahel JA and Corral-Debrinski M; Gene therapy for mitochondrial diseases: Leber Hereditary Optic Neuropathy as the first candidate for a clinical trial; *Comptes rendus biologiques*; 2014; 337(3), 193-206.
4. Carelli V, Ross-Cisneros FN and Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Progress in retinal and eye research*; 2004; 23(1); 53-89.
5. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG and Chinnery P F; Mitochondrial optic neuropathies—disease mechanisms and therapeutic strategies; *Progress in retinal and eye research*; 2011; 30(2); 81-114.
6. Cwerman-Thibault H, Augustin S, Lechavue C, Ayache J, Ellouze S, Sahel JA et al; Nuclear expression of mitochondrial ND4 leads to the protein assembling in complex I and prevents



optic atrophy and visual loss. *Molecular Therapy—Methods & Clinical Development*; 2015; 2.

7. Bower SPC, Hawley I and Mackey DA. Cardiac arrhythmia and Leber's hereditary optic neuropathy. *The Lancet*; 1992; 339(8806); 1427-1428.
8. Carelli V, La Morgia C, Caporali L, Maresca A, Giordano L, Valentino ML et al. Genetic landscape of Leber's hereditary optic neuropathy: reflection on pathogenic mechanisms; *Acta Ophthalmologica*; 2015; 93(S255).
9. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=104
10. Man PYW, Griffiths PG, Brown DT, Howell N, Turnbull DM and Chinnery, PF; The epidemiology of Leber hereditary optic neuropathy in the North East of England. *The American Journal of Human Genetics*, 2003; 72(2); 333-339.
11. Spruijt L, Kolbach DN, Rene F, Plomp AS, Bauer NJ, Smeets HJ et al. Influence of mutation type on clinical expression of Leber hereditary optic neuropathy. *American journal of ophthalmology*; 2006; 141(4), 676-676.
12. Puomila A, Hämäläinen P, Kivioja S, Savontaus ML, Koivumäki S, Huoponen K et al; Epidemiology and penetrance of Leber hereditary optic neuropathy in Finland. *European Journal of Human Genetics*; 2007; 15(10); 1079-1089.
13. Man PYW, Howell N, Mackey DA, Nørby S, Rosenberg T, Turnbull DM et al; Mitochondrial DNA haplogroup distribution within Leber hereditary optic neuropathy pedigrees. *Journal of medical genetics*; 2004; 41(4); e41-e41.
14. Mackey DA, Oostra RJ, Rosenberg T, Nikoskelainen E, Bronte-Stewart J, Poulton J et al; Primary pathogenic mtDNA mutations in multigeneration pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. *American Journal of Human Genetics*; 1996; 59(2); 481-485.
15. Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Leber Hereditary Optic Neuropathy. 2000 Oct 26 [Updated 2013 Sep 19]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1174/>
16. Ficha Técnica de Raxone disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003834/WC500193836.pdf
17. EPAR de Raxone disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003834/WC500193838.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Oftalmología, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, y la Federación Española de Enfermedades Raras han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la REValMed.