

Recomendaciones de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios sobre el uso de idebenona en la Ataxia de Friedreich

Abril de 2013

La idebenona es una benzoquinona de estructura similar a la coenzima Q₁₀ que actúa como antioxidante en las células del organismo y forma parte de la cadena transportadora de electrones en la mitocondria para producir ATP.

La Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha evaluado en dos ocasiones una solicitud de autorización de este medicamento para el tratamiento de la ataxia de Friedreich. El 24 de junio de 2008 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA emitió una opinión negativa fundamentada en la falta de eficacia del medicamento concluyéndose, como consecuencia, que la relación beneficio/riesgo era desfavorable (1).

La idebenona está autorizada como medicamento en Italia y Portugal para el “tratamiento del déficit cognitivo y del comportamiento debido a patologías cerebrales de origen vascular o degenerativo”. En Italia está también autorizada para la miocardiopatía asociada a los enfermos de ataxia de Friedreich, según se determina en la Gazzetta Ufficiale della Repubblica Italiana de fecha 9 de mayo de 2009 (2) La idebenona está también autorizada en Canadá de manera condicional para el “manejo sintomático de la ataxia de Friedreich”. Esta autorización condicional se otorga en aquellas situaciones en las que puede existir un beneficio prometedor que debe ser verificado posteriormente en estudios clínicos adecuados (3). El medicamento ha estado también autorizado en Suiza de manera condicional hasta el 1 de julio de 2011, fecha en la que, ante la ausencia de nuevas evidencias, no se renovó la autorización de comercialización (4). En otros países de nuestro entorno (Francia, Inglaterra), se continua el uso de la idebenona de manera condicional. En España, el acceso a la idebenona para el tratamiento de la ataxia de Friedreich se ha realizado a través del programa de acceso a medicamentos en situaciones especiales.

EI ACCESO A LOS MEDICAMENTOS EN SITUACIONES ESPECIALES EN ESPAÑA

El acceso a los medicamentos no autorizados en España se establece en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (5). Estas situaciones especiales engloban tres circunstancias: el uso compasivo de medicamentos en investigación, el acceso a medicamentos en condiciones diferentes a las autorizadas y el acceso a los medicamentos no autorizados en España. En todas ellas, el acceso debe tener un carácter excepcional basado en la ausencia de alternativas pero también sustentado por la evidencia científica que haga plausible un beneficio para el paciente.

De acuerdo con esta legislación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios es la responsable de autorizar o denegar el acceso individualizado a los medicamentos no autorizados en España y el uso compasivo de medicamentos en investigación. De igual modo, la Agencia puede establecer recomendaciones globales para grupos de pacientes en cada una de las situaciones especiales que se contemplan

en el Real Decreto, bien por iniciativa propia o a propuesta de las autoridades competentes de las comunidades autónomas, considerando para ello la evidencia científica que sustente el uso del medicamento para la indicación terapéutica concreta para la que se está utilizando.

En el caso de la idebenona, el acceso al medicamento se formalizó antes de la opinión del CHMP de la EMA mencionada previamente a través del programa de uso compasivo. Pese a la opinión negativa de este Comité y conociendo que había ensayos clínicos en marcha, se han seguido autorizando tratamientos bajo el marco del acceso a los medicamentos no autorizados en España. Esta situación ha sido de alguna manera equiparable a la que han mantenido las agencias de medicamentos de Canadá y Suiza.

La Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de la Generalitat de Catalunya ha realizado en marzo de 2012 un informe (6) en el que se analiza la información científica disponible sobre la eficacia y seguridad de idebenona en pacientes con ataxia de Friedreich. Las conclusiones de este informe son que los datos disponibles, si bien permiten descartar problemas importantes de seguridad del medicamento, no demuestran la eficacia en el tratamiento de la ataxia de Friedreich, de manera que sólo sería pertinente su uso en el contexto del ensayo clínico. No obstante recomiendan que en aquellos pacientes que actualmente reciben idebenona para la ataxia de Friedreich, la idoneidad de continuar o retirar el tratamiento con idebenona haya de ser valorada por los profesionales médicos responsables de cada uno de los pacientes de forma individual. Que dadas las competencias de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios en materia de autorización o denegación de acceso individualizado a medicamentos no autorizados en España, el Servei Català de la Salut solicita que la AEMPS habilite los mecanismos necesarios para garantizar unos criterios comunes en todo el Estado.

