

Edaravon (Radicava/Radicut) vid amyotrofisk lateralskleros (ALS)

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2018-12-03

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

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

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

Rapport

Allmänt om substansen

Edaravon (Radicava/Radicut) har tagits fram av det japanska företaget Mitsubishi Tanabe Pharma [1]. Edaravon motverkar oxidativ stress genom att binda fria peroxyradikaler (framförallt 5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid, 15-HPETE, som är en intermediär i arakidonsyrametabolismen [2]) och peroxyinitrit [3]. Exakt verkningsmekanism är dock okänd [4]. Substansen har visats kunna skydda nervceller och endotelceller mot oxidativ stress [5] och kan hämma motorneurondöd i djurmodeller [5].

Doseringen som studerats och använts vid amyotrofisk lateralskleros (ALS) är 60 mg givet som en intravenös infusion under 60 minuter [4, 6]. Denna dos upprepas dagligen under 10 dagar följt av en 14 dagars period utan läkemedel [6, 7]. Därefter ges 10 infusioner om 60 mg dagligen under två veckor följt av två veckor utan behandling [7, 8]. Maximal koncentration uppnås direkt efter avslutad infusion och halveringstiden är 4,5–6 timmar [8]. Den vetenskapliga eller medicinska rationalen för doseringen med två veckor utan läkemedel per månad och utan hållpunkter för att någon verksamt substans som kan ge effekt finns tillgänglig under denna period är oklar och ifrågasätts i FDA:s granskning [8].

Förväntat godkännande

Edaravon har sär-läkemedelsstatus och företaget registrerade ansökan om marknadsgodkännande för behandling av ALS i slutet av maj 2018 [1, 9]. Ett godkännande kan därmed förväntas under mitten av 2019.

Kliniskt behov och patientpopulation

ALS är en degenerativ progressiv sjukdom som bryter ned motorneuronen och därmed det motoriska nervsystemet [10]. Sjukdomen finns i flera olika former varav den vanligaste är så kallad klassisk ALS. Det finns även progressiv spinal muskelatrofi, progressiv bulbär pares, pseudobulbär pares och primär lateralskleros. Den vanligaste åldern vid insjuknandet är i intervallet 45–75 år. Orsaken är okänd men det är visat att rökning och förekomst av ALS i släkten ökar risken att drabbas av sjukdomen. Ett fyrtiotal gener kan kopplas till ALS. Fram till 70 års ålder är sjukdomen påtagligt vanligare hos män men i högre åldrar ses ingen könsskillnad

[10]. Oxidativ stress tycks vara en av mekanismerna som leder till motorneuronnedbrytningen [11].

I Sverige beräknas 220 till 250 personer få diagnosen ALS varje år och det finns uppskattningsvis mellan 750 och 850 personer som har sjukdomen [10]. Överlevanden varierar men en tysk studie påvisade överlevnad från diagnos på i snitt 43 månader (4 månader till 11,9 år) [12].

Förskrivarkategori

Neurologer

Rekommenderad behandling idag

Det finns ingen botande behandling utan all behandling syftar till att lindra symtomen och kompensera för funktionsnedsättningarna som den ALS-sjuka drabbas av [10]. Den läkemedelsbehandling som sedan drygt 20 år främst är aktuell i Sverige är riluzol (Rilutek) som förlänger överlevnadstiden hos många patienter med ett till två år. Behandlingen fungerar som en bromsmedicin och bör om möjligt startas tidigt i sjukdomsförloppet [10]. Ventilatorbehandling kan ofta bli aktuellt, perkutan endoskopisk gastrostomi kan krävas för att säkra ett tillräckligt näringsintag är andra åtgärder som kan bli aktuellt.

Klinisk effekt

Det primära utfallsmåttet i studierna är förändring från studiestart i funktionsskalan the Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised (ALSFERS-R) [6, 13]. ALSFERS-R är en ordinalskala med maximalt 48 poäng baserade på svar på frågor avseende funktionsgrad inom följande områden: tal, salivering, sväljning, handskrift, förmåga att använda bestick och skära, påklädning och hygien, vändning i sängen, gång, trappgång, samt förekomst av dyspné, ortopné eller respiratorisk svikt och behov av respiratoriska hjälpmedel [12, 14, 15]. Varje område ger 0–4 poäng där fyra är normal funktion så ju högre poäng desto bättre funktion. ALSFERS-R-skalan är vedertagen och används både i studier och i klinisk praxis men har begränsningar som att den är huvudsakligen subjektiv, inte viktat olika funktioner och har både intra- och interpatientvariabilitet [15].

