

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
IPT-47/V2/27112023

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Idebenona (Raxone®) en el tratamiento de la neuropatía óptica hereditaria de Leber (NOHL)

Fecha de publicación segunda versión: 27 de noviembre de 2023

Fecha de publicación primera versión: 8 de octubre de 2021

Introducción

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 óptico³.

Se produce por mutaciones puntuales en el ADN mitocondrial (ADNmt). En el 90-95% de los pacientes con NOHL las mutaciones se localizan en los genes ND1 (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^{2, 4, 5, 6}. 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. Normalmente, a los 2-4 meses se produce la afectación del segundo ojo, aunque en aproximadamente el 25% de los casos la afectación puede ser bilateral desde el inicio^{3, 5}. 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, 7}.

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 síndrome de "Leber plus" y se han asociado con otras mutaciones en el ADNmt^{1, 5, 8}.

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 edad¹. 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 controvertida⁹.

La prevalencia de la enfermedad es desconocida pero se estima que oscila entre 1 de cada 27.000 – 54.000 personas en Europa¹⁰. 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, 39000; o 50000 personas en el Noreste de Inglaterra, Holanda y Finlandia, respectivamente^{11, 12, 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, 7, 14}.

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 responsable⁷.

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.

Se dispone de datos relativos al tratamiento continuo con idebenona durante un máximo de 24 meses procedentes de un ensayo clínico abierto controlado con la evolución natural de la enfermedad¹⁵.

El tratamiento debe iniciarlo y supervisararlo un médico con experiencia en NOHL.

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^{15, 16}.

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). *In vivo*, idebenona es un inhibidor débil del CYP3A4; los sustratos del CYP3A4 con un índice terapéutico estrecho se deben administrar con precaución a los pacientes que reciben idebenona.

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

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 procedentes de un programa de acceso ampliado (PAA) y de un estudio de recogida de datos (ERD). Adicionalmente, están disponibles los resultados de dos ensayos de fase IV: el estudio LEROS (intervencional, abierto y comparado con un control externo

de historia natural de la enfermedad) y el estudio de seguridad post-autorización PAROS (multicéntrico, prospectivo y no intervencional).

Estudio RHODOS

En el estudio pivotal RHODOS (EudraCT number: 2006-002679-42; NCT00747487) 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 ($-0,064 \pm 0,061$; IC95%: $-0,184$ a $+0,055$; 3 letras, $p=0,291$). Tampoco se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la población ITTm ($-0,100 \pm 0,058$; IC95%: $-0,214$ a $-0,014$; 5 letras, $p=0,0862$) (Tabla 1 del anexo).

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 ($-0,160 \pm 0,065$; IC95%: $-0,289$ a $-0,031$; 8 letras, $p=0,015$) mientras que la población ITT no mostró resultados estadísticamente significativos (Tabla 2 del anexo).

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).

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.

Programa de acceso ampliado (PAA)

En el momento del corte de datos (junio de 2018), 87 de los pacientes incluidos en el PAA cumplían los requisitos para formar parte de la población de eficacia: presentar una de las tres mutaciones del ADNmt, inicio de los síntomas como máximo 12 meses antes del

comienzo del tratamiento y disponibilidad de datos de AV basales y de al menos una visita de seguimiento tras haber iniciado el tratamiento.

De los 87 pacientes de la población de eficacia, 40 (46,0%) lograron una CRR desde el nadir hasta la última visita (en el análisis por ojos, obtuvieron una CRR 67/173 [38,7%]). El tiempo transcurrido hasta alcanzar la CRR varió entre 2,5 y 26,5 meses, con una media de 9,5.

De los 87 pacientes de la población de eficacia, 24 presentaban una AV basal $<1,0$ logMAR en al menos uno de los ojos (mejor AV que el límite considerado como ceguera o pérdida de visión grave en los Estados Unidos); de estos, 12 (50%) lograron una estabilización clínicamente relevante (ECR, definida como el mantenimiento de la AV en este ojo en la última visita) y su AV mejoró, en promedio, de 0,47 logMAR en el momento basal a 0,29 logMAR en la última visita (9 letras)¹⁷.

