

Idebenon (Raxone) **till patienter med Duchennes muskeldystrofi och försämrad lungfunktion**

En preliminär bedömning

Datum för färdigställande av rapport: 2016-12-09

Datum för leverans: 2017-02-24

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte. Komplettering sker dock vad gäller viss regulatorisk information, såsom godkännandedatum för läkemedlet.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Anna Bergkvist Christensen) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Särläkemedlet idebenon (Raxone) från Santhera Pharmaceuticals är en syntetisk analog till koenzym Q10, en endogen cellulär antioxidant [1, 2]. Idebenon antas förhindra cellskada genom att minska angrepp från fria radikaler och förbättra mitokondriefunktionen. Sedan 2015 har idebenon marknadsföringstillstånd av EMA vid behandling av Lebers hereditära optikusneuropati (LHON) [3]. Möjlig ny indikation är försämring av lungfunktionen vid Duchennes muskeldystrofi (DMD) hos pojkar som inte behandlas med glukokortikoider. I den mest omfattande studien vid DMD användes idebenon som tablett med styrka 150 mg och doseringen 300 mg x 3 [4].

Förväntat godkännande

Ansökan om registrering lämnades in till EMA i maj 2016, vilket innebär att den nya indikationen för Raxone skulle kunna bli godkänd 2017 Q1.

Kliniskt behov och patientpopulation

DMD ingår i sjukdomsgruppen dystrofinopatier, vilka orsakas av brist på eller nedsatt funktion av proteinet dystrofin. Sjukdomen medför en fortskridande muskelsvaghet och förekommer nästan bara hos pojkar och män [5]. DMD orsakas av mutationer i genen *DMD* som styr bildningen av (kodar för) proteinet dystrofin. Genen finns på X-kromosomen (Xp21.2) och är den största kända genen i vår arvs massa. Dystrofin finns normalt i skelettmuskulatur, hjärtmuskel och glatta muskelceller samt i mindre mängder även i centrala nervsystemet. Eftersom sjukdomen också påverkar andningsmusklerna försämras lungfunktionen [5].

Varje år får cirka tio pojkar i Sverige diagnosen DMD [5]. Det totala antalet personer med sjukdomen är okänt, men förekomsten beräknas till cirka 3 per 100 000 invånare (6 per 100 000 manliga invånare). Lunginflammationer, andningssvikt och hjärtsvikt är de vanligaste dödsorsakerna vid DMD. I äldre litteratur angavs medelöverlevnaden till cirka 18 år. Vad den

är nu vet man inte, men den ökar successivt och allt fler män med sjukdomen är nu över 40 år [5].

Om man antar att indikationen ska begränsas till samma patientgrupp som uppfyllde inklusionskriterierna i DELOS-studien avseende till exempel ålder och naivitet mot kortikosteroider är det någon enstaka patient som kan vara aktuell. Vi har totalt i Sverige cirka 250 pojkar/män med DMD. Den absoluta majoriteten barn (< 18 år) och unga vuxna står på behandling med kortikosteroider, vilket således utgör den enskilt största begränsande faktorn. Om indikationen blir vidare och inte har kortikosteroidnaivitet som exklusion, ett upplägg som motsvarar SIDEROS-studien, blir gruppen således större.

Förskrivarkategorier

Fremst barn- men även vuxenneurologer.

Rekommenderad behandling idag

Medicinering med kortison har visat sig förbättra muskelstyrkan och muskelfunktionen samt förlänga tiden som pojkarna kan fortsätta att gå med upp till tre år, eventuellt mer [5]. Kortison är den idag enda kända medicin som har en utvärderad positiv behandlingseffekt. Idag finns övertygande bevis på att kortison ger en positiv effekt på muskelfunktionen. Långtidsuppföljningar har visat på positiva effekter i form av att tiden med gångförmåga förlängs, att skoliosutvecklingen minskar, att andningsfunktionen behålls och att det eventuellt också ger ett skydd mot att utveckla kardiomyopati. Den positiva effekten är, liksom även biverkningarna, beroende av hur hög dosen är. Viktökning, försämrad längdtillväxt, irritabilitet och förändrat beteende, sömnsvårigheter, omfördelning av kroppsfettet, akne, skör hud, ökad kroppsbehåring, grå starr, illamående och gastrit/magsår är biverkningar som förekommer i varierande utsträckning [5]. De skandinaviska riktlinjerna rekommenderar kortikosteroidmedicinering, i första hand prednisolon i dosen 0,35–0,75 mg/kg kroppsvikt/dag. Medicinering kan påbörjas tidigt efter diagnos [6].