Det finns fyra fas III-studier samt en fas II-studie på edaravon vid ALS (se tabell 1 för sammanställning av fas III-studierna). Det två större fas III-studierna MCI 186–16 och MCI 186–19 (n=206 respektive n=137) var båda randomiserade, placebokontrollerade, dubbelblindade och hade som primärt utfallsmått förändring i ALSFERS-R 0–24 veckor [6, 13]. MCI 186–16 visade neutrala resultat [13]. En subgruppsanalys kunde urskilja en grupp som tycktes respondera bättre, kortare tid sedan diagnos och ingen andningspåverkan vilket bestämde inklusionskriterier för MCI 186–19 [6, 13].

I båda studierna har patienter med sannolik eller trolig ALS i 20–75 års åldern (snitt 58 respektive 60 år) och med självständigt boende (grad 1 till 2 i den japanska ALS allvarlighetsklassificeringen där grad 1 innebär förmåga att arbeta/utföra hushållssysslor och grad 2 förmåga att klara eget boende men ej att arbeta/utföra hushållssysslor) inkluderats [6, 13]. Däremot skiljde sig studierna åt avseende tid från ALS-diagnos, 3 år i den första, neutrala MCI 186–16 [13] och 2 år i den senare positiva MCI 186–19 [6]. Även avseende forcerade vitalkapaciteten, det vill säga den största volym som personen kan andas (%FEV), skiljde sig inklusionskriterierna. Med krav på %FVC ≥ 80 i MCI 186–19 medan %FVC ≥ 70 var kravet i MCI 186–16 (normalvärde %FVC 70–80) [6, 13].

I båda studierna var ALSFRS-R i snitt 42 vid baslinjen [6, 13]. Ingen av studierna påvisade någon skillnad i överlevnad under observationsperioden. Vad gällde den primära utfallsvariabeln var ALSFRS-R-skillnaden mellan start och utvärdering efter 24 veckor inte signifikant i MCI 186–16 (-6,35 i edaravongruppen jämfört med -5,70 i placebogruppen, $p=0,411$) [13]. I MCI 186–19 var försämringen i ALSFRS-R -7,50 i placebogruppen och -5,01 i edaravongruppen, en skillnad på 2,49 (95%KI 0,99-3,98) vilket var signifikant ($p=0,0013$) [6]. Detta motsvarar en förändring i ALSFRS-R på 10 respektive 16 procent.

Hur stor förändring i ALSFRS-R som är kliniskt signifikant är omdiskuterat [15]. I en uppskattning om den kliniska relevansen av förändringar i ALSFRS-R uppgav 90 procent av de deltagande amerikanska ALS-läkarna att det fanns viss klinisk relevans i en nedgång i ALSFRS-R på 20 procent och samtliga deltagare uppfattade en skillnad på 25 procent eller mer som kliniskt signifikant i åtminstone viss mån [14]. Förändringar i vissa funktioner kan dock vara viktigare än andra för livskvalitet och även variera mellan individer [15].

Något som påpekats, både i FDA:s granskning och i ett öppet brev från ledande ALS-forskare, är att studierna på effekten av edaravon är korta och att det finns behov av längre studier [7, 16].

Det finns en liten observationell studie från ett center på 57 ALS-patienter (15 mån, 12 kvinnor, medelålder på 62 år) varav 27 behandlades med edaravon och 30 inte [17]. ALSFRS-R poäng var 30,0 i edaravongruppen och 38,7 i kontrollgruppen vid observationsstart. Det var dock fler som hade bulbar ALS i kontrollgruppen (33% jämfört med 11%), en ALS typ som har sämre prognos. Man fann en signifikant minskad sänkning av ALSFRS-R vid 6 månader i edaravongruppen jämfört med kontrollgruppen men ingen skillnad mellan grupperna vid 12 respektive 18 månader. Överlevnaden i edaravongruppen var signifikant högre jämfört med kontrollgruppen ($p=0,0046$) med medianöverlevnad på 61,0 månader i edaravongruppen och 32,5 månader i kontrollgruppen (HR 0,37, 95%KI 0,20–0,74) [17]. Jag finner resultaten svårtolkade på grund av den observationella designen och därmed risk för så kallade samverkande faktorer (confounding) och skillnaderna i ALS-typ mellan grupperna. En större observationell edaravonstudie planeras i Japan (SUNRISE Japan) [17].

