

# Förlängd behandlingsduration med idebenon

Effekter, biverkningar och kostnader



Rapport HTA och StoCHE 2025:02

**HTA Region Stockholm** är ett centrum för oberoende utvärdering av det vetenskapliga underlaget för metoder och processer inom vården. På engelska kallas det Health Technology Assessment (HTA). En HTA-analys kan belysa nytta, risker samt hälsoekonomiska och etiska aspekter av utvärderade metoder och ger därigenom stöd för prioritering och beslutsfattande om vårdens utformning.

**Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE)** utreder hur hälso- och sjukvårdens resurser kan användas för att bidra till ett effektivt och jämlikt vårdutnyttjande samt förbättrad hälsa. Analyserna baseras på hälsoekonomisk teori och metod och avser att informera politiker och andra beslutsfattare på olika nivåer inom hälso- och sjukvården. Vi bidrar även med expertkunskap kring hälsoekonomiska resultat och metoder till Region Stockholms hälso- och sjukvårdsverksamhet samt stödjer regionernas nationella system för kunskapsstyrning.

Citera gärna HTA Region Stockholm och Stockholm centrum för hälsoekonomi, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd för att använda dem.

Referera till rapporten enligt: HTA Region Stockholm och Stockholm centrum för hälsoekonomi. Förlängd behandlingsduration med idebenon. Stockholm: Centrum för hälsoekonomi, informatik och sjukvårdsforskning; 2025. Rapport HTA och StoCHE 2025:02

### Medverkande

#### Från HTA Region Stockholm

- Projektledare: Naama Kenan Modén
- Informationsspecialist: Eva Fjellgren
- Ansvarig chef: Monica Hultcrantz

#### Från StoCHE

- Kinza Degerlund-Maldi
- Ansvarig chef: Emelie Heintz

#### Extern granskare

Björn Pasternak, leg. läkare, professor, Centrum för läkemedelsepidemiologi, Avdelning för klinisk epidemiologi, Institutionen för medicin Solna, Karolinska Institutet

### HTA Region Stockholm & Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE)

Tomtebodavägen 18A, 171 65 Solna

[hta.slso@regionstockholm.se](mailto:hta.slso@regionstockholm.se) | [stoche.slso@regionstockholm.se](mailto:stoche.slso@regionstockholm.se)

Dnr: 2025-3902

Omslagsfoto: Adobe Stock

Stockholm December 2025

Rapporten kan laddas ner från [hta.regionstockholm.se](https://hta.regionstockholm.se) och [stoche.regionstockholm.se](https://stoche.regionstockholm.se)

# Innehåll

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Sammanfattning .....                                    | 1  |
| Bakgrund .....                                          | 3  |
| Syfte .....                                             | 7  |
| Metod.....                                              | 8  |
| Frågeställningar .....                                  | 8  |
| Urvalskriterier .....                                   | 8  |
| Sökstrategi.....                                        | 8  |
| Urval av studier .....                                  | 8  |
| Bedömning av risk för bias.....                         | 8  |
| Dataextraktion.....                                     | 9  |
| Sammanvägning av resultat .....                         | 9  |
| Bedömning av resultatens tillförlitlighet (GRADE) ..... | 9  |
| Hälsoekonomiska övervägningar .....                     | 9  |
| Extern granskning .....                                 | 9  |
| Resultat.....                                           | 11 |
| Urval av studier .....                                  | 11 |
| Inkluderade studier .....                               | 12 |
| Risk för bias.....                                      | 14 |
| Analys av effekter och biverkningar .....               | 14 |
| Hälsoekonomiska överväganden av idebenon .....          | 20 |
| Diskussion och slutsatser .....                         | 21 |
| Referenser.....                                         | 23 |
| Bilagor .....                                           | 26 |
| Bilaga 1 – sökstrategier .....                          | 27 |
| Bilaga 2 – exklusionslista .....                        | 30 |
| Bilaga 3 – inkluderade studier .....                    | 33 |
| Bilaga 4 - Approximation av konfidensintervall.....     | 0  |

# Sammanfattning

Tillgänglig forskning ger inte någon indikation på att nuvarande behandlingsriktlinjer för idebenon bör utökas. Evidensen är dock mycket osäker, vilket gör att man kan behöva väga in klinisk erfarenhet i högre grad. Ett konsensusdokument från internationella konsensusgruppen kommer att publiceras inom kort och kan ge ytterligare vägledning.

Lebers hereditära optikusneuropati (LHON) är en mycket ovanlig ögonsjukdom som leder till allvarlig och ofta permanent synnedsättning, vanligtvis hos unga patienter.

Det finns ingen botande behandling och standardhandläggningen består främst av genetisk rådgivning, synrehabilitering och stödjande åtgärder. I flera länder, däribland Sverige, ingår läkemedlet idebenon i högkostnadsskyddet som behandling för att motverka eller bromsa synnedsättningen vid LHON.

Dagens svenska rekommendationer för behandling av LHON med idebenon (Raxone) baseras på ett internationellt konsensusarbete. Idebenonbehandling rekommenderas att ges under ett år med förlängning i ytterligare ett år för de som bedöms svara på behandlingen. Behandlingen rekommenderas i nuläget till de patienter som haft diagnosen i mindre än ett år.

Sedan det internationella konsensusarbetet gjordes har nya studier avseende behandling med idebenon publicerats och den nationella arbetsgruppen (NAG) neurooftalmologi ska därför ta ställning till om en uppdatering av kunskapsstödet för behandling av LHON med idebenon behövs. Som underlag till detta har de tillfrågat HTA Region Stockholm och Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE) om en systematisk granskning av terapeutiska effekter och biverkningar av förlängd behandling med idebenon samt hur de relaterar till kostnader av behandlingen.

HTA Region Stockholm och StoCHE har genomfört en systematisk översikt, undersökt kostnaderna samt kontaktat författare till studier för kompletterande data.

## **Utifrån publicerad forskning, finns det anledning att ändra rekommendationen att avbryta idebenon behandling efter ett år hos de patienter som inte bedömts svara på behandlingen?**

Inga studier som undersöker vår exakta fråga kunde identifieras. Endast en studie, den så kallade LEROS-studien, har data som indirekt kan ge viss vägledning för att besvara frågeställningen. Utifrån tillgängliga data från denna studie finns ingen indikation på att behandling med idebenon utöver tolv månader påverkar synfunktionen hos den samlade patientgruppen.

LEROS-studien har betydande metodologiska begränsningar med en extern kontrollgrupp. Resultaten vid 24 månaders uppföljning baseras dessutom på ett litet antal patienter, vilket gör slutsatsen osäker.

## **Utifrån publicerad forskning, finns det anledning att se över den rekommenderade behandlingstiden med idebenon?**

Det saknas publicerade kontrollerade studier som är upplagda för att undersöka en eventuell tilläggseffekt av idebenonbehandling utöver två år. En studie med uppföljningstid på upp till fem år har identifierats, men resultaten är rapporterade på ett sätt som inte gör det möjligt att bedöma om fortsatt behandling efter det första året ger någon ytterligare nytta.

### **Utifrån publicerad forskning, finns det anledning att se över om även patienter i kronisk fas ska rekommenderas behandling?**

För patienter i kronisk fas är kunskapsläget lika begränsat som för de i subakut eller dynamisk fas. De tillgängliga resultaten från LEROS-studien är inkonsekventa och bygger på små patientgrupper med stor statistisk osäkerhet. Resultaten indikerar obetydliga effekter på synfunktion, men evidensen är mycket osäker.

### **Biverkningar av idebenon och effekter på livskvalitet**

I LEROS-studien rapporterade de flesta deltagarna någon form av biverkning, oftast milda till måttliga. Endast en mindre del av händelserna bedömdes vara direkt relaterade till idebenon. De vanligaste biverkningarna var avvikande laboratorievärden (till exempel förhöjd kolesterolhalt), mag- och tarmbesvär samt huvudvärk. Allvarliga biverkningar förekom hos en mindre andel av patienterna och några avbröt behandlingen av detta skäl. I studien specificeras dock inte vilka dessa biverkningar var.

En annan potentiell, men mycket allvarlig, biverkning är en möjlig försämring av synfunktion hos patienter med mutationen 3460G>A i subakut eller dynamisk fas. Eftersom analysen bygger på få observationer är evidensen mycket osäker.

Säkerhetsinformationen bygger helt på LEROS-studien vilket begränsar tillförlitligheten. Det är även viktigt att beakta att stora osäkerheter i behandlingseffekter även innebär att man inte kan utesluta negativa effekter på synskärpan, något som i så fall skulle vara en allvarlig biverkan.

Effekter av idebenon på livskvalitet har inte utvärderats i inkluderade studier.

### **Ekonomiska överväganden**

Behandling med idebenon kan kosta upp till cirka 550 000 kronor per år och patient. För att bedöma om det är kostnadseffektivt att förlänga behandlingen längre än tolv månader, bör den kostnaden vägas mot att det är mycket osäkert om fortsatt behandling ger någon effekt på synfunktion.

### **Andra bedömningar**

Det kan finnas ytterligare analyser av idebenon som inte är publicerade, exempelvis data som tagits fram av företaget men som inte finns tillgängliga i vetenskapligt granskade källor. Därtill bör kliniska erfarenheter vägas in, särskilt med tanke på att LHON är en mycket ovanlig sjukdom med hög svårighetsgrad och att patienterna ofta saknar alternativa behandlingsmöjligheter. Ett nytt internationellt konsensusdokument om behandling av LHON förväntas publiceras inom kort.

# Bakgrund

## Leber hereditär optikusneuropati (LHON)

LHON är en mitokondriell sjukdom som ärvs via moderns sida och leder till allvarlig och ofta permanent synnedsättning [1]. Sjukdomen beror på att retinala ganglieceller degenererar vilket resulterar i en smärtfri central synförlust [2]. Vanligtvis börjar synförlusten i ett öga och sprider sig inom några veckor till månader till det andra ögat. Sjukdomen påverkar framför allt centrala synfältet medan perifer syn ofta bevaras. De flesta patienter drabbas i åldern 15–35 år och över 90 % insjuknar före 50 års ålder [3].

LHON är en mycket ovanlig sjukdom i Europa där antalet drabbade uppskattas till ungefär två per 100 000 invånare vilket motsvarar cirka 200 personer i Sverige [4].

## Orsak

I ungefär 90–95 procent av fallen kan LHON kopplas till någon av tre mutationer i mitokondriellt DNA [5]:

- m.11778G>A i MT-ND4
- m.3460G>A i MT-ND1
- m.14484T>C i MT-ND6

Dessa mutationer påverkar gener som är viktiga för energiproduktionen i cellens mitokondrier vilket leder till att retinala ganglieceller degenererar och synförmågan försämras. Mutationen m.11778G>A är den vanligaste och förknippas med sämre prognos medan patienter med m.14484T>C kan få viss begränsad återhämtning efter en initial försämring av synskärpa. Dock förblir de flesta patienter med m.14484T>C gravt synskadade med nedsatt livskvalitet [6, 7].

## Sjukdomsförlopp

Vid LHON brukar sjukdomsförloppet delas in i olika stadier baserat på tid från symtomdebut och kliniska undersökningsfynd [3, 8, 9].

- Asymtomatisk fas: avser individer som bär på någon av de kända sjukdomsorsakande mutationerna men ännu inte har utvecklat synnedsättning. Vissa bärare av LHON-mutationer utvecklar aldrig synförlust. Bärare och presymtomatiska patienter kan uppvisa kliniska fynd utan att själva uppleva några subjektiva förändringar av synen.
- Subakut fas (<6 månader) och dynamisk fas (6–12 månader): under den subakuta fasen sker sjukdomens utveckling och progression. De flesta individer fortsätter att förlora synskärpa under de första sex månaderna. Därefter kan den centrala synnedsättningen stabiliseras.
- Kronisk fas (>12 månader): efter ungefär ett år brukar sjukdomsförloppet stabiliseras och då anses patienten ha gått över i den kroniska fasen. Hos vissa individer kan en viss förbättring ses 18–24 månader efter sjukdomsdebut [9]. Möjligheten till återhämtning beror framför allt på vilken mutationstyp man har och på åldern vid insjuknandet, där barn med sjukdomsdebut före tolv års ålder har bättre prognos.