Estudio LEROS

En el estudio LEROS (NCT02774005, EudraCT number: 2015-004405-16), abierto y comparado con un control externo de historia natural de la enfermedad, se incluyeron 199 pacientes con NOHL que comenzaron el tratamiento con idebenona dentro de los 5 años posteriores al inicio de los síntomas. Los pacientes recibieron 900 mg de idebenona al día durante 24 meses. El 56,6% presentaban la mutación G11778A, el 17,2% la mutación T14484C y el 17,7% la mutación G3460A. La mayoría eran hombres (73,4%) y la edad media al comienzo del estudio fue de 34,2 años. La duración del seguimiento fue ≥ 6 meses para el 90,4% de los pacientes, ≥ 12 meses para el 80,3% de los pacientes y ≥ 24 meses para el 74,2% de los pacientes^{15, 18}.

En la cohorte histórica, se seleccionaron 372 casos (731 ojos) que podían relacionarse con los pacientes del estudio LEROS. La duración del seguimiento fue ≥ 6 meses para el 58,3% de los pacientes, ≥ 12 meses para el 46,2% de los pacientes y ≥ 24 meses para el 35,6% de los pacientes¹⁸.

La población ITT incluyó a aquellos pacientes de los que se disponía de al menos una evaluación de la AV tras el inicio del tratamiento (196 pacientes); la población ITTm (181 pacientes) excluyó a aquellos pacientes que no portaban ninguna de las 3 mutaciones características de la NOHL¹⁸.

La variable principal fue la proporción de ojos que alcanzaron un beneficio clínicamente relevante (BCR) en el mes 12, en aquellos pacientes de la población ITTm que comenzaron el tratamiento durante el año posterior al inicio de los síntomas, en comparación con los ojos del control externo de historia natural de la enfermedad, pareados en función del tiempo desde el inicio de los síntomas. El BCR se definió como la obtención de una

recuperación clínicamente relevante (CRR) de la agudeza visual desde el valor basal o una estabilización clínicamente relevante (ECR) de la agudeza visual¹⁵.

La población ITTm para aquellos pacientes que se incluyeron en el estudio durante los primeros 12 meses desde el inicio de los síntomas fue de 80 pacientes en el grupo idebenona (de los cuales 7 tenían afectados un solo ojo y el resto tenían afectados ambos) y 106 en la cohorte histórica (de los cuales 17 tenían afectado un solo ojo). Se observó un BCR en el 42,3% (60/142) de los ojos de los pacientes tratados con idebenona, en comparación con el 20,7% (40/193) de los ojos de los pacientes del control externo (OR=2,286; IC95%: 1,352-3,884; p=0,002). Esta diferencia se mantuvo a los 24 meses: 52,9% (64/121) de los ojos de los pacientes tratados con idebenona frente al 36,0% (27/75) de los pacientes del control externo (p=0,0297). La proporción de ojos con CRR a los 12 meses de tratamiento fue de un 33,1% en el grupo idebenona frente a un 18,1% en la cohorte histórica. La mediana de la mejor AV en el momento basal fue de 1,28 logMAR (n=109), mostró un empeoramiento a los 6 meses hasta 1,41 logMAR (n=90) y, posteriormente, se observó una recuperación a 1,30 (n=81), 1,20 (n=75) y 1,07 (n=70) logMAR en los meses 12, 18 y 24, respectivamente^{15, 18, 19}.

