



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Edarabid (edarawon)

we wskazaniu:

stwardnienie zanikowe boczne

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.7.2025

(Aneks do opracowania nr: OT.4211.2.2021)

Data ukończenia: 4 czerwca 2025 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 tajemnicę 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 zakreślń 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 zakreślń 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.)

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ALS	stwardnienie zanikowe boczne (ang. amyotrophic lateral sclerosis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
FVC	natężona pojemność życiowa (ang. forced vital capacity)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IV	dożylnie (ang. intravenous)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 r., poz. 686 z późn.zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PSM	ang. propensity score matching
RWD	dane z rzeczywistej praktyki (ang. real-world data)
SOD1	dysmutaza ponadtlenkowa 1 (ang. superoxide dismutase 1)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	6
2.3. Dodatkowe informacje o ocenianej interwencji	7
3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	8
4. Wskazanie dowodów naukowych	12
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	12
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	12
4.2.1. Opis badań włączonych do analizy.....	12
4.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu	13
4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	15
4.4. Podsumowanie dowodów naukowych	16
5. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	18
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	18
5.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	18
6. Kluczowe informacje i wnioski	20
7. Źródła	23
8. Załączniki.....	24
8.1. Strategie wyszukiwania publikacji	24
8.2. Diagram selekcji publikacji	27

1. Podstawowe informacje o zleceniu

<i>Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)</i>	18.03.2025 r.
<i>i znak pisma zlecającego</i>	PLD.45340.4.2025.4.KB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):
produkt leczniczy: Edarabid, Edaravone, iniekcje 30 mg/20 ml, we wskazaniu: stwardnienie zanikowe boczne, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2024 r. poz. 686).

Typ zlecenia: 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 2024 r. poz. 930, z późn.zm.)

☒ *zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*

☐ *zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

Analizowana technologia medyczna:

- Edarabid, Edaravone, iniekcje 30 mg/20 ml

Do finansowania we wskazaniu:
stwardnienie zanikowe boczne.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 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.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.2.2021³. Produkt leczniczy Edarabid we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne (ang. amyotrophic lateral sclerosis, ALS) podlegał wcześniejszej ocenie Agencji w ramach importu docelowego w 2021 r., kiedy to uzyskał negatywną ocenę Rady Przejrzystości⁴ oraz Prezesa Agencji⁵. Rada Przejrzystości wskazała na nieprzekonujące dowody odnośnie skuteczności leku oraz brak akceptacji EMA. Prezes Agencji wskazał na taką samą lub niższą skuteczność względem komparatora (riluzol) oraz brak uwzględnienia edarawonu jako zalecanej terapii w stwardnieniu zanikowym bocznym w wytycznych klinicznych. W 2017 r. oceniono inny lek zawierający edarawon – Radicut⁶. Lek uzyskał negatywne opinie RP⁷ oraz Prezesa Agencji⁸.

W ocenianym wskazaniu poprzednio poddano również ocenie leki zawierające inne substancje czynne: w 2024 r. Rozebalamin (mecobalamim)⁹, w 2019 Nuedexta (dekstrometorfan/chinidyna)¹⁰, w 2013 r. Gammalon (kwas gamma-aminomasłowy)¹¹. Żaden z leków nie uzyskał pozytywnej opinii Rady Przejrzystości oraz Prezesa Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

Dodatkowo, obecnie refundowany jest jedynie Riluzol PMCS (riluzol) w ramach katalogu A1 w wyżej wymienionym wskazaniu.

2.2. Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.4.2025.4.KB z dnia 17 marca 2025 r. dołączono informacje, iż dotychczas nie wydano zgody na refundację Edarabidu. Szacunkowa cena netto sprzedaży ww. produktu leczniczego do apteki, zawierająca marżę hurtową, wynosi 75,85 zł za 1 fiolkę 20 ml (dane nt. ceny produktu leczniczego pochodzą z raportu z ZSMOPL z lutego 2025 r.).

W zleceniu MZ nie wskazano innych produktów leczniczych sprowadzanych w tym wskazaniu w ramach importu docelowego.

³ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/002/RPT/OT.4211.2.2021_Edarabid_raport_24.03.2021_BIP.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/002/SRP/U_13_89_29032021_s_37_Edarabid_edaravonum.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)

⁵ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/002/REK/37%202021%20Edarabid.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)

⁶ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5103-110-2017-zlc?highlight=WvJyYWRpY3V0IIQ=> (data dostępu: 20.05.2025 r.)

⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/110/SRP/U_46_519_stanowisko_146_Radicut_import_docelowy.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)

⁸ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/110/REK/RP_80_2017_Radicut.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)

⁹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/240/RPT/OT.4211.43.2024_mekobalamina_BIP.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)

¹⁰ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5611-128-2018-zlc> (data dostępu: 20.05.2025 r.)

¹¹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-2013/zlc-176-2013/176-2013-zlc?highlight=WvJzdHdhcmRuaWVuaWUiLCJzdHdhcmRuaWVuaWVtliwic2xhLXN0d2FyZG5pZW5pZSIsInN0d2FyZG5pZW5pZXJvenNpYV5lIiwieWVuaWVtvd2UiLCJ6YW5pa293ZWdviwiYm9jem5liiwidWVjY3puZSIsImJvY3puZWdviwic3R3YXJkbmlibmlIIIHphbmlrb3dlIIQ=> (data dostępu: 20.05.2025 r.)

2.3. Dodatkowe informacje o ocenianej interwencji

Mechanizm działania leku

Nie jest znana bezpośrednia przyczyna rozwoju ALS, jednak w literaturze opisano kilka hipotez mogących wyjaśnić mechanizm powstawania uszkodzeń związanych z ALS:

1. ekscytotoksyczność glutaminianu – glutaminian uczestniczy w zaniku neuronów ruchowych;
2. zaburzenia transportu aksonalnego i funkcji mitochondriów;
3. zaburzenia aktywacji mikrogleju i astrocytów – w czasie rozwoju choroby dochodzi do modyfikacji komórek, co może zaburzać ich funkcje w fagocytozie;
4. stres oksydacyjny – nieusuwane reaktywne formy tlenu i azotu skutkują uszkodzeniem neuronów.