Finalmente La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha tenido acceso al informe final del estudio MICONOS (cuyos datos no han sido publicados) (7) y ha considerado necesario establecer las presentes recomendaciones sobre el empleo de idebenona en la ataxia de Friedreich.

USO DE IDEBENONA EN LA ATAXIA DE FRIEDREICH

Los datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de la idebenona en el tratamiento de la ataxia de Friedreich proceden, fundamentalmente, de los resultados de tres ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo, el estudio NICOSIA (8), el estudio IONIA (9,10) y el estudio MICONOS (7, 11), todos ellos llevados a cabo por la compañía farmacéutica suiza Santhera.

Los dos primeros forman parte del dossier de evaluación del medicamento, y constituyeron la base de la opinión negativa expresada por el CHMP de la EMA y están incluidos en el Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) (1). Posteriormente la compañía llevó a cabo el tercer ensayo clínico (MICONOS) con 232 pacientes con ataxia de Friedreich. Santhera informó mediante nota de prensa (7) que no se había

logrado el objetivo primario del estudio, el efecto en la escala de evaluación de los síntomas neurológicos de la ataxia (ICARS).

El Estudio IONIA concluye que la idebenona no mejora la función neurológica ni es capaz de variar los parámetros de ecocardiografía de los pacientes con ataxia de Friedreich.

No obstante debemos resaltar que este estudio presenta tres importantes problemas de diseño: 1) Se incluyen en el estudio pacientes previamente tratados con idebenona y que por tanto podrían haber presentado una mejora “anticipada” en estos parámetros; 2) por otro lado el tiempo del estudio es corto sólo 6 meses, un tiempo insuficiente para observar cambios importantes en los parámetros estudiados. 3) La mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio son niños o adolescentes con lo que la proporción de pacientes con miocardiopatía es baja, y es probable que no se pudieran detectar variaciones si no existe suficiente patología.

Alguno de estos errores se repite en el estudio MICONOS, del que no se han ofrecido resultados del tratamiento, aunque si existe una detallada información de la patología cardiaca.

No son pocos los estudios en que se menciona el efecto positivo de la idebenona sobre la miocardiopatía, aunque con menor número de pacientes y algunos realizarse mediante estudios abiertos sin placebo.

Fueron los estudios de Rustin (12,13) los que mostraron por primera vez los efectos de la Idebenone sobre la miocardiopatía hipertrófica.

El estudio de Shöls (14) realizado en el año 2001 con 9 pacientes durante año y medio establecía estabilidad en los resultados cardiológicos.

El estudio doble ciego, controlado con placebo Mariotti y cols. (15) realizado en el año 2003 y con 29 pacientes ofrecen cifras también espectaculares de mejoría con reducción de grosor de septum y de masa ventricular.

El estudio Buyse G (16) en 2003, con 8 pacientes a 1 año disminuye la hipertrofia cardiaca.

El estudio Ribai P (17) realizado en 2007 con 88 pacientes y duración de 6 meses a 5 años, muestra también mejorías estadísticamente significativas de los parámetros ecocardiográficos analizados.

El estudio de Mercé Pineda, Javier Arpa (18) en 2008, con 24 pacientes durante 3 a 5 años no hay mejoría en la función neurológica con adultos, pero mejoran los niños. La función cardiaca se estabiliza en niños y adultos.

Arpa et al. (19) en un estudio de terapia triple con deferiprona + idebenona + riboflavina para 13 pacientes encontraron que se reduce el índice de progresión anual neurológica y el índice de masa miocárdica en un 6,2%. Se mantiene estable la fracción de eyección.

El estudio con terapia triple de Arpa J. et al. (20) con darbepoetina alfa + idebenona + riboflavina enlentece la progresión. Mejora la ataxia. Disminuye la progresión durante 2 años. Reduce la masa miocárdica y se observa estabilidad ecocardiográfica.

Otro estudio de Cuesta E, Arpa J. (21) de una duración de 15 meses y 20 pacientes tomando Riboflavina e idebenona. El 50% de los pacientes presentaban hipertrofia cardiaca. Al año 8/15 tenían masa normal. Leve mejoría en el grosor de la pared posterior. Volumen telediastólico normalizado en 15/15($p=0,003$). Volumen/latido aumenta en 2/3 de pacientes ($p=0003$).

