Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

RADICUT Oral Suspension 2.1%, (Edaravone), zawiesina doustna

we wskazaniu:

stwardnienie zanikowe boczne

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację

DWOK.414.5.2026

Data ukończenia: 17.09.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a – 4b ustawy* z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm)[1] i art. 35a *ustawy* z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)[2].
***Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja** Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.*

***Zakres wyłączenia jawności:** informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców*
***Podstawa prawna wyłączenia** jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (t.j. Dz. U. 2022 r., poz. 902 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (t.j. Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja** Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców – nie dotyczy.*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233) i art. 35 ust. 4a – 4b ustawy* z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)[1] i art. 35a *ustawy* z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)[2].
***Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja** Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej – nie dotyczy.*

***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.*

[1] podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)
[2]podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia ... 4
2. Wytyczne kliniczne ... 5
3. Opinie ekspertów klinicznych ... 9
4. Alternatywne technologie medyczne ... 10
5. Wskazanie dowodów naukowych ... 11
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 11
5.2. Opis badań włączonych do analizy ... 11
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu ... 13
5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 15
5.5. Podsumowanie ... 16
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 18
7. Kluczowe informacje ... 20
8. Źródła ... 23
9. Załączniki ... 24
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji ... 24

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 10.07.2026, znak PLD.45340.1500.2026.1.KSz (data wpływu do AOTMiT: 13.07.2026) Minister Zdrowia 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) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- RADICUT Oral Suspension 2.1%, Edaravone, zawiesina doustna 105 mg/5 ml

we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

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.

W zleceniu MZ nie doprecyzowano, czy wnioskowany import docelowy ma charakter jednorazowy, czy też planowane jest jego cykliczne powtarzanie; jakie produkty lecznicze pacjent przyjmuje obecnie lub przyjmował dotychczas w leczeniu przedmiotowej choroby oraz czy wszystkie dostępne i uzasadnione klinicznie opcje terapeutyczne zostały już wyczerpane; a także z jakich względów rozważane jest zastosowanie postaci doustnej produktu leczniczego zamiast postaci dożylnej, w szczególności czy występują przeciwwskazania, ograniczenia lub trudności związane z podawaniem leku drogą dożylną.

Substancja czynna edarawon (edaravonum) była przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego (ALS). W 2017 r. oceniono produkt Radicut (roztwór do wstrzykiwań), który uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT[3]. Następnie w 2021 r.[4] i 2025 r.[5] oceniano produkt Edarabid, roztwór do wstrzykiwań, zawierający edarawon, w obu postępowaniach wydano negatywne stanowiska Rady Przejrzystości i negatywne rekomendacje Prezesa AOTMiT. Obecna ocena dotyczy innej postaci farmaceutycznej produktu Radicut, tj. zawiesina doustna.

Produkt leczniczy RADICUT Oral Suspension 2.1% nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczpospolitej Polskiej. W Japonii preparat RADICUT Oral Suspension 2,1% (edarawon) uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu 23 grudnia 2022 r. w leczeniu pacjentów z ALS. Doustna postać edarawonu jako Radicava ORS (edaravone oral suspension), została także zatwierdzona przez FDA w 2022 r. do leczenia dorosłych pacjentów z ALS, jako alternatywa dla wcześniej zatwierdzonej postaci dożylnej. Zatwierdzenie oparto na danych farmakokinetycznych umożliwiających pomostowanie pomiędzy postacią doustną i dożylną oraz na wcześniejszych danych dotyczących skuteczności dożylnego edarawonu.[6]

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego RADICUT Oral Suspension 2.1%*

Nazwa produktu	RADICUT Oral Suspension 2.1%
Zawartość opakowania	Butelka 35 ml lub 50ml
Skład jakościowy i ilościowy	Zawiera substancję czynną edarawon
Postać farmaceutyczna	Zawiesina doustna
Wskazania	Jest stosowany głównie w celu spowolnienia postępu zaburzeń funkcjonalnych u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS).
Dawkowanie	Zazwyczaj u osób dorosłych stosuje się 5 mL (105 mg substancji czynnej) jednorazowo, raz na dobę, na czczo. 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
Podmiot odpowiedzialny	Tanabe Pharma Corporation
Status leku sierocego	19 czerwca 2015 r. Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd uzyskała w UE oznaczenie leku sierocego dla edarawonu w leczeniu ALS (EU/3/15/1510)
Inne informacje	Nie dotyczy

*Ze względu na brak rejestracji doustnej postaci edarawonu w Unii Europejskiej nie jest dostępna Charakterystyka Produktu Leczniczego. Informacje dotyczące wskazań, dawkowania i bezpieczeństwa pozyskano z japońskiego dokumentu informacyjnego dla pacjenta Drug Information Sheet (Kusuri-no-Shiori) dla produktu Radicut Oral Suspension 2.1%, dostęp 17.08.2026).

[3] https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5103-110-2017-zlc?highlight=WyJyYWRpY3V0Il0= (dostęp 17.08.2026)
[4] https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7227-2-2021-zlc?highlight=WyJlZGFyYWJpZCJd (dostęp 17.08.2026)
[5] https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2025/1054-materialy-2025/8947-45-2025-zlc?highlight=WyJlZGFyYXZvbmUiXQ== (dostęp 17.08.2026)
[6] https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-oral-form-treatment-adults-amyotrophic-lateral-sclerosis-als (dostęp 14.09.2026)

2. Wytyczne kliniczne

W dniu 17.08.2026 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS). Wyszukiwanie ograniczono do wyszukiwania dokumentów opublikowanych po rejestracji doustnej postaci edarawonu (grudzień 2022 r.).
W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) (https://ptneuro.pl/ i https://neuroedu.pl/);
- European Academy of Neurology (EAN) (https://www.ean.org/);
- American Academy of Neurology (AAN) (https://www.aan.com/);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (http://guidance.nice.org.uk/CG);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (https://www.sign.ac.uk/);
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) (https://www.nhmrc.gov.au/);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) (www.ahrq.gov);
- Association of British Neurologists (ABN) (https://www.theabn.org/);
- Guidelines International Network (GIN) (http://www.g-i-n.net/);
- World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease (http://www.wfnals.org/)

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS, stwardnienie zanikowe boczne i SLA wraz z guidelines, recommendations, consensus oraz wytyczne.

Odnaleziono cztery dokumenty dotyczące farmakologicznego leczenia stwardnienia zanikowego bocznego, opublikowane po przyjętej dacie odcięcia: 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 są zróżnicowane.

W wytycznych JSN 2026 edarawon jest rekomendowany w leczeniu ALS (GRADE 2B). Autorzy wskazują jednak, że dostępne dowody potwierdzają przede wszystkim możliwość opóźnienia pogorszenia funkcjonalnego pacjentów, natomiast nie wykazano korzyści w zakresie przeżycia. Wytyczne odnoszą się również do doustnej postaci leku, wskazując możliwość jej podawania przez gastrostomię.

W wytycznych PACTALS 2025 zalecono rozważenie stosowania edarawonu, zarówno w postaci dożylnej, jak i doustnej zawiesiny, u wybranych pacjentów z ALS o łagodniejszym przebiegu choroby. Rekomendację oceniono jako słabą, przy umiarkowanej jakości dowodów, podkreślając jednocześnie konieczność indywidualnej oceny korzyści i obciążeń związanych z leczeniem.

W wytycznych GSN 2023 podkreślono, że korzyści kliniczne związane ze stosowaniem dożylnego edarawonu wykazano przede wszystkim w populacji pacjentów odpowiadającej kryteriom włączenia do badania rejestracyjnego, natomiast dostępne dowody są niewystarczające do jednoznacznego potwierdzenia skuteczności terapii w szerszej populacji chorych na ALS oraz w zakresie przeżycia.

Odmienne stanowisko przedstawiono w wytycznych EAN 2024, w których nie rekomendowano stosowania edarawonu poza badaniami klinicznymi ze względu na ograniczoną jakość dostępnych dowodów naukowych. Jednocześnie autorzy wskazali, że zalecenia mogą zostać ponownie ocenione po opublikowaniu wyników badań dotyczących doustnej postaci leku.

