Rekomendacja nr 143/2026
z dnia 25 września 2026 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego RADICUT Oral Suspension 2.1% (edarawon) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego RADICUT Oral Suspension 2.1% (edarawon) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

Uzasadnienie

Ocena dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego RADICUT Oral Suspension 2.1% (edarawon) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

Wnioskowana technologia posiada dopuszczenie do obrotu na terenie Japonii, natomiast w USA zarejestrowany jest inny produkt leczniczy zawierający edarawon w postaci doustnej – Radicava ORS.

Substancja czynna edarawon w leczeniu ALS była kilkukrotnie oceniana przez AOTMiT w ramach importu docelowego, jednak oceny te dotyczyły dożylnej postaci leku – produktów Radicut i Edarabid. Wszystkie postępowania zakończyły się negatywnymi stanowiskami Rady Przejrzystości i rekomendacjami Prezesa AOTMiT.

Wytyczne kliniczne zgodnie wskazują, że podstawową terapią modyfikującą przebieg ALS jest riluzol, który aktualnie podlega refundacji w Polsce w leczeniu ALS. Rekomendacje dotyczące stosowania edarawonu pozostają niejednoznaczne (zalecany wyłącznie przez wytyczne azjatyckie). W przypadku wąskiej grupy pacjentów z ALS z mutacją SOD1 jako opcję terapeutyczną już od pierwszej linii leczenia wytyczne wskazują tofersen, który podlega refundacji w Polsce w ramach programu lekowego B.176.

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie doustnej postaci edarawonu względem alternatywnej opcji terapeutycznej (riluzol) lub edarawonu stosowanego z terapią standardową (SOC) obejmującą riluzol względem SOC. W badaniu farmakokinetyki edarawonu w postaci doustnej z postacią dożylną nie spełniono jednego z kryteriów koniecznych do formalnego, pełnego potwierdzenia biorównoważności różnych form podania. Wyniki opracowania wtórnego Takahashi 2025 (analiza zbiorcza obejmująca porównanie skumulowanych wyników 4 badań względem zewnętrznej, historycznej grupy kontrolnej) wskazują na pewne korzyści stosowania edarawonu w zakresie skuteczności (przeżycia, sprawności funkcjonalnej ocenianej za pomocą skali ALSFRS-R), jednak liczne ograniczenia metodologiczne tej analizy wpływają na znaczną niepewność wnioskowania.

Wyniki badań jednoramiennych dla edarawonu w postaci doustnej wskazują na występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs), tj. upadki, osłabienie mięśni, zaparcia, duszność, dysfagia, niewydolność oddechowa. Należy podkreślić, że znaczna część odnotowanych AEs może wynikać z progresji choroby, a nie ze stosowanego leczenia. Analiza dannych z bazy FDA FAERS wskazuje, że profil zgłaszanych AEs różnił się w zależności od drogi podania edarawonu – w postaci doustnej sygnały dotyczyły głównie układu oddechowego, pokarmowego i skóry, natomiast dla postaci dożylnej były częściej związane z procedurą podania, cewnikami i miejscowymi uszkodzeniami tkanek.

Szacunkowa cena hurtowa brutto produktu RADICUT Oral Suspension 2.1% wynosi ok. 2 438 PLN za butelkę 35 ml oraz ok. 3 483 PLN za butelkę 50 ml, natomiast roczny koszt leczenia jednego pacjenta oszacowano na około 50 tys. PLN. Należy mieć na uwadze, że obecnie został złożony jeden wniosek, a dostępne dane nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie liczebności populacji, która będzie stosować edarawon w ramach procedury importu docelowego.

Uwzględniając ograniczone dane kliniczne, niejednoznaczne zalecenia wytycznych klinicznych oraz niepewność dotyczącą rzeczywistej liczebności populacji docelowej, a w konsekwencji niepewność co

do realnego wpływu na budżet płatnika publicznego, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, finansowanie produktu leczniczego RADICUT Oral Suspension 2.1% w ocenianym wskazaniu uznaje się za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego RADICUT Oral Suspension 2.1%, Edarawon, zawiesina doustna 105 mg/5 ml, we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy o refundacji (Dz. U. z 2026 r., poz. 253, z późn. zm.).