Studieresultaten antyder att edaravons effekt minskar med ökande sjukdomsaktivitet och med ökad tid från diagnos. Det ska också noteras att det inte föreligger något påvisat dos-effektsamband och endast den angivna behandlingsregimen är testad.

Kliniska observanda

Majoriteten av patienterna i MCI 186-16 respektive MCI 186-19 rapporterade biverkningar av något slag [6, 13]. I studie MCI 186–16 rapporterade 88,5 procent i placebogruppen och 89,2 procent i edaravongruppen någon bieffekt [13]. Det var ingen skillnad mellan grupperna mellan andelen eller typ av biverkningar. Ingen signifikant skillnad förelåg heller avseende allvarliga biverkningar vilket rapporterades av 23,1 procent av patienterna i placebogruppen och 17,6 procent av de i edaravongruppen. Det var fem dödsfall i studie, två i placebogruppen och tre i edaravongruppen, samtliga till följd av respiratoriska problem och bedömda vara sekundära till sjukdomen, inte läkemedlet. Inga allvarliga läkemedelsreaktioner noterades i studien [13]. Inte heller i MCI 186–19 fann man någon skillnad mellan edaravon- och placebogruppen avseende andel som rapporterade någon biverkning, 84 procent i respektive grupp [6]. Inga dödsfall rapporterades i denna studie. Allvarliga biverkningar rapporterades av 16 procent av patienterna i edaravongruppen och av 24 procent av de i placebogruppen. Den enda allvarliga biverkning som rapporterades av fler än fem procent var dysfagi som var lika

vanligt i båda grupperna [6]. I en poolad analys av säkerhetsdata från samtliga studier som lämnats in till FDA inför registreringen fann man att de biverkningar som var vanligare i edaravongrupperna var kontusion, gånggrubbing, huvudvärk, eksem, kontaktdermatit och utslag (tabell 2) [8]. Endast ett par fall av gånggrubbing i MCI 186–16 bedömdes som allvarliga [8].

I den lilla observationella studien refererad ovan (n=57, 27 edaravon och 30 kontroller) avslutade 10 av de 27 patienterna edaravonbehandlingen. Orsakerna till detta var njursvikt (4%), veninflammation (4%), problem med kärlaccess (7%), försämring av sjukdomen (pneumoni, 11%) och på patientens egen begäran (11%) [17].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

En större observationell långtidsuppföljning av edaravonbehandlade ALS-patienter planeras i Japan (SUNRISE Japan) [17]. Det finns även en studie som jämför biotillgänglighet för oralt edaravon [18].

Vid sökning i den kliniska studiedatabasen Clinicaltrials.gov [19] finns registrerade pågående eller avslutade studier med edaravonbehandling vid akut ischemisk stroke (NCT02430350, NCT00200356, NCT01929096, NCT00153946) inklusive en så kallad ”dose finding” studie vid ischemisk stroke (NCT03346538), strålinducerad hjärnskada (NCT01865201), myokardiell infarkt (NCT00265239) och reperfusionsskador vid njurtransplantation (NCT02644915) [19]. Enligt ADIS insight finns även avslutade studier med edaravon vid Parkinsons sjukdom och subaraknoidalblödning [20].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Masitinib, en oral högradigt selektiv tyrosinkinashämmare fick förra året avslag på ansökan om marknadsföringstillstånd av läkemedlet för behandling av ALS av den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA [21]. Vid sökning i den kliniska studiedatabasen Clinicaltrials.gov [19] finns en registrerad fas III-studie på effekten på respiratorisk funktion vid ALS med levosimendan (NCT03505021) samt en avslutad fas II-studie på samma substans (NCT02487407). Det finns även ytterligare registrerade fas II-studier för behandling av ALS med experimentella substanser RNS60 (NCT03456882) och olesoxim (NCT00868166), CK-2127107 (NCT03160898), med ranaolazine (NCT03472950), det antiretrovirala läkemedlet Triumeq (NCT02868580), med bitoin (NCT03427086), ezogabin (NCT02450552), fasudil (NCT01935518) samt med anti epileptika som litium och valproat (NCT03204500) [19].