Podsumowując, odnalezione wytyczne kliniczne są spójne w zakresie wskazania riluzolu jako podstawowej terapii modyfikującej przebieg ALS. Stanowiska dotyczące stosowania edarawonu pozostają natomiast niejednoznaczne. Spośród czterech zidentyfikowanych dokumentów w trzech rekomenduje się lub dopuszcza możliwość zastosowania edarawonu u wybranych pacjentów z ALS (JSN 2026, PACTALS 2025, GSN 2023), głównie w kontekście potencjalnego spowolnienia pogorszenia funkcjonalnego. W jednym dokumencie (EAN 2024) nie rekomenduje się stosowania edarawonu poza badaniami klinicznymi, wskazując na ograniczoną jakość dostępnych dowodów naukowych. Spośród odnalezionych wytycznych EAN 2024 rekomendują stosowanie tofersenu w pierwszej linii u pacjentów z progresywną ALS spowodowaną mutacją w genie SOD1, natomiast PACTALS 2025 zalecają rozważenie jego stosowania u pacjentów z ALS związaną z mutacją genu SOD1 od momentu rozpoznania choroby.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAN 2024 **(Europejskie)** *Konflikt interesów:* *Autorzy zgłosili konflikt interesów* *Źródło finansowania:* *EAN, ENCALS, ERN EURO-NMD,* *EUpALS, and ALS Liga België*	**Wytyczne dotyczą postępowania w stwardnieniu zanikowym bocznym (ang. amyotrophic lateral sclerosis, ALS)** Terapie modyfikujące przebieg choroby Riluzol • należy oferować dożywotnią terapię riluzolem osobom z diagnozą ALS (++), • w przypadku zdarzeń niepożądanych (ang. adverse events, AE) należy zredukować dawkę i przeprowadzić ponowną ewaluację (+), • w przypadku utrzymywania się AE należy zaprzestać stosowania leku (+), • zalecana dawka to 50 mg dwa razy dziennie. **Edarawon** • nie zaleca się stosowania **edararawonu** poza badaniami klinicznymi – zalecenie tymczasowe podlegające ponownej ewaluacji po przeanalizowaniu wyników trwającego badania III fazy nad doustnym **edarawonem** (--). Terapie komórkowe • nie zaleca się terapii komórkowej poza badaniami klinicznymi do czasu uzyskania pozytywnych wyników z badań III fazy – zalecenie tymczasowe (-). AMX0035 • nie zaleca się terapii poza badaniami klinicznymi do czasu uzyskania wyników z badań III fazy – zalecenie tymczasowe (-). Tofersen • należy stosować tofersen w pierwszej linii u pacjentów z progresywną ALS spowodowaną przez mutacje w genie *SOD1* (dysmutaza ponadtlenkowa 1, ang. superoxide dismutase 1) (++), • należy poinformować pacjenta, iż leczenie wiąże się z poważnymi AE (++). *Siła zaleceń:* *Silne zalecenie pozytywne (++) – w przypadku większości pacjentów korzyści są większe niż szkody. Oznacza to, że wszyscy lub prawie wszyscy pacjenci będą chcieli skorzystać z zalecanej interwencji i odniosą z niej korzyści.* *Słabe zalecenie pozytywne (+) – nie jest jasne, czy korzyści przeważają nad szkodami. Wielu pacjentów nadal odniosłoby korzyści i preferowałoby zalecaną interwencję, ale mogą występować większe różnice pomiędzy pacjentami.* *Słabe zalecenie negatywne (-) – nie jest jasne, czy szkody przeważają nad korzyściami. Wielu pacjentów nie odniosłoby korzyści z interwencji, ale mogą występować większe różnice pomiędzy pacjentami.* *Silne zalecenie negatywne (--) – w przypadku większości pacjentów szkody przewyższają korzyści. Oznacza to, że wszyscy lub praktycznie wszyscy pacjenci nie będą chcieli i nie odniosą korzyści z interwencji.*
GSN 2023 *Konflikt interesów:* *Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów* *Źródło finansowania:* *Deutsche Gesellschaft für Neurology DGN (German Neurological Society)*	**Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku chorób neuronu ruchowego (ang. motor neuron disease), w tym ALS:** Terapie modyfikujące przebieg choroby Riluzol • riluzol w dawce 2x50 mg/dzień opóźnia rozwój choroby, • skutkuje wydłużeniem przeżycia bez tracheostomii po 12 miesiącach stosowania, • dane wskazują na wydłużenie przeżycia o nawet 10 miesięcy, • należy monitorować poziom transaminaz w trakcie terapii. **Edarawon** • nie jest możliwe wydanie ogólnych zaleceń co do stosowania **edarawonu,** • w badaniach klinicznych nie wykazano skuteczności w mieszanej (ang. mixed) populacji pacjentów z ALS, • późniejsze badanie z kryteriami włączenia opartymi na analizach post-hoc wykazało znaczące opóźnienie pogorszenia stanu funkcjonalnego (w skali ALSFRS-R) u wybranych pacjentów, ○ jednocześnie nie ma wystarczających danych dotyczących przeżycia. *Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.*

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
JSN 2026 **(Japońskie)** *Konflikt interesów:* *Autorzy zgłosili konflikt interesów* *Źródło finansowania:* *JSN*	**Wytyczne dotyczą postepowania w przypadku ALS:** Leki stosowane w ALS Riluzol • Ryluzol jest rekomendowany w leczeniu ALS (GRADE 2B). • Istnieją silne dowody wskazujące na wydłużenie czasu przeżycia do momentu zastosowania inwazyjnej wentylacji przez tracheostomię. Dowody dotyczące opóźnienia pogorszenia funkcjonalnego są ograniczone (EC). • Do częstych działań niepożądanych należą zawroty głowy, nudności i lęk. Ciężka niewydolność wątroby stanowi przeciwwskazanie do stosowania (EC). **Edarawon** • **Edarawon** jest rekomendowany w leczeniu ALS (GRADE 2B). • Ograniczone dowody wskazują na możliwość opóźnienia pogorszenia funkcjonalnego, natomiast nie wykazano korzyści w zakresie przeżycia (EC). • Ciężka niewydolność nerek stanowi przeciwwskazanie do stosowania. Czynność nerek należy monitorować z wykorzystaniem stężenia cystatyny C w surowicy, ponieważ stężenie kreatyniny może być zaniżone wskutek zaniku mięśni (EC). • **Dostępna jest postać doustna, która może być również podawana przez gastrostomię (EC).** Mekobalamina w wysokich dawkach • Dostępne dowody wskazują na spowolnienie pogorszenia funkcjonalnego u pacjentów leczonych w ciągu roku od wystąpienia objawów, jednak nie u pacjentów leczonych w ciągu trzech lat od początku choroby (EC). • Dotychczas nie wykazano korzyści w zakresie przeżycia (EC). Tofersen • Dostępne dowody wskazują na zmniejszenie stężenia białka SOD1 w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz stężenia lekkiego łańcucha neurofilamentów w osoczu, będącego zastępczym biomarkerem uszkodzenia neuroaksonalnego w ALS związanym z mutacją SOD1 (EC). • Podawanie leku wymaga powtarzanych nakłuć lędźwiowych, co wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, takich jak ból głowy, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, zapalenie korzeni nerwowych, zapalenie rdzenia kręgowego oraz zwiększone ciśnienie śródczaszkowe (EC). *Jakość dowodów:* *Według metodyki GRADE.* *Siła dowodów:* *A (silna) – uczestnicy panelu są przekonani, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego efektu, który uzasadnia zalecenie.* *B (umiarkowana)) – uczestnicy panelu są umiarkowanie przekonani co do szacowanego efektu, który mógłby uzasadnić zalecenie.* *C (słaba) – uczestnicy panelu mają ograniczoną pewność co do szacowanego efektu, który mógłby uzasadnić zalecenie.* *D (bardzo słaba) – uczestnicy panelu mają bardzo niskie przekonanie co do szacowanego efektu, który mógłby uzasadnić zalecenie.*
PACTALS 2025 **(Azja)** *Konflikt interesów:* *Autorzy zgłosili konflikt interesów* *Źródło finansowania:* *brak*	**Wytyczne PACTALS (Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS) dotyczące diagnostyki i leczenia stwardnienia zanikowego bocznego (ALS):** **może być rozważona w leczeniu ALS (słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów).** Terapie modyfikujące przebieg choroby Riluzol • rekomendowany jako leczenie pierwszej linii u wszystkich pacjentów z ALS od momentu rozpoznania choroby (silna rekomendacja, wysoka jakość dowodów), • leczenie należy kontynuować przez całe życie, • u pacjentów z zaburzeniami połykania należy rozważyć zastosowanie płynnych postaci leku (roztworu lub zawiesiny), a także preparatów podjęzykowych, jeśli są dostępne, **Edarawon** • należy rozważyć stosowanie edarawonu u wybranych pacjentów z ALS o łagodniejszym przebiegu choroby od momentu rozpoznania (słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • terapia wykazuje umiarkowany wpływ na spowolnienie pogorszenia funkcjonalnego oraz przeżycie, • należy rozważyć stosowanie zarówno postaci dożylnej, jak i **doustnej zawiesiny**, jeśli są dostępne,

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• preferowane jest stosowanie edarawonu w skojarzeniu z riluzolem, • pacjenci powinni być informowani o realistycznych oczekiwaniach względem leczenia oraz o wpływie czasochłonnej terapii dożylnej na jakość życia. Metylokobalamina w ultrawysokich dawkach • należy rozważyć stosowanie u wybranych pacjentów z łagodniejszym przebiegiem ALS od momentu rozpoznania przez okres 48 tygodni (słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • terapia wpływa na spowolnienie pogorszenia funkcjonalnego, • leczenie powinno być preferencyjnie stosowane w skojarzeniu z riluzolem, • skuteczność terapii nie została potwierdzona u pacjentów, u których od wystąpienia pierwszych objawów upłynął ponad rok, • autorzy wskazują, że rekomendacje mogą ulec zmianie po opublikowaniu wyników rozszerzonej obserwacji badania III fazy JETALS. Tofersen • należy rozważyć stosowanie u pacjentów z ALS związanym z mutacją genu SOD1 od momentu rozpoznania choroby (słaba rekomendacja, umiarkowana jakość dowodów), • lek podawany jest dokanałowo; w pierwszym miesiącu stosuje się dawki nasycające (dzień 0, 14 i 28), następnie leczenie kontynuuje się raz w miesiącu, • nie zaleca się obecnie stosowania leku u bezobjawowych nosicieli mutacji SOD1 do czasu uzyskania wyników badania ATLAS. Terapie komórkowe • nie zaleca się stosowania terapii komórkowych poza badaniami klinicznymi (brak rekomendacji do rutynowego stosowania; niska do bardzo niskiej jakość dowodów), • terapie komórkowe powinny być stosowane wyłącznie w ramach badań klinicznych lub projektów badawczych, • oczekuje się na wyniki badania III fazy ALSUMMIT oceniającego dokanałowe podawanie mezenchymalnych komórek macierzystych u pacjentów z ALS. *<u>Jakość dowodów:</u>* *Według metodyki GRADE.* *<u>Siła rekomendacji:</u>* *Silna (Strong) – wysoka pewność, że korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko; rekomendacja ma zastosowanie do większości pacjentów.* *Umiarkowana (Moderate) – umiarkowana pewność co do przewagi korzyści nad ryzykiem; zastosowanie może zależeć od indywidualnych okoliczności.* *Słaba (Weak) – ograniczona ilość dowodów lub niewielka różnica pomiędzy korzyściami i ryzykiem; decyzję należy podejmować indywidualnie dla każdego pacjenta.* *Brak rekomendacji (Not recommended) – dostępne dowody nie wskazują na korzyść kliniczną lub potencjalne ryzyko przewyższa możliwe korzyści.*

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane (ang. adverse events), ALS – stwardnienie zanikowe boczne (ang. amyotrophic lateral sclerosis), ALSFRS-R – Zrewidowana Skala Oceny Funkcjonalnej Stwardnienia Zanikowego Bocznego (ang. Revised Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale), AMX0035 – połączenie fenylomaślanu sodu i taurursodiolu, DGN –German Neurological Society), EAN – European Academy of Neurology, EC – opinia ekspertów (ang. expert consensus), ENCALS –European Network to Cure ALS, ERN EURO-NMD – European Reference Network for Neuromuscular Diseases), EUpALS – European Platform for ALS, GRADE – Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GSN – German Society of Neurology, JSN –Japanese Society of Neurology), MND – choroba neuronu ruchowego (ang. motor neuron disease), MSC – mezenchymalne komórki macierzyste (ang. mesenchymal stem cells), PACTALS – Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS, SOD1 – dysmutaza ponadtlenkowa 1 (ang. superoxide dismutase 1).

3. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do sześciu ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

4. Alternatywne technologie medyczne

W Polsce w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego refundowany jest obecnie jeden produkt leczniczy zawierający riluzol – Riluzol PMCS – dostępny w ramach wykazu A1 leków refundowanych dostępnych w aptece na receptę. Riluzol stanowi standard farmakologicznego leczenia ALS i jest jedyną powszechnie dostępną oraz refundowaną terapią modyfikującą przebieg choroby. Jest on rekomendowany w odnalezionych wytycznych klinicznych jako leczenie podstawowe, stosowane od momentu rozpoznania choroby.

Mając na uwadze jego aktualny status refundacyjny oraz miejsce w terapii ALS, riluzol należy uznać za podstawową technologię opcjonalną względem produktu RADICUT Oral Suspension 2,1% (edarawon). Jednocześnie należy zaznaczyć, że część odnalezionych wytycznych, w szczególności wytyczne azjatyckie PACTALS 2025, wskazują na możliwość stosowania edarawonu w skojarzeniu z riluzolem, a nie jako terapii mającej zastępować leczenie riluzolem. Ponadto w badaniu Genge 2023 87% pacjentów stosowało riluzol równocześnie z edarawonem w postaci zawiesiny doustnej, co sugeruje, że leczenie edarawonem jest najczęściej prowadzone jako terapia skojarzona z riluzolem.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego RADICUT Oral Suspension 2.1% w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego (ALS). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.08.2026 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie ograniczono do postaci doustnej edarawonu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: Pacjenci ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS).

Interwencja: RADICUT Oral Suspension 2.1%

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania RADICUT Oral Suspension 2.1% w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA, badania biorównoważności.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 9.1 niniejszego opracowania.

5.2. Opis badań włączonych do analizy

Do niniejszego opracowania włączono 1 badanie farmakokinetyczne oceniające biorównoważność doustnej zawiesiny edarawonu i dożylnej postaci leku (Shimizu 2021) oraz badanie I fazy oceniające parametry farmakokinetyczne i bezpieczeństwo edarawonu w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów z ALS (Shimizu 2023). Włączono także 2 badania pierwotne dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji stosowania edarawonu w postaci zawiesiny doustnej (MT-1186-A01 i MT-1186-A03), przedstawione w publikacjach Genge 2023 i Genge 2025. Oba badania miały charakter jednoramienny i nie obejmowały grupy kontrolnej.

Włączono również jedno badanie wtórne Takahashi 2025, przedstawiające wyniki analizy skuteczności przeprowadzonej z wykorzystaniem danych pochodzących z badań MT-1186-A01, MT-1186-A02, MT-1186-A03 i MT-1186-A04 oraz historycznej zewnętrznej grupy kontrolnej wyodrębnionej z bazy PRO-ACT i dopasowanej metodą propensity score matching (PSM), polegającą na dopasowaniu pacjentów z grupy leczonej do pacjentów z zewnętrznej grupy kontrolnej na podstawie prawdopodobieństwa otrzymania danego leczenia, wyznaczonego z uwzględnieniem charakterystyk wyjściowych.

W ramach przedstawienia dodatkowych dowodów dotyczących skuteczności uwzględniono przegląd systematyczny Nourelgen 2023, dotyczący dożylnej postaci edarawonu. Natomiast, w ramach dodatkowych dowodów dotyczących bezpieczeństwa uwzględniono analizę Ge 2026, przeprowadzoną na podstawie zgłoszeń z bazy FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), której celem była ocena i porównanie profilu zgłaszanych zdarzeń niepożądanych związanych z dożylną i doustną postacią edarawonu w warunkach praktyki klinicznej.

Tabela 3. Skrótowa charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
MT-1186-A01 Genge 2023 NCT04165824. **Źródło finansowania:** Mitsubishi Tanabe Pharma Development America, Inc. oraz Mitsubishi Tanabe Pharma America,	**Badanie:** • międzynarodowe, wieloośrodkowe (50 ośrodków, 6 krajów); III fazy; jednoramienne; otwarte; • bez randomizacji i bez grupy kontrolnej; • bez testowania hipotezy porównawczej; Okres przesiewowy: do 3 tygodni; Okres leczenia i obserwacji: 48	**Kryteria włączenia:** • wiek 18–75 lat; • rozpoznanie pewnego, prawdopodobnego, prawdopodobnego potwierdzonego laboratoryjnie lub możliwego ALS zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami El Escorial/Airlie House; • natężona pojemność życiowa płuc (FVC) wynosząca ≥70% wartości	**Pierwszorzędowe:** Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji doustnego edarawonu w 24. i 48. tygodniu, obejmująca: • wszystkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE); • ciężkie TEAE; • TEAE prowadzące do

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Inc.	tygodni, z uwzględnieniem 2-tygodniowej obserwacji bezpieczeństwa po podaniu ostatniej dawki. **Interwencja:** edarawon w postaci zawiesiny doustnej w dawce 105 mg raz na dobę; **Dawkowanie**: schemat dawkowania odpowiadał schematowi stosowanemu dla dożylnej postaci edarawonu, tj. cykle 28-dniowe, podawanie raz dziennie przez 10 z pierwszych 14 dni cyklu, następnie 14 dni przerwy	należnej; • czas trwania choroby ≤3 lat; • zdolność do samodzielnego funkcjonowania. **Główne kryteria wykluczenia:** • leczenie z powodu nowotworu lub oczekiwanie na wynik biopsji w kierunku możliwej choroby nowotworowej; • obecność lub przebycie klinicznie istotnej choroby innej niż ALS, która mogłaby wpływać na realizację celów badania lub bezpieczeństwo pacjenta; • aktywność aminotransferazy alaninowej lub aminotransferazy asparaginianowej przekraczająca 2x GGN podczas kwalifikacji; • nadwrażliwość na edarawon, substancje pomocnicze produktu lub siarczyny; • dziedziczna nietolerancja fruktozy; • brak możliwości doustnego przyjmowania leków. **Liczba pacjentów:** poddani przesiewowi: N=216; włączeni do badania i leczeni: N=185; ukończyli 24 tygodnie leczenia: n=160; ukończyli 48 tygodni leczenia: n=139.	zgonu; • TEAE prowadzące do przerwania stosowania badanego leku; • TEAE uznane za związane z badanym lekiem. **Pozostałe oceny bezpieczeństwa i tolerancji:** • badanie przedmiotowe; • masa ciała; • parametry 12-odprowadzeniowego EKG; • parametry życiowe; • laboratoryjne parametry bezpieczeństwa; • FVC wyrażona jako odsetek wartości należnej; • ocena drętwienia, zaburzeń równowagi i czucia wibracji; • nasilenie myśli i zachowań samobójczych oceniane za pomocą skali C-SSRS podczas kwalifikacji oraz w 12., 24. i 48. tygodniu; tolerancja leczenia oceniana na podstawie częstości AE i przypadków przerwania stosowania badanego leku z powodu TEAE.
MT-1186-A03 Genge 2025 NCT04577404 **Źródło finansowania:** Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc.	**Badanie:** • międzynarodowe, wieloośrodkowe (50 ośrodków, 6 krajów); III fazy; jednoramienne; otwarte; • bez randomizacji i bez grupy kontrolnej; • bez testowania hipotezy porównawczej; • badanie przedłużone (extension study) **MT-1186-A01** Okres leczenia i obserwacji: do 96 tygodni dodatkowego leczenia po ukończeniu badania MT-1186-A01 (łącznie do 144 tygodni terapii); 2-tygodniowa obserwacja bezpieczeństwa po podaniu ostatniej dawki. **Interwencja:** edarawon w postaci zawiesiny doustnej 105 mg. **Dawkowanie**: schemat dawkowania odpowiadał schematowi stosowanemu dla dożylnej postaci edarawonu, tj. cykle 28-dniowe, podawanie raz dziennie przez 10 z pierwszych 14 dni cyklu, następnie 14 dni przerwy	**Kryteria włączenia:** ukończenie 48-tygodniowego badania MT-1186-A01 oraz spełnienie kryteriów uczestnictwa w badaniu przedłużonym. **Liczba pacjentów:** włączeni do badania: N=124; leczeni: N=124; ukończyli 96 tygodni leczenia: n=49 (39,5%).	**Pierwszorzędowe:** ocena długoterminowego bezpieczeństwa doustnego edarawonu, obejmująca: • zdarzenia niepożądane (AE); • działania niepożądane związane z lekiem; • TEAE; • badanie przedmiotowe; • masę ciała; • parametry EKG; • parametry życiowe; • badania laboratoryjne; • ocenę w skali C-SSRS. **Ocena tolerancji:** odsetek pacjentów przerywających leczenie z powodu TEAE. **Pozostałe:** opis częstości TEAE, ciężkich TEAE (TESAE), TEAE prowadzących do odstawienia leczenia oraz TEAE prowadzących do zgonu.