Zgodnie ze zleceniem dotychczas został złożony 1 wniosek o wydanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego w ramach importu docelowego. Wniosek ten nie został jeszcze rozstrzygnięty.

Problem zdrowotny

Stwardnienie zanikowe boczne (SLA, łac. *sclerosis lateralis amyotrophica*; ALS, ang. *amyotrophic lateral sclerosis*; ICD-10: G12.2) jest postępującą chorobą neurodegeneracyjną o nieznanej etiologii i patogenezie, prowadzącą do uszkodzenia górnego i dolnego neuronu ruchowego. Neurony ruchowe zlokalizowane są w rdzeniu kręgowym, opuszce i w korze ruchowej.

Około 2/3 pacjentów z ALS ma klasyczną postać (choroba Charcota). Najczęściej choroba ujawnia się w postaci ogniskowego zaniku i osłabienia mięśni w obrębie mięśni dłoni, przedramion albo ramion w kończynach górnych oraz proksymalnie w obrębie uda, albo dystalnie w mięśniach kończyn dolnych. W miarę dalszego postępu choroby u większości pacjentów rozwija się niewydolność oddechowa, która wraz z powikłaniami płucnymi stanowi zazwyczaj główną przyczynę zgonu w ALS.

Szczyt zachorowania na ALS przypada na 58-63 r. ż. dla postaci sporadycznej oraz 47-52 r. ż. dla postaci rodzinnej, w 5% przypadków choroba rozpoczyna się przed 30 r. ż.. Średnie przeżycie od wystąpienia objawów wynosi ok. 2-3 lata dla postaci o początku opuszkowym i 3-5 lat dla przypadków o początku kończynowym. Zachorowalność na ALS wynosi 2/100 000, chorobowość 5/100 000. Liczbę pacjentów z ALS w populacji polskiej szacuje się na ok. 3 tysiące (w tym z mutacją w genie SOD1 ok. 100 osób).

Alternatywna technologia medyczna

Mając na uwadze wytyczne kliniczne oraz sytuację refundacyjną w Polsce, za odpowiednią technologię alternatywną należy uznać riluzol, który stanowi standard postępowania terapeutycznego w ALS.

Jednocześnie należy zaznaczyć, że część odnalezionych wytycznych (w szczególności wytyczne azjatyckie PACTALS 2025) oraz dane kliniczne (badanie Genge 2023), wskazują na możliwość stosowania edarawonu w skojarzeniu z riluzolem, a nie jako terapii mającej zastępować leczenie riluzolem. Miejsce edarawonu w ścieżce terapeutycznej nie jest jednak jednoznacznie ustalone.

Agencja w analizowanym wskazaniu w ramach importu docelowego oceniała już produkty lecznicze zawierające edarawon do podania dożylnego (Radicut, Edarabid) jednak żaden z nich nie uzyskał ani pozytywnej rekomendacji Prezesa, ani pozytywnego Stanowiska Rady Przejrzystości.

Opis wnioskowanego świadczenia

Dokładny mechanizm działania edarawonu w ALS nie jest do końca poznany, natomiast przypuszcza się, że neutralizuje on wolne rodniki, odpowiedzialne za uszkadzanie komórek nerwowych u pacjentów z ALS.

Wskazanie rejestracyjne produktu leczniczego RADICUT Oral Suspension 2.1% obejmuje stosowanie głównie w celu spowolnienia postępu zaburzeń funkcjonalnych u pacjentów z ALS.

Produkt ten dostępny jest w postaci zawiesiny doustnej w butelkach po 35 ml i 50 ml.

Zazwyczaj stosuje się 5 ml (105 mg edarawonu) jednorazowo, raz na dobę, a leczenie zwykle przebiega w 28-dniowych cyklach obejmujących okres przyjmowania leku i okres przerwy. Pierwszy cykl składa się z 14 dni codziennego przyjmowania leku, po których następuje 14-dniowa przerwa. Drugi i kolejne cykle obejmują przyjmowanie leku przez 10 dni w ciągu 14 dni, po czym następuje 14-dniowa przerwa.