De olika sjukdomsstadierna används mest som ett sätt att underlätta forskning och kliniska studier men i verkligheten är förloppet för LHON mycket varierande [9]. Att bara bära på en LHON-mutation räcker inte alltid för att sjukdomen ska bryta ut då risken påverkas både av ärftliga faktorer och miljö. Kroppen kan ibland kompensera

genom att öka antalet mitokondrier men den skyddande effekten kan minska vid till exempel rökning [10].

### **Idebenon**

Trots att den mitokondriella orsaken till LHON identifierades redan 1988 har få effektiva behandlingar utvecklats [11, 12]. Idebenon (Raxone) är i dagsläge den enda godkända farmakologiska behandlingen.

Idebenon är en syntetisk analog till coenzym Q10 som är utvecklad för att förbättra mitokondriernas funktion och skydda celler mot oxidativ skada. Idebenon godkändes av europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) år 2015. Beslutet baserades på samlad evidens från den kliniska prövningen RHODOS [13], dess uppföljningsstudie RHODOS-OFU [14] samt data från ett industriinitierat tillgångsprogram i klinisk vardag [15].

### **Nuvarande behandlingsrekommendationer för idebenon**

Den svenska rekommendationen bygger direkt på internationell konsensus [8, 16]. Idebenon rekommenderas till patienter över tolv års ålder med LHON, där synnedsättning har uppstått i minst ett öga inom det senaste året. Om även det andra ögat varit påverkat i mer än ett år rekommenderas i regel inte behandling. Behandlingen ska inledas så tidigt som möjligt och ges i dosen 300 mg tre gånger dagligen under minst tolv månader. Behandlingen förlängs med ytterligare ett år om patienten uppvisar behandlingssvar. Ett sådant svar definieras som en förbättring av synskärpan med minst två rader från nadir eller en förändring från off-chart till on-chart motsvarande minst en rad på ETDRS, alternativt en kliniskt betydande reduktion av synfältsdefekterna.

### **Synförändring efter avslutad behandling**

RHODOS var en randomiserad kontrollerad studie (RCT) där patienter behandlades med idebenon eller placebo under 24 veckor [13]. Efter avslutad behandling följdes samma patienter i observationsstudien RHODOS-OFU med en medianuppföljning på cirka 30 månader [14]. Resultaten visade att den skillnad i synskärpa som mättes vid slutet av behandlingsperioden i stort sett kvarstod vid långtidsuppföljningen. Patienter som tidigare behandlats med idebenon hade i genomsnitt bättre synskärpa än placebogruppen.

### **Kostnadseffektiviteten av idebenon**

I Sverige är idebenon godkänt via den centrala proceduren i EU, det vill säga vetenskapligt utvärderat av europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA), och har ett formellt beslut om försäljningstillstånd från EU-kommissionen. År 2016 beslutade Tandvårds- och Läkemedelförmånsverket (TLV) att läkemedlet skulle subventioneras och ingå i läkemedelsförmånerna [17]. Beslutet grundades på TLV:s bedömning att svårighetsgraden av LHON bedömdes som hög och att idebenon var kostnadseffektivt, det vill säga att kostnaden för behandlingen stod i rimlig proportion till nyttan av behandlingen [18]. I TLV:s bedömning ansågs idebenon vara kostnadseffektivt vid behandling av relativt nyinsjuknade patienter med LHON, där skador på synnerven ännu inte är alltför långtgående eller irreversibla.

Enligt TLV fanns det osäkerheter kring den kliniska effekten, men dessa ansågs som acceptabla med hänsyn till sjukdomens sällsynthet och avsaknaden av behandlingsalternativ. Eftersom det vetenskapliga underlaget för effekt var begränsat tecknades en sidoöverenskommelse mellan läkemedelsföretaget och regionerna. Denna innebar att läkemedelsföretaget och regionerna delade på riskerna kring behandlingseffekt och antal patienter som skulle få behandling genom att läkemedelsföretaget återbetalade en del av kostnaden för behandlingen. Sidoöverenskommelsen var avgörande för att TLV skulle bedöma osäkerheten i resultaten som acceptabla. Sedan idebenon godkändes år 2016 har läkemedlet börjat

tillverkas av ett annat företag, och sidoöverenskommelsen mellan läkemedelsföretaget och regionerna gäller inte längre. Det innebär att den aktuella kostnaden för idebenon idag sannolikt är högre än i TLV:s bedömning som utgick från sidoöverenskommelsen, och att kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår således också är högre [19]. I TLV:s grundscenario beräknades kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår (QALY) till 480 000 kronor med hänsyn tagen till sidoöverenskommelsen. Enligt underlaget för beslut motsvarar en burk idebenon en månadsförbrukning och kostnaden för denna var när bedömningen gjordes 45 585 kronor (apotekens utförsäljningspris), utan hänsyn till återbetalningen från företaget. Nivån på återbäringen är sekretessbelagd, vilket innebär att det är oklart vilken faktisk kostnad för idebenon som låg till grund för kostnaden per vunnet QALY på 480 000 kronor [19].

I underlaget för beslut framgår att företaget menar att behandlingen ska avbrytas när patientens tillstånd inte längre förbättras, men det är osäkert i vilken utsträckning detta följs i klinisk praxis. Vidare framkommer det i underlaget att i de studier som läkemedelsföretaget har utfört behandlades ingen patient längre än 36 månader. Enligt TLV har längden på behandling en stor påverkan på kostnaderna och således även kostnaden per vunnet kvalitetsjusterat levnadsår. Hur behandlingslängd påverkar resultaten belystes i känslighetsanalyser i TLV:s underlag, men dessa är inte redovisade och resultaten går därför inte att utläsa [19].

År 2025 bedömde National Institute for Health and Care Excellence (NICE) i England idebenon som kostnadseffektiv för behandling av LHON [20]. Enligt underlaget hämtades behandlingseffekten och behandlingslängden för idebenon från LEROS-studien och behandlingslängden på 24 månader hade stor betydelse för kostnadseffektiviteten. Det framgår dock inte hur behandlingslängd påverkade kostnadseffektiviteten. Vidare mättes livskvalitet med instrumentet Health Utilities Index Mark 3 (HUI3), men valet av livskvalitetsvikter påverkade resultaten mycket lite. Det antogs även att LHON medförde en minskning av livskvalitet för närstående eller informella vårdgivare, vilket också hade begränsad betydelse för kostnadseffektiviteten.

Ett läkemedel är inte kostnadseffektivt i sig, utan endast under vissa specifika förutsättningar [21]. Med detta menas att ett läkemedel kan vara kostnadseffektivt givet exempelvis en specifik population, behandlingslängd, hälsoeffekt och kostnad. Idebenon bedömdes som kostnadseffektivt utifrån de antaganden TLV och NICE gjorde. Om behandlingslängden förlängs, läkemedlet används i situationer med lägre klinisk effekt, eller om kostnaden för läkemedlet ändras är det inte säkert att idebenon fortsatt skulle bedömas som kostnadseffektivt.

### **Finansiering av idebenon**

Läkemedel som omfattas av läkemedelsförmånerna, såsom idebenon, bekostas av patienten upp till den nivå då högkostnadsskyddet börjar gälla [22]. Enligt lagen om läkemedelsförmåner övergår därefter kostnadsansvaret till regionen där patienten är folkbokförd (SFS 2002:160) [23]. Staten bidrar till finansieringen av läkemedel inom förmånen genom att regionerna erhåller statsbidrag [22].

Statsbidraget fördelas efter en behovsmodell baserat på beräknat behov i stället för faktisk användning av läkemedel [24]. Modellen utgår från rikets genomsnittliga läkemedelskostnader per person i olika ålders- och socioekonomiska grupper (till exempel utbildningsnivå, inkomst, hushållstyp och ensamboende för äldre). Eftersom alla regioner tilldelas samma genomsnittskostnader för grupperna beror skillnader mellan regionerna enbart på deras befolkningssammansättning. Statsbidraget fördelas således efter en schablon och innebär alltså inte en fullständig täckning av läkemedelskostnaderna för varje enskild region [25]. Avsikten är att skapa



förutsättningar för en jämlik användning av läkemedel inom ramen för förmåner, samtidigt som regionerna uppmuntras att hålla nere kostnaderna.

Bidragets storlek och fördelning fastställs i ett- till treåriga överenskommelser mellan staten och Sveriges Kommuner och Regioner (SKR), baserat på Socialstyrelsens prognos över läkemedelskostnader. Statsbidraget är inte öronmärkt, vilket innebär att en region som begränsar sina läkemedelsutgifter kan använda skillnaden till annat, medan en region som spenderar mer än statsbidraget måste täcka de extra kostnaderna med egna resurser [25].

På nationell nivå finns en vinst- och förlustdelningsmodell. Om regionernas samlade kostnader för läkemedel inom förmånen överstiger statsbidraget med mer än tre procent täcker staten hälften av överskjutandet, vilket ökar nästa års statsbidrag. Motsvarande gäller om de totala kostnaderna understiger 97 procent av statsbidraget – då delas överskottet lika mellan regionerna och staten, vilket minskar nästa års statsbidrag. Det är alltså den totala kostnadsnivån för alla regioner tillsammans som påverkar framtida bidrag, inte enskilda regioners [25].

Sedan 2014 har regionerna möjlighet att ingå sidoöverenskommelser med läkemedelsföretag om återbäring, i syfte att minska kostnaderna. Återbäringen beräknas per region och läkemedelsföretag utifrån invånarnas faktiska användning (expedierade läkemedel) och delas mellan staten och regionerna. Regionerna fakturerar därefter företagen [25].

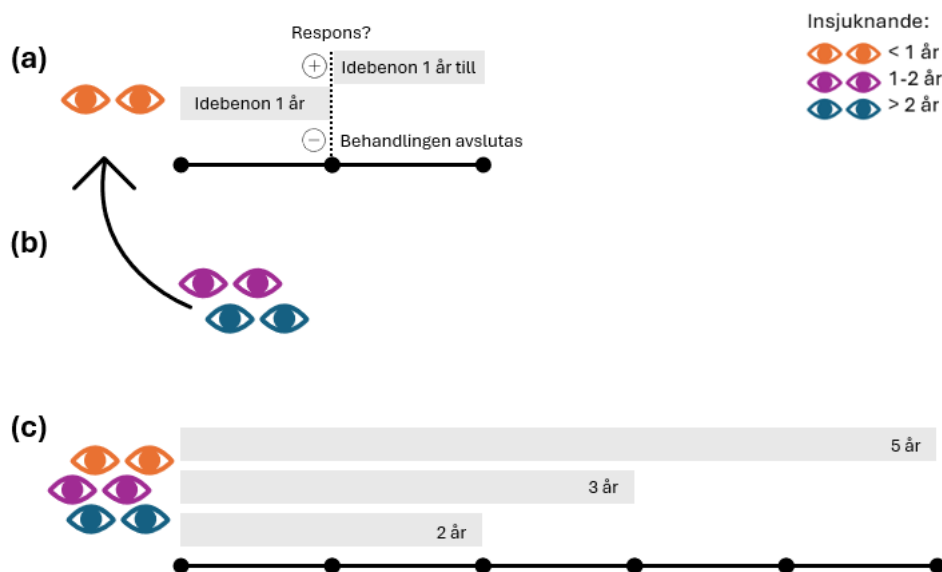
Sammantaget innebär finansieringsstrukturen för läkemedel att kostnadsansvaret för läkemedel ligger på regionerna. Om behandlingstiden förlängs eller fler patienter behandlas kan det leda till mer kostnader för regionerna som inte fullt ut täcks av statsbidraget, vilket i sin tur kan påverka regionens budget och prioriteringar inom hälso- och sjukvården.

# Syfte

NAG neurooftalmologi överväger att uppdatera kunskapsstödet för behandling av LHON med idebenon (Raxone). Nuvarande rekommendationer om behandlingstid bygger på ett äldre konsensusdokument och nyare studier har undersökt längre behandlingstid.