5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Shimizu 2021 (NCT04493281)

W badaniu Shimizu 2021 oceniano biorównoważność farmakokinetyczną doustnej postaci edarawonu i standardowej postaci dożylnej u zdrowych ochotników. Do badania włączono 42 zdrowe osoby, które otrzymały zarówno edarawon w postaci zawiesiny doustnej w dawce 105 mg, jak i edarawon podawany dożylnie w dawce 60 mg, w układzie krzyżowym (ang. crossover).

Wykazano porównywalną ekspozycję ogólnoustrojową na niezmieniony edarawon po podaniu obu postaci leku. Stosunek średnich geometrycznych (GMR, ang. Geometric Mean Ratio) dla AUC_0–t wyniósł 0,97 (90% CI: 0,91–1,04), natomiast dla AUC_0–∞ 0,98 (90% CI: 0,92–1,04). 90% CI dla obu parametrów mieściły się w standardowym zakresie przyjętym dla biorównoważności (0,80–1,25). W przypadku maksymalnego stężenia leku w osoczu (Cmax) uzyskano GMR wynoszący 1,22 (90% CI: 1,09–1,36), jednak górna granica 90% CI przekroczyła wartość 1,25, co oznacza, że formalne kryterium biorównoważności dla Cmax nie zostało spełnione. Autorzy wskazali, że nieznacznie wyższe Cmax po podaniu doustnym nie powinno mieć istotnego znaczenia klinicznego, przede wszystkim z uwagi na porównywalną całkowitą ekspozycję na edarawon oraz dane dotyczące tolerancji wyższych dawek i stężeń leku obserwowanych w innych badaniach.

Po podaniu doustnym obserwowano wyższe stężenia farmakologicznie nieaktywnych metabolitów (sprzężonych z siarczanem i glukuronidem) niż po podaniu dożylnym, jednak profil eliminacji oraz względny udział metabolitów w wydalanym moczu były podobne dla obu postaci leku. Biodostępność doustnej postaci edarawonu oszacowano na około 57%.

W każdej z grup odnotowano po jednym zdarzeniu niepożądanym (AE). W grupie otrzymującej najpierw edarawon doustnie, a następnie dożylnie odnotowano zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, natomiast w grupie otrzymującej edarawon dożylnie, a następnie doustnie – zaparcie. Oba zdarzenia miały łagodne nasilenie i ustąpiły. Żadne ze zdarzeń nie zostało uznane za związane ze stosowaniem edarawonu. Nie odnotowano działań niepożądanych związanych z lekiem (ADR), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), ciężkich działań niepożądanych ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania udziału w badaniu.

Shimizu 2023

W badaniu Shimizu 2023 oceniono parametry farmakokinetyczne i bezpieczeństwo edarawonu w postaci zawiesiny doustnej u pacjentów z ALS. Pojedynczą dawkę 105 mg edarawonu w 5 mL zawiesiny podano doustnie 9 pacjentom oraz przez zgłębnik PEG 6 pacjentom. Po podaniu doustnym edarawon był dobrze wchłaniany, a uzyskane profile farmakokinetyczne były zbliżone do wcześniej obserwowanych u zdrowych uczestników. W badaniu nie zidentyfikowano istotnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Ze względu na farmakokinetyczny charakter badania jego wyniki nie pozwalają jednak na ocenę skuteczności klinicznej edarawonu w leczeniu ALS.

Genge 2023 (MT-1186-A01)

Do badania włączono 185 pacjentów z ALS leczonych doustnym edarawonem. Populacja obejmowała głównie chorych z wczesnym i mniej zaawansowanym ALS, z zachowaną sprawnością funkcjonalną i oddechową (średni ALSFRS-R: 40,0 pkt; FVC: 93,0% wartości należnej). Pacjenci pochodzili głównie z Ameryki Północnej (50,8%) i Japonii (35,1%), natomiast udział pacjentów z Europy Zachodniej wynosił 14,1%. Większość chorych stosowała jednocześnie riluzol (87,0%), co wskazuje, że doustny edarawon oceniano przede wszystkim jako terapię dodaną do standardowego leczenia ALS.

Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE) zgłoszono u 94,6% pacjentów. Najczęściej obserwowanymi TEAE po 48 tygodniach leczenia były: upadki (22,2%), osłabienie mięśni (21,1%), zaparcia (17,8%), duszność (10,8%), dysfagia (10,3%) oraz ból pleców (10,3%). Ciężkie zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia wystąpiły u 25,9% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi TEAE były pogorszenie ALS, dysfagia, duszność oraz niewydolność oddechowa. Łącznie odnotowano 13 zdarzeń prowadzących do zgonu u 12 pacjentów. Najczęściej były to niewydolność oddechowa (n=4), pogorszenie ALS (n=2) oraz zapalenie płuc (n=2). Żadne ze zdarzeń prowadzących do zgonu nie zostało przez badacza uznane za związane z badanym lekiem. TEAE uznane przez badacza za związane z badanym lekiem wystąpiły u 24,9% pacjentów. Po 48 tygodniach najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami związanymi z badanym lekiem były zmęczenie (n=6), zawroty głowy (n=5), ból głowy (n=4) oraz zaparcia (n=4). Nie odnotowano ciężkich TEAE związanych z badanym lekiem. Przerwanie stosowania badanego leku z powodu TEAE wystąpiło u 16 pacjentów (8,6%).

W trakcie obserwacji odnotowano stopniowe pogarszanie czynności oddechowej. Średnia zmiana FVC względem wartości wyjściowej wyniosła −11,9% po 24 tygodniach (95% CI: −14,5%; −9,2%) oraz −25,1% po 48 tygodniach (95% CI: −28,9%; −21,2%).

Genge 2025 (MT-1186-A03)

Badanie MT-1186-A03 (NCT04577404) było badaniem fazy III stanowiącym przedłużenie badania MT-1186-A01. Do badania włączono 124 pacjentów, którzy otrzymywali doustną zawiesinę edarawonu; wszyscy pacjenci zostali uwzględnieni w populacji analizy bezpieczeństwa. Czterdziestu dziewięciu pacjentów (39,5%) ukończyło 96 tygodni leczenia. Znaczny odsetek uczestników stanowili pacjenci pochodzenia azjatyckiego (42,7%), w tym głównie pacjenci z Japonii (40,3%); udział pacjentów z Europy Zachodniej wynosił 14,5%. Populacja obejmowała przede wszystkim chorych z wczesnym, stosunkowo mało zaawansowanym ALS, o względnie zachowanej sprawności funkcjonalnej (średni wynik ALSFRS-R: 40,8 pkt; średni czas od rozpoznania ALS: 0,6 roku, u niemal 80% pacjentów ≤1 roku). Większość pacjentów stosowała jednocześnie riluzol (84,7%).

W trakcie 96-tygodniowego okresu obserwacji co najmniej jedno częste zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAE; występujące u ≥5% pacjentów) zgłoszono u 91,1% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi TEAE były: upadki (16,9%), osłabienie mięśni (14,5%), duszność (13,7%), zaparcia (12,9%), dysfagia (12,1%) oraz niewydolność oddechowa (11,3%). Autorzy wskazali, że częste TEAE były zasadniczo zgodne z charakterystyką choroby i żadne z nich nie zostało uznane za związane z badanym lekiem.

Przerwanie stosowania badanego leku z powodu TEAE odnotowano u 28 pacjentów (22,6%). Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami prowadzącymi do przerwania leczenia były niewydolność oddechowa, ALS oraz zaburzenia oddechowe. W badaniu odnotowano 19 zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu u 19 pacjentów. Większość tych zdarzeń była związana z progresją ALS i nie została uznana za związaną z badanym lekiem. Odnotowano jedno ciężkie i poważne zdarzenie niepożądane – zapalenie żyły, które zostało przez badacza uznane za związane z badanym lekiem.

Nie obserwowano istotnych zmian w zakresie parametrów laboratoryjnych, parametrów życiowych, parametrów 12-odprowadzeniowego EKG ani wyników badania fizykalnego. Nie obserwowano również istotnych zmian w zakresie myśli lub zachowań samobójczych.

Takahashi 2025

Badanie obejmowało analizę skuteczności długoterminowego stosowania doustnego edarawonu u pacjentów z ALS na podstawie danych pochodzących z badań MT-1186-A01, MT-1186-A02, MT-1186-A03 i MT-1186-A04. Analizę przeprowadzono z wykorzystaniem historycznej, zewnętrznej grupy kontrolnej wyodrębnionej z bazy PRO-ACT (Pooled Resource Open-Access ALS Clinical Trials). Badanie nie miało charakteru randomizowanego, a porównanie przeprowadzono po dopasowaniu pacjentów metodą propensity score matching (PSM). Oceniano wpływ leczenia doustnym edarawonem na przeżycie oraz zmianę sprawności funkcjonalnej ocenianej za pomocą skali ALSFRS-R. W analizie uwzględniono pacjentów z badań MT-1186-A02 i MT-1186-A04 leczonych doustnym edarawonem (n=78), których porównano z dopasowaną grupą historycznych kontroli z bazy PRO-ACT (n=78). W analizie post hoc uwzględniono szerszą populację pacjentów z badań MT-1186-A01, MT-1186-A02, MT-1186-A03 i MT-1186-A04 (n=210), porównaną z odpowiadającą grupą historycznych kontroli z PRO-ACT (n=210). Grupę kontrolną stanowiły osoby z grup placebo wcześniejszych badań klinicznych ALS zgromadzonych w bazie PRO-ACT. Nie była to zatem grupa nieleczona ani grupa placebo utworzona w ramach badań MT-1186. Pacjenci z grup PRO-ACT nie otrzymywali aktywnego leczenia eksperymentalnego w ramach odpowiednich badań, jednak mogli otrzymywać leczenie standardowe lub inne leczenie towarzyszące, w tym riluzol. Stosowanie riluzolu zostało uwzględnione jako jeden z czynników wykorzystanych w procesie dopasowania pacjentów metodą PSM. Z tego względu grupa PRO-ACT nie odzwierciedla czystego naturalnego przebiegu ALS, lecz stanowi historyczną populację kontrolną pochodzącą z różnych badań klinicznych.