Con respecto a los pacientes que iniciaron el tratamiento más de un año después del inicio de los síntomas, se observó un BCR en el 50,3% (72/143) de los ojos de los pacientes del estudio LEROS tratados durante 12 meses frente al 38,6% (59/153) de los ojos de los pacientes del control externo (OR=1,925; IC95%: 1,179-3,173; p=0,0087). Este efecto fue debido principalmente al componente CRR de la variable, observada en el 32,9% de los pacientes tratados con idebenona (47/143) frente al 19,0% (29/153) del control de historia natural (p=0,058). Entre los pacientes tratados, la mediana de la mejor AV al inicio del estudio fue de 1,48 logMAR (n=87), que mejoró a 1,32 (n=81), 1,23 (n=70), 1,26 (n=66) y 1,16 (n=55) logMAR en las evaluaciones de los meses 6, 12, 18 y 24, respectivamente^{15, 20}.

Seguridad

La seguridad de idebenona en pacientes con NOHL ha sido evaluada en un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo (RHODOS) y su extensión (RHODOS-OFU), en el que se incluyeron 85 pacientes con NOHL (55 en el grupo idebenona y 30 en el grupo placebo). La seguridad a largo plazo ha sido estudiada en un estudio post-autorización abierto (LEROS) y un estudio de seguridad post-autorización no intervencional (PAROS). Adicionalmente, se dispone de datos de seguridad procedentes del desarrollo clínico con idebenona en la indicación de ataxia de Friedreich (FRDA). La duración de la exposición fue de 6 meses en el estudio RHODOS, hasta 12 meses en los estudios FRDA, hasta 24 meses en el estudio LEROS y hasta más de 35 meses en el estudio PAROS.

En general, en el estudio RHODOS, la incidencia de 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.

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.

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.

En el estudio LEROS, un total de 198 pacientes recibieron tratamiento con idebenona y fueron incluidos en la población de seguridad. La duración media del tratamiento fue de 589,17 días (rango: 1-806). El 77,8% de los pacientes recibieron tratamiento durante más de 12 meses, el 75,3% durante más de 18 meses y el 53,5% durante más de 24 meses. Se notificaron EA en 154 pacientes (77,8%), siendo éstos generalmente de gravedad leve o moderada. Se notificaron EA de gravedad intensa en 13 pacientes (6,6%). Se observaron EA relacionados con el tratamiento en 49 pacientes (24,7%). Se notificaron EA graves en 27 pacientes (13,6%) y 10 pacientes (5,1%) presentaron EA que llevaron a la interrupción permanente del tratamiento. No se detectaron nuevos problemas de seguridad en los pacientes con NOHL incluidos en el estudio LEROS¹⁵.

El estudio PAROS incluyó a 224 pacientes con LOHN que estaban recibiendo idebenona por la práctica clínica habitual, con una duración media de la exposición de 765,4 días (DE=432,6 días). Se notificaron un total de 382 EA en 130 pacientes (58,0%). La proporción de pacientes con EA que se consideraron relacionados con el tratamiento fue del 22,3% (50 pacientes). Un total de 34 pacientes (15,2%) presentaron EA que llevaron a la interrupción del tratamiento y se reportaron EA graves en 25 pacientes (11,2%). Se produjo una muerte durante el tratamiento que no se consideró relacionada con el mismo: un

hombre de 81 años que falleció debido a un carcinoma prostático terminal. En general, el tratamiento a largo plazo con idebenona fue bien tolerado por los pacientes con NOHL bajo las condiciones de la práctica clínica habitual en el estudio PAROS, mostrando un perfil de seguridad similar al observado en los estudios previos¹⁵.

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.

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, en el ensayo pivotal (RHODOS) no se alcanzó una superioridad estadísticamente significativa de idebenona frente a placebo 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. Sin embargo, 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.

No obstante, 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 pre-especificados 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.