Projektets syfte är att systematiskt granska de terapeutiska effekterna och de potentiella biverkningarna av förlängd behandling med idebenon och att relatera dessa till kostnadsaspekter. Fokus ligger på behandling som pågår längre än nuvarande rekommendationer (Figur 1a) och på att analysera hur utfallet påverkas av behandlingens längd (2, 3 eller 5 år) samt av tidpunkten för behandlingsstart i relation till sjukdomsdebuten (Figur 1c). För patienter i kronisk fas ingår även att först bedöma effekten av idebenon över huvud taget som grund för att därefter kunna utvärdera effekterna av förlängd behandling (Figur 1b och 1c).

Målet är att ta fram ett uppdaterat kunskapsunderlag som belyser effekter, biverkningar och kostnadsaspekter av förlängd behandling och som kan användas som underlag för att bedöma behovet av uppdaterade rekommendationer för behandling av LHON.



Figur 1. Schematisk bild över projektets frågeställningar. (a) nuvarande rekommendation och (b) och (c) hypotetiska behandlingstidur och möjliga populationer

# Metod

## Frågeställningar

Vilka är de terapeutiska effekterna och biverkningarna av förlängd behandling med idebenon hos personer med LHON när behandlingen pågår längre än nuvarande rekommendationer och hur påverkas resultaten av behandlingens längd och tidpunkten för behandlingsstart i relation till sjukdomsdebut?

För patienter i kronisk fas ingår även att först bedöma effekten av idebenon över huvud taget som grund för att därefter kunna utvärdera effekterna av förlängd behandling.

Utöver dessa kliniska aspekter har vi även undersökt kostnadsaspekter.

## Urvalskriterier

Våra urvalskriterier har formulerats utifrån PICO-modellen (Population, Intervention, Control, Outcome). Vi har också haft urvalskriterier gällande studiedesign och språk.

**Population:** Patienter med LHON, oavsett tid sedan diagnos/synförlust

**Intervention:** Idebenon behandling >1 år, oavsett initial respons

**Jämförelse:** Personer som fått idebenon under 1 år eller sedvanlig vård

**Utfall:** synskärpa, livskvalitet, biverkningar och kostnader

**Studiedesign:** kontrollerade studier oavsett design

**Språk:** Svenska, danska, norska och engelska

## Sökstrategi

En första litteratursökning utfördes i februari 2025 i databaserna Medline, Cochrane Library och Embase. Sökningen uppdaterades sedan i september 2025. Sökstrategin utformades för att fånga alla artiklar som i titel eller abstrakt angivit någon av nämnda populationer och interventioner (för fullständig sökstrategi se Bilaga 1).

## Urval av studier

Två personer granskade oberoende av varandra litteratursammanfattningarna (abstrakten) från de studier som identifierades i sökningen. De artiklar vars abstrakt uppfyllde urvalskriterierna, eller där det fanns en osäkerhet om de uppfyllde kriterierna, lästes i fulltext. Fulltexterna granskades av två personer oberoende av varandra. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion och konsensus. Fulltexter som inte uppfyllde urvalskriterierna sorterades bort och orsak till exklusion noterades (se Bilaga 2).

## Bedömning av risk för bias

Alla studier som uppfyllde urvalskriterierna granskades för risk för bias med granskningsmallar speciellt framtagna för respektive studietyp (RoB 2 [26] för RCT:er och ROBINS-I [27] för icke-randomiserade studier). Två personer granskade studierna oberoende av varandra. Eventuella oenigheter löstes genom diskussion eller en ytterligare bedömning av en tredje person. Inför granskningen listades viktiga

störfaktorer som bedömdes kunna snedvridera resultaten. Dessa var ålder, kön, tid sedan diagnos/synförlust, mutationstyp och synskärpa vid baslinje.

## Dataextraktion

Data extraherades av en person och verifierades av en annan. Data extraherades utifrån en på förhand bestämd mall. I första hand extraherades medelvärden och standardavvikelse för kontinuerliga mått (VA) samt antal händelser och andel händelser i procent för dikotoma utfallsmått (CRB). I andra hand extraherades andra data som gav relevant information om effekten och biverkningar (Bilaga 3).

Två av studiernas författare kontaktades för att klargöra vissa frågor och eventuellt få tillgång till ytterligare data men vi fick inget svar.

## Sammanvägning av resultat

Eftersom bara en studie inkluderas i analysen är sammanvägning inte aktuell. I stället har data från denna studie extraherats, inklusive tilläggsinformation från studiens appendix, och omarbetats för att möjliggöra en tydligare redovisning av resultaten i relation till vårt syfte.

I studien redovisas skillnader i synskärpa mellan behandlingsgrupper med tillhörande p-värde men utan konfidensintervall. För att kunna bedöma osäkerheten i resultaten har vi beräknat 95% konfidensintervall utifrån rapporterade värde enligt formeln i Bilaga 4.

## Bedömning av resultatens tillförlitlighet (GRADE)

Bedömning av resultatens tillförlitlighet gjordes utifrån det internationellt utarbetade systemet GRADE (the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [28]. Med GRADE bedöms tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet på en 4-gradig skala (hög, måttlig, låg, mycket låg). Bedömningen görs utifrån fem faktorer (risk för bias, samstämmighet, precision, överförbarhet, publikationsbias). För mer information kring de riskområden som bedöms och de olika nivåerna av tillförlitlighet hänvisar vi till GRADE working-group (Faktaruta 1) [29]. Tillförlitligheten bedöms i GRADE genom att utgå från hur den estimerade effekten ligger i relation till specificerade tröskelvärden [30]. För utfallsmåtten synskärpa användes ett tröskelvärde på 0,2 logMAR som minsta kliniskt betydande skillnad (eng. *minimal important difference*, MID). Detta tröskelvärde motsvarar en förändring på cirka tio bokstäver på ETDRS-tavlan och har tidigare använts i LEROS-studien vilket motiverade att samma definition tillämpades i vår analys [31].

## Hälsoekonomiska övervägningar

Kostnadsuppgifterna för idebenon inhämtades från TLV:s pris- och beslutsdatabas [32]. De priser som användes motsvarar apotekens utförsäljningspris vid tidpunkten för rapporten. Den rekommenderade doseringen enligt FASS låg till grund för beräkningen av kostnad per månad och år.

## Extern granskning

Rapporten har granskats i sin helhet avseende metod och innehåll av en extern granskare (se Medverkande). Extern granskare har lämnat deklARATION om bindningar

och jäv. HTA Region Stockholm har bedömt att de förhållanden som redovisats är förenliga med våra krav på saklighet och opartiskhet.

### **Faktaruta 1: GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations)**

Vi använder oss av GRADE-systemet som är ett internationellt utarbetat ramverk för att klassificera styrkan på det samlade vetenskapliga underlaget. Syftet är att på ett strukturerat och transparent vis bedöma och presentera tillförlitligheten till det sammanvägda resultatet.

När tillförlitligheten bedöms tar man hänsyn till flera faktorer, däribland risk för bias, samstämmighet i resultaten, precision, överförbarhet samt risk för publikationsbias. Tillförlitligheten klassificeras i fyra nivåer: hög, måttlig, låg eller mycket låg tillförlitlighet, vilket kan tolkas enligt nedan.

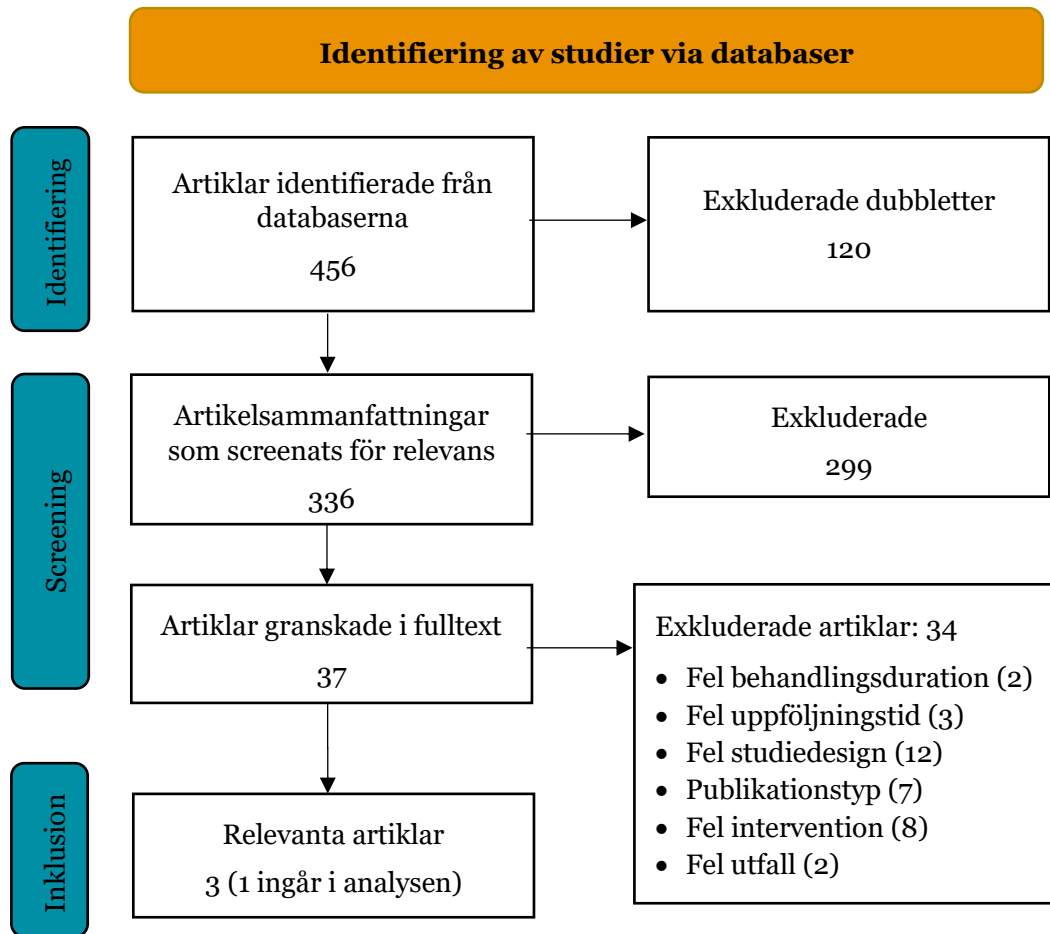
|      |                             |                                                                                              |
|------|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ⊕⊕⊕⊕ | Hög tillförlitlighet        | Bedömningen är att resultatet stämmer                                                        |
| ⊕⊕⊕○ | Måttlig tillförlitlighet    | Bedömningen är att det är troligt att resultatet stämmer                                     |
| ⊕⊕○○ | Låg tillförlitlighet        | Bedömningen är att det är möjligt att resultatet stämmer                                     |
| ⊕○○○ | Mycket låg tillförlitlighet | Bedömningen är att vi inte vet om resultatet stämmer, eller att resultatet är mycket osäkert |

GRADE kan inte implementeras mekaniskt och bedömningen är med nödvändighet till viss del subjektiv. Olika personer som utvärderar samma underlag kan således komma fram till olika slutsatser om dess tillförlitlighet. En central del i GRADE är därför att det tydligt framgår vad som ligger bakom de bedömningar som gjorts.

# Resultat

## Urval av studier

Litteratursökningarna genererade 456 abstrakt, varav 120 kunde exkluderas eftersom dessa var dubletter. Från de 336 unika abstrakten bedömdes 37 vara potentiellt relevanta för frågeställningen och granskades i fulltext. Av dessa fulltexter var tre artiklar relevanta för frågeställningarna men endast en användes i analysen (se figuren nedan).



## Inkluderade studier

I följande avsnitt och i Bilaga 3 sammanfattas de tre kontrollerade studierna som undersökt effekten av idebenon vid LHON med behandlingsduration på mer än tolv månader [31, 33, 34].

### Carelli 2011

Carelli och kollegor genomförde en retrospektiv kohortstudie med syfte att utvärdera effekten av idebenon [33].