El Estudio de Di Prospero (8) establece en sus conclusiones que el tratamiento con dosis más altas de Idebenone fue generalmente bien tolerado y se asocia con una mejora en la función neurológica y ADL en pacientes con FA. El grado de mejora se correlacionó con la dosis de Idebenone, lo que sugiere que dosis más altas pueden ser necesarias para tener un efecto beneficioso sobre la función neurológica.

Las conclusiones a las que se puede llegar tras la evaluación de todos estos estudios son las siguientes:

1. En cuanto a las variables neurológicas, no se ha demostrado que idebenona produzca una mejoría frente a placebo en diversos ensayos clínicos comparativos (IONA o MICONOS). Aunque algunos estudios indican que puede haber ligeras mejorías (NICOSIA) y otros. Únicamente el ensayo clínico de fase II (NICOSIA), llevado a cabo en pacientes con capacidad para deambular, se encontró una mejoría estadísticamente significativa con dosis alta de Idebenone. En los restantes estudios pivótales se encuentra al menos una tendencia a la mejoría neurológica pese al relativo número reducido de pacientes (no más de 344) y duración no prolongada de los estudios (12 meses como máximo).
2. En relación a las variables cardíacas, los grandes ensayos multicéntricos IONIA, NICOSIA y MICONOS no han demostrado mejoras inducidas en los parámetros cardíacos. Es sin embargo en los estudios de menor tamaño en donde se observan considerables mejoras o estabilización en la anatomía cardiológica en pacientes con miocardiopatía en ataxia de Friedreich, y que viene refrendado por la experiencia de los clínicos expertos consultados.

En resumen, los resultados procedentes de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo y los ensayos no aleatorizado ponen de manifiesto que los resultados no son concluyentes en cuanto a las variables neurológicas y cardíacas. Por todo ello podemos concluir que los datos disponibles son controvertidos en el tratamiento de la ataxia de Friedreich, lo que requiere la realización de ensayos dirigidos a la demostración de la eficacia en aspectos concretos.

CONCLUSIÓN

Es llamativa esta dicotomía entre los diversos tipos de estudios. Sin embargo creemos que el hecho de que numerosos estudios quizás imperfectos metodológicamente,

coincide con la experiencia de los especialistas de diversos centros de España donde se atienden pacientes con ataxia de Friedreich y miocardiopatía. En muchos casos las cifras de los parámetros ecocardiográficos, mejoran ostensiblemente bajo tratamiento con idebenona.

Esta sorprendente dicotomía, hace surgir dudas y temores acerca del riesgo que podría hacerse correr a los pacientes en caso de interrumpirse el tratamiento con idebenona.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a la evidencia científica disponible, considera que en el momento actual no debe excluirse el uso de idebenona en aquellos casos de pacientes que en estos momentos reciben tratamiento con la misma, y se recomienda a los médicos una evaluación periódica de la eficacia y de la pertinencia de la continuidad del tratamiento.

Ante la necesidad de obtener una mejor evidencia científica, del uso de la idebenona, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda que cualquier uso de idebenona en ataxia de Friedreich se realice en el contexto de ensayos clínicos autorizados y adecuadamente diseñados y que los pacientes de nuevo diagnóstico o que no han estado en tratamiento con idebenona, podrán participar en un ensayo clínico con idebenona, avalado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y realizado por neurólogos de la Comisión de Estudio de Ataxias y Paraparesias Espásticas Degenerativas de la Sociedad Española de Neurología.

REFERENCIAS

1. European Medicines Agency (EMA). Sovrima: EPAR - Public assessment report. London (UK): EMEA; 2008. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/000908/WC500070576.pdf.