Pris

Priset är okänt. Radicut annonseras på hemsidan theSocialMedWork.com för 892 Euro för 10 påsar á 30 mg [22]. En månadskostnad för edaravonbehandling skulle då bli cirka 25 000 kronor. Edaravon finns också tillgängligt i Indien där kostnaden för generiskt edaravon är motsvarande 50 SEK per 30 mg-påse, motsvarande en månadskostnad på 1 400 kronor [23].

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Edaravon ges intravenöst dagligen under två veckor av fyra. Detta innebär behov av dagvårdsplats eller hemsjukvård med möjlighet att ge intravenösa infusioner. Detta kommer i så fall innebära behov av hemsjukvård eller avancerad sjukvård i hemmet på ett tidigare stadium i ALS-sjukdomen än idag. Behandlingsregimen är sådan att helginfusioner bara blir aktuell under den första behandlingsomgången.

Uppföljningsmöjligheter

Behandling och utfall följs lämpligen i det nationella kvalitetsregistret för Motorneuronsjukdom som är ett delregister i Svenska neuroregister [24]. Motorneuronsjukdomsdelen har en täckningsgrad på 76 procent och där alla relevanta variabler till exempel poäng på ALSFRS-R vid olika tidpunkter och läkemedelsbehandling registreras [24, 25].

Andra marknader

Edaravon är godkänt i Japan och Sydkorea sedan 2015 och i USA sedan 2017 för behandling av ALS [1]. Substansen marknadsförs även i Indien [7]. Substansen har använts i Japan sedan 2001 som symtomatisk behandling av funktionsbortfall efter ischemisk stroke [26].

Troliga framtida försäljningsargument

Den första nya ALS-behandlingen på drygt 20 år som visats kunna bromsa sjukdomsprogressen [27]. Trots att studierna haft kort duration är säkerheten väl känd då läkemedlet använts i Japan på annan indikation (stroke) i drygt 15 år [27].

Författare

Mia von Euler

Docent, specialist i neurologi och klinisk farmakologi

Klinisk farmakologi, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Ordförande expertrådet för neurologiska sjukdomar

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden

Inga

Tabell 1. Fas III-studier för edaravon vid ALS.