Wnioskowana technologia nie jest dopuszczona do obrotu na terytorium Rzeczpospolitej Polskiej, natomiast została dopuszczona do obrotu na terenie Japonii (2022 r.). Doustna postać edarawonu w postaci produktu leczniczego Radicava ORS (edaravone oral suspension), została także zatwierdzona przez FDA (w 2022 r.), jako alternatywa dla wcześniej zatwierdzonej postaci dożylnej.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań umożliwiających bezpośrednie porównanie doustnej postaci edarawonu względem alternatywnej opcji terapeutycznej (riluzol) lub edarawonu stosowanego z SOC (obejmującą riluzol) względem SOC.

W ramach analizy klinicznej dla edarawonu w postaci zawiesiny doustnej uwzględniono:

- 2 badania farmakokinetyki – Shimizu 2021 (badanie biorównoważności względem edarawonu w postaci dożylnej), Shimizu 2023 (badanie I fazy),
- badanie jednoramienne III fazy MT-1186-A01 (Genge 2023, pacjenci głównie z wczesnym i mniej zaawansowanym ALS) wraz z fazą przedłużoną MT-1186-A03 (Genge 2025),
- badanie wtórne Takahashi 2025 – analiza zbiorcza obejmująca porównanie skumulowanych wyników z 2 badań: MT-1186-A02 i MT-1186-A04 (oraz z 4 badań: MT-1186-A01, MT-1186-A02, MT-1186-A03 i MT-1186-A04 w ramach analizy *post hoc*, obejmujące również ciągły schemat dawkowania edarawonu) względem historycznej, zewnętrznej grupy kontrolnej wyodrębnionej z bazy PRO-ACT (osoby z grup placebo wcześniejszych badań klinicznych ALS zgromadzonych w bazie, mogące otrzymać leczenie standardowe lub inne leczenie towarzyszące, w tym riluzol) i dopasowanej metodą *propensity score matching* (PSM).

Dodatkowo wzięto pod uwagę przegląd systematyczny Nourelden 2023, dotyczący edarawonu w postaci dożylnej (11 badań, 2 845 pacjentów), włączony do analizy w ramach oceny zasadności wydawania zgody na refundację edarawonu w postaci dożylnej (produkt leczniczy Edarabid) z 2025 roku.

W ramach danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) odnaleziono analizę Ge 2026 dotyczącą porównania danych z bazy FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) dla dożylnej i doustnej postaci leku.

Skuteczność

Edarawon w postaci doustnej vs edarawon w postaci dożylnej

W badaniu Shimizu 2021 wykazano, że doustna postać edarawonu w dawce 105 mg zapewnia całkowitą ekspozycję ogólnoustrojową mierzoną parametrami AUC zbliżoną do ekspozycji uzyskiwanej po dożylnym podaniu edarawonu w dawce 60 mg. Przedziały ufności dla AUC mieściły się w standardowym zakresie biorównoważności, natomiast dla parametru Cmax formalne kryterium biorównoważności nie zostało spełnione (górna granica 90% CI przekroczyła wartość 1,25). Biodostępność doustnej postaci edarawonu oszacowano na około 57%.

Edarawon w postaci doustnej vs SOC

Analiza wtórna Takahashi 2025 wskazuje na istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść doustnego edarawonu względem historycznej, zewnętrznej grupy kontrolnej w zakresie:

- przeżycia:
  - analiza z 2 badań: HR=0,16 (95% CI: 0,04; 0,56); p=0,005,
  - analiza z 4 badań: HR=0,34 (95% CI: 0,22; 0,52); p<0,001;
- sprawności funkcjonalnej ocenianej za pomocą skali ALSFRS-R po 48 tyg.:
  - analiza z 2 badań: różnica średnich obliczona metodą najmniejszych kwadratów [LSMD]: −8,4 vs −14,1 p.p. (różnica: 5,6 p.p.), p<0,001;
  - analiza z 4 badań: LSMD: −10,5 vs −12,9 punktu (różnica 2,4 p.p.), p=0,008;

  przy czym znaczenie kliniczne wskazanych różnic nie zostało jednoznacznie określone.