Ataluren (Translarna), som antas möjliggöra ribosomal genomläsning av det prematura stoppkodonet och underlätta framställning av normalt dystrofin [7], har marknadsförings-tillstånd av EMA för behandling av DMD orsakat av en nonsensmutation i dystrofinengen hos gående patienter som är fem år och äldre [8]. NT-rådet rekommenderar landstingen att avstå från nyinsättning av Translarna till dess att en hälsoekonomisk värdering från TLV finns tillgänglig för NT-rådet att ta ställning till. Patienter som ingår i de kliniska studier som avslutas under hösten 2016 kan fortsätta sin behandling inom godkänd indikation om behandlande läkare efter noggrann uppföljning bedömer att den har en kliniskt relevant effekt [9].

Klinisk effekt

Fas III-studie

Det föreligger publicerade data från den så kallade DELOS-studien, en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie med idebenon (300 mg x 3) under 52 veckor på 64 pojkar (idebenon n=31/placebo n=33) (10–18 år) med DMD [4, 10]. I idebenongruppen var medelåldern 13,5 år och i placebogruppen 15,0 år. Deltagarna fick varken ha astma eller andra obstruktiva lungsjukdomar eller behandlas med inhalationssteroider eller betastimulerare. Inom den senaste 12-månadersperioden före studiestart fick de deltagande pojkarna inte ha:

1. Genomgått systemisk glukokortikoidbehandling.
2. Fått fler än två glukokortikoidkurer (≤ 2 veckors duration) av annan anledning än DMD.
3. Oberoende av indikation behandlats med systemiska glukokortikoider under en längre tid än två veckor (burst therapy).

4. Genomgått en kur med systemisk glukokortikoid (burst therapy) mindre än åtta veckor före studiestart [10].

Vid studiestart använde 28/31 patienter (90 %) rullstol i idebenongruppen och 31/33 patienter (94 %) i placebogruppern [4]. Av de deltagande pojkarna hade 14/31 (45 %) i idebenongruppen och 14/33 (42 %) i placebogruppern inte använt glukokortikoider tidigare [4].

Det primära effektmåttet var förändring i procent av det maximala predikterade utandningsflödet (PEF %p) efter 52 veckor mätt med spirometri [4]. I idebenongruppen sågs ingen signifikant minskningen av PEF %p i ITT-populationen (-2,57 %p [-6,68 till 1,54], $p = 0,215$) medan det för placebo noterades en signifikant försämring (-8,84 %p [-12,73 till -4,95], $p < 0,0001$). Detta gav en statistiskt signifikant skillnad mellan grupperna på 6,27 %p [0,61 till 11,93], ($p = 0,031$) [11].

Det förelåg ingen statistiskt signifikant skillnad mellan idebenon och placebo vid vecka 52 avseende de fyra sekundära utfallsmåtten som registrerades i clinicaltrials databas [11]: 1) procentuell förändring av predikterad forcerad vitalkapacitet (FVC %p) 2) förändringar av muskelstyrkan mätt med handmyometri 3) förändring i livskvalitet mätt med Pediatric quality of Life Inventory (PedsQL) 4) andel patienter som rapporterade biverkningar. I den publicerade studien anges ytterligare sekundära effektmått: maximala utandningsflödet (PEF), forcerad vitalkapacitet (FVC), forcerad utandningsvolym under en sekund (FEV_1) samt det procentuell förändring av predikterad FEV_1 (FEV_1 %p), maximal inandningstryck (MIP), maximalt utandningstryck (MEP) och peak cough flow. Statistiskt signifikant skillnad mellan idebenon och placebo vid 52 veckor kunde ses för PEF, FEV_1 och FEV_1 %p – se tabell 1 [4].