#### Population

Studien omfattade 103 patienter med genetiskt verifierad LHON och någon av de tre vanligaste mitokondriella mutationerna: m.11778G>A, m.3460G>A eller m.14484T>C. Deltagarna var  $\geq 10$  år gamla och patienter med synförlust före tio års ålder exkluderades. Totalt behandlades 44 patienter med idebenon och 59 utgjorde en historisk kontrollgrupp som fått diagnos innan läkemedlet fanns tillgängligt på marknaden.

#### Intervention

Idebenon gavs i doser mellan 270 och 675 mg per dag. Behandlingen påbörjades inom ett år från synnedläggelse i det andra ögat och pågick i genomsnitt 32–50 månader. Den obehandlade gruppen hade inte fått någon farmakologisk behandling.

#### Utfall

Det primära utfallet var återhämtning, definierad som en ökning med minst två rader på Snellen-skalan eller en förändring från att vara utanför off-chart till att kunna läsa minst en rad (on-chart). Studien saknar dock närmare uppgifter om testförhållanden såsom avstånd och belysning. Utvärderingen gjordes vid det senaste tillgängliga besöket efter minst fem års observationstid.

### Tonagel 2021

Tonagel och kollegor genomförde en retrospektiv kohortstudie [34].

#### Population

Studien inkluderade totalt tolv patienter med genetiskt bekräftad LHON, uppdelade i två kohorter. Den första kohorten (2010–2014) omfattade fem obehandlade patienter och den andra kohorten (2015–2020) bestod av sju patienter som behandlades med idebenon. Alla patienter hade mer än tolv månaders uppföljning. Majoriteten bar på m.11778G>A-mutation och ingen av deltagarna hade m.14484T>C.

#### Intervention

Patienterna i den behandlade kohorten fick idebenon i dosen 900 mg dagligen. Behandlingen inleddes kort efter diagnos och uppföljningen sträckte sig över 13–25 månader. Den obehandlade gruppen utgjorde en historisk kontroll från perioden innan idebenon var tillgänglig som godkänd behandling.

#### Utfall

Det primära utfallsmåttet var förändring i synskärpa uttryckt i decimalform. Studien saknar dock närmare beskrivning av hur synskärpan mättes, exempelvis vilken tavla eller vilket testavstånd.

### LEROS

LEROS var en internationell open-label interventionsstudie som syftade till att utvärdera långtidseffekter av idebenon [31]. Studien fokuserade på både behandlingens säkerhet och effekt över en tvåårsperiod.

## Population

Totalt behandlades 181 patienter med idebenon. Under första året avslutade 34 patienter behandlingen (19% bortfall) och vid 24 månader fanns data för 138 patienter (24% bortfall). Som jämförelse användes en historisk kontrollkohort på 372 patienter vilket motsvarar det antal patienter som fanns tillgängliga för matchning mot behandlingsgruppen. Endast patienter med de tre vanligaste mtDNA-mutationerna ingick i effektanalysen och alla patienter inledde behandling med idebenon inom fem år efter symtomdebut.

## Intervention

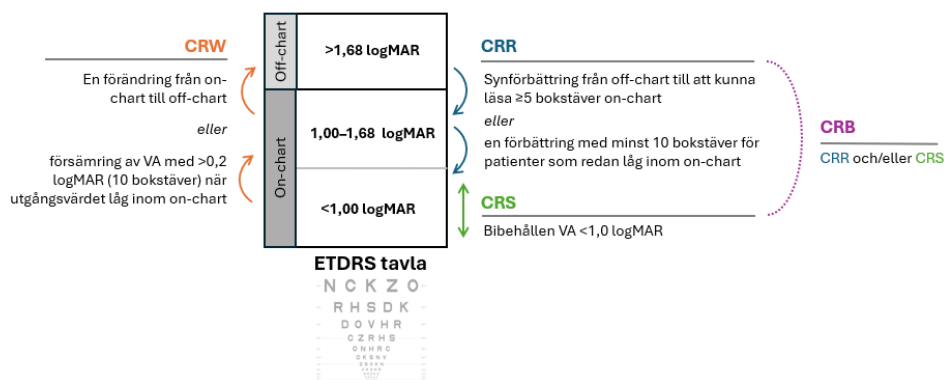
Alla deltagare fick 900 mg idebenon per dag ( $300 \text{ mg} \times 3$ ) under en behandlingsperiod på upp till 24 månader. Studien var öppen och saknade intern kontrollgrupp. Den historiska kontrollkohorten bestod av obehandlade patienter matchade utifrån mutationsstatus och sjukdomsduration.

## Utfall

I interventionsgruppen mättes synskärpan prospektivt med standardiserade ETDRS-tavlor, och resultaten redovisades direkt i logMAR-enheter. För kontrollgruppen, där data samlades in retrospektivt, hade synskärpan i stället registrerats med olika metoder som till exempel Snellen- och decimalnotation. Dessa värden konverterades i efterhand till logMAR.

Behandlingseffekten utvärderades med fyra olika utfallsmått baserade på VA (Figur 2):

1. **Kliniskt relevant förbättring (CRB):** Ett sammansatt mått som definierades som antingen kliniskt relevant återhämtning (CRR) *eller* kliniskt relevant stabilisering (CRS).
2. **Kliniskt relevant återhämtning (CRR):** Förbättring från "off-chart" till att läsa minst 5 bokstäver "on-chart" ( $\leq 1.6 \text{ logMAR}$ ) *eller* en förbättring med minst 10 bokstäver ( $-0.2 \text{ logMAR}$ ) för patienter som redan var "on-chart".
3. **Kliniskt relevant stabilisering (CRS):** Att bibehålla en synskärpa  $< 1.0 \text{ logMAR}$  från studiens start till uppföljningstillfället.
4. **Kliniskt relevant försämring (CRW):** Försämring från att vara "on-chart" till "off-chart" *eller* förlust av minst 10 bokstäver ( $+0.2 \text{ logMAR}$ ) hos patienter "on-chart".



Figur 2. Figuren visar hur de olika synrelaterade utfallsmåtten definierades i LEROS-studien, inklusive kliniskt relevant nytta (CRB), återhämtning (CRR), stabilisering (CRS)



och försämring (CRW). Utfallsmåtten bygger på förändringar i visus mätt i logMAR. Figuren är återgiven från tilläggs materialet till LEROS-studien [31].

## Risk för bias

Samtliga inkluderade studier bedöms ha hög risk för bias. Svagheter i Carelli 2011 är främst den retrospektiva designen, användningen av en historisk kontrollgrupp och variationen i dosering och behandlingstid. Även Tonagel 2021 har retrospektiv design och hög risk för confounding och selektionsbias.

LEROS är prospektiv i interventionsdelen men retrospektivt i jämförelsen med en historisk kontrollkohort. Bortfallet i LEROS var 19% första året och 24% vid 24 månader. De publicerade resultaten baseras i praktiken på en as-treated-analys snarare än en strikt intention-to-treat-analys (ITT). Trots matchning på olika variabler kvarstår risk för confounding och selektionsbias kan inte uteslutas eftersom kontrollgruppen bygger på retrospektivt insamlade journalfall även om samma inklusionskriterier tillämpats. Utfallet synskärpa mättes konsekvent med ETDRS i behandlingsgruppen men med blandade metoder i kontrollgruppen vilket innebär risk för felklassificering trots standardiserade konverteringar och känslighetsanalyser.

## Analys av effekter och biverkningar

Studien av Tonagel inkluderades i rapporten men exkluderas från huvudanalysen av förlängd behandlingseffekt eftersom den inte redovisar data som särskiljer effekter efter ett respektive två års behandling vilket är vår centrala frågeställning.

I studien av Carelli och medarbetare är uppföljningstiden bristfälligt redovisad. Det framgår inte om alla patienter utvärderats vid samma tidpunkt eller exakt när efter insjuknande (eller behandlingsstart) utfallen mättes. Den enda användbara datan för vår frågeställning är en kumulativ hazard-kurva för visuell återhämtning för patienter med mutationen m.11778G>A. Analysen visar att de 44 patienter som fått idebenon förbättrades snabbare under de första tolv månaderna jämfört med de 59 patienterna i den historiska kontrollen. Efter det första året fortsatte emellertid båda grupperna att förbättras. Storleken på en eventuell effekt går inte att avläsa från diagrammet. För mutationerna m.3460G>A och m.14484T>C var underlaget ännu mer begränsat på grund av för få patienter. Patienter med m.3460G>A uppvisade låg grad av visuell återhämtning medan patienter med m.14484T>C hade ökad sannolikhet till återhämtning även utan behandling.

Givet de ovan nämnda begränsningarna är det endast materialet från LEROS som inkluderas i den fortsatta analysen.

### Effekt på synskärpa

I LEROS studien redovisas resultaten separat för patienter i subakut/dynamisk fas och för patienter i kronisk fas samt för de tre mutationstyperna. För att belysa utvecklingen av synskärpa över tid analyserades förändringen från baslinje till tolv månader respektive 24 månader i LEROS-studien. Det är viktigt att notera att de rapporterade värdena i LEROS representerar förändring från baslinje till tolv månader respektive från baslinje till 24 månader justerad för kön, mutation och synskärpa vid start. Detta innebär att resultaten inte kan tolkas som en direkt jämförelse mellan 12 och 24 månader eftersom båda analyserna utgår från baslinjen och de justerade värdena vid baslinjen inte är identiska. Därmed går det inte att beräkna en isolerad behandlingseffekt under det andra året genom att subtrahera de två tidpunkterna från varandra. Vi redovisar därför resultaten som separata förändringar från baslinje till 12 respektive 24 månader för att beskriva utvecklingen över tid.

LEROS var i första hand designad för att utvärdera behandlingseffekten i den övergripande LHON populationen vilket var syftet med den primära analysen. I studien framhålls dock subgruppsanalyser indelade efter mutation. Subgruppsanalyser i det här fallet bör betraktas som hypotesgenererande med tanke på antalet deltagare eftersom risken för slumpmässiga fel är hög. Därför har vi valt att inte redovisa resultaten för mutationsspecifika subgrupper.

Effekter vid behandlingsstart under subakut/dynamisk fas ( $\leq 12$  månader sedan symptomdebut)

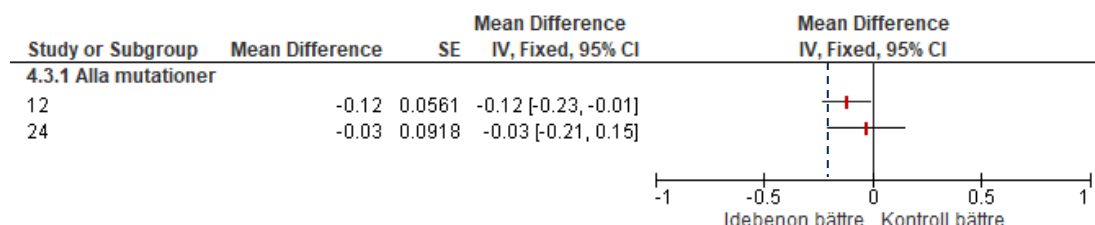
I Tabell 1 redovisas förändringen i synskärpa (logMAR) från baslinje till 12 respektive 24 månader för behandlings- och kontrollgrupp. Tabellen innehåller även skillnad-i-skillnad (DiD) mellan grupperna med 95 % konfidensintervall. För att göra resultaten lättare att överblicka redovisas samma DiD även grafiskt i Figur 3.

**Tabell 1. Förändring i VA (LogMAR) från baslinje till 12 och 24 månader för patienter i subakut/dynamisk fas**

| Tid (m) | Antal ögon (I/K) | $\Delta$ VA från baslinje (LogMAR) |          | DiD idebenon-kontroll* (LogMAR) |
|---------|------------------|------------------------------------|----------|---------------------------------|
|         |                  | Idebenon                           | Kontroll |                                 |
| 12      | 142/193          | -0,09                              | +0,06    | -0,12 (-0,23 till -0,01)        |
| 24      | 121/75           | -0,15                              | -0,16    | -0,03 (-0,21 till 0,15)         |

\*Skillnaden i förändring (DiD) baseras på modelljusterade LS-means. Detta värde kan skilja sig något från den direkta skillnaden mellan gruppmedelvärden eftersom det justeras för skillnader vid start.