Przypuszcza się, że riluzol działa poprzez hamowanie procesów przebiegających z udziałem glutaminianu. Mechanizm działania nie jest jasny (ChPL Riluzole Zentiva).

Edarawon wykazuje działanie antyoksydacyjne. Badania wskazują, iż zwiększa poziom kwasu moczowego w osoczu, co sugeruje że skutecznie usuwa nadtlendioazotyn (reaktywna forma azotu) oraz spowalnia stres oksydacyjny co w konsekwencji prowadzi do spowolnienia procesów degeneracyjnych.

Źródła: ChPL Riluzole Zentiva, Montiel-Troya 2023.

Dopuszczenie do obrotu

Produkt Radicava (edarawon), roztwór do wstrzykiwań, został zarejestrowany we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne przez FDA. Podmiot odpowiedzialny złożył wniosek do EMA o dopuszczenie do obrotu w 2019 r., jednak finalnie został on wycofany na prośbę składającego. W momencie wycofania wniosku, EMA skłaniała się ku opinii, że zalety terapii edarawonem nie przewyższały ryzyka¹².

¹² <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/radicava>

3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w ocenianym wskazaniu w dniach 22-23 maja 2025 r. 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/>)

Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4211.36.2021 tj. 4 marca 2021 r. Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki Google oraz sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji, a także włączono publikacje odnalezione podczas wyszukiwania systematycznego w bazie danych PubMed. Wykorzystano hasła Amyotrophic Lateral Sclerosis, ALS, stwardnienie zanikowe boczne i SLA wraz z guidelines, recommendations, consensus oraz wytyczne.

Odnaleziono 3 wytyczne dotyczące leczenia farmakologicznego w ALS opublikowane po dacie odcięcia: europejskie EAN 2024, niemieckie GSN 2023 i japońskie JSN 2023. Dodatkowo, uwzględniono wytyczne kanadyjskie ALS SoC 2020 opublikowane przed datą odcięcia, które nie zostały przedstawione w poprzednim opracowaniu. Wszystkie dokumenty wskazują na dostępność dwóch terapii modyfikujących przebieg choroby: riluzol oraz edarawon, przy czym riluzol jest terapią zalecaną przez 4 wytyczne. W wytycznych JSN 2023 pomimo tej samej siły zaleceń dla edarawonu oraz riluzolu (2B), występują nieścisłości w opisie jakości dowodów. W przypadku riluzolu wskazano na silne dowody wskazujące na wydłużenie przeżycia pacjentów do czasu zastosowania wentylacji inwazyjnej (przez tracheostomię), jednak dostępne dane dotyczące jego korzystnego wpływu na opóźnienie postępu upośledzenia funkcjonalnego są ograniczone. Natomiast w przypadku edarawonu wskazano na brak dowodów na wydłużenie przeżycia oraz ograniczone dowody na spowolnienie progresji choroby (pogorszenie funkcjonowania pacjenta). W przypadku ALS SoC 2020 oraz GSN 2023, autorzy wskazują na skuteczność terapii w sferze spowolnienia pogorszenia funkcjonowania w subpopulacji pacjentów, którzy byli włączeni do badania rejestracyjnego, ale jednocześnie na brak wystarczających dowodów w szerszej grupie pacjentów z ALS. Autorzy EAN 2024 nie zalecają obecnie stosowania edarawonu (dożylnie) na podstawie dostępnych dowodów, ale wskazują na możliwość powtórnej ewaluacji zaleceń w przypadku otrzymania wyników badań klinicznych dotyczących doustnej formy leku. W poprzednim opracowaniu nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do stosowania edarawonu w ALS.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EAN 2024 (Europejskie) <u>Konflikt interesów:</u> <i>Autorzy zgłosili konflikt interesów</i> <u>Źródło finansowania:</u> <i>EAN, ENCALS, ERN EURO-NMD, EUALS, and ALS Liga België</i>	Wytyczne dotyczą postępowania w stwardnieniu zanikowym bocznym (ang. amyotrophic lateral sclerosis, ALS) <u>Terapie modyfikujące przebieg choroby</u> Riluzol • należy oferować dożywną 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.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	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 <i>SOD1</i> (dysmutaza ponadtlenkowa 1, ang. superoxide dismutase 1) (++) - należy poinformować pacjenta, iż leczenie wiąże się z poważnymi AE (++) <u>Sila zaleceń:</u> <i>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.</i> <i>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.</i> <i>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.</i> <i>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.</i>
GSN 2023 <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili brak konfliktu interesów <u>Źródło finansowania:</u> Deutsche Gesellschaft für Neurology DGN (German Neurological Society)	Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku chorób neuronu ruchowego (ang. motor neuron disease), w tym ALS <u>Terapie modyfikujące przebieg choroby</u> 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. <i>Brak siły zaleceń i poziomu dowodów.</i>
JSN 2023 (Japońskie) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> JSN	Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku ALS <u>Leki stosowane w ALS</u> Riluzol - należy stosować u pacjentów z ALS (2B), - występują silne dowody na skuteczność wydłużenia życia do czasu zastosowania wentylacji inwazyjnej przez tracheostomię, - jednakże dowody na korzyści związane z opóźnieniem pogorszenia w funkcjonowaniu są ograniczone, - częste skutki uboczne to: zawroty głowy, nudności i niepokój, - przeciwwskazaniem do stosowania riluzolu jest poważna niewydolność wątroby. Edarawon - należy stosować u pacjentów z ALS (2B),