Edarawon w postaci dożylnej vs SOC (dane dodatkowe)

Wyniki przeglądu systematycznego Nourelden 2023 wskazują na IS różnice na korzyść edarawonu w postaci dożylnej względem SOC w zakresie wskaźnika przeżywalności po 18, 24 i 30 mies. (RR od 1,03 do 1,22).

Nie wykazano natomiast IS różnic pomiędzy grupami w zakresie: wskaźnika przeżywalności po 6 mies., jakości życia w skali ALSAQ-40, siły szczypania, siły chwytu, wyniku w zmodyfikowanej skali Norrisa oraz natężonej pojemności życiowej płuc (FVC).

Bezpieczeństwo

Edarawon w postaci doustnej

Zgodnie z wynikami badania MT-1186-A01 (Genge 2023), zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs) zgłoszono u 94,6% pacjentów (najczęstsze po 48 tyg.: upadki, osłabienie mięśni, zaparcia, duszność, dysfagia oraz ból pleców). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 25,9% pacjentów (najczęstsze po 48 tyg.: pogorszenie ALS, dysfagia, duszność oraz niewydolność oddechowa). Łącznie u 12 pacjentów wystąpiły AEs prowadzące do zgonu – najczęściej były to: niewydolność oddechowa (n=4), pogorszenie ALS (n=2) oraz zapalenie płuc (n=2), przy czym

żadne z nich nie zostało uznane przez badacza za związane z badanym lekiem. Przerwanie stosowania badanego leku z powodu TEAEs wystąpiło u 8,6% pacjentów.

Wyniki fazy przedłużonej badania (MT-1186-A03), obejmujące do 96-tyg. dodatkowego leczenia (łącznie do 144 tyg. obserwacji), wskazują, że co najmniej jedno częste TEAEs zgłoszono u 91,1% pacjentów (najczęstsze: upadki, osłabienie mięśni, duszność, zaparcia, dysfagia oraz niewydolność oddechowa). Przerwanie stosowania badanego leku z powodu TEAEs odnotowano u 22,6% pacjentów. W badaniu u 19 pacjentów odnotowano AEs prowadzące do zgonu, większość związanych z progresją ALS (nie zostały uznane za związane z lekiem). Wystąpiło jedno ciężkie i poważne zdarzenie niepożądane – zapalenie żyły, które zostało uznane za związane z badanym lekiem.

Edarawon w postaci dożylnej vs SOC (dane dodatkowe)

Wyniki przeglądu systematycznego Nourelden 2023 nie wykazały IS różnic w zakresie częstości występowania AEs oraz SAEs.

Inne dane

Analiza zgłoszeń z bazy FDA FAERS (Ge 2026) obejmowała 1 534 zgłoszenia dotyczące edarawonu w postaci dożylnej oraz 453 zgłoszenia odnoszące się do postaci doustnej.

Profile zgłaszanych AEs różniły się w zależności od drogi podania edarawonu. W przypadku postaci doustnej sygnały dotyczyły głównie układu oddechowego, pokarmowego i skóry, natomiast dla postaci dożylnej były częściej związane z procedurą podania, cewnikami i miejscowymi uszkodzeniami tkanek. Wskazano na największe ryzyko wystąpienia zdarzeń we wczesnym okresie leczenia, z jego stopniowym zmniejszaniem się w czasie, niezależnie od drogi podania leku.

Należy jednak mieć na uwadze, że część zdarzeń, w szczególności niewydolność oddechowa, dysfagia, gastrostomia, hospitalizacja i zgon, może wynikać z progresji ALS, a nie ze stosowanego leczenia.