Blåa siffror (negativa) indikerar förbättring, röda siffror (positiva) indikerar försämring och **fetstil** indikerar klinisk relevant förändring för VA eller statistiskt signifikanta skillnader för DiD (MID=0,2 LogMAR).



Figur 3. Förändring i synskärpa (logMAR) vid 12 respektive 24 månader för patienter i subakut/dynamisk fas, redovisat som skillnad-i-skillnad (DiD) mellan idebenon- och kontrollgrupp. Negativa värden indikerar förbättring i behandlingsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Den streckade blåa linjen representerar MID.

Resultaten för båda tidpunkterna indikerar obetydliga effekter, med estimat under MID på 0,2 LogMAR. Vid tolv månader observeras en statistisk signifikant, men ej klinisk relevant, skillnad mellan grupperna till fördel av idebenon (DiD -0,12 (95% KI, -0,23 till -0,01)). Vid 24 månader är skillnaden mellan grupperna inte längre statistiskt signifikant (DiD -0,03 (95% KI, -0,21 till 0,15)).

För att komplettera resultaten om förändringar i synskärpa (logMAR) redovisas i Tabell 2 andelen patienter som uppnådde klinisk relevant förbättring (CRB) vid 12 respektive 24 månader. Utfallet CRB är ett dikotomt mått baserat på förbättring i synskärpa och ger därmed en annan belysning av behandlingseffekten än de kontinuerliga logMAR-resultaten. Tabellen visar andelen patienter som uppnådde CRB i idebenon- respektive

kontrollgruppen samt oddskvoter med 95 % konfidensintervall (oddsen att uppnå CRB). Det är viktigt att notera att antalet patienter i kontrollgruppen vid 24 månader är mycket litet i jämförelse med tolv månader.

**Tabell 2. Andel ögon i subakut/dynamisk fas som uppnådde klinisk relevant förbättring (CRB) vid 12 respektive 24 månader, redovisat per mutationstyp. Resultaten anges som n/N (%) med oddskvoter (OR) och 95 % konfidensintervall**

| Tid (m) | Idebenon n/N (%) | Kontroll n/N (%) | OR (95% KI) för att uppnå CRB |
|---------|------------------|------------------|-------------------------------|
| 12      | 60/142 (42,3)    | 40/193 (20,7)    | <b>2,29</b> (1,35 till 3,88)  |
| 24      | 64/121 (52,9)    | 27/75 (36,0)     | <b>2,08</b> (1,07 till 4,10)  |

Antalet deltagare som har uppnått CRB är statistiskt signifikant högre i idebenon gruppen vid tolv månader (OR 2,29 (95% KI, 1,35 till 3,88)). Vid 24 månader är effekten något mindre (OR 2,08 (95% KI, 1,07 till 4,10), vilket inte talar för någon ytterligare behandlingseffekt efter det första året.

Det vetenskapliga underlaget för effekter av förlängd behandling med idebenon (>12 månader) på synfunktion hos patienter med LHON är mycket osäkert. Tillförlitligheten till resultaten bedömdes som mycket låg, på grund av den stora risken för bias i studien samt bristande precision orsakat av det låga antalet deltagare. Det finns ingen indikation på att förlängd behandling (>12 månader) skulle ha någon positiv effekt på synfunktion. Se Tabell 4 för detaljerad bedömning.

#### Effekt vid behandlingsstart under kronisk fas (>12 månader sedan symtomdebut)

För patienter i kronisk fas redovisar vi enbart resultat för förändring i VA och inte CRB. För patienter i kronisk fas är en hög andel CRS (och därmed CRB) att vänta eftersom sjukdomen i detta stadium ofta har stabiliserats och stora spontana förändringar i synskärpa är ovanliga. Därmed kommer CRB i praktiken att domineras av CRS för den kroniska gruppen vilket ger en hög andel "positiva" utfall. Motsvarande problem gäller CRR, där förändringar snarare kan spegla slump eller mätosäkerhet än verklig klinisk förbättring, särskilt vid små studiegrupper eller bristande statistisk styrka.

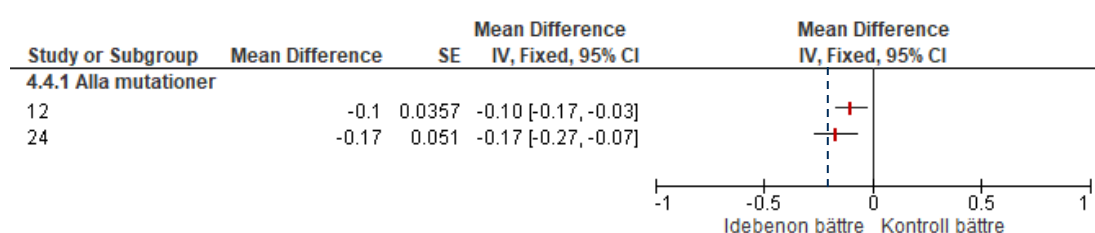
I Tabell 3 redovisas förändringen i synskärpa (logMAR) från baslinje till 12 respektive 24 månader, uppdelat på behandlings- och kontrollgrupp samt mutationsspecifikt. Tabellen innehåller även skillnad-i-skillnad (DiD) mellan grupperna med 95 % konfidensintervall. För att göra resultaten lättare att överblicka redovisas samma DiD även grafiskt i Figur 4.

**Tabell 3. Förändring i VA (LogMAR) från baslinje till 12 och 24 månader för patienter i kronisk fas**

| Tid (m) | Antal ögon (I/K) | Δ VA från baslinje (LogMAR) |          | DiD idebenon-kontroll* (LogMAR) |
|---------|------------------|-----------------------------|----------|---------------------------------|
|         |                  | Idebenon                    | Kontroll |                                 |
| 12      | 143/153          | -0,05                       | +0,10    | <b>-0,10</b> (-0,17 till -0,03) |
| 24      | 116/93           | -0,13                       | +0,06    | <b>-0,17</b> (-0,27 till -0,07) |

\*Skillnaden i förändring (DiD) baseras på modelljusterade LS-means. Detta värde kan skilja sig något från den direkta skillnaden mellan gruppmedelvärden eftersom det justeras för skillnader vid start.

Blåa siffror indikerar förbättring, röda siffror indikerar försämring och **fetstil** markerar klinisk relevant förändring för VA eller statistisk signifikanta skillnader för DiD.



Figur 4. Förändring i synskärpa (logMAR) vid 12 respektive 24 månader för patienter i kronisk fas uppdelade efter mutationstyp, redovisat som skillnad-i-skillnad (DiD) mellan idebenon- och kontrollgrupp. Negativa värden indikerar förbättring i behandlingsgruppen jämfört med kontrollgruppen. Den streckade blåa linjen representerar MID.

Resultaten för kronisk fas liknar de för subakut/dynamisk fas, med estimat som ligger under klinisk relevans och därmed ses som obetydliga. Vid tolv månader observeras en statistiskt signifikant, dock ej klinisk relevant, skillnad mellan grupperna till fördel av idebenon (DiD -0,10 (95% KI, -0,17 till -0,03)). Vid 24 månader är effekten fortsatt statistiskt relevant men inte kliniskt relevant DiD -0,17 (95% KI, -0,27 till -0,07)).

Tillförlitligheten till resultaten bedöms även för denna grupp patienter som mycket låg med avdrag för risk för bias och bristande precision. Se Tabell 4 för detaljerad bedömning.

## **Biverkningar**

Säkerhetsanalysen bygger på LEROS-studien, där 198 patienter fick minst en dos idebenon. Den genomsnittliga behandlingstiden var 589 dagar (1–806 dagar), och majoriteten (78 %) behandlades längre än tolv månader. Totalt rapporterade 154 patienter (77,8 %) minst en behandlingsrelaterad biverkning (treatment emergent adverse events, TEAE), varav de flesta var milda till måttliga. Endast 11 % av händelserna bedömdes som relaterade till idebenon. De vanligaste biverkningarna omfattade avvikande värde vid medicinska undersökningar (till exempel förhöjt kolesterolvärde), mag-tarmbesvär och huvudvärk. Allvarliga biverkningar förekom hos 13,6 % och 5 % avbröt behandlingen på grund av biverkningar. I studien specificeras dock inte vilka dessa allvarliga biverkningar var.

Givet de betydande osäkerheterna kring behandlingseffekterna kan man inte utesluta att behandlingen kan ha negativa effekter på synskärpan. Ett exempel på en sådan potentiell, men mycket allvarlig, risk är en möjlig försämring av synfunktion hos patienter med mutationen 3460G>A i subakut eller dynamisk fas.

## **Effekter på Livskvalitet**

Effektmåttet livskvalitet har inte undersökts i någon av de inkluderade studierna. Detta innebär att det i nuläget saknas underlag för att bedöma eventuell påverkan av längre tids behandling på livskvalitet.

**Tabell 4. sammanfattning av effekt och evidensstyrka**

| Effekt av förlängd idebenonbehandling                                                                                                                                             |                                      |                                                                                          |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Population: personer med LHON<br>Intervention: idebenon<br>Kontroll: ingen idebenon<br>Utfall: VA (LogMAR), MID=0,2                                                               |                                      |                                                                                          |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Utfall                                                                                                                                                                            | Antal ögon<br>(12/24 m)              | Effekt<br>(DiD, 95% KI)                                                                  | Tillförlitlighet<br>Avdrag                                             | Summerande tolkning                                                                                                                                                                                                                        |
| Synskärpa                                                                                                                                                                         | Subakut/<br>dynamisk fas<br>335, 196 | <u>0–12 m:</u><br>-0,12 (-0,23 till -0,01)<br><u>0–24 m:</u><br>-0,03 (-0,21 till 0,15)  | MYCKET LÅG<br>⊕○○○<br>-2 RoB <sup>a</sup><br>-1 precision <sup>b</sup> | Evidensen är mycket osäker.<br>För båda patientgrupperna och behandlingslängderna indikerar estimaten obetydliga effekter. Det finns ingen indikation på att förlängd behandling (>12 månader) skulle ha en positiv effekt på synfunktion. |
|                                                                                                                                                                                   | Kronisk fas<br>296, 209              | <u>0–12 m:</u><br>-0,10 (-0,17 till -0,03)<br><u>0–24 m:</u><br>-0,17 (-0,27 till -0,07) |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Livskvalitet                                                                                                                                                                      |                                      | Utfallet utvärderas inte i studien                                                       |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                            |
| DiD: skillnad i skillnad; KI: Konfidensintervall;                                                                                                                                 |                                      |                                                                                          |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                            |
| Avdrag enligt GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations):                                                                                       |                                      |                                                                                          |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                            |
| <sup>a</sup> risk för bias (-2): icke-randomiserad studie med extern kontrollgrupp. Ökad risk för confounding, selektionsbias, attritionsbias och begränsningar i utfallsmättnig. |                                      |                                                                                          |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                            |
| <sup>b</sup> precision (-1): Bristande precision pga. begränsat antal individer vilket ger breda konfidensintervall som korsar värdet för kliniskt relevant effekt.               |                                      |                                                                                          |                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                            |

## Hälsoekonomiska överväganden av idebenon

Behandling med idebenon kan kosta upp till cirka 550 000 kronor per år och patient. För att bedöma om det är kostnadseffektivt att förlänga behandlingen längre än tolv månader, bör den kostnaden vägas mot att det är mycket osäkert om fortsatt behandling ger någon effekt på synfunktion.

Den rekommenderade behandlingen med idebenon är 900 mg per dag (300 mg, tre gånger om dagen) och en förpackning motsvarar 30 dagars behandling [35]. Vid skrivandet av den här rapporten varierade apotekens utförsäljningspris för idebenon mellan 45 353 och 45 665 kronor per förpackning beroende på leverantör. Detta innebär att en årsbehandling kostar upp till cirka 550 000 kronor per patient (tolv förpackningar). Kostnaden är i nivå med kostnaden innan återbäring som presenterades i TLV:s underlag för beslut (45 585 kronor) och är alltså sannolikt högre än den faktiska kostnaden som låg till grund för beslutet om subvention [19, 32]. Kostnaden för idebenon efter återbäring från företaget är sekretessbelagd och det var den kostnaden som bedömdes vara rimlig i förhållande till effekterna och föranledde bifall.