Studiebeteckning	MCI 186–16 [13]		MCI 186–17 [7, 8]		MCI 186–18 [7, 8]		MCI 186–19 [6]	
Studietyyp	Fas III-studie, randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad		Fas III-studie, randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad ϕ		Fas III-studie, randomiserad, dubbelblindad, placebokontrollerad		Fas III-studie, randomiserad, placebokontrollerad, dubbelblindad i 24 v, följt av en öppen arm i 24 v.	
Antal patienter	N=206		N=181 (från studie 16)		N=25		N=137 (134 i primär effektanalys) Öppen arm n=123	
Dosering edaravon (E)	E: 60 mg (n=102) Placebo: (n=104)		Dos ϕ E: 60 mg Placebo:		E: 60 mg Placebo:		E: 60 mg (n=69) Placebo: (n=68) Öppen arm: E 60 mg IV enligt schema	
Duration	24 veckor		24 veckor		24 veckor		24 veckor följt av öppen arm	
Inklusionskriterier	20–75 års ålder ALS [#] - säker, trolig eller trolig med laboratoriefynd, Allvarlighetsgrad \geq 1–2 \geq 2 p/item ALSFRS-R, ALS diagnos inom 3 år %FVC \geq 70%		Patienter som deltagit i studie 16		ALS [#] - säker, trolig eller trolig med laboratoriefynd Allvarlighetsgrad \geq 3 ALS diagnos inom 3 år %FVC \geq 60%		20–75 års ålder ALS [#] - säker eller trolig Allvarlighetsgrad \geq 1–2 \geq 2 p/item ALSFRS-R ALS diagnos inom 2 år %FVC \geq 80%	
Exklusionskriterier (i urval)	- symptomkrävande differentialdiagnostik (ex. cervical spondylos, multifocal motorneuropati) - tidigare behandling med edaravon - kreatininclearance \leq 50ml/min							
ALSFRS-R vid: Randomisering Baslinjen \neq	Edaravon 43,0 41,0	Placebo 44,0 42,0					Edaravon 43,6 41,9	Placebo 43,5 41,8
Baslinjedata: Ålder	Edaravon 58,0 (29–73)	Placebo 58,5 (28–75)					Edaravon 60,5 (SD 10)	Placebo 60,1 (SD 10)
ALS duration	1,3 (0,4–2,9)	1,2 (0,3–3,0)					1,13 (SD 0,5)	1,06 (SD 0,5)
Andel bulbär ALS	17,8%	19,2%					23%	21%
Andel svårare ALS	64,4%	61,5%					68%	76%
Primär utfallsvariabel	Förändring i ALSFRS-R från 0 till 24 veckor		Förändring i ALSFRS-R från 28 till 48 veckor		Förändring i ALSFRS-R från 0 till 24 veckor		Förändring i ALSFRS-R från 0 till 24 veckor	
Resultat primär utfallsvariabel (ALSFRS-R)	Edaravon -5,70 \pm 0,85	Placebo -6,35 \pm 0,84			Edaravon -6,5	Placebo -6,0	Edaravon -5,01	Placebo -7,50
	Skillnad: 0,65 \pm 0,78 p=0,411				Skillnad: -0,5 p=0,83		Skillnad: 2,49 (SE:0,76, 95%KI 0,99–3,98, p=0,0013)	
Resultat sekundära utfallsvariabler	Edaravon	Placebo					Edaravon	Placebo
	FVC%	-14,57	-17,49				-15,61	-20,40
	Mod. Norris Skala	-14,12	-16,15				-15,91	-20,80 *
	ALSAQ40	19,60	19,13				17,25	26,04 *
Greppstyrka	-4,81	-5,71				-4,08	-4,19	
Post-hoc analys: Utfall patienter med hög ALSFRS-R vid studiestart [6]	N=104 Edaravon: -4,9 Placebo: -7,1 p=0,036							

ALSFERS-R är ett 48-poängs frågeformulärbaserad skala som mäter patientens ADL förmåga. Ju högre poäng desto bättre funktion [6, 13].

Säker, trolig, trolig med laboratoriefynd eller trolig utan laboratoriefynd enligt El Escorial reviderade Airlie House diagnostiska kriterier [28].

‡ Japansk allvarlighetskala, mäter självständighet i aktiviteter i dagligt liv (ADL), 1: arbetsför, 2: ej arbetsför men kan bo själv, 3: ej ADL-självständig [6, 13].

ϕ De som fått edaravon i studie 16 randomiserades till placebo eller aktiv behandling, de som fått placebo i studie 16 fick aktiv behandling.

‡ Observationsperioden pågick 12 veckor varefter baslinjedata registrerades.

* Signifikansnivå, $p < 0,05$

Tabell 2. Poolade säkerhetsdata på de vanligaste rapporterade biverkningarna i fas III-studierna med edaravon vid ALS [8].

	Placebo % (n=184)	Edaravon % (n=184)
Kontusion	9	15
Gångrubbing	9	13
Huvudvärk	5	8
Eksem	2	7
Kontaktdermatit	3	6
Utslag	2	4
Erytem	2	3