I en post-hoc analys av DELOS-studien anges en minskad förekomst av bronkopulmonella biverkningar (BAE) med idebenon [12]. Man noterade 28 händelser hos 17/33 patienter (51 %) i placebogruppern och sju händelser hos 6/31 patienter (19 %) i idebenongruppen. Hazardkvoten för BAE avseende patienter med minst en BAE enligt "Cox Proportional Hazards" blev 0,327 (95 % KI: 0,129 till 0,830; $p = 0,0187$). Hazardkvoten för BAE som tar hänsyn till att samma patient kan få fler BAE beräknat enligt "Proportional Means Regression Model" blev 0,281 (95 % KI: 0,123 till 0,642; $p = 0,0026$). En högre andel patienter i placebogruppern fick systemisk antibiotikabehandling mot BAE, 13/33 patienter (39,4 %) fick 17 kurer, jämfört med idebenongruppen där 7/31 patienter (22,6 %) fick 8 kurer. Dessa antibiotikabehandlingar var längre i placebogruppern (105 dagar) jämfört med idebenongruppen (65 dagar) [12].

Fas II-studie

Utöver DELOS-studien föreligger data från en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas II-studie (DELPHI) under 12 månader med idebenon i doseringen 150 mg x 3 på 21 pojkar (idebenon $n=13$ /placebo $n=8$) (8–16 år) med DMD med subklinisk myokarddysfunktion [13]. Såväl glukokortikoidnaiva som patienter som behandlats med glukokortikoider inkluderades. Andelen patienter som använde glukokortikoider var 5/8 patienter (62,5 %) i placebogruppern och 8/13 patienter (61,5 %) i idebenongruppen. Det primära effektmåttet var skillnad avseende den maximala systoliska belastningen i vänsterkammarens inferolaterala vägg (peak systolic radial strain in the left ventricular inferolateral wall) med färgdoppler vecka 52. Skillnaden avseende det primära effektmåttet var inte statistiskt signifikant ($p = 0,067$). Sekundära utfallsmått var procentuell förändring av flera parametrar kopplade till lungfunktion, skelettmuskelstyrka och antal rapporterade biverkningar. Man anger en försämring avseende PEF %p med $-8,5 \pm 13,8$ (medelvärde \pm SD) i placebogruppern jämfört med en liten förbättring med $2,8 \pm 13,8$ idebenongruppen ($p = 0,042$ för skillnaden mellangrupperna). Med avseende på

de andra sekundära utfallsmåtten förelåg inga statistiskt signifikanta skillnader mellan idebenon och placebo.

Enligt en post-hoc analys av DELPHI-studien var effekten av idebenon på PEF %p större hos glukokortikoidnaiva patienter [14]. Denna subgrupp bestod av åtta patienter varav fem i idebenongruppen och tre i placebogruppen. En förbättring av PEF %p noterades i idebenongruppen, $8,0 \pm 12,1$ % (medelvärde \pm SD), jämfört med en försämring i placebogruppen, $-12,3 \pm 17,9$ %. Skillnaden mellan idebenon och placebo var statistiskt signifikant, $p = 0,0497$. Hos patienter som behandlades med glukokortikoider förblev PEF %p oförändrat (jämfört med utgångsläget) i idebenongruppen ($-0,4 \pm 14,6$ %; $n = 8$). I placebogruppen noterades en icke signifikant försämring ($-6,2 \pm 12,4$ %; $n = 5$).

Kliniska observanda

Doser på 300 mg x 3 förefaller tolereras väl. I produktmonografin för Raxone på indikationen LHON [1] listas nasofaryngit och hosta som mycket vanliga biverkningar ($\geq 1/10$). Diarré och ryggsmärta listas som vanliga biverkningar ($\geq 1/100$ till $< 1/10$). Det har inte framkommit någon signal om ökad förekomst av allvarliga biverkningar (serious adverse events), avbrott på grund av biverkningar eller dödsfall i samband med idebenon. I DELOS-studien noterades allvarliga biverkningar med idebenon hos 2/32 patienter (6,25 %) jämfört med hos 5/34 patienter (15 %) i placebogruppen. Diarré noterades hos 8/32 (25 %) med idebenon och hos 4/34 (11,8 %) med placebo. Gastroenterit noterades hos 6/32 (18,8 %) med idebenon och hos 1/34 (2,9 %) med placebo [11].

I en studie på patienter med Friedreichs ataxi och maximala dygnsdoser på 1350–2250 mg noterades inga dosberoende biverkningar för idebenon [15].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Det pågår rekrytering av glukokortikoidbehandlade patienter med DMD till en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie av idebenon (SIDEROS) [16]. Syftet med denna studie är att utvärdera effekten av idebenon vad gäller att fördröja försämringen av andningsfunktionen hos patienter med DMD som behandlas med glukokortikoider. Det primära effektmåttet är förändring i forcerad vitalkapacitet (FVC %p) från baslinjen till vecka 78 med hjälp av sjukhusbaserad spirometri. Uppskattat slutdatum för studien är andra halvåret 2019.