# Diskussion och slutsatser

Vi identifierade inga studier med ett upplägg som direkt besvarar frågan om effekten av fortsatt behandling efter ett år. Endast tre kontrollerade studier hade en behandlingsduration längre än ett år men av dessa kunde enbart LEROS-studien bidra med data som i någon mån möjliggjorde en jämförelse över tid.

Det vetenskapliga underlaget för effekter av förlängd behandling med idebenon (>12 månader) på synfunktion hos patienter med LHON är mycket begränsat och osäkert. För både patienter som påbörjar sin behandling i subakut/dynamisk fas och i kronisk fas är tillförlitligheten till resultaten bedömd som mycket låg, främst på grund av hög risk för bias och bristande precision i studien. Därmed skulle en fortsatt behandling innebära högre kostnader i förhållande till en mycket osäker nytta. Den årliga kostnaden per patient uppskattas till cirka 550 000 kronor.

## Överväganden vid kliniska rekommendationer

LHON är en mycket ovanlig sjukdom med hög svårighetsgrad och patienterna saknar ofta alternativa behandlingsmöjligheter. Det kan därför anses rimligt att acceptera större osäkerheter vad gäller behandlingseffekter när kliniska rekommendationer tas fram. Det är dock viktigt att också beakta eventuella biverkningar med behandling samt att mycket stora osäkerheter i behandlingseffekter kan innebära att behandlingen även skulle kunna försämra synskärpan. Därtill bör kliniska erfarenheter vägas in då dessa kan bidra med praktisk kunskap om behandlingens tolerabilitet, möjliga biverkningar och individuella responsmönster.

I det internationella konsensusdokumentet från 2017 rekommenderas behandling i minst tolv månader i den subakuta/dynamiska fasen för att kunna bedöma respons, men längre tidsangivelser än så grundas på klinisk praxis och expertuppfattningar snarare än på prospektiva data [8]. Det innebär att behandlingsdurationen i praktiken förblir en öppen fråga, där rekommendationer om 24 eller upp till 36 månader huvudsakligen speglar försiktighetsprinciper och behovet av flexibilitet snarare än vetenskapligt underlag.

Ett nytt internationellt konsensusdokument om behandling av LHON förväntas publiceras inom kort, efter expertgruppens möte i juli 2025. Detta dokument kan komma att ge mer vägledning kring behandlingslängd, mutationsspecifika rekommendationer och säkerhetsaspekter, och kan därmed bli en viktig komplettering till den nuvarande vetenskapliga litteraturen.

## Metodologiska begränsningar i underlaget

LEROS-studien rapporterar att sannolikheten för kliniskt relevant synförbättring fortsätter att öka mellan 12 och 24 månader, vilket författarna tolkar som att långvarig behandling med idebenon kan ge ytterligare nytta. Eftersom utvecklingen i kontrollgruppen inte redovisas på samma sätt är det dock svårt att bedöma den relativa behandlingseffekten efter det första året (Figur 3 i LEROS [31]). Carelli 2011 presenterar däremot patienter med m.11778G>A jämfört med kontroll på en hazardkurva för kumulativ återhämtning av synen [33]. I denna studie fortsätter kontrollgruppen att öka efter tolv månader vilket tyder på att förbättringar (om än små) kan ske över tid oberoende av behandling. Vi försökte kontakta två av författarna för att klargöra vissa frågor och för att få tillgång till ytterligare data men fick inget svar.

Utifrån det tillgängliga underlaget är det inte möjligt att avgöra om de observerade förändringarna speglar en faktisk behandlingseffekt eller snarare naturlig variation i sjukdomsförloppet och mätningarna.



Tolkning av resultaten från LEROS begränsas av flera metodologiska aspekter:

### Kontrollgrupp

Studien bygger på en historisk kontrollgrupp snarare än en samtidig randomiserad jämförelse. Det innebär att skillnader mellan grupperna inte enbart speglar en eventuell behandlingseffekt utan även kan påverkas av faktorer som tidpunkt för datainsamling, patienturval eller undersökningsrutiner.

### Bortfall

Jämförbarheten mellan grupperna minskar ytterligare av att antalet patienter i kontrollgruppen som kunde matchas mot behandlingsgruppen vid 24 månader var relativt litet. I idebenongruppen var bortfallet dessutom relativt stort under det första året (19%). Denna obalans innebär att analyserna vid 24 månader grundas på ett mindre och potentiellt selekterat underlag vilket skapar osäkerhet i tolkningen av långtidsresultaten.

### Mätning av utfall

Jämförbarheten mellan grupperna begränsas också av skillnader i hur synskärpa mättes. I kontrollgruppen användes olika skalor (till exempel Snellen, decimal) som i efterhand konverterats till logMAR. Denna typ av skalomvandling är behäftad med osäkerhet och kan ge systematiska fel [36, 37] vilket gör att resultaten inte helt speglar samma mätförutsättningar som i behandlingsgruppen där undersökningarna var mer enhetliga.

### Dikotomisering av utfall

En särskild metodfråga gäller användningen av dikotomisering av synskärpemått där en förbättring på minst tio bokstäver på ETDRS-skalan definierades som "klinisk relevant". Även om detta kan upplevas som ett tydligt och lättkommunicerat mått innebär det flera begränsningar [38]:

- För det första går en stor del av informationen i de kontinuerliga VA-data förlorad vilket reducerar den statistiska styrkan och gör resultaten känsligare för slumpmässig variation.
- För det andra ökar risken för felklassificering särskilt om många patienter ligger nära den valda tröskeln. Små mätfel eller testvariationer kan då avgöra om ett öga räknas som förbättrat eller inte trots att den faktiska förändringen i synskärpa är marginell. Tidigare studier har visat att även om gränser på 10–15 bokstäver är lätta att kommunicera kliniskt så är de statistiskt mindre effektiva och kan ge en förenklad och ibland missvisande bild av utfallet [38].
- För det tredje är binära mått som CRB inte känsliga för skillnadens storlek – en förbättring på tio bokstäver väger lika tungt som en på 30 bokstäver vilket kan skapa en överdriven bild av behandlingseffekten.

Mot denna bakgrund bör resultaten från de dikotoma analyserna i LEROS enbart betraktas som kompletterande.

### Konklusion

Sammantaget bygger slutsatserna på begränsade och osäkra data. LEROS är den enda studien som möjliggör en viss jämförelse av effekter vid längre behandlingstid men studieupplägget och rapporteringen innebär betydande metodologiska begränsningar. Utifrån de resultat som redovisas är det mycket osäkert om fortsatt behandling ger någon effekt på synfunktion, dock medför det en uppskattad läkemedelskostnad på cirka 550 000 kronor per patient och år.

# Referenser

1. Newman NJ, Yu-Wai-Man P, Biousse V, Carelli V. Understanding the molecular basis and pathogenesis of hereditary optic neuropathies: towards improved diagnosis and management. *The Lancet Neurology*. 2023;22(2):172-88.
2. Majander A, Robson AG, João C, Holder GE, Chinnery PF, Moore AT, et al. The pattern of retinal ganglion cell dysfunction in Leber hereditary optic neuropathy. *Mitochondrion*. 2017;36:138-49.
3. Chen BS, Newman NJ. Clinical trials in Leber hereditary optic neuropathy: outcomes and opportunities. *Current opinion in neurology*. 2025;38(1):79-86.
4. Socialstyrelsen. Lebers hereditära optikusneuropati [Internet]. Stockholm: Socialstyrelsen; 2008 [uppdaterad 2024-09-28; citerad 2025 1 Okt]. Hämtad från: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/om-kunskapsdatabasen/sok-bland-sallsynta-halsotillstand/lebers-hereditara-optikusneuropati/>.
5. Poincenot L, Pearson AL, Karanjia R. Demographics of a Large International Population of Patients Affected by Leber's Hereditary Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. 2020;127(5):679-88.
6. Chen BS, Holzinger E, Taiel M, Yu-Wai-Man P. The Impact of Leber Hereditary Optic Neuropathy on the Quality of Life of Patients and Their Relatives: A Qualitative Study. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2022;42(3):316-22.
7. Kirkman MA, Korsten A, Leonhardt M, Dimitriadis K, De Coo IF, Klopstock T, et al. Quality of life in patients with leber hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3112-5.
8. Carelli V, Carbonelli M, de Coo IF, Kawasaki A, Klopstock T, Lagreze WA, et al. International Consensus Statement on the Clinical and Therapeutic Management of Leber Hereditary Optic Neuropathy. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2017;37(4):371-81.
9. Tsai R. Optic Neuropathies. Current and Future Strategies for Optic Nerve Protection and Repair [Elektronisk resurs]. Basel: MDPI - Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2023. Hämtad från: <https://directory.doabooks.org/handle/20.500.12854/100779>.
10. Caporali L, Maresca A, Capristo M, Del Dotto V, Tagliavini F, Valentino ML, et al. Incomplete penetrance in mitochondrial optic neuropathies. *Mitochondrion*. 2017;36:130-7.
11. Newman NJ, Biousse V, Yu-Wai-Man P, Carelli V, Vignal-Clermont C, Montestruc F, et al. Meta-analysis of treatment outcomes for patients with m.11778G>A MT-ND4 Leber hereditary optic neuropathy. *Survey of ophthalmology*. 2025;70(2):283-95.
12. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science*. 1988;242(4884):1427-30.
13. Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, Rouleau J, Heck S, Bailie M, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 9):2677-86.
14. Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, Buchner B, Gallenmuller C, Bailie M, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain : a journal of neurology*. 2013;136(Pt 2):e230.
15. 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. Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society. 2020;40(4):558-65.
16. 1177 för vårdpersonal. Region Stockholm. Kliniskt kunskapsstöd. Lebers hereditära optikusneuropati [Internet]. Stockholm: 1177; 2022 [uppdaterad 2022-12-15; citerad 2025 1 Okt]. Hämtad från: <https://vardpersonal.1177.se/Stockholm/om-1177-for-wardpersonal/kontakt/>.
  17. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Beslut. Ansökan inom läkemedelsförmånerna [Internet]. Stockholm: TLV; 2016 [uppdaterad 2016-10-27; citerad 2025 14 Nov]. Hämtad från: [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac337d6/1510316390092/beslut161027\\_raxone.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac337d6/1510316390092/beslut161027_raxone.pdf).
  18. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Raxone ingår i högkostnadsskyddet med begränsning och villkor. [Internet]. Stockholm: TLV; 2016 [uppdaterad 2016-10-31; citerad 2025 14 Nov]. Hämtad från: <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/begransad-subvention/arkiv/2016-10-31-raxone-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-begransning-och-villkor.html>.
  19. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Underlag för beslut om subvention - Nyansökan. Nämnden för läkemedelsförmåner. Raxone (idebenone). (Diarienummer 417/2016) [Internet]. Stockholm: TLV; 2016 [citerad 2025 14 Nov]. Hämtad från: [https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac338ba/1510316398897/Underlag\\_beslut161027\\_raxone.pdf](https://www.tlv.se/download/18.467926b615d084471ac338ba/1510316398897/Underlag_beslut161027_raxone.pdf).
  20. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Idebenone for treating visual impairment in Leber's hereditary optic neuropathy in people 12 years and over. Technology appraisal guidance TA1093 [Internet]. Manchester: NICE; 2025 [uppdaterad 2025-08-28; citerad 2025 1 Okt]. Hämtad från: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1093>.
  21. Lundin D, Wolff E. Läkemedelsboken. Hälsoekonomiska utvärderingar av läkemedel [Internet]. Uppsala: Läkemedelsverket; 2023 [uppdaterad 2023-10-11; citerad 2025 14 Nov]. Hämtad från: <https://lakemedelsboken.se/generella-kapitel/halsoekonomiska-utvarderingar-av-lakemedel/>.
  22. Socialdepartementet. Finansiering, subvention och prissättning av läkemedel – en balansakt: Delbetänkande av Läkemedelsutredningen ( SOU 2017:87) [Internet]. Stockholm: Wolters Kluwer Sverige; 2017 [citerad 2025 10 Jun]. Hämtad från: [https://www.regeringen.se/contentassets/a0a41dce02f24253908dfdbf7ed78d94/sou\\_2017\\_87--finansiering-subvention-och-prissattning-av-lakemedel--en-balansakt.pdf](https://www.regeringen.se/contentassets/a0a41dce02f24253908dfdbf7ed78d94/sou_2017_87--finansiering-subvention-och-prissattning-av-lakemedel--en-balansakt.pdf).
  23. Lag om läkemedelsförmåner m.m. (2002:160) [Internet]. Stockholm: Socialdepartementet; [citerad 2025 10 Jun]. Hämtad från: [https://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2002160-om-lakemedelsformaner-m-m\\_sfs-2002-160/](https://www.riksdagen.se/sv/dokument-och-lagar/dokument/svensk-forfattningssamling/lag-2002160-om-lakemedelsformaner-m-m_sfs-2002-160/).
  24. Socialdepartementet. Statens bidrag till regionerna för kostnader för läkemedelsförmånerna m.m. 2025 – Överenskommelse mellan staten och Sveriges Kommuner och Regioner (Diarienummer: S2024/02235) [Internet]. Stockholm: Socialdepartementet; 2024 [citerad 2025 10 Jun]. Hämtad från: <https://www.regeringen.se/overenskommelser-och-avtal/2024/12/overenskommelse-test/>.
  25. Riksrevisionen. Läkemedelsförskrivningen – statens styrning och tillsyn (RiR 2023:23) [Internet]. Stockholm: Riksrevisionen; 2023 [citerad 2025 10 Jun]. Hämtad från: [https://www.riksrevisionen.se/download/18.e6fd6318fa4a7c94deab7/1716897841431/RiR\\_2023\\_23\\_rapport.pdf](https://www.riksrevisionen.se/download/18.e6fd6318fa4a7c94deab7/1716897841431/RiR_2023_23_rapport.pdf).

26. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
27. Sterne JA, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016;355:i4919.
28. The GRADE working group. GRADE [Internet]. [citerad 2025 1 Okt]. Hämtad från: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.
29. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE Handbook - Introduction to GRADE Handbook. Handbook for grading the quality of evidence and the strength of recommendations using the GRADE approach. [Internet]. The GRADE Working Group; 2013 [uppdaterad Okt 2013; citerad 2025 1 Okt]. Hämtad från: <https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html>.
30. Hultcrantz M, Rind D, Akl EA, Treweek S, Mustafa RA, Iorio A, et al. The GRADE Working Group clarifies the construct of certainty of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2017;87:4-13.
31. Yu-Wai-Man P, Carelli V, Newman NJ, Silva MJ, Linden A, Van Stavern G, et al. Therapeutic benefit of idebenone in patients with Leber hereditary optic neuropathy: The LEROS nonrandomized controlled trial. *Cell reports Medicine*. 2024;5(3):101437.
32. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV). Sök priser och beslut i databasen [Internet]. Stockholm: TLV; 2025 [uppdaterad 2025-10-06; citerad 2025 14 Nov]. Hämtad från: <https://www.tlv.se/beslut/sok-priser-och-beslut-i-databasen.html?product=raxone&tab=1>.
33. Carelli V, La Morgia C, Valentino ML, Rizzo G, Carbonelli M, De Negri AM, et al. Idebenone treatment in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain : a journal of neurology*. 2011;134(Pt 9):e188.
34. Tonagel F, Wilhelm H, Richter P, Kelbsch C. Leber's hereditary optic neuropathy: course of disease in consideration of idebenone treatment and type of mutation. Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology = Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und experimentelle Ophthalmologie. 2021;259(4):1009-13.
35. FASS. Raxone, Filmdragerad tablett 150 mg [Internet]. Stockholm: FASS; [citerad 2025 14 Nov]. Hämtad från: <https://fass.se/health/product/20140620000012>.
36. Chen FK, Agelis LE, Peh KK, Teong J, Wong EN. Factors Contributing to Discrepancy Between Visual Acuity Fractions Derived From a Snellen Chart and Letter Scores on the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Chart. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2014;3(5):277-85.
37. Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009;107:311-24.
38. Beck RW, Maguire MG, Bressler NM, Glassman AR, Lindblad AS, Ferris FL. Visual acuity as an outcome measure in clinical trials of retinal diseases. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1804-9.

# Bilagor

## Bilaga 1 – sökstrategier

| Medline via Ovid 2025-02-27<br>(sökning uppdaterad 2025-09-19, se nedan) |                                                     |             |
|--------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-------------|
|                                                                          | Search terms                                        | Items found |
|                                                                          | Patient, problem                                    |             |
| #1.                                                                      | Optic Atrophy, Hereditary, Leber.sh.                | 1 310       |
| #2.                                                                      | Leber* Optic* Atroph*. ab,kw,ti.                    | 76          |
| #3.                                                                      | Leber* hereditary optic* atroph*.ab,kw,ti.          | 45          |
| #4.                                                                      | Leber* optic* nerve atroph*.ab,kw,ti.               | 2           |
| #5.                                                                      | Leber* Optic* Neuropath*.ab,kw,ti.                  | 403         |
| #6.                                                                      | Leber* hereditary optic* neuropath*.ab,kw,ti.       | 1 940       |
| #7.                                                                      | Leber* hereditary ocular neuropath*.ab,kw,ti.       | 1           |
| #8.                                                                      | Leber* hereditary optic* neuroretinopath*.ab,kw,ti. | 30          |
| #9.                                                                      | LHON.ab,kw,ti.                                      | 1 357       |
| #10.                                                                     | <b>1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9</b>    | 2 467       |
|                                                                          | Intervention                                        |             |
| #11.                                                                     | Ubiquinone.sh.                                      | 10 797      |
| #12.                                                                     | Idebenone.nm.                                       | 444         |
| #13.                                                                     | Idebenone.ab,kw,ti.                                 | 729         |
| #14.                                                                     | Raxone.ab,kw,ti.                                    | 11          |
| #15.                                                                     | Noben.ab,kw,ti.                                     | 14          |
| #16.                                                                     | <b>11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15</b>                   | 11 125      |
| #17.                                                                     | <b>10 AND 16</b>                                    | 172         |
| <b>Final</b>                                                             | <b>Da, No, Eng, Swe</b>                             | <b>159</b>  |

.ab,ti. = Abstract or title; .kw.= Keyword heading word; .sh.= Term from the Medline controlled vocabulary; .nm. = Name of substance word; \* or \$= Truncation (if found at the end of a free text term)

**Sökning uppdaterad: 2025-09-19, 11 träffar**

# Cochrane Library via Wiley 2025-02-27

(sökning uppdaterad 2025-09-19, se nedan)

|       | Search terms                                                          | Items found |
|-------|-----------------------------------------------------------------------|-------------|
|       | Patient, problem                                                      |             |
| #1.   | MeSH descriptor: [Optic Atrophy, Hereditary, Leber] explode all trees | 25          |
| #2.   | Leber* optic* atroph*:ti,ab,kw                                        | 31          |
| #3.   | Leber* hereditary optic* atroph*:ti,ab,kw                             | 30          |
| #4.   | Leber* optic* nerve atroph*:ti,ab,kw                                  | 17          |
| #5.   | Leber* Optic* Neuropath*:ti,ab,kw                                     | 73          |
| #6.   | Leber* hereditary optic* neuropath*:ti,ab,kw                          | 73          |
| #7.   | Leber* hereditary ocular neuropath*:ti,ab,kw                          | 8           |
| #8.   | Leber* hereditary optic* neuroretinopath*:ti,ab,kw                    | 0           |
| #9.   | LHON:ti,ab,kw                                                         | 65          |
| #10.  | <b>1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 9</b>                           | 76          |
|       | Intervention                                                          |             |
| #11.  | MeSH descriptor: [Ubiquinone] explode all trees                       | 718         |
| #12.  | Idebenone:ti,ab,kw                                                    | 184         |
| #13.  | Raxone:ti,ab,kw                                                       | 9           |
| #14.  | Noben:ti,ab,kw                                                        | 1           |
| #15.  | <b>11 OR 12 OR 13 OR 14</b>                                           | 849         |
| #16.  | <b>10 AND 15</b>                                                      | 24          |
| Final | Eng<br>NOT ct.gov OR ICTRP                                            | 23<br>16    |

[Mesh] = Term from the Medline controlled vocabulary, including terms found below this term in the MeSH hierarchy; :ti,ab,kw= Term found in title, abstract or keywords; \* = Truncation

Sökning uppdaterad: 25-09-19, 0 träffar

**Embase via Elsevier 2025-02-27**  
**(sökning uppdaterad 2025-09-19, se nedan)**

| Search terms     |                                                               | Items found        |
|------------------|---------------------------------------------------------------|--------------------|
| Patient, problem |                                                               |                    |
| #1.              | leber hereditary optic neuropathy/de                          | 2 796              |
| #2.              | leber* optic* atroph*:ti,ab,kw                                | 11                 |
| #3.              | leber* hereditary optic* atroph*:ti,ab,kw                     | 12                 |
| #4.              | leber* optic* nerve atroph*:ti,ab,kw                          | 0                  |
| #5.              | leber* optic* neuropath*:ti,ab,kw                             | 25                 |
| #6.              | leber* hereditary optic* neuropath*:ti,ab,kw                  | 1 109              |
| #7.              | leber* hereditary ocular neuropath*:ti,ab,kw                  | 1                  |
| #8.              | leber* hereditary optic* neuroretinopath*:ti,ab,kw            | 15                 |
| #9.              | lhon:ti,ab,kw                                                 | 1 951              |
| #10.             | <b>1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9</b>              | 3 402              |
| Intervention     |                                                               |                    |
| #11.             | idebenone/de                                                  | 2 019              |
| #12.             | idebenone:ti,ab,kw                                            | 1 069              |
| #13.             | raxone:ti,ab,kw                                               | 26                 |
| #14.             | noben:ti,ab,kw                                                | 14                 |
| #15.             | catena:ti,ab,kw                                               | 370                |
| #16.             | <b>11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15</b>                             | 2 452              |
| #17.             | <b>10 AND 16</b>                                              | 418                |
| Final            | <b>Da, No, Eng, Swe<br/>Article, article in press, review</b> | <b>401<br/>255</b> |

/de = Term from the EMTREE controlled vocabulary; :ab,ti,kw= Term found in title and/or abstract and/or keyword; \* = Truncation