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- dowody na korzyści związane z opóźnieniem pogorszenia w funkcjonowaniu są ograniczone oraz występuje brak dowodów na wydłużenie przeżycia, - przeciwskazaniem do stosowania edarawonu jest poważna niewydolność nerek, - należy monitorować poziom cystatyny C w osoczu, gdyż poziom kinazy kreatyny może być niewystarczającym wskaźnikiem ze względu na atrofię mięśni. Opioidy - chlorowodorek morfiny jest początkowo podawany w zależności od dolegliwości pacjentów, a następnie stopniowo zastępowany siarczanem morfiny, - w końcowej fazie życia można stosować ciągły wlew dożylny lub podskórny morfiny. Terapie regeneracyjne - obecnie nie ma wystarczających dowodów, aby oferować pacjentom terapie regeneracyjne. <u>Jakość dowodów:</u> <u>Według metodyki GRADE.</u> <u>Siła dowodów:</u> <i>A (silna) – uczestnicy panelu są przekonani, że rzeczywisty efekt jest zbliżony do szacowanego efektu, który uzasadnia zalecenie.</i> <i>B (umiarkowana) – uczestnicy panelu są umiarkowanie przekonani co do szacowanego efektu, który mógłby uzasadnić zalecenie.</i> <i>C (słaba) – uczestnicy panelu mają ograniczoną pewność co do szacowanego efektu, który mógłby uzasadnić zalecenie.</i> <i>D (bardzo słaba) – uczestnicy panelu mają bardzo niskie przekonanie co do szacowanego efektu, który mógłby uzasadnić zalecenie.</i>
ALS SoC 2020 (Kanadyjskie) <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zgłosili konflikt interesów <u>Źródło finansowania:</u> ALS Society of Canada and the Canadian ALS Research Network	Wytyczne dotyczą postępowania w przypadku ALS <u>Terapie modyfikujące przebieg choroby</u> Riluzol - riluzol wykazał skuteczność w poprawie przeżycia pacjentów z ALS (A), - dowody wskazują, iż przedłuży medianę przeżycia o 3 miesiące (A), - należy rozpocząć leczenie niedługo po zdiagnozowaniu ALS (EC), - należy monitorować pacjentów pod kątem AE, - brak dowodów, aby skuteczność terapii riluzolem spadała wraz z progresją choroby, w tym wraz z rozwinieniem się niewydolności oddechowej (EC). Edarawon - w konkretnej grupie pacjentów dożylny edarawon wykazał spowolnienie w przeciągu 6 miesięcy pogorszenia stanu zdrowia według kwestionariusza ALSFRS-R (B), - korzyść odnotowano u pacjentów: z chorobą trwającą poniżej 2 lat, FVC>90%, wyniki podskala w ALSFRS-R >2 i u których obserwowano stałą progresję choroby w czasie 3 miesięcy, - nie wykazano korzyści ze stosowania dożylnego edarawonu na każdym z etapów choroby (EC). <u>Siła rekomendacji:</u> <i>Poziom A – co najmniej 2 spójne badania klasy I</i> <i>Poziom B – co najmniej 1 badanie klasy I lub 2 spójne badania klasy II</i> <i>Poziom C – co najmniej 1 badanie klasy II lub 2 spójne badania klasy III</i> <i>EC – Konsensus kanadyjskich ekspertów klinicznych w dziedzinie stwardnienia zanikowego bocznego w przypadku braku dowodów spełniających kryteria poziomów od A do C.</i> <u>Kryteria badań:</u> Klasa I: - Kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją (RCT) w reprezentatywnej populacji; - Zastosowano maskowanie lub dokonano obiektywnej oceny wyników; - Przedstawione zostały istotne cechy charakterystyk wyjściowych, które są równoważne (zbliżone) między grupami leczenia lub dokonano odpowiedniej korekty statystycznej dla różnic; - Wymagane również: - ukrycie kodu alokacji, - jasno określone pierwszorzędowe punkty końcowe, - jasno określone kryteria wykluczenia i włączenia, - adekwatny określony poziom rezygnacji z udziału w badaniu oraz odpowiednio określony (niski) poziom pacjentów, którzy zmieniają grupę badania (crossover) w celu minimalizacji ryzyka błędów. Klasa II: - Badanie kohortowe spełniające kryteria a-d (patrz klasa I) lub RCT, które nie spełnia 1 lub 2 kryteriów b-d (patrz klasa I);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Przedstawione zostały istotne cechy charakterystyk wyjściowych, które są równoważne (zbliżone) między grupami leczenia lub dokonano odpowiedniej korekty statystycznej dla różnic; • Zastosowano maskowanie lub dokonano obiektywnej oceny wyników. Klasa III: • Badania kontrolowane (w tym: badania z odpowiednio zdefiniowaną grupą historyczną (natural history controls) lub pacjenci, którzy sami dla siebie stanowią kontrolę); • Opis kluczowych czynników zakłócających (różnic pomiędzy grupami), które mogą mieć wpływ na wyniki; • Ocena wyników zamaskowana, obiektywna lub przeprowadzona przez osobę niebędącą członkiem zespołu terapeutycznego.

Skróty: AE – zdarzenia niepożądane, ALS – stwardnienie zanikowe boczne, SOD1 - (ang. superoxide dismutase 1)

4. Wskazanie dowodów naukowych

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianego produktu leczniczego przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez OVID) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23 maja 2025 r. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 11.02.2021 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4211.2.2021. Zastosowane strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia badań do przeglądu

Kategoria	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Pacjenci ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS).	Inne jednostki chorobowe.
Interwencja	Edarawon w postaci roztworu do iniekcji.	Brak spełnienia kryteriów włączenia.
Komparator	Nie ograniczono.	Brak.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Inne punkty końcowe, np. dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki, ocena cech klinicznych populacji.
Typ badań	Badania pierwotne: • Randomizowane badania kliniczne; • Badania z grupą kontrolną; • Badania jednoramienne; • Analizy <i>post hoc</i> badań włączonych do przeglądu; • Badania retrospektywne. Badania wtórne: • Przeglądy systematyczne/metaanalizy;	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji, opisy przypadków.
Inne	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, publikacje pełnotekstowe. Do opracowania włączano badania, w których uczestniczyło przynajmniej 50 pacjentów.	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku aktualizacji przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych, odnaleziono:

- Nourelden 2023 – przegląd systematyczny, którego celem było pogłębienie wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania edarawonu w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego (ALS);
- Berry 2025 – retrospektywne, obserwacyjne, badanie porównujące czas do osiągnięcia punktów progresji choroby u osób ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS), leczonych dożylnym edarawonem w warunkach rzeczywistych, w porównaniu z pacjentami nieleczonymi edarawonem;

- Brooks 2023 – analiza post-hoc dla RCT Study 19 / MCI186-19 (uwzględnionego w poprzednich opracowaniach), w której porównano wpływ dożylnego edarawonu z placebo, na przeżywalność oraz występowanie dodatkowych punktów progresji choroby.
- Genge 2022 – badanie RWD (dane praktyki rzeczywistej, ang. real-world data) dotyczące bezpieczeństwa edarawonu u pacjentów z ALS. Wykorzystano dane z bazy Global Safety Database z okresu 2017-2020 r.
- Shang 2025 – badanie RWD dotyczące bezpieczeństwa edarawonu u pacjentów z ALS. Wykorzystano dane z bazy FAERS z okresu 2017-2024 r.

Odnalezione publikacje Witzel 2022 oraz Brooks 2022 zostały uwzględnione w przeglądzie systematycznym Noureden 2023, zatem odstąpiono od ich przedstawienia w niniejszym opracowaniu.

4.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 3. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Wyniki
Noureden 2023 <u>Źródło finansowania:</u> <i>The Science, Technology & Innovation Funding Authority (STDF), The Egyptian Knowledge Bank (EKB)</i> <u>Konflikt interesów</u> <i>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</i>	Przegląd systematyczny wszystkich publikacji do września 2022 roku w bazach PubMed, Web of Science, Embase, Scopus. Celem przeglądu było pogłębienie wiedzy na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania edarawonu w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego (ALS) oraz dostarczenie istotnych informacji mogących stanowić podstawę dla przyszłych badań w dziedzinie. Do analizy włączono randomizowane badania kontrolowane (RCT) oraz badania obserwacyjne, które porównywały stosowanie edarawonu z grupą kontrolną u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS), uwzględniając aspekty bezpieczeństwa, skuteczności oraz przeżywalności. Włączono 11 badań, obejmujących łącznie 2 845 pacjentów.	Należy zwrócić uwagę, iż w większości badań włączonych do przeglądu pacjenci stosowali także riluzol (zarówno w grupach stosujących edarawon i w grupach kontrolnych, odsetki pacjentów stosujących riluzol wahały się od 61 do 100%). Wybrane wyniki <u>Ocena przeżywalności</u> Po 6 miesiącach Wskaźniki przeżywalności po 6 miesiącach raportowano w 7 badaniach obejmujących 2480 pacjentów z ALS. Nie odnotowano istotnych różnic między pacjentami stosującymi oraz niestosującymi edarawonu (RR=1,04; [95% CI: 0,94–1,14]; p=0,45) przy bardzo wysokiej heterogeniczności (p < 0,001; I² = 98%). Po 30 miesiącach Wskaźniki przeżywalności po 30 miesiącach raportowano w 5 badaniach obejmujących 1485 pacjentów z ALS. Wskaźnik przeżywalności był wyższy w grupie otrzymującej edarawon (RR=1,17 [95% CI: 1,01–1,34]; p=0,03). Wyniki wykazały umiarkowaną heterogeniczność (p=0,11; I²=48%). <u>Pozostałe punkty końcowe</u> Nie wykazano istotnej różnicy w zakresie zmiany wyniku w skali ALSAQ - 40¹³ (MD= -1,14; [95% CI: -0,30; 2,58]; p=0,12). Wyniki charakteryzowały się wysoką heterogenicznością (p < 0,00001; I²=93%). Nie odnotowano także istotnych różnic między grupami stosującymi edarawon oraz grupami kontrolnymi w zakresie zmiany siły szczypania, zmiany siły chwytu, zmiany w zmodyfikowanej skali Norrisa¹⁴ oraz zmiany natężonej pojemności życiowej (FVC). Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych (RR=1,04 [95% CI: 0,96–1,13]; p=0,32) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych (RR=0,79; [95% CI: 0,52–1,18]; p=0,25). Wnioski Autorzy wskazują, iż stosowanie edarawonu może potencjalnie poprawiać wskaźniki przeżywalności u osób ze zdiagnozowanym stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS) w 18., 24. i 30. miesiącu obserwacji w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto, stosowanie edarawonu wydaje się być związane z niższą częstością występowania zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego, jednak inne oceniane parametry, takie jak wyniki w skali ALSFRS-R, nie wykazały istotnych różnic pomiędzy grupami. Konieczne są dalsze badania w celu określenia skuteczności leku w odniesieniu do konkretnych grup pacjentów oraz etapów zaawansowania choroby.

¹³ Kwestionariusz oceny wpływu ALS na codzienne funkcjonowanie i samopoczucie pacjenta (wypełniany przez pacjenta). Zakres dotyczy pięciu obszarów: mobilność, aktywności dnia codziennego i niezależność fizyczna, komunikacja, jedzenie i połykanie, emocje.

¹⁴ skala, która pozwala na ocenę funkcjonowania pacjenta w zakresie codziennego funkcjonowania oraz siły mięśni kończyn.