El nivel de evidencia proporcionado por el estudio LEROS es inferior al del estudio RHODOS, puesto que se trata de un estudio abierto, de un solo brazo y controlado con una cohorte externa de historia natural de la enfermedad, un diseño que no permite excluir el riesgo de sesgo. Sin embargo, los resultados obtenidos son consistentes con los observados en el estudio pivotal, con un 42,3% de ojos que presentan un beneficio clínicamente relevante en términos de recuperación o estabilización de la agudeza visual tras el tratamiento con idebenona durante 12 meses. Adicionalmente, este estudio proporciona datos sobre el tratamiento a más largo plazo, con resultados que sugieren que el beneficio observado se mantiene con el tratamiento continuado con idebenona durante al menos 2 años. Por otro lado, el estudio incluyó también pacientes que iniciaron el tratamiento más de un año después de la aparición de los síntomas (fase crónica), observándose un beneficio clínicamente relevante en el 50,3% de los ojos de estos pacientes tras un año de tratamiento. En contraste, la proporción de ojos que presentaron un beneficio clínicamente relevante en la cohorte histórica tras un año de seguimiento fue del 20,7% para los sujetos con inicio de los síntomas inferior a 1 año y del 38,6% para los sujetos con inicio de los síntomas superior a un año en el momento del inicio del estudio.

Actualmente no existen datos que permitan predecir qué pacientes son más propensos a beneficiarse del tratamiento y cuáles podrían ser no respondedores. Por otro lado, los resultados del estudio LEROS (al igual que los del programa de acceso ampliado) muestran que durante los primeros meses de tratamiento, puede producirse un empeoramiento de la agudeza visual, especialmente en aquellos pacientes con inicio temprano del tratamiento, lo que quiere decir que para determinar la respuesta de los pacientes, puede ser necesario el tratamiento durante un periodo relativamente prolongado.

El perfil de seguridad de idebenona es aparentemente favorable, caracterizado principalmente por nasofaringitis, trastornos gastrointestinales, cefalea y aumento de las enzimas hepáticas. El estudio de seguridad post-autorización (PAROS) ha proporcionado datos de seguridad con la exposición prolongada a idebenona (con una media de exposición 765,4 días) utilizada en condiciones de práctica clínica. En este estudio, el perfil de seguridad de idebenona fue similar al observado en estudios previos, sin que se detectasen nuevos problemas de seguridad.

Con respecto a la población pediátrica, se dispone de datos de 3 pacientes de entre 9 y 11 años y 91 pacientes entre 12 y 17 años procedentes del estudio RHODOS y el programa de acceso ampliado. El estudio PAROS sólo incluyó 9 pacientes menores de 14 años. También se dispone de datos en población pediátrica procedentes de ensayos clínicos para la ataxia de Friedreich.

En general, la información en determinadas poblaciones especiales, como menores de 14 años, pacientes ancianos, con insuficiencia hepática o insuficiencia renal, sigue siendo limitada, si bien es esperable dada la rareza de la enfermedad estudiada.

A pesar de que existen otros tratamientos en desarrollo para pacientes con NOHL, en la actualidad, idebenona es el único fármaco que ha obtenido autorización en la UE para el tratamiento de esta enfermedad. A pesar de las limitaciones detectadas en los distintos estudios disponibles, se considera que algunos pacientes con NOHL pueden conseguir un beneficio clínicamente relevante con el tratamiento con idebenona.

Conclusión

Idebenona está autorizada 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 otras alternativas terapéuticas para esta indicación.

Las evidencias de eficacia son limitadas, ya que la superioridad a placebo se concluyó en una población modificada, no especificada inicialmente y en re-análisis post-hoc del estudio en doble ciego. El beneficio observado con el tratamiento con idebenona es modesto. En el estudio pivotal se observó una mejora en la agudeza visual a los 6 meses de tratamiento (-0,16; IC95%: -0,289 a -0,031; 8 letras; $p=0,015$), con un 30,2% de pacientes que mostraron una recuperación clínicamente relevante con respecto al nivel basal (CRR) frente a un 10,3% del grupo placebo ($p=0,0234$). Los datos del programa de acceso ampliado y de los estudios post-autorización son consistentes y apoyan los resultados observados en el estudio pivotal, además de proporcionar evidencia sobre el mantenimiento del efecto en tratamientos de hasta 24 meses de duración, aunque se trata de estudios no controlados o comparados con un control externo de historia natural de la enfermedad. No se ha demostrado un beneficio del tratamiento sobre la calidad de vida de los pacientes, por lo que la relevancia del efecto es difícil de establecer.