W analizie obejmującej 78 pacjentów wykazano istotnie dłuższy czas przeżycia w grupie leczonej doustnym edarawonem w porównaniu z historyczną grupą kontrolną (p=0,005). Skorygowany względem ryzyka wyjściowego współczynnik ryzyka zgonu wskazywał na 84% zmniejszenie ryzyka zgonu w grupie leczonej edarawonem (HR=0,16; 95% CI: 0,04–0,56). Jednocześnie pogorszenie sprawności funkcjonalnej ocenianej za pomocą ALSFRS-R po 48 tygodniach było mniejsze w grupie leczonej edarawonem niż w grupie kontrolnej (LS mean change: −8,4 vs. −14,1 punktu; różnica 5,6 punktu; p<0,001).

W analizie post hoc obejmującej szerszą populację 210 pacjentów również wykazano istotną statystycznie różnicę w zakresie przeżycia na korzyść doustnego edarawonu. Ryzyko zgonu było o 66% niższe w grupie leczonej doustnym edarawonem w porównaniu z grupą historycznych kontroli (HR=0,34; 95% CI: 0,22–0,52; p<0,001). Analiza ograniczonego średniego czasu przeżycia (RMST) wskazała na wydłużenie średniego czasu przeżycia o 7,3 miesiąca w grupie leczonej doustnym edarawonem w porównaniu z grupą PRO-ACT. Ponadto stwierdzono istotnie mniejsze pogorszenie wyniku ALSFRS-R po 48 tygodniach w grupie leczonej edarawonem niż w grupie kontrolnej (−10,5 vs. −12,9 punktu; różnica 2,4 punktu; p=0,008). Wyniki dotyczące ALSFRS-R należy interpretować z uwzględnieniem, że wykazane różnice były istotne statystycznie, natomiast ich znaczenie kliniczne nie zostało jednoznacznie określone w publikacji. W szczególności w przypadku różnicy 2,4 punktu po

48 tygodniach należy zachować ostrożność w interpretacji jej znaczenia klinicznego, ponieważ nie ma powszechnie przyjętej, jednoznacznej wartości MCID dla ALSFRS-R, która mogłaby zostać bezpośrednio zastosowana do interpretacji tego wyniku.

Istotnym ograniczeniem analizy był brak randomizacji oraz zastosowanie historycznej, zewnętrznej grupy kontrolnej pochodzącej z wcześniejszych badań klinicznych. Pomimo zastosowania metody PSM nie można wykluczyć wpływu niekontrolowanych czynników zakłócających, w tym różnic w standardzie opieki i charakterystyce populacji pomiędzy okresami prowadzenia poszczególnych badań. Ponadto heterogeniczność leczenia towarzyszącego w grupie PRO-ACT ogranicza możliwość uznania jej za grupę otrzymującą wyłącznie placebo. W konsekwencji wyniki analizy należy traktować jako dowody wspierające, o niższej wiarygodności niż wyniki randomizowanego badania kontrolowanego placebo.

5.4. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nourelden 2023

W przeglądzie systematycznym Nourelden 2023 oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania edarawonu u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS). Do przeglądu włączono 11 badań (RCT i badań obserwacyjnych) obejmujących łącznie 2 845 pacjentów. Uwzględnione w przeglądzie badania dotyczą stosowania edarawonu w postaci dożylnej. Należy zaznaczyć, że w większości badań pacjenci stosowali również riluzol, zarówno w grupach otrzymujących edarawon, jak i w grupach kontrolnych; odsetek pacjentów stosujących riluzol wynosił 61–100%.

W metaanalizie nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w wskaźniku przeżywalności (ang. survival rate) po 6 miesiącach pomiędzy grupą otrzymującą edarawon a grupą kontrolną (RR=1,04; 95% CI: 0,94–1,14; p=0,45; 7 badań; n=2 480), przy bardzo wysokiej heterogeniczności wyników (I^2=98%). Wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie wskaźnika przeżywalności pomiędzy grupą otrzymującą edarawon a grupą kontrolną po 18, 24 i 30 miesiącach obserwacji, odpowiednio: RR=1,03 (95% CI: 1,02–1,24; p=0,02), RR=1,22 (95% CI: 1,06–1,41; p=0,007) oraz RR=1,17 (95% CI: 1,01–1,34; p=0,03). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie zmiany wyniku w skali ALSAQ-40 (MD=−1,14; 95% CI: −0,30–2,58; p=0,12; I^2=93%), siły szczypania, siły chwytu, wyniku w zmodyfikowanej skali Norrisa ani natężonej pojemności życiowej (FVC). Nie wykazano również istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania zdarzeń niepożądanych (RR=1,04; 95% CI: 0,96–1,13; p=0,32) ani poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,79; 95% CI: 0,52–1,18; p=0,25).

Ge 2026

W publikacji przedstawiono wyniki retrospektywnej analizy, której celem była identyfikacja i porównanie sygnałów dotyczących zdarzeń niepożądanych związanych z dożylnym i doustnym stosowaniem edarawonu. Analizę przeprowadzono na podstawie spontanicznych zgłoszeń z bazy FDA Adverse Event Reporting System (FAERS), obejmujących okres od I kwartału 2017 r. do IV kwartału 2024 r. Ocenę sygnałów bezpieczeństwa przeprowadzono z zastosowaniem wskaźnika ROR, natomiast czas do wystąpienia zdarzeń niepożądanych analizowano z wykorzystaniem rozkładu Weibulla**.**

W analizie uwzględniono 1 534 zgłoszenia dotyczące dożylnego edarawonu oraz 453 zgłoszenia odnoszące się do postaci doustnej.

W przypadku doustnego edarawonu zdarzenia niepożądane dotyczyły przede wszystkim układu oddechowego, układu pokarmowego oraz skóry. Wśród zidentyfikowanych sygnałów znalazły się m.in. niewydolność oddechowa, duszność, zaburzenia oddychania, zachłystowe zapalenie płuc, nieprawidłowa czynność wątroby, odwodnienie, zaburzenia czynności nerek, złuszczanie skóry oraz zaburzenia smaku. Najwyższe wartości ROR odnotowano dla przetoki żołądkowej i gastrostomii. Autorzy zaznaczyli jednak, że sygnały te mogą być związane z naturalnym przebiegiem ALS i koniecznością żywienia oraz podawania leków przez gastrostomię, a nie bezpośrednio z działaniem edarawonu.

W odniesieniu do dożylnej postaci edarawonu obserwowano przede wszystkim zdarzenia związane z podaniem leku, w tym obrzęk, ból i zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika, wynaczynienie w miejscu infuzji, niedrożność urządzenia oraz problemy z jego połączeniem. Zidentyfikowano również zdarzenia dotyczące zaburzeń oddechowych, nieprawidłowej czynności wątroby oraz zdarzeń mózgowo-naczyniowych.

Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia niepożądanego wynosiła 27 dni dla postaci doustnej (IQR: 7–99 dni) oraz 35 dni dla postaci dożylnej (IQR: 7–158 dni). W pierwszym miesiącu od rozpoczęcia leczenia wystąpiło 53,9% zdarzeń dotyczących doustnego edarawonu. Dla obu dróg podania analiza rozkładu Weibulla wskazywała

na największe ryzyko zdarzeń niepożądanych we wczesnym okresie leczenia, z jego stopniowym zmniejszaniem się w czasie.

Profile zgłaszanych zdarzeń niepożądanych 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.

Baza FAERS opiera się na dobrowolnych i spontanicznych zgłoszeniach, w związku z czym dane mogą być obciążone niepełnym raportowaniem, duplikacją, brakami danych oraz błędem selekcji, co stanowi ograniczenie analizy. Analiza dysproporcjonalności umożliwia identyfikację potencjalnych sygnałów bezpieczeństwa, ale nie pozwala na określenie częstości występowania zdarzeń ani potwierdzenie związku przyczynowego między zastosowaniem edarawonu a zgłoszonym zdarzeniem. Ponadto część zdarzeń, w szczególności niewydolność oddechowa, dysfagia, gastrostomia, hospitalizacja i zgon, może wynikać z progresji ALS, a nie ze stosowanego leczenia.

Informacje na podstawie dokumentu informacyjnego dla pacjentów [7]

Podczas leczenia zaleca się okresową ocenę czynności nerek i wątroby oraz wykonywanie badań laboratoryjnych krwi. Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, wątroby, chorobami serca lub współistniejącymi zakażeniami.

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmują zaburzenia czynności wątroby, zaburzenia czynności nerek, biegunkę, złe samopoczucie, gorączkę, wysypkę, świąd, rumień oraz inne reakcje skórne. Do ciężkich działań niepożądanych należą m.in. ostre uszkodzenie nerek, zespół nerczycowy, ciężkie zaburzenia czynności wątroby (w tym piorunujące zapalenie wątroby i żółtaczka), małopłytkowość, granulocytopenia, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) oraz ostre zaburzenia płucne.

5.5. **Podsumowanie**

Dostępne dowody naukowe dotyczące zastosowania produktu RADICUT Oral Suspension 2.1% w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego obejmują badanie biorównoważności przeprowadzone z udziałem zdrowych ochotników (Shimizu 2021), badanie I fazy oceniające parametry farmakokinetyczne i bezpieczeństwo doustnej zawiesiny edarawonu u pacjentów z ALS, w tym po podaniu doustnym oraz przez zgłębnik PEG (Shimizu 2023), dwa jednoramienne badania kliniczne dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji leczenia (MT-1186-A01/Genge 2023 oraz badanie przedłużone MT-1186-A03/Genge 2025), a także analizę skuteczności z wykorzystaniem zewnętrznej historycznej grupy kontrolnej z bazy PRO-ACT dopasowanej metodą propensity score matching (Takahashi 2025). W ramach dodatkowych danych uwzględniono przegląd systematyczny dotyczący edarawonu, obejmujący głównie postać dożylną (Nourelden 2023), analizę zgłoszeń zdarzeń niepożądanych z bazy FAERS porównującą postać doustną i dożylną (Ge 2026) oraz informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie dokumentu informacyjnego dla pacjentów. Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnej postaci edarawonu u pacjentów z ALS.