Referenser

1. Pressmeddelande från Mitsubishi Tanabe Pharma. 2018-05-28. EMA accept our filing for edaravone to treat ALS. [Hämtad 2018, Sept, 10]
https://www.mt-pharma.co.jp/e/release/nr/2018/pdf/e_MTPC180528.pdf
2. Romano M, Cianci E, Simiele F, et al. Lipoxins and aspirin-triggered lipoxins in resolution of inflammation. *European journal of pharmacology*. 2015;760:49–63.
3. Sawada H. Clinical efficacy of edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2017;18:735–8.
4. Radicava - Prescribing information. [Hämtad 2018, Sept, 10].
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209176lbl.pdf
5. Isahaya K, Yamada K, Yamatoku M, et al. Effects of edaravone, a free radical scavenger, on serum levels of inflammatory biomarkers in acute brain infarction. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2012;21:102–7.
6. Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet. Neurology*. 2017;16:505–12.
7. FDA. Radicava (edaravone) Injection. [Hämtad 2018, Sept, 10].
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209176Orig1s000MedR.pdf
8. FDA. Center For Drug Evaluation And Research, Application Number:209176 Orig1s000. Summary Review. [Hämtad 2018, Sept, 11].
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/209176Orig1s000SumR.pdf
9. European Medicines Agency. Public summary of opinion on orphan designation Edaravone for the treatment of amyotrophic lateral sclerosis. [Hämtad 2018, Sept, 11].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Orphan_designation/2015/02/WC500183226.pdf
10. Socialstyrelsen. Amyotrofisk lateralskleros. [Hämtad 2018, September, 1].
<http://www.socialstyrelsen.se/ovanligadiagnoser/amyotrofisklateralskleros>
11. Holecek V, Rokyta R. Possible etiology and treatment of amyotrophic lateral sclerosis. *Neuro endocrinology letters*. 2018;38:528–31.
12. Kollewe K, Mauss U, Krampfl K, et al. ALSFRS-R score and its ratio: a useful predictor for ALS-progression. *Journal of the neurological sciences*. 2008;275:69–73.
13. Abe K, Itoyama Y, Sobue G, et al. Confirmatory double-blind, parallel-group, placebo-controlled study of efficacy and safety of edaravone (MCI-186) in amyotrophic lateral sclerosis patients. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*. 2014;15:610–7.
14. Castrillo-Viguera C, Grasso DL, Simpson E, et al. Clinical significance in the change of decline in ALSFRS-R. *Amyotrophic lateral sclerosis : official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases*. 2010;11:178–80.
15. Brooks BR, Jorgenson JA, Newhouse BJ, et al. Edaravone in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis: efficacy and access to therapy – a roundtable discussion. *The American journal of managed care*. 2018;24:S175–s86.
16. Al-Chalabi A, Andersen PM, Chandran S, et al. July 2017 ENCALS statement on edaravone. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*. 2017;18:471–4.

17. Okada M, Yamashita S, Ueyama H, et al. Long-term effects of edaravone on survival of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *eNeurologicalSci*. 2018;11:11–4.
18. Wang J, Chen X, Yuan B, et al. Bioavailability of Edaravone Sublingual Tablet Versus Intravenous Infusion in Healthy Male Volunteers. *Clinical therapeutics*. 2018.
19. Clinicaltrials. NIH U.S. National Library of Medicine. [Hämtad 2018, Sept. 24]. <https://clinicaltrials.gov/>
20. Edaravone. Springer. [Hämtad 2018, June, 19]. <https://adisinsight.springer.com/>
21. European Medicines Agency. Refusal of the marketing authorisation for Masipro (masitinib). 2018-04-04 [Hämtad 2018, Sept., 24]. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/004159/WC500228053.pdf
22. Radicut (edaravone) — FDA approved under the brand name Radicava. [Hämtad 2018, Sept, 10]. <https://thesocialmedwork.com/radicut-radicava-edaravone>
23. Aravon (Edaravone) Drug Price and Information. [Hämtad 2018, Sept, 11]. <https://www.medindia.net/drug-price/edaravone/aravon.htm>
24. Motorneuronsjukdom. [Hämtad 2018, Sept, 11]. <http://www.neuroreg.se/sv.html/motorneuronsjukdom>
25. Personlig information biträdande överläkare Caroline Ingre, mars, 2018.
26. Lapchak PA. A critical assessment of edaravone acute ischemic stroke efficacy trials: is edaravone an effective neuroprotective therapy? *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2010;11:1753–63.
27. Edaravone, Now Known as Radicava, Has Been ‘Minor Miracle’ for Some, ALS Worldwide Co-director Says. [Hämtad 2018, Sept., 24]. <https://alsnewstoday.com/2017/06/29/als-worldwide-official-calls-the-radicava-generic-edaravone-a-minor-miracle-for-some/>
28. Ludolph A, Drory V, Hardiman O, et al. A revision of the El Escorial criteria – 2015. *Amyotrophic lateral sclerosis & frontotemporal degeneration*. 2015;16:291–2.