**Sökning uppdaterad: 25-09-19, 15 träffar**

**Totalt antal träffar: 430 + 26= 456**

**Efter dubletter: 318 + 18= 336**



## Bilaga 2 – exklusionslista

| Referens                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Orsak till exklusion    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Baltă G, Cristache G, Barac AD, Anton N, Barac IR. Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON): Clinical Experience and Outcomes after Long-Term Idebenone Treatment. <i>Life</i> . 2023; 13(10):2000.                                                                                                                               | Fel studiedesign        |
| Bhate M, Kulkarni S, Nalawade R, Pujar A. Clinical and Genetic Profile of Leber's Hereditary Optic Neuropathy in a Cohort of Patients from a Tertiary Eye Care Center. <i>J Pediatr Ophthalmol Strabismus</i> . 2022;59(5):344-349.                                                                                                 | Fel studiedesign        |
| Borrelli E, Berni A, Cascavilla ML, et al. Visual Outcomes and Optical Coherence Tomography Biomarkers of Vision Improvement in Patients with Leber Hereditary Optic Neuropathy Treated With Idebenone. <i>Am J Ophthalmol</i> . 2023;247:35-41.                                                                                    | Fel studiedesign        |
| Catarino CB, Klopstock T. Use of Idebenone for the Treatment of Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Review of the Evidence: Review of the Evidence. <i>Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening</i> . 2017;5.                                                                                                          | Fel studiedesign        |
| Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C, et al. Real-World Clinical Experience With Idebenone in the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy. <i>J Neuroophthalmol</i> . 2020;40(4):558-565.                                                                                                                               | Fel studiedesign        |
| Chan JW, Sultan W, Karanjia R, Sadun AA. Altering neuronal circuitry with 4-aminopyridine for visual improvement in Leber's hereditary optic neuropathy (LHON). <i>Mitochondrion</i> . 2022;62:181-186.                                                                                                                             | Fel intervention        |
| Chinnery PF, Dimitriadis K, Rouleau J, Yu-Wai-Man P, Heck S, Atawan, A, Chattopadhyay S, Bailie M, Schubert M, Rummey C, et al. Idebenone in Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON): RHODOS study results. <i>Canadian Journal of Neurological Sciences / Journal Canadien des Sciences Neurologiques</i> . 2011; 38(3):S26-S27 | Fel publikationstyp     |
| Hasham S, Metz G, Catarino C, Klopstock T. Treatment of Visual impairment in patients with Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) using Idebenone (Raxone®). <i>Investigative ophthalmology &amp; visual science</i> 2016;57(12):5085                                                                                           | Fel publikationstyp     |
| Hedström J, Nilsson M, Engvall M, Williams PA, Venkataraman AP. Ganglion Cell Complex Thickness and Visual Function in Chronic Leber Hereditary Optic Neuropathy. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i> . 2024;65(12):4.                                                                                                                 | Fel intervention        |
| Ishikawa H, Masuda Y, Ishikawa H, et al. Characteristics of Japanese patients with Leber's hereditary optic neuropathy and idebenone trial: a prospective, interventional, non-comparative study. <i>Jpn J Ophthalmol</i> . 2021;65(1):133-142.                                                                                     | Fel studiedesign        |
| Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. <i>Brain</i> . 2011;134(Pt 9):2677-2686.                                                                                                                                                | Fel behandlingsduration |

|                                                                                                                                                                                                                                                                          |                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, Buchner B, Gallenmuller C, Bailie M, Nwali N, Griffiths PG, Rudolph, G, Kortum K, et al. Early start of treatment favours beneficial effect of idebenone in leber hereditary optic neuropathy. <i>Neuro-ophthalmology</i> 2013;37():7 | Fel publikationstyp     |
| Klopstock T, Metz G, Yu-Wai-Man P, et al. Persistence of the treatment effect of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. <i>Brain</i> . 2013;136(Pt 2):e230.                                                                                                   | Fel behandlingsduration |
| Klopstock T, Yu-Wai-Man P, Dimitriadis K, et al. A randomized placebo-controlled trial of idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy. <i>Journal of neurology</i> 2011;258():S50                                                                                   | Fel publikationstyp     |
| Lam BL, Feuer WJ, Schiffman JC, et al. Trial end points and natural history in patients with G11778A Leber hereditary optic neuropathy : preparation for gene therapy clinical trial. <i>JAMA Ophthalmol</i> . 2014;132(4):428-436.                                      | Fel intervention        |
| Lyseng-Williamson KA. Idebenone: A Review in Leber's Hereditary Optic Neuropathy. <i>Drugs</i> . 2016;76(7):805-813.                                                                                                                                                     | Fel studiedesign        |
| Mashima Y, Kigasawa K, Wakakura M, Oguchi Y. Do idebenone and vitamin therapy shorten the time to achieve visual recovery in Leber hereditary optic neuropathy?. <i>J Neuroophthalmol</i> . 2000;20(3):166-170.                                                          | Fel intervention        |
| Mashima Y, Kigasawa K, Shinoda K, Wakakura M, Oguchi Y. Visual prognosis better in eyes with less severe reduction of visual acuity one year after onset of Leber hereditary optic neuropathy caused by the 11,778 mutation. <i>BMC Ophthalmol</i> . 2017;17(1):192.     | Fel intervention        |
| Masuda Y, Ishikawa H, Ishikawa H, et al. Assessment of objective visual function following idebenone administration in patients with leber hereditary optic neuropathy. <i>Jpn J Ophthalmol</i> . 2024;68(5):548-555.                                                    | Fel studiedesign        |
| Metz G, Hasham S, Catarino C, Klopstock T. Treatment of visual impairment in patients with Leber's Hereditary Optic Neuropathy (LHON) using Idebenone (Raxone®). <i>Acta ophthalmologica</i> 2016;94()                                                                   | Fel publikationstyp     |
| Newman NJ, Biousse V, Yu-Wai-Man P, et al. Meta-analysis of treatment outcomes for patients with m.11778G>A MT-ND4 Leber hereditary optic neuropathy. <i>Surv Ophthalmol</i> . 2025;70(2):283-295.                                                                       | Fel uppföljningstid     |
| Newman NJ, Carelli V, Taiel M, Yu-Wai-Man P. Visual Outcomes in Leber Hereditary Optic Neuropathy Patients With the m.11778G>A (MTND4) Mitochondrial DNA Mutation. <i>Journal of Neuro-Ophthalmology</i> 2020;40(4):p 547-557.                                           | Fel studiedesign        |
| Pemp B, Kircher K, Reitner A. Visual function in chronic Leber's hereditary optic neuropathy during idebenone treatment initiated 5 to 50 years after onset. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> . 2019;257(12):2751-2757.                                           | Fel studiedesign        |
| Pemp B, Mitsch C, Kircher K, Reitner A. Changes in Visual Function and Correlations with Inner Retinal Structure in Acute and Chronic Leber's Hereditary Optic Neuropathy Patients after Treatment with Idebenone. <i>J Clin Med</i> . 2021;10(1):151.                   | Fel studiedesign        |
| Ribeiro PVZ, Pari Mitre L, Gauza MM, Furukawa PH, Ferraz VEF, Gomy I. Therapeutic benefit of idebenone in Leber hereditary                                                                                                                                               | Fel uppföljningstid     |

|                                                                                                                                                                                                                                                              |                     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| optic neuropathy: a systematic review and meta-analysis. <i>Ophthalmic Genet.</i>                                                                                                                                                                            |                     |
| Rudolph G, Dimitriadis K, Buchner B, Heck S, Al-Tamami J, Seidensticker F, Rummey C, Leinonen M, Meier T, Klopstock T. <i>J Neurol.</i> 2012;259 (Suppl 1), 1–236                                                                                            | Fel publikationstyp |
| Rudolph G, Dimitriadis K, Büchner B, et al. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy. <i>J Neuroophthalmol.</i> 2013;33(1):30-36.                                                                             | Fel utfall          |
| Samuel Kim U, Yun JS. Clinical Characteristics of m.11778G>A Leber Hereditary Optic Neuropathy with Favorable Outcomes. <i>Semin Ophthalmol.</i> 2024;39(4):320-323.                                                                                         | Fel intervention    |
| Schworm B, Siedlecki J, Catarino C, et al. Age-dependent retinal neuroaxonal degeneration in children and adolescents with Leber hereditary optic neuropathy under idebenone therapy. <i>Eur J Neurol.</i> 2023;30(8):2525-2533.                             | Fel utfall          |
| Stephenson KAJ, McAndrew J, Kenna PF, Cassidy L. The Natural History of Leber's Hereditary Optic Neuropathy in an Irish Population and Assessment for Prognostic Biomarkers. <i>Neuroophthalmology.</i> 2022;46(3):159-170.                                  | Fel intervention    |
| Valentin K, Aminfar H, Georgi T, Bergloff J, Schneider M.A retrospective analysis of patients with Leber hereditary optic neuropathy due to secondary mutation m.3394T>C. <i>Ophthalmologica. Journal internationale d'ophtalmologie.</i> 2021;244(SUPPL 1): | Fel publikationstyp |
| van Everdingen JAM, Pott JWR, Bauer NJC, Krijnen AM, Lushchik T, Wubbels RJ. Clinical outcomes of treatment with idebenone in Leber's hereditary optic neuropathy in the Netherlands: A national cohort study. <i>Acta Ophthalmol.</i> 2022;100(6):700-706.  | Fel studiedesign    |
| Yuan J, Zhao J, Ye C, et al. Leber's Hereditary Optic Neuropathy with Mitochondrial DNA Mutation G11778A: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. <i>Biomed Res Int.</i> 2023;2023:1107866.                                                        | Fel intervention    |
| Zhao X, Zhang Y, Lu L, Yang H. Therapeutic Effects of Idebenone on Leber Hereditary Optic Neuropathy. <i>Curr Eye Res.</i> 2020;45(10):1315-1323.                                                                                                            | Fel oppfølgingstid  |

## Bilaga 3 – inkluderade studier

| Study<br>Country      | Study design            | Participants                                                                                                                                                                                                                                                                 | Intervention<br>Dose<br>Duration                    | Control                  | Follow-up                                                                            | Outcome                                                                     | Risk for<br>bias |
|-----------------------|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------|
| Carelli 2011<br>Italy | Retrospective<br>cohort | N=103<br><b>Male:</b> 75%<br><b>Mutation:</b><br>11778: 71%<br>14484: 12%<br>3460: 17%<br><br>All treated within<br>1 year after onset                                                                                                                                       | N=44<br>270–675 mg/day<br>Duration not<br>specified | N=59<br>No<br>medication | >5 yrs                                                                               | VA of the best and<br>the worst eye at<br>the last available<br>examination | High             |
| Tonagel 2021          | Retrospective<br>cohort | N=12<br><b>Age</b> means, range<br>I: 28 yrs (14–48)<br>C: 23 yrs (12–48)<br><b>Male</b> 83%<br><b>Mutation (I/C):</b><br>11778 G>A: 4/3<br>14484 T>C: -<br>3460 G>A: 1/2<br>ND1-3733: 1 (I)<br>ND1-3635: 1 (I)<br><br>Patients with<br>onset of<br>symptoms > 1<br>year: NR | N=7<br>900 mg/day<br>Duration not<br>specified      | N=5<br>No<br>medication  | Median<br>(range),<br>months<br><b>I:</b> 23 (12–<br>35)<br><b>C:</b> 60 (23–<br>87) | VA                                                                          | High             |

| Study Country                   | Study design                                                       | Participants                                                                                                                                                                                                                                                       | Intervention Dose Duration              | Control                  | Follow-up | Outcome                                                                              | Risk for bias |
|---------------------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Yu-Wai-Man 2024<br><b>LEROS</b> | Open-label, international, multicenter, natural history-controlled | N=571<br><b>Age</b> , mean $\pm$ SD, range (yrs):<br>34.06 $\pm$ 15.21 (12–79)<br><b>Male:</b> 73.5%<br><b>Mutation:</b><br>11778 G>A 57%<br>14484 T>C 17%<br>3460 G>A 18%<br>Others 3%<br>Not identified: 5%<br><br>Patients with onset of symptoms > 1 year: 44% | N=199<br>900 mg/day for up to 24 months | N=372<br>Natural history | 24 months | <b>Primary:</b><br>CRR of VA from baseline<br><br><b>Secondary:</b><br>CRS, CRB, CRW | High          |

**C**= control; **CRB** =clinically relevant benefit; **CRR** = Clinically Relevant Recovery; **CRS** Clinically relevant stabilization; **CRW** = clinically relevant worsening; **I** = Intervention; **VA** = visual acuity.

## Bilaga 4 - Approximation av konfidensintervall

Approximation av konfidensintervall (KI) från p-värde och effektstorlek.

När studien endast rapporterar p-värde för skillnaden i LS-means men inte konfidensintervallet kan KI approximeras enligt följande:

1. Hitta z-värdet från det tvåsidiga p-värdet:

$$z = \Phi^{-1}(1 - \frac{p}{2})$$

2. Beräkna standardfelet (SE):

$$SE = \frac{|\text{effektstorlek}|}{z}$$

3. Beräkna 95% konfidensintervallet:

$$\text{effektstorlek} \pm 1,96 \times SE$$

Centrum för hälsoekonomi, informatik och sjukvårdsforskning består av Nationellt centrum för suicidforskning och prevention (NASP), Stockholm centrum för hälsoekonomi (StoCHE) och HTA Region Stockholm. CHIS är en universitetsjukvårdsenhet, vilket bland annat innebär att vi bedriver forskning av hög nationell och internationell kvalitet, bedriver utbildning av hög kvalitet samt bidrar till en evidensbaserad hälso- och sjukvård genom att överföra våra egna forskningsresultat till praktisk vård och fortlöpande utvärdera etablerade och nya metoder.