W badaniu Shimizu 2021 wykazano, że doustna postać edarawonu w dawce 105 mg zapewnia ekspozycję ogólnoustrojową mierzoną parametrami AUC zbliżoną do ekspozycji uzyskiwanej po dożylnym podaniu edarawonu w dawce 60 mg. Dla AUC_0–t i AUC_0–∞ 90% przedziały ufności mieściły się w standardowym zakresie biorównoważności 0,80–1,25. W odniesieniu do parametru Cmax wartość GMR wyniosła 1,22, natomiast górna granica 90% CI przekroczyła wartość 1,25, co oznacza, że formalne kryterium biorównoważności dla Cmax nie zostało spełnione. Autorzy wskazali jednak, że nieznacznie wyższe Cmax po podaniu doustnym nie powinno mieć istotnego znaczenia klinicznego, przede wszystkim z uwagi na porównywalną całkowitą ekspozycję na edarawon oraz dane dotyczące tolerancji wyższych dawek i stężeń leku. Biodostępność doustnej postaci edarawonu oszacowano na około 57%, a po podaniu doustnym obserwowano wyższe stężenia nieaktywnych metabolitów niż po podaniu dożylnym, przy podobnym profilu eliminacji. W badaniu nie stwierdzono istotnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa; odnotowane zdarzenia niepożądane miały łagodne nasilenie, ustąpiły i nie zostały uznane za związane ze stosowaniem edarawonu.

W badaniu Shimizu 2023 pojedynczą dawkę 105 mg edarawonu w 5 mL zawiesiny podano 9 pacjentom doustnie oraz 6 pacjentom przez zgłębnik PEG. Po podaniu doustnym edarawon był dobrze wchłaniany, a profile

[7] Dla produktu RADICUT Oral Suspension nie jest dostępna Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL), ponieważ lek nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej. Informacje dotyczące wskazań, sposobu stosowania, przeciwwskazań, środków ostrożności oraz bezpieczeństwa stosowania pozyskano z japońskiego dokumentu informacyjnego dla pacjentów „Drug Information Sheet (Kusuri-no-Shiori)", opracowanego dla produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu w Japonii.

farmakokinetyczne były zbliżone do wcześniej obserwowanych u zdrowych uczestników. W badaniu nie zidentyfikowano istotnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Ze względu na farmakokinetyczny charakter badania i małą liczebność populacji uzyskane wyniki nie pozwalają jednak na ocenę skuteczności klinicznej edarawonu w leczeniu ALS.

Długotrwałe stosowanie doustnego edarawonu oceniano w badaniach MT-1186-A01 i MT-1186-A03, które miały charakter otwarty, jednoramienny i nie obejmowały grupy kontrolnej ani testowania hipotezy porównawczej. Populacje badań obejmowały głównie pacjentów z wczesnym i mniej zaawansowanym ALS, z względnie zachowaną sprawnością funkcjonalną i oddechową; udział pacjentów z Europy Zachodniej wynosił około 14%, a znaczną część uczestników stanowili pacjenci z Ameryki Północnej i Japonii. Większość pacjentów stosowała jednocześnie riluzol (87,0% w badaniu MT-1186-A01 oraz 84,7% w badaniu MT-1186-A03), co wskazuje, że doustny edarawon oceniano przede wszystkim jako terapię dodaną do standardowego leczenia ALS. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 94,6% pacjentów w badaniu MT-1186-A01 oraz u 91,1% pacjentów w badaniu przedłużonym MT-1186-A03. Najczęściej raportowano zdarzenia typowe dla przebiegu ALS, w tym upadki, osłabienie mięśni, duszność, zaparcia, dysfagię oraz zdarzenia związane z zaburzeniami funkcji oddechowej. Większość ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zgonów uznano za związane z naturalną progresją choroby, a nie ze stosowanym leczeniem. W okresie obserwacji obejmującym łącznie do 144 tygodni terapii nie zidentyfikowano nowych sygnałów bezpieczeństwa, jednak z uwagi na brak grupy kontrolnej badania te nie umożliwiają wiarygodnej porównawczej oceny skuteczności.

W analizie Takahashi 2025 skuteczność doustnego edarawonu oceniano z wykorzystaniem zewnętrznej historycznej grupy kontrolnej z bazy PRO-ACT, dopasowanej metodą PSM. W grupie leczonej doustnym edarawonem obserwowano dłuższe przeżycie oraz mniejsze pogorszenie sprawności funkcjonalnej ocenianej w skali ALSFRS-R w porównaniu z historyczną grupą kontrolną. W analizie obejmującej 78 pacjentów ryzyko zgonu było niższe o 84% (HR=0,16; 95% CI: 0,04–0,56), natomiast w analizie post hoc obejmującej szerszą populację 210 pacjentów – o 66% (HR=0,34; 95% CI: 0,22–0,52). Odnotowano również istotnie mniejsze pogorszenie wyniku ALSFRS-R po 48 tygodniach obserwacji. Wyniki te mogą wskazywać na potencjalną korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem doustnego edarawonu, jednak ze względu na brak randomizacji, wykorzystanie historycznej zewnętrznej grupy kontrolnej, możliwe różnice w standardzie opieki i populacjach oraz ryzyko wpływu niekontrolowanych czynników zakłócających nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie związku przyczynowego między leczeniem a obserwowanymi efektami. Znaczenie kliniczne różnic w skali ALSFRS-R wymaga ostrożnej interpretacji, ponieważ w publikacji nie określono jednoznacznie progu istotnej klinicznie różnicy dla tego wyniku.

Podsumowując, dostępne dane wskazują, że doustna postać edarawonu umożliwia uzyskanie całkowitej ekspozycji ogólnoustrojowej porównywalnej z postacią dożylną oraz charakteryzuje się profilem bezpieczeństwa zasadniczo zgodnym z dotychczas znanym profilem edarawonu i przebiegiem ALS. Dane kliniczne dotyczące skuteczności doustnego edarawonu mają jednak ograniczoną wiarygodność, ponieważ nie pochodzą z randomizowanych badań kontrolowanych, a główne badania kliniczne były ukierunkowane przede wszystkim na ocenę bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. Wnioskowanie o skuteczności opiera się głównie na analizie z historyczną grupą kontrolną, obarczonej ryzykiem błędu selekcji, wpływu niezmierzonych czynników zakłócających oraz ograniczonej porównywalności populacji. Dodatkowe dane z przeglądu Nourelden 2023 dotyczą przede wszystkim dożylnej postaci edarawonu, dlatego mogą mieć jedynie pomocnicze znaczenie dla oceny postaci doustnej; jednocześnie wskazują, że w większości badań edarawon stosowano łącznie z riluzolem. Dane z FAERS oraz dokumentu informacyjnego dla pacjentów wspierają ocenę bezpieczeństwa, ale ze względu na charakter źródeł nie pozwalają na określenie częstości zdarzeń ani potwierdzenie związku przyczynowego. Całość dostępnych dowodów należy zatem interpretować z uwzględnieniem ograniczeń metodologicznych, selekcji populacji badań oraz faktu, że doustny edarawon był najczęściej oceniany jako leczenie dodane do riluzolu.

6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W oszacowaniach wpływu na wydatki przyjęto następujące założenia:

- zalecana dawka edarawonu wynosi 5 ml (105 mg) raz na dobę, na czczo, zgodnie ze schematem dawkowania obejmującym powtarzające się 28-dniowe cykle leczenia;
- pierwszy cykl obejmuje 14 dni codziennego stosowania produktu oraz 14-dniową przerwę, natomiast w kolejnych cyklach produkt stosowany jest przez 10 dni w ramach 14-dniowego okresu, po którym następuje 14-dniowa przerwa;
- w analizie przyjęto 13 pełnych 28-dniowych cykli leczenia w ciągu roku, co odpowiada 134 dniom stosowania produktu w pierwszym roku terapii;
- do kalkulacji kosztów przyjęto oba dostępne opakowania produktu RADICUT® Oral Suspension 2.1%, tj. 35 ml oraz 50 ml, których ceny w japońskim systemie NHI wynoszą odpowiednio 96 316,50 JPY oraz 137 595,00 JPY[8];
- do przeliczenia cen z JPY na PLN przyjęto kurs 1 JPY = 0,023438 PLN z dnia 19.08.2026 r.[9];
- do ceny produktu przeliczonej na PLN doliczono 8% VAT.
- liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie danych dotyczących liczby refundowanych opakowań riluzolu w 2024 r. Dane pozyskano z publicznie dostępnych statystyk refundacyjnych Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dla produktu leczniczego Riluzol PMCS (50 mg, 56 tabletek)[10]. Zgodnie z danymi NFZ w analizowanym okresie zrefundowano 18 472 opakowania produktu. Przy założeniu ciągłego stosowania riluzolu zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego (100 mg/dobę), co odpowiada zużyciu około 13 opakowań rocznie na pacjenta, liczebność populacji leczonej oszacowano na około 1 421 pacjentów.
- przeprowadzono oszacowania dla kosztu rocznego przypadającego na 1 pacjenta oraz dla dwóch wariantów populacyjnych:
    - koszt na 1 pacjenta;
    - wariant obejmujący 87% populacji obecnie leczonej riluzolem, zgodnie z odsetkiem pacjentów stosujących jednocześnie riluzol wraz z edarawonem w postaci zawiesiny doustnej w badaniu MT-1186-A01;
    - oraz wariant obejmujący 100% populacji obecnie leczonej riluzolem.