Ograniczenia

Wyniki wtórnej analizy Takahashi 2025 wskazują na potencjalne korzyści stosowania edarawonu w zakresie skuteczności, jednak wiarygodność wnioskowania obniżają liczne ograniczenia metodologiczne, w tym wykorzystanie historycznej grupy kontrolnej, heterogeniczność populacji oraz możliwość wpływu niekontrolowanych czynników zakłócających, takich jak różnice w standardzie opieki i charakterystyce pacjentów. Należy również zaznaczyć, że większość dostępnych danych dla edarawonu pochodzi z badań, w których znaczny udział stanowiła populacja azjatycka, a edarawon często stosowano łącznie z riluzolem, w związku z czym wiarygodne wnioskowanie o efekcie terapeutycznym samego edarawonu jest ograniczone. Ponadto, badanie jednoramienne MT-1186-A01 wraz z fazą przedłużoną (MT-1186-A03) obejmowało pacjentów głównie z wczesnym i mniej zaawansowanym ALS, w związku z czym nieznana jest ewentualna przenoszalność wyników na bardziej zaawansowaną postać choroby. Należy również zwrócić uwagę, że w badaniu Shimizu 2021 nie spełniono jednego z kryteriów koniecznych do formalnego uznania biorównoważności edarawonu w postaci doustnej z postacią dożylną.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie dotyczy.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. O refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.).

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (MZ) w ramach importu docelowego, wpłynął 1 wniosek o wydanie zgody na refundację ocenianego produktu leczniczego, który nie został jeszcze rozstrzygnięty.

Oszacowano, że cena hurtowa brutto produktu RADICUT Oral Suspension 2.1% wyniesie 2 438,06 PLN za butelkę 35 ml oraz 3 482,95 PLN za butelkę 50 ml, natomiast roczny koszt stosowania u jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego wyniesie około 50 tys. PLN, niezależnie od uwzględnionego opakowania (35 ml lub 50 ml).

Przy założeniu, że leczenie edarawonem otrzymywałoby 87% populacji obecnie leczonej riluzolem tj. 1 236 pacjentów, całkowity koszt dla płatnika publicznego wyniósłby około 62 mln PLN rocznie,

natomiast przy założeniu objęcia leczeniem całej populacji stosującej riluzol (1 421 pacjentów), całkowity koszt wyniósłby około 71 mln PLN rocznie.

Przedstawione oszacowania mają charakter poglądowy. Należy mieć na uwadze, że obecnie został złożony jeden wniosek , a dostępne dane nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie liczebności populacji stosującej edarawon w ramach procedury importu docelowego.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy są niepewności dotyczące liczby pacjentów, którzy będą stosować wnioskowany produkt oraz rzeczywiste koszty leku sprowadzanego zza granicy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono cztery dokumenty dotyczące leczenia ALS: europejskie – EAN 2024, niemieckie – GSN 2023, azjatyckie – PACTALS 2025 oraz japońskie – JSN 2026.

Wszystkie dokumenty wskazują na riluzol jako podstawową terapię modyfikującą przebieg choroby, natomiast rekomendacje dotyczące wykorzystania edarawonu w leczeniu ALS pozostają niejednoznaczne. W wytycznych azjatyckich (JSN 2026 i PACTALS 2025) rekomenduje się lub dopuszcza zastosowanie edarawonu u wybranych pacjentów, wskazując głównie na możliwość spowolnienia pogorszenia funkcjonalnego, przy czym w wytycznych PACTALS 2025 preferowane jest stosowanie edarawonu w skojarzeniu z riluzolem; wytyczne JSN 2026 wskazują dodatkowo na możliwość podawania doustnej postaci edarawonu przez gastrostomię. W wytycznych GSN 2023 wskazano, że dostępne dowody są niewystarczające do wydania ogólnych zaleceń co do stosowania edarawonu, natomiast wytyczne EAN 2024 nie rekomendują stosowania edarawonu poza badaniami klinicznymi ze względu na ograniczoną jakość dostępnych dowodów naukowych.

W ramach innych opcji terapeutycznych, w przypadku ALS związanym z mutacją w genie SOD1, wytyczne EAN 2024 i PACTALS 2025 wskazują także tofersen już od pierwszej linii leczenia.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.07.2026 r. (znak pisma: PLD.45340.1500.2026.1.KSz), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego RADICUT Oral Suspension 2.1%, edaravone, zawiesina doustna 105 mg/5 ml, we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 137/2026.

Piśmiennictwo

1. Opracowanie nr DWOK.414.5.2026. RADICUT Oral Suspension 2.1% (edaravone) we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację. Data ukończenia: 17 września 2026 r.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2026 z dnia 21 września 2026 roku.