El perfil de seguridad parece favorable, caracterizado principalmente por nasofaringitis, trastornos gastrointestinales, cefalea y elevación de enzimas hepáticas. Los eventos adversos fueron en general de intensidad leve o moderada. La información de seguridad es aún limitada en menores de 14 años, mayores de 65 y pacientes con insuficiencia hepática o renal.

Grupo de expertos

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 (SEO), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) y la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) han tenido oportunidad de enviar comentarios a la primera versión de este documento.

Anexo

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

	Cambio estimado (IC95%) [cambio estimado en letras]		Diferencia estimada ± DE (IC95%) [Cambio estimado en letras]	p
	Idebenona	Placebo		
Población ITT				
N	53	29		
Semana 24	-0,135 (-0,216 a -0,054) [+ 6 letras]	0,071 (-0,176 a +0,034) [+3 letras]	-0,064 ± 0,061 (-0,184 a +0,055) [3 letras]	0,291
Población ITTm				
N	53	28		
Semana 24	-0,136 (-0,212 a -0,060) [+ 6 letras]	0,036 (+0,137 a -0,065) [-1 letra]	-0,100 ± 0,058 (-0,214 a -0,0114) [5 letras]	0,086

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

	Cambio estimado (IC95%) [cambio estimado en letras]		Diferencia estimada ± DE (IC95%) [Cambio estimado en letras]	p
	Idebenona	Placebo		
Población ITT				
N	53	29		
Semana 24	-0,035 (-0,123 a +0,055) [+ 1 letra]	0,085 (-0,032 a +0,203) [-4 letras]	-0,120 ± 0,068 (-0,2546 a +0,0137) [6 letras]	0,078
Población ITTm				
N	53	28		
Semana 24	-0,037 (-0,123 a +0,049) [+ 1 letra]	0,123 (+0,010 a +0,237) [-6 letras]	-0,160 ± 0,065 (-0,289 a +0,0137) [6 letras]	0,015

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

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, Lechauve 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. 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/>
8. Bower SPC, Hawley I and Mackey DA. Cardiac arrhythmia and Leber's hereditary optic neuropathy. *The Lancet*; 1992; 339(8806); 1427-1428.
9. 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).
10. Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos. http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=104
11. 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.
12. 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.
13. 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.
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. Ficha técnica de Raxone® (idebenona). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/raxone-epar-product-information_es.pdf.
16. European Public Assessment Report (EPAR) de Raxone® (idebenone). EMA/480039/2015. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/raxone-epar-public-assessment-report_en.pdf.
17. Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C, Banik R, Matloob S, Tamhankar MA, et al. Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2020;40(4):558-565.

18. Haute Autorité de Santé (HAS). Idébénone. RAXONE 150 mg, comprimés pelliculés. Réévaluation. 2022.
Disponible en: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19245_RAXONE_PIC_REEVAL_INS_AvisD%C3%A9f_CT19245.pdf.
19. Klopstock T. et al. (2022) Long-term efficacy and safety of idebenone in patients with LHON in the subacute/dynamic phase: Results from the prospective, natural history-controlled LEROS study. 15th EUNOS Congress, Neuro-Ophthalmology, 46:sup1, 1-139, DOI: 10.1080/01658107.2022.2064188.
20. Lloria X. et al.(2022) Long-term efficacy and safety of idebenone in patients with LHON in the chronic phase: Results from the prospective, natural history-controlled LEROS study. 15th EUNOS Congress, Neuro-Ophthalmology, 46:sup1, 1-139, DOI: 10.1080/01658107.2022.2064188.