Wyniki przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 4. Koszt opakowania RADICUT Oral Suspension 2.1%*

Nazwa	Opakowanie	CH [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
RADICUT® Oral Suspension 2.1%	35 ml	2 257,47	2 438,06	2 504,67	ryczałt	3,20***	2 501,47
	50 ml	3 224,95	3 482,95	3 570,46		3,20***	3 567,26
Źródło		Ceny zgodnie z japońskim systemem NHI	Ustawa o refundacji: art. 2 pkt 5a (lek +8%VAT) lub (śsspż +5% VAT)**	Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1, art. 6 ust. 2 pkt 2, art. 6 ust. 6		Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

* Na potrzeby oszacowania przyjęto, że cena odpowiadająca cenie produktu w japońskim systemie NHI stanowi odpowiednik ceny hurtowej netto. Do ceny doliczono ustawową marżę hurtową oraz podatek VAT 8%, uzyskując cenę hurtową brutto. Cenę detaliczną oszacowano zgodnie z art. 7 ustawy refundacyjnej.
**Zgodnie z Ustawą z dnia 11 marca 2004 r. o podatku od towarów i usług (Dz. U. z 2024 r. poz. 361, z późn. zm.) – Załącznik 10. WYKAZ TOWARÓW I USŁUG OPODATKOWANYCH STAWKĄ PODATKU W WYSOKOŚCI 5%.
*** Dla edarawonu (ATC: N07XX14) nie ustalono wartości DDD (Defined Daily Dose) w klasyfikacji ATC/DDD publikowanej przez WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/</?code=N07XX14&showdescription=no

[8] Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. For the Treatment of ALS, Edaravone RADICUT® Oral Suspension 2.1% Now Available in Japan. 17 April 2023 https://www.mcgc.com/english/news_release/01563.html
[9] Narodowy Bank Polski. Tabela nr 160/A/NBP/2026 z dnia 2026-08-19; https://nbp.pl/archiwum-kursow/tabela-nr-160-a-nbp-2026-z-dnia-2026-08-19/
[10] https://statystyki.nfz.gov.pl/PharmacyRefund?search=true&S.Province=&S.DateFrom=2024-01&S.DateTo=2024-12&S.MedicineProduct=Riluzol+PMCS&S.AggregationType=W&S.ActiveSubstance=&S.AtcName=&S.AgeGroup=&S.RefundationType=&S.Gender=&S.PrivilegesAdditional=

Tabela 5. Oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Populacja	Liczba pacjentów	Opakowanie	Całkowity koszt roczny dla płatnika publicznego [PLN]
Dla 1 pacjenta	1	35 ml	50 029,49
		50 ml	49 941,59
87% pacjentów, stosujących obecnie riluzol	1 236	35 ml	61 836 454,23
		50 ml	61 727 809,83
100% pacjentów, stosujących obecnie riluzol	1 421	35 ml	71 091 910,56
		50 ml	70 967 004,66

Oszacowany roczny koszt stosowania produktu RADICUT® Oral Suspension 2,1% u jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego wynosi około 50 tys. PLN, niezależnie od uwzględnionego opakowania (35 ml lub 50 ml). Wynika to z faktu, że różnice w cenie jednostkowej opakowań są kompensowane przez odpowiednio większą lub mniejszą liczbę opakowań niezbędnych do realizacji rocznego schematu leczenia.

Przy założeniu, że leczenie edarawonem otrzymywałoby 87% populacji obecnie leczonej riluzolem (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. Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego jest przyjęcie ceny produktu leczniczego obowiązującej w japońskim systemie NHI, która może nie odzwierciedlać ceny możliwej do uzyskania w przypadku sprowadzenia produktu w ramach importu docelowego do Polski. W analizie nie uwzględniono ewentualnych różnic wynikających z mechanizmów finansowania, marż, sposobu rozliczania świadczeń ani potencjalnych instrumentów dzielenia ryzyka, które mogłyby wpływać na rzeczywisty koszt dla płatnika publicznego.

Niepewność dotyczy również oszacowania liczebności populacji docelowej. Populację przybliżono na podstawie liczby zrefundowanych opakowań riluzolu, przy założeniu ciągłego stosowania leku zgodnie ze schematem dawkowania. Takie podejście nie pozwala na identyfikację liczby unikalnych pacjentów, nie uwzględnia przerw w leczeniu, zmiennej adherencji, zgonów, rozpoczynania lub zakończenia terapii w trakcie roku ani pacjentów, którzy potencjalnie mogliby kwalifikować się do leczenia edarawonem, ale nie stosują riluzolu.

Kolejnym ograniczeniem jest przyjęcie pełnego rocznego schematu dawkowania u każdego pacjenta, bez uwzględnienia rzeczywistego czasu terapii.

7. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 10.07.2026, znak PLD.45340.1500.2026.1.KSz (data wpływu do AOTMiT: 13.07.2026) Minister Zdrowia 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) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: RADICUT Oral Suspension 2.1%, Edaravone, zawiesina doustna 105 mg/5 ml we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne.

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.

W zleceniu MZ nie doprecyzowano, czy wnioskowany import docelowy ma charakter jednorazowy, czy też planowane jest jego cykliczne powtarzanie; jakie produkty lecznicze pacjent przyjmuje obecnie lub przyjmował dotychczas w leczeniu przedmiotowej choroby oraz czy wszystkie dostępne i uzasadnione klinicznie opcje terapeutyczne zostały już wyczerpane; a także z jakich względów rozważane jest zastosowanie postaci doustnej produktu leczniczego zamiast postaci dożylnej, w szczególności czy występują przeciwwskazania, ograniczenia lub trudności związane z podawaniem leku drogą dożylną.

Substancja czynna edarawon (edaravonum) była przedmiotem wcześniejszych ocen AOTMiT w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego (ALS). W 2017 r. oceniono produkt Radicut (roztwór do wstrzykiwań), który uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości oraz negatywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Następnie w 2021 r. i 2025 r. oceniano produkt Edarabid zawierający edarawon; również w tych postępowaniach wydano negatywne stanowiska Rady Przejrzystości i negatywne rekomendacje Prezesa AOTMiT.

Obecna ocena dotyczy innej postaci farmaceutycznej produktu Radicut, tj. zawiesiny doustnej. Produkt RADICUT Oral Suspension 2.1% nie jest dopuszczony do obrotu na terytorium Rzeczpospolitej Polskiej. W Japonii preparat uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu pacjentów z ALS w 2022 r.; doustna postać edarawonu została również zatwierdzona przez FDA jako alternatywa dla wcześniej zatwierdzonej postaci dożylnej.

Wytyczne kliniczne

Odnaleziono cztery dokumenty dotyczące farmakologicznego leczenia ALS opublikowane po przyjętej dacie odcięcia: EAN 2024, GSN 2023, PACTALS 2025 oraz JSN 2026. Wszystkie wskazują riluzol jako podstawową terapię modyfikującą przebieg choroby. Stanowiska dotyczące edarawonu są niejednoznaczne: w JSN 2026 edarawon jest rekomendowany w leczeniu ALS, w PACTALS 2025 zalecono rozważenie jego stosowania u wybranych pacjentów z łagodniejszym przebiegiem choroby, a w GSN 2023 wskazano, że nie jest możliwe sformułowanie ogólnych zaleceń dla całej populacji ALS z uwagi na ograniczenia dowodów. W wytycznych EAN 2024 nie zalecono stosowania edarawonu poza badaniami klinicznymi.

Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem nie otrzymano opinii od ekspertów klinicznych.

Wskazanie dowodów naukowych

Do analizy włączono badanie farmakokinetyczne oceniające biorównoważność doustnej i dożylnej postaci edarawonu (Shimizu 2021), badanie I fazy dotyczące farmakokinetyki i bezpieczeństwa u pacjentów z ALS, w tym po podaniu przez zgłębnik PEG (Shimizu 2023), dwa jednoramienne badania kliniczne dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa i tolerancji leczenia (MT-1186-A01/Genge 2023 oraz MT-1186-A03/Genge 2025), analizę skuteczności z wykorzystaniem zewnętrznej historycznej grupy kontrolnej z bazy PRO-ACT (Takahashi 2025), przegląd systematyczny dotyczący dożylnej postaci edarawonu (Nourelden 2023) oraz retrospektywną analizę zgłoszeń zdarzeń niepożądanych z bazy FAERS (Ge 2026). Nie odnaleziono randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnej postaci edarawonu u pacjentów z ALS.

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, ponieważ górna granica 90% CI przekroczyła wartość 1,25. Autorzy wskazali jednak, że nieznacznie wyższe Cmax po podaniu doustnym nie powinno mieć istotnego znaczenia klinicznego. W badaniu nie stwierdzono istotnych zastrzeżeń dotyczących bezpieczeństwa.

W badaniach MT-1186-A01 i MT-1186-A03 długotrwałe stosowanie doustnego edarawonu oceniano w otwartych, jednoramiennych badaniach klinicznych, ukierunkowanych przede wszystkim na ocenę bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. Populacje badań obejmowały głównie pacjentów z wczesnym i mniej zaawansowanym ALS, z względnie zachowaną sprawnością funkcjonalną i oddechową, a większość chorych stosowała jednocześnie riluzol. Co najmniej jedno zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia odnotowano u 94,6% pacjentów w badaniu MT-1186-A01 oraz u 91,1% pacjentów w badaniu przedłużonym MT-1186-A03. Najczęściej raportowano zdarzenia typowe dla przebiegu ALS, w tym upadki, osłabienie mięśni, duszność, zaparcia, dysfagię oraz zdarzenia związane z zaburzeniami funkcji oddechowej. W okresie obserwacji obejmującym łącznie do 144 tygodni terapii nie zidentyfikowano nowych sygnałów bezpieczeństwa, jednak z uwagi na brak grupy kontrolnej badania te nie umożliwiają wiarygodnej porównawczej oceny skuteczności.

