

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO PRÉVIA DO MEDICAMENTO EM MEIO HOSPITALAR

DCI – Idebenona

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5673900	Raxone	1 frasco contendo 180 comprimidos doseados a 150 mg	Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH

Data de indeferimento: 15/03/2019

Estatuto quanto à dispensa – Medicamento Sujeito a Receita Médica <Restrita alínea a) do Artigo 118º do Decreto-Lei n.º 176/2006, de 30 de agosto

Medicamento órfão: Sim Não

Classificação Farmacoterapêutica: _____

Indicações terapêuticas constantes do RCM: Raxone é indicado no tratamento da deficiência visual em doentes adolescentes e adultos que sofrem de neuropatia ótica hereditária de Leber (LHON)

Indicações terapêuticas para as quais foi solicitada avaliação - todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Indicações terapêuticas para as quais esta avaliação é válida – todas as indicações aprovadas (vide secção anterior).

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação atualizada, consultar o [Infomed](#).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

Não foi demonstrada a existência de valor terapêutico acrescentado da idebenona em comparação com o placebo no tratamento da deficiência visual dos doentes com LHON.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Estudo RHODOS, de fase II, prospetivo, randomizado, multicêntrico, duplamente cego, a comparar a idebenona com o placebo nos doentes com LHON.
- No estudo RHODOS não existiu benefício demonstrado da idebenona na melhor recuperação da acuidade visual, na recuperação clinicamente relevante da acuidade visual e em cada olho, alteração dos campos visuais, sensibilidade de contraste às cores e qualidade de vida.
- No estudo RHODOS existiu uma melhoria estatisticamente significativa da acuidade visual em ambos os olhos com uma diferença de logMAR de -0,1 (IC 95% -0,188 a -0,012), p=0,026, no entanto quando se avalia a proporção de doentes com melhoria da acuidade visual em ambos os olhos com um logMAR de 0,2 a diferença não é estatisticamente significativa sendo de 17,0% para a idebenona e 29,3% para o placebo, p=0,075.
- Não foram identificados problemas significativos de segurança na utilização de idebenona.

Deste modo, por força do disposto no artigo 25.º, n.º 11 e 12, e 26.º, n.º 2 do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, com as alterações introduzidas pelo Decreto-Lei n.º 115/2017, de 7 de setembro, este medicamento não pode ser adquirido pelos hospitais do SNS, constituindo a decisão fundamento para a exclusão da candidatura em procedimentos públicos com vista à aquisição do mesmo. A decisão de indeferimento do pedido de avaliação prévia à utilização em meio hospitalar do medicamento, baseada no incumprimento dos critérios definidos no n.º 3 do artigo 25.º do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de Junho na sua redação atual, foi comunicada ao requerente, às comissões de farmácia e terapêutica dos hospitais e Administrações Regionais da Saúde, ao abrigo do disposto nos números 1 e 3 do artigo 14.º da Portaria 195-A/2015 de 30 de junho, com as alterações introduzidas pela Portaria, n.º 270/2017, de 12 de setembro.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

<p>Propriedades farmacológicas</p>	<p>A idebenona, uma benzoquinona de cadeia curta, é um antioxidante considerado como tendo capacidade para transferir eletrões diretamente para o complexo III da cadeia transportadora de eletrões mitocondrial, contornando, desse modo, o complexo I e restaurando a geração de energia celular (ATP) sob condições experimentais de deficiência de complexo I. Da mesma forma, na LHON, a idebenona é capaz de transferir eletrões diretamente para o complexo III da cadeia transportadora de eletrões, ignorando assim o complexo I afetado pelas três mutações principais do ADNmt causadoras da LHON, e restaurando a geração celular de ATP.</p> <p>De acordo com este modo de ação bioquímico, a idebenona pode reativar as células ganglionares da retina (CGR) viáveis mas inativas em doentes com LHON. Dependendo do tempo decorrido desde o início dos sintomas e da percentagem de CGR já afetadas, a idebenona pode promover a recuperação da visão em doentes que apresentam perda de visão.</p> <p>A segurança e a eficácia clínica da idebenona na LHON foram avaliadas num estudo com dupla ocultação, aleatorizado e controlado por placebo (RHODOS).</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
<p>Comparador selecionado</p>	<p>Melhores cuidados de suporte</p>
<p>Valor terapêutico acrescentado</p>	<p>Os principais dados que suportam a eficácia e segurança clínica deste medicamento são provenientes do ensaio clínico RHODOS (SNT-II003) de fase II duplamente oculto, aleatorizado, controlado por placebo.</p> <p>Os doentes foram aleatorizados para o tratamento com idebenona 900 mg/dia ou para placebo durante apenas um período de 24 semanas (uma duração curta para uma doença desta natureza) adolescentes e adultos que tinham a acuidade visual (AV) comprometida em pelo menos um olho devido a LHON, com mutações pontuais no</p>