Badanie	Metodyka	Wyniki
Berry 2025 <u>Źródło finansowania:</u> Mitsubishi Tanabe Pharma America <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali konflikt interesów	Retrospektywne, obserwacyjne badanie porównujące pacjentów metodą PSM (ang. Propensity Score Matching). Celem badania było oszacowanie czasu do osiągnięcia punktów progresji choroby u osób ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS), leczonych dożylnym edarawonem (Radicava) w warunkach rzeczywistych, w porównaniu z pacjentami nieleczonymi tym preparatem. Populacja: Dorośli pacjenci z ALS. Do porównania włączono 790 pacjentów: 395 w grupie edarawonu oraz 395 w grupie kontrolnej. Interwencja: edarawon w postaci dożylnej. Możliwe było jednocześnie stosowanie riluzolu.	Wyniki Dożylny edarawon został zatwierdzony przez FDA do leczenia stwardnienia zanikowego bocznego (ALS) i w badaniach klinicznych wykazano, że spowalnia tempo pogarszania się funkcji fizycznych. Obliczono RTML (ang. <i>Restricted Mean Time Lost</i> – definiowana jako wzrost lub spadek utraconej oczekiwanej długości życia z powodu określonej przyczyny zgonu lub – w przypadku zdarzeń niezakończonych zgonem – jako różnica w czasie wolnym od choroby lub osiągnięcia punktu progresji, z uwzględnieniem śmiertelności jako ryzyka konkurencyjnego, szacowana jako pole pod krzywą funkcji skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia do określonego momentu w czasie) do osiągnięcia sześciu punktów progresji choroby w ciągu 24 miesięcy: 1. rozpoczęcie korzystania z laski/chodzika/wózka inwalidzkiego, 2. rozpoczęcie żywienia dojelitowego, 3. zastosowanie wentylacji nieinwazyjnej, 4. zastosowanie wentylacji inwazyjnej, 5. użycie urządzeń wspomagających mowę, 6. objęcie opieką hospicyjną. Pacjenci leczeni edarawonem IV wykazywali mniejszą utratę czasu do osiągnięcia punktów progresji choroby we wszystkich sześciu kategoriach. Dla zastosowania wentylacji inwazyjnej oraz hospitalizacji przedziały ufności (95%) dla różnicy RTML zawierały wartość „0” co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic. W przypadku punktów końcowych dotyczących zgonu oraz braku progresji choroby (wystąpienia punktów progresji choroby wymienionych powyżej) autorzy opracowania odstąpili od analizy statystycznej wyników. Należy jednak zwrócić uwagę, iż stosowanie edarawonu wiązało się z niższym odsetkiem zgonów (43% pacjentów w grupie edarawonu vs 76% w grupie kontrolnej) a także wyższym odsetkiem absencji punktów progresji choroby (43% pacjentów w grupie edarawonu vs 34% w grupie kontrolnej). Wnioski Wyniki badania sugerują, że leczenie pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym dożylnym edarawonem w warunkach rzeczywistych wiąże się z mniejszą liczbą zgłoszonych punktów progresji choroby oraz zgonów w ciągu pierwszych dwóch lat. Dane rzeczywiste (RWD) mogą być przydatne dla płatników, pracowników ochrony zdrowia, pacjentów z ALS oraz ich opiekunów przy ocenie skuteczności leczenia edarawonem w praktyce klinicznej.
Brooks 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Mitsubishi Tanabe Pharma America, Inc. <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali konflikt interesów	Analiza post-hoc dla RCT Study 19/MCI186-19 (uwzględnione w poprzednich opracowaniach). Porównano wpływ dożylnego edarawonu (grupa „edaravone-first”) z placebo, po którym podawano dożylny edarawon (grupa „placebo-first”), na przeżywalność oraz występowanie dodatkowych punktów progresji choroby. Badanie MCI 186-19: - wieloośrodkowe (31 ośrodków w Japonii), - randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie III fazy Interwencja: EVN 60 mg/dzień w podaniu dożylnym raz dziennie przez 60 min (roztwór w soli fizjologicznej); Komparator: PLC: sól fizjologiczna w podaniu dożylnym raz dziennie przez 60 min. Okres obserwacji: 36 tyg. (12 tyg. obserwacji wstępnej i 24 tyg. interwencji).	Należy mieć na uwadze, iż w obu ramionach ponad 90% pacjentów jednocześnie stosowało riluzol. Wybrane wyniki Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych obejmujących zgony HR=0,48 (95% CI: 0,08–2,73), p=0,41, oraz złożonego punktu końcowego (obejmującego zgony lub tracheostomię lub konieczność stosowania stałego wspomaganie wentylacji) HR=0,44 (95% CI: 0,10–1,81), p=0,25. Istotną różnicę na korzyść edarawonu zaobserwowano natomiast dla złożonego punktu końcowego obejmującego zgony lub tracheostomię lub konieczność stosowania stałego wspomaganie wentylacji lub hospitalizację HR=0,47 (95% CI: 0,25–0,88), p=0,25. Ponowna analiza danych z badania Study 19 z zastosowaniem złożonego punktu końcowego ALS/SURV (przeżycie całkowite oraz funkcjonowanie pacjenta z ALS) wykazała statystycznie istotną korzyść terapeutyczną ze stosowania edarawonu LSMD=0,11 (SE=0,05); (95% CI: 0,02–0,21); p=0,02. Wnioski Autorzy wskazują, że analiza dostarczyła dowodów na to, że interwencja z zastosowaniem dożylnego edarawonu w porównaniu z placebo w ciągu pierwszych 24 tygodni badania była związana z redukcją złożonego punktu końcowego, obejmującego skumulowane wystąpienie zgonu, tracheostomii, wentylacji wspomaganie lub hospitalizacji u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS). Zaleca się przeprowadzenie dalszych badań w celu potwierdzenia tych wyników.

Skróty: ALS – stwardnienie zanikowe boczne; FVC - natężona pojemność życiowa; LSMD – metoda najmniejszych kwadratów (ang. Least Square Mean Difference); RTML – ograniczona średnia utrata czasu (ang. Restricted Mean Time Lost); RWD – dane z rzeczywistej praktyki

4.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W trakcie prac nie odnaleziono ulotki ani Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) dla produktu Edarabid. Podmiotem odpowiedzialnym dla produktu Edarabid jest Intas Pharmaceuticals Ltd. (Indie).

Pozostałe produkty zawierające edarawon to: Radicut (Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation), doustnie Radicava oraz dożylnie Radicava ORS (Mitsubishi Tanabe Pharma America).