Det pågår fas II-studier med idebenon vid primär progressiv multipel skleros [17] och mitokondriell encefalomyopati laktacidosis och stroke-liknande episoder (MELAS) [18]. Avseende indikationen Friedreichs ataxi fick idebenon ”negative opinion” av Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 2008 [19].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

På indikationen DMD har vi identifierat ytterligare studier med antioxidanter: Q10 i kombination med ACE-hämmaren lisinopril [20] och epigallokatechin-gallat [21]. Dessutom pågår studier på patienter med specifika mutationer av dystrofingenen. Exondys 51 (eteplirsen) från Sarepta Therapeutic godkändes av FDA i september 2016 för behandling av DMD med bekräftad mutation av dystrofingenen exon 51 [22]. Även andra mutationer studeras av samma företag [23].

I www.clinicaltrials.gov föreligger uppgifter om två avslutade studier med PDE5-hämmarna tadalafil eller sildenafil vid DMD, varav en studie är publicerad [24].

Kostnad

Vid förskrivning på recept utgående från doseringen 300 mg x 3 och kostnaden 65 999 kr/förpackning om 180 tabletter à 150 mg Raxone (Apoteket AB 2016-10-10) blir årskostnaden cirka 792 000 kr per patient.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Administreringen av detta preparat kräver troligen inga extra resurser. Däremot är det sannolikt att preparatkostnaderna kan bli betydande. Under förutsättning att idebenon minskar förekomsten av bronkopulmonella biverkningar och luftvägsinfektionen är det tänkbart att behovet och kostnaderna för antibiotika och sjukhusvård minskar.

Uppföljningsmöjligheter

Det finns ett svenskt patientregister för Duchennes och Beckers muskeldystrofi [25] som enligt Socialstyrelsens dokument [5] även länkar avidentifierade data till det internationella registret för Duchennes och Beckers muskeldystrofi.

Tänkbara uppföljningsparametrar för idebenon utifrån andra vårdregister är behandling eller sjukhusinläggning på grund av luftvägssjukdomar inklusive lunginflammation. Socialstyrelsens läkemedelsregister kan också användas för uppföljning. Sedvanlig läkemedelsstatistik.

Andra marknader

Preparatet är inte godkänt någonstans på indikationen DMD.

Företagets marknadsföring

Bevarande av andningsfunktionen är ett viktigt mål vid behandling av DMD hos patienter som inte har något behandlingsalternativ [26].

Författare

Alaa Falemban
ST-läkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga

Tabell 1. Studier vid DMD.

Studie	DELPHI [13]	DELOS [4, 10, 11]	SIDEROS [16] Rekrytering pågår
Studietyyp	RCT Fas IIa	RCT Fas III	RCT Fas III
Uppföljningstid	12 månader	52 veckor	78 veckor
Jämförelsearmar	Placebo	Placebo	Placebo
Dos	150 mg x 3	300 mg x 3	300 mg x 3
Antal patienter	21 Idebenon n=13 Placebo n=8	64 Idebenon n=31 Placebo n=33	Planerat 266
Exempel på inklusionskriterier	DMD, 8–16 år, subklinisk myokarddysfunktion, glukokortikoidnaiva eller med pågående glukokortikoidbehandling	DMD, 10–18 år	DMD, minst 10 år vid screening, glukokortikoidbehandlade, 30% ≤ FVC ≤ 80% av predikterat värde vid screening och baseline
Exempel på exklusionskriterier	Behandling med ACE-hämmare, symtomatisk kardiomyopati eller hjärtsvikt	Glukokortikoidbehandling, astma, KOL	Astma, KOL, hjärtsvikt
Primär utfallsvariabel Baseline: Medelvärde (SD) Skillnad från baseline v 52: medelvärde (95 % KI)	Maximal systolisk radial belastning av vänsterkammarens inferolaterala vägg [#] mätt med hjärteko och färgdoppler. Trend (p = 0,067) mot fördel med idebenon.	PEF%p Idebenon Baseline: 53,5 (10,3) 52 v: -2,57 (-6,68 till 1,54) p=0,215 Placebo Baseline: 54,2 (13,2) 52 v: -8,84 (-12,73 till -4,95) p < 0,0001 Skillnad mellan grupperna 6,27 %p (0,61 till 11,93) p=0,031	FVC %p
Sekundär utfallsvariabel Baseline: Medelvärde (SD) Skillnad mot baseline 52 v: medelvärde (SD) eller medelvärde (95 % KI)	FVC %p Idebenon Baseline: 76,5 (±25,58) 52 v: -1,2 (±6,4) Placebo Baseline: 80,6 (±28,87) 52 v: 2,0 (±11,0) Skillnad mellan grupperna p= 0,793 (ns) - muskelstyrka (ns) - PedsQL (ns) - biverkningar (ns)	PEF Idebenon Baseline: 217,7 l/min (48,6) 52 v: 1,72 (-16,71 till 20,14) Placebo Baseline: 233,8 l/min (59,6) 52 v: -26,38 (-43,81 till -8,95) Skillnad mellan grupperna 28,09 (2,69 till 53,50) p=0,031 FEV₁ Idebenon Baseline: 1,54 l (0,33) 52 v: 0,06 (-0,12 till 0,24) Placebo Baseline: 1,71 l (0,57) 52 v: -0,27 (-0,44 till -0,09) Skillnad mellan grupperna 0,33 (0,07 till 0,58) p=0,012	PEF %p FVC IFR

