

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

18 de diciembre de 2012

La idebenona es una benzoquinona de estructura similar a la coenzima Q<sub>10</sub> 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*”. 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 (2). 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 (3). 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.

### EL 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 (4). 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 (5) 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.

Finalmente, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha tenido acceso al informe final del estudio MICONOS (cuyos datos no han sido publicados), 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 (6,7), el estudio IONIA (8,9) y el estudio MICONOS (2010), todos ellos llevados a cabo por la compañía farmacéutica suiza Santhera.

Los dos primeros forman parte del dossier de evaluación del medicamento, 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 llevo a cabo el tercer ensayo clínico (MICONOS) con 232 pacientes con ataxia de Friedreich. Santhera informó mediante una nota de prensa (10) 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).

Además de estos tres ensayos clínicos, existen otros estudios con idebenona que han sido publicados. Estos estudios comprenden ensayos clínicos de menor calidad metodológica y estudios no comparativos que se encuentran recogidos en la revisión sistemática llevada a cabo por la

Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de la Generalitat de Catalunya (5).

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 los ensayos clínicos fase III comparativos (IONIA o MICONOS). Únicamente el ensayo clínico de fase II (NICOSIA), llevado a cabo en pacientes con capacidad para deambular, se encontró una mejoría estadísticamente significativa en el cambio en la puntuación de la escala neurológica ICARS. Los resultados en los estudios no comparativos son contradictorios encontrándose estabilización de la enfermedad, mejoría o empeoramiento.

2. En relación a las variables cardiacas, en el ensayo clínico IONIA no se demostró que la idebenona produjera mejoría en los parámetros funcionales cardiacos. La información obtenida del estudio MICONOS tampoco muestra tal efecto de la idebenona en las variables cardiacas evaluadas. Si bien se han observado en otros estudios mejoría o estabilización en variables intermedias que describen manifestaciones de la hipertrofia cardiaca (índice de masa ventricular izquierda, grosor de la pared septal o de la pared posterior, fracción de eyección, etcétera), se trata de estudios con limitaciones metodológicas y de variables sin una clara traducción clínica.

En resumen, los resultados procedentes de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo no demuestran eficacia en las variables neurológicas y en las cardiacas. Los únicos datos que podrían sugerir algún efecto beneficioso provienen de datos aislados o estudios de baja calidad. Por todo ello podemos concluir que los datos disponibles no demuestran eficacia de la idebenona en el tratamiento de la ataxia de Friedreich y no apoyan el mantenimiento de sus autorizaciones como medicamento no autorizado en España para el tratamiento de esta enfermedad. Los ensayos clínicos son el marco en el que determinar si existen o no determinados grupos de pacientes con ataxia de Friedreich que pudieran beneficiarse del tratamiento con idebenona más allá de la investigación ya llevada a cabo.

## **CONCLUSIÓN**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, de acuerdo a la evidencia científica disponible, considera que en el momento actual no se justifica el uso de idebenona en el ámbito de la práctica clínica habitual para el tratamiento de la ataxia de Friedreich y recomienda no iniciar nuevos tratamientos. En los pacientes que ya están siendo tratados con idebenona se recomienda a los médicos una evaluación periódica de la eficacia y de la pertinencia de la continuidad del tratamiento.

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.

## 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](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000908/WC500070576.pdf) [último acceso en enero 2012]
2. Authorization with conditions of CATENA® (idebenone). Fact sheet [último acceso en enero 2012]. Disponible en: [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt\\_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/catena\\_fs\\_fd\\_117672-eng.pdf](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodpharma/catena_fs_fd_117672-eng.pdf) [último acceso en enero 2012]
3. Mnesis ® (idebenona) – No se renueva la autorización temporal. Swissmedic, 12-08-2011. Disponible en: <http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01756/index.html?lan> [último acceso en enero 2012]
4. Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Disponible en: <http://www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf> [último acceso en enero 2012]
5. Agència 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](http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/idebenona_ataxia_friedreich_aiaqs2012.pdf) [último acceso en enero 2012]
6. 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):878-86.
7. Drinkard BE, Keyser RE, Paul SM, Arena R, Plehn JF, Yanovski JA, Di Prospero NA. Exercise capacity and idebenone intervention in children and adolescents with Friedreich ataxia. *Arch Phys Med Rehabil.* 2010;91(7):1044-50.
8. Lynch DR, Perlman SL, Meier T. A phase 3, double-blind, placebo-controlled trial of idebenone in friedreich ataxia. *Arch Neurol.* 2010;67(8):941-7.
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):639-45.
10. 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=en> [último acceso en enero 2012]