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Shang 2025

Odnaleziono badanie RWD Shang 2025, które dotyczyło zbadania zdarzeń niepożądanych (AE) występujących w trakcie stosowania edarawonu dożylnie. W celu pozyskania danych wykorzystano bazę pharmacovigilance FAERS (Food and Drug Administration adverse event reporting system). W publikacji zawarte są dane uzyskane pomiędzy kwietniem 2017 r., a marcem 2024 r. Edarawon został uznany za „głównego podejrzanego” (ang. primary suspect) dla 2 986 raportów AE (84,4% pochodziło z USA), obejmujących 27 klasyfikacji układów i narządów (ang. system organ class, SOC). Pięć głównych AE pod względem istotności to: zakrzepica w miejscu wprowadzenia cewnika (ROR=149,27; 95% CI: 61,38; 363,02), przetoka żołądkowa (ROR=93,20; 95% CI: 34,68; 250,46), obrzęk w miejscu wprowadzenia cewnika (ROR=65,28; 95% CI: 27,02; 157,72), zapadnięcie się żyły (ROR=43,31; 95% CI: 16,19; 115,88) oraz zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika (ROR=28,50; 95% CI: 13,55; 59,92). Zgłoszono, iż 303 AE (10,5%) wystąpiło w przeciągu 16 dni (mediana) od rozpoczęcia leczenia. W ciągu miesiąca stosowania terapii zaobserwowano i zgłoszono AE u 56,11% pacjentów, w ciągu 2 miesięcy u 7,59% oraz 3 miesięcy u 10,23%. Choć większość AE było wcześniej opisanych, to wykryto również dodatkowe: nieprawidłową czynność wątroby, zakrzepicę w miejscu wprowadzenia cewnika, ból, wylew krwi do mózgu, zakażenie, udar niedokrwienny mózgu, słaby dostęp dożylny, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zapadnięcie się żyły i zakrzepicę zatok żylnych mózgowia. Pacjenci przyjmowali z edarawonem równocześnie inne leki, które mogły powodować potencjalnie AE: riluzol (57,11%), fenylbutyrat (13,29%), baklofen (7,6%), aspiryna (7,63%) i gabapentyna (4,74%).

Genge 2022

W publikacji wykorzystano dane z okresu 8.08.2017-7.08.2020 r. uzyskane z bazy Global Safety Database – baza danych dotyczących bezpieczeństwa leku (Radicava) po wprowadzeniu do obrotu (ang. postmarketing safety database). Wykorzystano dane dla 3 152 przypadków (wszyscy pacjenci byli z USA) i 6 235 AE, z czego 1 583 było SAE (śmierć, AE zagrażające życiu, hospitalizacja, niepełnosprawność lub inne medycznie istotne zdarzenie). Najczęściej zgłaszanymi AE były zgon, brak skuteczności leku, nieoczekiwana odpowiedź terapeutyczna, upadek, osłabienie, zmęczenie, osłabienie mięśniowe, zaburzenia chodu i duszność. Najczęściej zgłaszanymi SAE były zgon (494/1153), zapalenie płuc (83/1153), postęp choroby (73/1153), stwardnienie zanikowe boczne (62/1153), upadek (54/1153), duszność (42/1153), niewydolność oddechowa (36/1153), zakażenie związane z urządzeniem medycznym (20/1153), hospitalizacja (17/1153) i zakażenie w miejscu wstrzyknięcia (15/1153). Obserwowano 3 poważne zdarzenia związane z wątrobą, 4 z nerkami, 17 przypadków zatorowości płuc, 14 zakrzepicy i 12 zakrzepicy żył głębokich. Wystąpiło 95 AE związanych z miejscem podania leku, z czego 34 to infekcje w miejscu podania leku. Czas do wystąpienia infekcji wynosił od 3 dni do 1 roku i 2 miesięcy. Pozostałe 61 AE było niezwiązanych z infekcjami i wystąpiło od 1 dnia do 7 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Autorzy zwrócili uwagę, że obserwowano 5 przypadków wstrząsu anafilaktycznego, który to nie występował we wcześniejszych badaniach klinicznych w Japonii, ale obserwowano go w danych RWD. W publikacji zwraca się uwagę, iż lek zawiera wodorosiarczan, który może być odpowiedzialny za wystąpienie wstrząsu. W Japonii, gdzie przeprowadzono badania kliniczne, stosuje się witaminę B12 w celu leczenia ALS, która jest stosowana w zmniejszeniu wrażliwości na wodorosiarczany. Autorzy wskazują, że nie odnaleziono nowych sygnałów bezpieczeństwa prócz wcześniej opisanych.

4.4. Podsumowanie dowodów naukowych

Analiza skuteczności

Noureliden 2023

Wskaźniki przeżywalności po 6 miesiącach raportowano w 7 badaniach obejmujących 2480 pacjentów z ALS. Nie odnotowano istotnych różnic między pacjentami stosującymi oraz niestosującymi edarawonu. Wskaźniki przeżywalności po 30 miesiącach raportowano w 5 badaniach obejmujących 1485 pacjentów z ALS. Wskaźnik przeżywalności był wyższy w grupie otrzymującej edarawon. Nie wykazano także istotnych różnic między grupami stosującymi edarawon oraz grupami kontrolnymi w zakresie zmiany wyniku w skali ALSAQ-40, zmiany siły szczypania, zmiany siły chwytu, zmiany w zmodyfikowanej skali Norrisa oraz zmiany natężonej pojemności życiowej (FVC), a także w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych.

Autorzy wskazują, iż stosowanie edarawonu może potencjalnie poprawiać wskaźniki przeżywalności u osób ze zdiagnozowanym stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS) w 18., 24. i 30. miesiącu obserwacji w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto, stosowanie edarawonu wydaje się być związane z niższą częstością występowania zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego, jednak inne oceniane parametry, takie jak wyniki w skali ALSFRS-R, nie wykazały istotnych różnic pomiędzy grupami. Konieczne są dalsze badania w celu określenia skuteczności leku w odniesieniu do konkretnych grup pacjentów oraz etapów zaawansowania choroby.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych (RR = 1,04 [95% CI: 0,96–1,13]; p=0,32) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych (RR = 0,79; [95% CI: 0,52–1,18]; p=0,25).