2. Inserimento del medicinale "Idebenone" nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale per il trattamento della miocardiopatía nei pazienti affetti da Atassia di Friedreich. Agenzia Italiana del Fármaco

3. Authorization with conditions of CATENA[®](idebenone). Fact sheet. Disponible en: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/catena_fs_fd_117672-eng.pdf

4. Mnesis[®](idebenona) — No se renueva la autorización temporal. Swissmedic 12-08-2011. Disponible en: <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01756/index.htm?lan>

5. Real Decreto 1015/2009, del 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en: <http://vouw.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf>

6. Agenda d'Informació. Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS), Departament de Salut, CatSalut. Idebenona. Sovrima[®] per al tractament de l'atàxia de Friedreich. Disponible en

http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/idebenona_ataxia_friedreich_aiaqs2012.pdf

7. Santhera's MICONOS Trial with Catena®/Sovrima® in Friedreich's Ataxia misses primary endpoint. May 20, 2010. Accesible en: <http://www.santhera.com/Index.php?docid=212&vid=&lang=&newsdate=201005&newsid=1417424&newslang=eng>
8. Di Prospero NA, Baker A, Jeffries N, Fischbeck KH, Neurological effects of high-dose Idebenone in patients with Friedreich's ataxia: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2007; 6(10):878-886.
9. Lagedrost SJ, Sutton MS, Cohen MS, Satou GM, Kaufman BD, Perlman SL et al. Idebenone in Friedreich ataxia cardiomyopathy-results from a 6-month phase III study (IONIA). *Am Heart J* 2011; 161(3):639-645.
10. Regner SR, Lagedrost SJ, Plappert T, Paulsen EK, Friedman LS, Snyder ML et al. Analysis of echocardiograms in a large heterogeneous cohort of patients with friedreich ataxia. *Am J Cardiol* 2012; 109(3):401-405.
11. Weidemann F, Rummey C, Bijmens B, Störk S, Jasaityte J, et al. The Heart in Friedreich Ataxia : Definition of Cardiomyopathy, Disease Severity, *Circulation* 2012, 125:1626-1634.
12. Rustin P, Kleist-Retzow JC, Chantrel-Groussard K, Sidi D, Munnich A, Rotig. Effect of idebenone on cardiomyopathy in Friedreich's ataxia: a preliminary study. *Lancet* 1999; 354(9177):477-479.
13. Rustin P, Rotig A, Munnich A, Sidi D. Heart hypertrophy and function are proved by idebenone in Friedreich's ataxia. *Free Radic Res* 2002; 36(4):467-469.
14. Schols L, Zange J, Abele M, Schillings M, Skipka G, Kuntz-Hehner S et al. L-carnitine and creatine in Friedreich's ataxia. A randomized, placebo-controlled crossover trial. *J Neural Transm* 2005; 112(6):789-796.
15. Mariotti C, Solari A, Torta D, Marano L, Fiorentini C, Di Donato S. Idebenone treatment in Friedreich patients:one-year-long randomized placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60(10):1676-1679.
16. Buyse G, Mertens L, Di Salvo G, Matthijs I, Weidemann F, Eyskens B et al. Idebenone treatment in Friedreich's ataxia: neurological, cardiac, and biochemical monitoring. *Neurology* 2003; 60(10):1679-1681.
17. Ribai P, Pousset F, Tanguy ML, Rivaud-Pechoux S, Le B, I, Gasparini F et al. Neurological, cardiological, and oculomotor progression in 104 patients with Friedreich ataxia during long-term follow-up. *Arch Neurol* 2007; 64(4):558-564.
18. Pineda M, Arpa J, Montero R, Aracil A, Dominguez F, Galvan M et al. Idebenone treatment in paediatric and adult patients with Friedreich ataxia: long-term follow-up. *Eur J Paediatr Neurol* 2008; 12(6):470-475.

19. Arpa J, Sanz-Gallego I, Rodríguez-de-Rivera FJ, et al.. Triple therapy with Deferiprone, Idebenone and Riboflavin in Friedreich's ataxia - Open-label trial. *Acta Neurol Scand*, 2013 [Epub ahead of print].

20. Arpa J, Sanz-Gallego I, Rodríguez-de-Rivera FJ, et al. Triple Therapy with Darbepoetin Alfa, Idebenone, and Riboflavin in Friedreich's Ataxia: an Open-Label Trial. *Cerebellum*. 2013 Apr 27. [Epub ahead of print]

21. Cuesta E, Rodríguez de Rivera FJ, Arpa J, López-Sendón JL. Double therapy with Riboflavina and Idebenone. (manuscrito en preparación).

TRANSCRIPCIÓN MODIFICADA