		<p>FEV₁ %p Idebenon Baseline: 53,3 (15,1) 52 v: -2,40 (-7,71 till 2,92) Placebo Baseline: 49,7 (18,3) 52 v: -10,68 (-15,82 till -5,55) Skillnad mellan grupperna 8,29 (0,88 till 15,70) p=0,029</p> <p>FVC %p Idebenon Baseline: 55,3 (15,8) 52 v: -5,67 (-8,36 till -2,99) Placebo Baseline: 50,4 (20,0) 52 v: -8,95 (-11,47 till -6,42) Skillnad mellan grupperna 3,27 (-0,43 till 6,97) p=0,082 (ns)</p> <ul style="list-style-type: none"> - FVC (ns) - MIP (ns) - MEP (ns) - peak cough flow (ns) - muskelstyrka (ns) - PedsQL (ns) - biverkningar (ns) 	
--	--	--	--

#peak systolic radial strain in the left ventricular inferolateral wall

ns= icke statistiskt signifikant; PEF=peak expiratory flow; PEF %p=PEF procent av predikterat värde; FVC=forced vital capacity; FVC %p=FVC procent av predikterat värde; IFR= inspiratory flow reserve; FEV₁=forced expiratory volume 1 second; FEV₁ %p=FEV procent av predikterat värde MIP=maximum inspiratory pressure; MEP=maximum expiratory pressure.

Referenser

1. Santhera Pharmaceuticals (Deutschland) GmbH L.G. Product information: Raxone oral film-coated tablets, idebenone oral film-coated tablets. 2015 [cited 2016-09-29]; Available from: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20150908132693/anx_132693_en.pdf.
2. Jaber S, Polster BM. Idebenone and neuroprotection: antioxidant, pro-oxidant, or electron carrier? *J Bioenerg Biomembr*. 2015;47(1–2):111–8.
3. Läkemedelsverket. Raxone 150 mg filmdragerad tablett. 2015 [cited 2016-10-10]. Available from: <https://lakemedelsverket.se/LMF/Lakemedelsinformation/?nplid=20140620000012&type=product>.
4. Buyse GM, Voit T, Schara U, et al. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9979):1748–57.
5. Socialstyrelsen. Om ovanliga diagnoser. Duchennes muskeldystrofi 2012 [cited 2016-09-29]. Available from: <http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/duchennesmuskeldystrofi>.
6. Svenska-barnläkarföreningen. Skandinaviskt State Of The Art (SOTA) dokument om Duchennes muskeldystrofi. Reviderat februari 2007 [cited 2016-10-04]. Available from: <http://snpf.barnlakarforeningen.se/wp-content/uploads/sites/4/2014/10/dmdsota.pdf>.
7. Peltz SW, Morsy M, Welch EM and Jacobson A. Ataluren as an agent for therapeutic nonsense suppression. *Annu Rev Med*. 2013;64:407–25.
8. Lakemedelsverket.se. Translarna (ataluren). 2015. [cited 2016-09-29]. Information från Läkemedelsverket 2015:26(5). ISSN 1101-7104. Available from: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso---sjukvard/Monografier-varderingar/Monografier-Humanlakemedel/Humanlakemedel-/Translarna-ataluren/>.
9. NT-rådet. NT-rådets yttrande till landstingen gällande ataluren (Translarna) vid Duchennes muskeldystrofi 2016. Available from: [http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Ataluren-\(Translarna\)-160831.pdf](http://www.janusinfo.se/Documents/Nationellt_inforande_av_nya_lakemedel/Ataluren-(Translarna)-160831.pdf).
10. Supplement to: Buyse GM, Voit T, Schara U, et al for the DELOS Study Group. Efficacy of idebenone on respiratory function in patients with Duchenne muscular dystrophy not using glucocorticoids (DELOS): a double-blind randomised placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2015;385(9979):1748–57. [cited 2016-10-20]. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60025-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60025-3).
11. clinicaltrials.gov. NCT01027884. Phase III study of idebenone in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) (DELOS). 2015. [cited 2016-09-30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01027884?term=DELOS&rank=1>.
12. McDonald CM, Meier T, Voit T et al. Idebenone reduces respiratory complications in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(8):473–80.
13. Buyse GM, Goemans N, van den Hauwe M, et al. Idebenone as a novel, therapeutic approach for Duchenne muscular dystrophy: results from a 12 month, double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Neuromuscul Disord*. 2011;21(6):396–405.