ADNmt confirmadas e, cumulativamente, tivessem sofrido a primeira perda de visão no período de 5 anos que antecedeu a admissão ao estudo. Apesar da limitada dimensão do estudo, apenas 82 doentes na análise em intenção de tratar, tal como esperado para um ensaio de uma doença rara, a população foi considerada representativa dos doentes com LHON. O parâmetro de avaliação final principal «melhor recuperação da acuidade visual (AV)» foi definido como o resultado do olho que apresenta a melhoria mais positiva em termos de AV, desde os valores iniciais até à semana 24, utilizando as tabelas ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). O parâmetro de avaliação final secundário «alteração na melhor AV» foi medido como a diferença entre a melhor AV no olho esquerdo ou direito às 24 semanas, comparativamente aos valores iniciais. A AV relatada nos estudos foi convertida para a escala do logaritmo do ângulo mínimo de resolução (LogMAR). Os valores logMAR elevados indicam uma perda superior de AV (por ex. logMAR=0,0 indica visão normal e logMAR>1,68 indica doentes incapazes de ler qualquer letra da tabela a 1m de distância). Desta forma, uma diminuição do valor logMAR indica melhorias da AV.

Tabela 1: RHODOS: Melhor recuperação da AV e alteração na melhor AV desde os valores iniciais até à semana 24

Parâmetro de avaliação final (ITT)	Raxone (N=53)	Placebo (N=29)
Parâmetro de avaliação final principal: Melhor recuperação da AV (média ± EP; IC de 95%)	logMAR -0,135 ± 0,041	logMAR -0,071 ± 0,053
	logMAR -0,064, 3 letras (-0,184; 0,055) p=0,291	
Parâmetro de avaliação final secundário: Alteração na melhor AV (média ± EP; IC de 95%)	logMAR -0,035 ± 0,046	logMAR 0,085 ± 0,060
	logMAR -0,120, 6 letras (-0,255; 0,014) p=0,078	

Análise de acordo com o Modelo Misto de Medidas Repetidas

Um doente no grupo do placebo apresentou uma recuperação espontânea contínua da visão nos valores iniciais. A exclusão deste doente produziu resultados semelhantes aos observados na população ITT; como seria de esperar, a diferença entre a idebenona e o braço do placebo foi ligeiramente maior.

Para o outcome de eficácia primário, melhor recuperação da acuidade visual, a diferença entre os grupos não atingiu a significância estatística logMAR -0,064 (IC 95% -0,184 a 0,055, p=0,291).

Relativamente aos outcomes secundários do estudo não existiu benefício estatisticamente significativo da idebenona em relação à alteração da melhora acuidade visual, alteração da acuidade visual no melhor olho, nem na taxa de respondedores com alteração clinicamente significativa (quer na melhor recuperação da acuidade visual, quer na melhor acuidade visual, quer na acuidade visual em ambos os olhos ou no agravamento da acuidade visual em ambos os olhos).

Com o intuito de estabelecer uma definição clinicamente relevante para os doentes que responderam ao tratamento, foi realizada uma análise de respondedores com base na definição de CRR (Recuperação Clinicamente Relevante), que distingue entre os doentes entre com visão "on-chart" e "off-chart" no início do estudo (análise

post-hoc). Tanto a recuperação como a estabilização da progressão da doença são importantes para o doente. Nestes dois aspetos, a idebenona foi aparentemente eficaz, mas com fragilidades metodológicas. Foi verificada a existência de uma diferença estatisticamente significativa na acuidade de ambos os olhos com a idebenona, com logMAR -0,100 (IC95% -0,188 a -0,012) $p=0,026$. Porém esta diferença não se associa a uma diferença significativa da melhoria com significado clínico da acuidade visual em ambos os olhos.

Acresce que os dados da sensibilidade ao contraste de cores apenas estavam disponíveis para 39 doentes avaliados num único centro, não sendo possível retirar conclusões desses dados.

3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, *et al.*, A randomized placebo-controlled trial of idebenona in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain* 2011; 134 (9): 2677–2686.
2. Klopstock T, Metz G, Yu.Wai-Man P, Büchner B, Gallenmüller X, Bailie M, Nwali N, Griffiths P, von Livonius B, Reznicek L, Rouleau J, Coppard N, Meier T, Chinnery P. Persistence of the treatment effect of idebenona in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2013;1-5.
3. EPAR Raxone® – Relatório Público Europeu de Avaliação do Raxone®. Agência Europeia do Medicamento (EMA).
4. Lyseng-Williamson, K. A. Idebenona: A Review in Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Drugs*, 2016:1-9
5. Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, *et al.* Idebenona treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2011;134(9):e188
6. Hasham S, Metz G., Catarino C., Klopstock T. Treatment of visual impairment in patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) using idebenona (Raxone®). Poster presentation, ARVO annual congress. 2016.