W analizie Takahashi 2025 skuteczność doustnego edarawonu oceniano z wykorzystaniem zewnętrznej historycznej grupy kontrolnej z bazy PRO-ACT, dopasowanej metodą propensity score matching. W grupie leczonej doustnym edarawonem obserwowano dłuższe przeżycie oraz mniejsze pogorszenie sprawności funkcjonalnej ocenianej w skali ALSFRS-R w porównaniu z historyczną grupą kontrolną. W analizie pierwotnej ryzyko zgonu było niższe o 84%, natomiast w analizie post hoc obejmującej szerszą populację pacjentów – o 66%. W obu analizach odnotowano również istotnie mniejsze pogorszenie wyniku ALSFRS-R w 48. tygodniu obserwacji. Wyniki te mogą wskazywać na potencjalną korzyść kliniczną związaną ze stosowaniem doustnego edarawonu, jednak ze względu na brak randomizacji oraz wykorzystanie zewnętrznej historycznej grupy kontrolnej nie pozwalają na jednoznaczne potwierdzenie związku przyczynowego między leczeniem a obserwowanymi efektami.

W ramach przedstawienia dodatkowych dowodów dotyczących skuteczności uwzględniono przegląd systematyczny Nourelgen 2023, dotyczący dożylnej postaci edarawonu. W badaniu tym, nie wykazano istotnej różnicy we wskaźniku przeżywalności po 6 miesiącach w porównaniu z grupą kontrolną, natomiast obserwowano istotnie statystycznie wyższy odsetek przeżywających pacjentów dla dłuższego okresu obserwacji tj. po 18, 24 i 30 miesiącach oraz brak istotnych różnic w częstości zdarzeń niepożądanych.

Analiza zgłoszeń z bazy FAERS wykazała różnice w profilu raportowanych zdarzeń niepożądanych w zależności od drogi podania edarawonu. W przypadku postaci doustnej zgłoszenia dotyczyły głównie układu oddechowego, pokarmowego i skóry, natomiast dla postaci dożylnej częściej raportowano zdarzenia związane z procedurą podania, cewnikami oraz miejscem infuzji. Interpretacja wyników tej analizy jest ograniczona ze względu na charakter danych pochodzących z dobrowolnych zgłoszeń, które nie umożliwiają określenia częstości występowania zdarzeń ani potwierdzenia związku przyczynowego między ekspozycją na edarawon a raportowanymi zdarzeniami. Ponadto część zgłoszonych zdarzeń mogła odzwierciedlać naturalny przebieg ALS.

Kluczowym ograniczeniem dostępnych dowodów klinicznych jest brak randomizowanych badań porównawczych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo doustnej postaci edarawonu u pacjentów z ALS. Badania MT-1186-A01 i MT-1186-A03 miały charakter otwarty i jednoramienny, a ich głównym celem była ocena bezpieczeństwa i tolerancji leczenia. Interpretację wyników ograniczają ponadto ryzyko błędu systematycznego, utrata pacjentów w długim okresie obserwacji, możliwość wystąpienia błędu selekcji oraz trudność w jednoznacznym odróżnieniu zdarzeń związanych ze stosowanym leczeniem od objawów wynikających z naturalnej progresji choroby. Analiza Takahashi 2025, pomimo zastosowania metody PSM, pozostaje podatna na wpływ niezmierzonych czynników zakłócających oraz różnic pomiędzy populacją pacjentów leczonych w badaniach MT-1186 a historyczną populacją z bazy PRO-ACT.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W oszacowaniach przyjęto roczny schemat leczenia zgodny z dawkowaniem produktu, tj. 13 pełnych 28-dniowych cykli leczenia, uwzględnienie obu dostępnych opakowań produktu (35 ml i 50 ml), zastosowanie cen obowiązujących w japońskim systemie NHI przeliczonych na PLN według kursu z dnia 19.08.2026 r. wraz z doliczeniem marż zgodnie z ustawą o refundacji oraz oszacowanie populacji na podstawie liczby zrefundowanych opakowań riluzolu w 2024 r.

Oszacowany roczny koszt stosowania produktu RADICUT® Oral Suspension 2,1% u jednego pacjenta z perspektywy płatnika publicznego wynosi 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. Główne ograniczenia obejmują przyjęcie ceny produktu obowiązującej w japońskim systemie NHI, niepewność dotyczącą rzeczywistej ceny produktu w przypadku

importu docelowego do Polski, przybliżone oszacowanie liczebności populacji na podstawie liczby refundowanych opakowań riluzolu oraz przyjęcie pełnego rocznego schematu dawkowania u każdego pacjenta.

Należy mieć na uwadze, że obecnie wniosek dotyczy jednego pacjenta, a dostępne dane nie pozwalają na wiarygodne oszacowanie liczebności populacji stosującej edarawon w ramach procedury importu docelowego.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Ge 2026	Ge D. i wsp. Adverse events in different administration routes of edaravone: A pharmacovigilance study based on the FDA adverse event reporting system. PLoS One. 2026;21(4):e0346797. doi:10.1371/journal.pone.0346797
Genge 2023	Genge A. i wsp. Oral edaravone demonstrated a favorable safety profile in patients with amyotrophic lateral sclerosis after 48 weeks of treatment. Muscle Nerve. 2023;67(2):124-129. doi:10.1002/mus.27768
Genge 2025	Genge A. i wsp. Safety Extension Study of Edaravone Oral Suspension in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis for up to an Additional 96 Weeks of Treatment. Muscle Nerve. 2025;72(3):450-454. doi:10.1002/mus.28451
Nourelden 2023	Nourelden, Anas Zakarya et al. “Safety and efficacy of edaravone in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review and meta-analysis.” Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology vol. 44,10 (2023): 3429-3442. doi:10.1007/s10072-023-06869-8 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37249667/
Shimizu 2021	Shimizu H. i wsp. Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, and Drug-Drug Interactions of an Oral Suspension of Edaravone in Healthy Adults. Clin Pharmacol Drug Dev. 2021 Oct;10(10):1174-1187. doi: 10.1002/cpdd.925. Epub 2021 Mar 11. PMID: 33704925; PMCID: PMC8518673.
Shimizu 2023	Shimizu H, et al. Pharmacokinetics of Edaravone Oral Suspension in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis. Clin Ther. 2023 Dec;45(12):1251-1258. doi: 10.1016/j.clinthera.2023.09.025. Epub 2023 Nov 11. PMID: 37953075.
Takahashi 2025	Takahashi F. i wsp. Analysis of Long-Term Function and Survival of Edaravone Oral Suspension–Treated Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis Using PRO-ACT Data as Historical Placebo Controls. Muscle Nerve. 2025;72(4):586-596. doi:10.1002/mus.28462
Wytyczne kliniczne	
EAN 2024	Van Damme P, Al-Chalabi A, Andersen PM, Chiò A, Couratier P, De Carvalho M, i wsp. European Academy of Neurology (EAN) guideline on the management of amyotrophic lateral sclerosis in collaboration with European Reference Network for Neuromuscular Diseases (ERN EURO-NMD). Eur J Neurol. 2024;31:e16264. doi:10.1111/ene.16264.
GSN 2023	Petri S, Grehl T, Grosskreutz J, Hecht M, Hermann A, Jesse S, i wsp. Guideline “Motor neuron diseases” of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie). Neurol Res Pract. 2023;5:25. doi:10.1186/s42466-023-00251-x.
JSN 2026	Warita H, Urushitani M, Atsuta N, Izumi Y, Kano O, Shimizu T, i wsp. Addendum to the 2023 clinical practice guidelines for amyotrophic lateral sclerosis in Japan: approval and integration of novel disease-modifying therapies. Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol). 2026;66:67-73. doi:10.5692/clinicalneurol.cn-002198.
PACTALS 2025	Vucic S, Shahrizaila N, Kano O, Menon P, Agustini S, Kulkantrakorn K, i wsp. Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS) guidelines for management of amyotrophic lateral sclerosis. Lancet Reg Health West Pac. 2025;62:101684. doi:10.1016/j.lanwpc.2025.101684.
Pozostałe publikacje	
Radicut Oral Suspension 2.1%	Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation. Radicut Oral Suspension 2.1% Drug Information Sheet (Kusuri-no-Shiori). March 2023; https://www.rad-ar.or.jp/siori/english/search/result?n=46342, (dostęp: 17.08.2026).

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 18.08.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Amyotrophic Lateral Sclerosis [MeSH Terms]	27 058
#2	Amyotrophic Lateral Sclerosis [Title/Abstract]	36 866
#3	Motor Neuron Disease [MeSH Terms]	38 938
#4	Motor Neuron Disease [Title/Abstract]	6 841
#5	Lou Gehrig* [Title/Abstract]	301
#6	ALS [Title/Abstract]	41 300
#7	MND [Title/Abstract]	2 859
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	69 069
#9	edaravone oral suspension [Title/Abstract]	16
#10	oral edaravone [Title/Abstract]	19
#11	Radicava ORS [Title/Abstract]	5
#12	radicut	25
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	60
#14	#8 AND #13	32

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 18.08.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Amyotrophic Lateral Sclerosis] explode all trees	973
#2	(Amyotrophic Lateral Sclerosis):ti,ab,kw	2086
#3	MeSH descriptor: [Motor Neuron Disease] explode all trees	1230
#4	(Motor Neuron Disease):ti,ab,kw	928
#5	(Motor Neuron Diseases):ti,ab,kw	191
#6	(ALS):ti,ab,kw	2915
#7	(MND):ti,ab,kw	237
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4072
#9	(edaravone):ti,ab,kw	473
#10	(oral edaravone):ti,ab,kw	72
#11	(edaravone oral suspension):ti,ab,kw	29
#12	(Radicava ORS):ti,ab,kw	10
#13	((edaravone) AND (oral suspension)):ti,ab,kw	29
#14	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	473
#15	#8 AND #14	168