Berry 2025

Pacjenci leczeni edarawonem IV wykazywali liczbowo mniejszą utratę czasu do osiągnięcia punktów progresji choroby we wszystkich sześciu kategoriach:

1. rozpoczęcie korzystania z laski/chodzika/wózka inwalidzkiego,
2. rozpoczęcie żywienia dojelitowego,
3. zastosowanie wentylacji nieinwazyjnej,
4. zastosowanie wentylacji inwazyjnej,
5. użycie urządzeń wspomagających mowę,
6. objęcie opieką hospicyjną,

przy czym przedziały ufności dla różnicy RTML zawierały wartość „0” dla zastosowania wentylacji inwazyjnej oraz hospitalizacji.

W przypadku punktów końcowych dotyczących zgonu oraz braku wystąpienia punktów progresji choroby wymienionych powyżej autorzy opracowania odstępili od analizy statystycznej wyników. Należy jednak zwrócić uwagę, iż stosowanie edarawonu wiązało się z niższym odsetkiem zgonów (43% pacjentów w grupie edarawonu vs 76% w grupie kontrolnej) a także wyższym odsetkiem absencji punktów progresji choroby (43% pacjentów w grupie edarawonu vs 34% w grupie kontrolnej).

Wyniki badania sugerują, że leczenie pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym dożylnym edarawonem w warunkach rzeczywistych wiąże się z mniejszą liczbą zgłoszonych punktów progresji choroby oraz zgonów w ciągu pierwszych dwóch lat.

Brooks 2023

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla zgonów oraz złożonego punktu końcowego (obejmującego zgony lub tracheostomię lub konieczność stosowania stałego wspomaganie wentylacji).

Istotną różnicę zaobserwowano natomiast dla złożonego punktu końcowego obejmującego zgony lub tracheostomię lub konieczność stosowania stałego wspomaganie wentylacji lub hospitalizację). Ponowna analiza danych z badania Study 19 z zastosowaniem złożonego punktu końcowego ALS/SURV (przeżycie całkowite oraz funkcjonowanie pacjenta z ALS) wykazała statystycznie istotną korzyść terapeutyczną.

Ocena bezpieczeństwa

Włączono dwie publikacje z badaniami RWD, gdzie stosowano edarawon dożylnie: Shang 2025 oraz Genge 2022. W publikacji Shang 2025 wykorzystano dane z bazy FAERS. Odnaleziono blisko 3 tysiące raportów AE dla których wskazano, iż edarawon jest „głównym podejrzanym”. Autorzy zidentyfikowali dodatkowe nie zawarte w ChPL sygnały dla edarawonu: nieprawidłową czynność wątroby, zakrzepicę w miejscu wprowadzenia cewnika, ból, wylew krwi do mózgu, zakażenie, udar niedokrwienny mózgu, słaby dostęp dożylny, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zapadnięcie się żyły i zakrzepicę zatok żylnych mózgowia. Większość AE

wystąpiła w przeciągu pierwszego miesiąca terapii. Ponad połowa pacjentów przyjmowała riluzol wraz z edarawonem.

Artykuł Genge 2022 zawierał analizę danych z bazy bezpieczeństwa leku po wprowadzeniu do obrotu. Nie odnaleziono nowych sygnałów bezpieczeństwa prócz wcześniej opisanych w literaturze. Najczęściej zgłaszanymi SAE były zgon, zapalenie płuc, postęp choroby, stwardnienie zanikowe boczne, upadek, duszność, niewydolność oddechowa, zakażenie związane z urządzeniem medycznym, hospitalizacja i zakażenie w miejscu wstrzyknięcia. Dodatkowo, zgłoszono przypadki wstrząsu anafilaktycznego; choć nie pojawił się w trakcie badań klinicznych, to był wcześniej obserwowany w badaniach RWD.

Największym ograniczeniem przeprowadzonego przeglądu jest stosowanie przez część pacjentów edarawonu w skojarzeniu z riluzolem, co może wiązać się z niepewnością w interpretacji wyników (np. w publikacjach dotyczących bezpieczeństwa nie jest jasne czy wymienione AE są związane ze stosowaniem edarawonu czy riluzolu).

Podsumowanie wyników z poprzednich opracowań

W raporcie z 2017 r. przedstawione dane wskazywały na wyższość terapii edarawonem nad placebo, natomiast w jego aktualizacji z 2021 r. w części badań wskazano na wolniejszą progresję i lepsze rokowanie u pacjentów leczonych edarawonem lub brak IS różnic pomiędzy grupami w zależności od badania. Dla porównania edarawon vs riluzol wyniki nie są jednoznaczne, gdyż dla edarawonu obserwowano lepsze wyniki w pewnych punktach końcowych (hospitalizacja), brak IS różnic (OS) oraz gorsze wyniki w innych (różnica w ALS-FRS-R). Należy nadmienić, że większość pacjentów stosujących edarawon przyjmowała również riluzol. Podobnie jak w obecnym przeglądzie, w większości poprzednio uwzględnionych raportów większość pacjentów stosowała równocześnie riluzol. Badania pierwotne uwzględnione w raporcie z 2017 r. zostały włączone do meta analizy Nourelden 2023. Nie odnaleziono badań porównujących terapię edarawonem vs riluzolem – włączone publikacje wskazują, że najczęściej terapie te są stosowane łącznie.

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

5.1. **Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce**

Edarabid dotychczas nie był finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu.