14. Buyse GM, Goemans N, van den Hauwe M and Meier T. Effects of glucocorticoids and idebenone on respiratory function in patients with duchenne muscular dystrophy. *Pediatr Pulmonol.* 2013;48(9):912–20.
15. Clinicaltrials.gov. NCT00905268. A Study of efficacy, safety and tolerability of idebenone in the treatment of Friedreich's ataxia (FRDA) patients (MICONOS). 2009. [cited 2016-09-29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00905268>.
16. Clinicaltrials.gov. NCT02814019. A phase III double-blind study with idebenone in patients with Duchenne Muscular Dystrophy (DMD) taking glucocorticoid steroids (SIDEROS). 2016. [cited 2016-09-29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02814019>.
17. Clinicaltrials.gov. NCT01854359. Idebenone for primary progressive multiple sclerosis. 2013. [cited 2016-09-29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01854359>.
18. Clinicaltrials.gov. NCT00887562. Study of idebenone in the treatment of mitochondrial encephalopathy lactic acidosis & stroke-like episodes (MELAS). 2016. [cited 2016-10-17]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00887562?term=MELAS+idebenone&rank=1>.
19. EMA-CHMP. Sovrima Idebenone, negative opinion Friedreich Ataxia 2008 [cited 2016 10 17]. Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000908/human_med_001060.jsp&mid=WC0b01ac058001d124.
20. Clinicaltrials.gov. NCT01126697. Clinical trial of coenzyme Q10 and lisinopril in Muscular Dystrophies. 2016. [cited 2016-09-29]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01126697>.
21. Clinicaltrials.gov. NCT01183767. Sunphenon Epigallocatechin-Gallate (EGCg) in Duchenne Muscular Dystrophy (SUNIMUD). 2010. [cited 2016-09-30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01183767>.
22. FDA. FDA grants accelerated approval to first drug for Duchenne muscular dystrophy. 2016. [cited 2016-09-29]. Available from: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm521263.htm>.
23. Sarepta-Therapeutics. Sarepta pipeline DMD. 2016. [cited 2016-10-26]. Available from: <https://www.sarepta.com/our-pipeline>.
24. Nelson MD, Rader F, Tang X, et al. PDE5 inhibition alleviates functional muscle ischemia in boys with Duchenne muscular dystrophy. *Neurology.* 2014;82(23):2085–91.
25. NMiS. Svenskt patientregister Duchenne och Beckers muskeldystrofi. [cited 2016-10-07]. Available from: <https://nmiss.wordpress.com/>.
26. Meier T. Santhera's marketing authorization application for Raxone in Duchenne Muscular Dystrophy (DMD). Validated by the European Medicines Agency. 2016. [cited 2016-09-30]. Available from: <http://www.santhera.com/docs/default-source/2016/2016-06-21-ema-validation-e-web.pdf?sfvrsn=4>.