5.2. **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

W oszacowaniach wpływu na wydatki wykorzystano dane przekazane przez MZ za 2024 r. (szczegóły w rozdz.: 2.2 niniejszego opracowania) i przyjęto, że:

- dawka edarawonu wyniesie 60 mg dziennie w postaci wlewu dożylnego – na podstawie ChPL Radicava,
- początkowa długość cyklu będzie wynosić 14 dni przyjmowania leku codziennie oraz 14 dni bez przyjmowania leku, natomiast w kolejnych cyklach pacjenci będą przyjmowali lek przez 10 dni w 14- dniowym cyklu, a następnie przez 14 dni nie będzie im podawany lek.
- koszt produktu leczniczego Edarabid iniekcje 30 mg/20 ml nie ulegnie zmianie i wyniesie 75,85 zł za 1 fiolkę (cena netto sprzedaży do apteki wraz z uwzględnioną marżą detaliczną)¹⁵. Koszt za opakowanie z perspektywy płatnika wyniesie natomiast 72,65 zł (po odjęciu opłaty pacjenta: 3,20 zł),
- przeprowadzono 3 warianty oszacowań:
 - o koszt na 1 pacjenta;
 - o mając na uwadze dane z odnalezionych publikacji (od ok. 60 do 100% pacjentów stosujących edarawon stosowało także riluzol), przedstawiono także 2 warianty oszacowań zakładające, iż odpowiednio 50% oraz 100% pacjentów leczonych riluzolem będzie także stosowało edarawon.
- celem ekstrapolacji na horyzont analizy wykorzystano zgeneralizowany model liniowy. Dobór rozkładu zmiennej objaśnianej przeprowadzono na podstawie wizualnej oceny dopasowania oraz kryteriów informacyjnych Akaike oraz Bayesowskiego. Za najlepiej dopasowany uznano rozkład Gaussa. Wykorzystano zgeneralizowany model liniowy o rozkładzie zmiennej objaśnianej Gaussa i tożsamościowej funkcji wiążącej.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Oszacowania wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Populacja	Liczba pacjentów	Liczba mg na 1 pacjenta w 1. roku terapii	Koszt netto dla płatnika w 1. roku terapii [zł]	Koszt netto dla pacjentów w 1. roku terapii [zł]
Dla 1 pacjenta	1	8 067	19 535,07	860,46
50% pacjentów, stosujących obecnie riluzol	1 061		20 726 705,10	912 945,03
100% pacjentów, stosujących obecnie riluzol	2 122		41 453 410,20	1 825 890,06

Oszacowany wpływ na wydatki dla 1 pacjenta z perspektywy NFZ wyniesie ok. 19,54 tys. zł w 1. roku stosowania terapii.

Dodatkowo koszt stosowania edarawonu u połowy pacjentów obecnie stosujących riluzol wynosiłby ok. 20,7 mln zł rocznie, natomiast w przypadku wszystkich pacjentów około 41,5 mln zł. Należy mieć także na uwadze, iż uwzględnione warianty nie przedstawiają prawdopodobnych kosztów jakie mogłyby zostać poniesione i mają charakter jedynie poglądowy.

¹⁵ dane z ZSMOPL z lutego 2025 r.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonych oszacowań dotyczy rzeczywistej liczby pacjentów, którzy mogli by stosować edarawon w ocenianym wskazaniu w ramach importu docelowego.

Zgodnie ze zleceniem, w przedmiotowym wskazaniu dotychczas nie wydano zgody na refundację produktu leczniczego Edarabid. Z informacji przedstawionej w poprzednim raporcie z 2021 r. wynika, że w latach 2019-2020 złożono wniosek dla jednego pacjenta o import ww. produktu oraz nie sprowadzono innych produktów we wskazaniu ALS. Podobnie w raporcie dotyczącym Radicut (edarawon) w latach 2015-2017 nie sprowadzono żadnego produktu w ramach importu docelowego w leczeniu ALS.

6. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2024 poz. 146 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 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.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania OT.4211.2.2021¹⁶. Produkt leczniczy Edarabid we wskazaniu stwardnienie zanikowe boczne (ang. amyotrophic lateral sclerosis) podlegał wcześniejszej ocenie Agencji w ramach importu docelowego w 2021 r., kiedy to uzyskał negatywną ocenę Rady Przejrzystości¹⁷ oraz Prezesa Agencji¹⁸. Rada Przejrzystości wskazała na nieprzekonujące dowody co do skuteczności leku oraz brak akceptacji EMA. Prezes Agencji wskazał na taką samą lub niższą skuteczność względem komparatora (riluzol) oraz brak uwzględnienia edarawonu jako zalecanej terapii w stwardnieniu zanikowym bocznym (ALS) w wytycznych klinicznych. W 2017 r. oceniono inny lek zawierający edarawon – Radicut¹⁹. Lek uzyskał negatywne opinie RP²⁰ oraz Prezesa Agencji²¹.

W ocenianym wskazaniu poprzednio poddano również ocenie leki zawierające inne substancje czynne: w 2024 r. Rozebalamin (mecobalamim)²², w 2019 Nuedexta (dekstrometorfan/chinidyna)²³, w 2013 r. Gammalon (kwas gamma-aminomastowy)²⁴. Żaden z leków nie uzyskał pozytywnej opinii Rady Przejrzystości ani Prezesa Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

Dodatkowo, obecnie refundowany jest jedynie Riluzol PMCS (riluzol) w ramach katalogu A1 w wyżej wymienionym wskazaniu.

Wytyczne kliniczne

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono 4 wytyczne odnoszące się do leczenia ALS edarawonem: europejskie EAN 2024, niemieckie GNS 2023, japońskie JSN 2023 oraz kanadyjskie ALS SoC 2020. We wszystkich dokumentach wskazuje się na dostępność dwóch terapii modyfikujących przebieg choroby: riluzol oraz edarawon. W wytycznych JSN 2023 pomimo tej samej siły zaleceń dla edarawonu oraz riluzolu (2B), występują nieścisłości w opisie jakości dowodów. W przypadku riluzolu wskazano na silne dowody wskazujące na wydłużenie czasu przeżycia pacjentów do czasu zastosowania wentylacji inwazyjnej (przez tracheostomię), jednak dostępne dane dotyczące jego korzystnego wpływu na opóźnienie postępu upośledzenia funkcjonalnego są ograniczone. Natomiast w przypadku edarawonu wskazano na brak dowodów na wydłużenie przeżycia oraz ograniczone dowody na spowolnienie progresji choroby (pogorszenie funkcjonowania pacjenta).

W przypadku ALS SoC 2020 oraz GSN 2023, autorzy wskazują na skuteczność terapii w sferze spowolnienia pogorszenia funkcjonowania w subpopulacji pacjentów, którzy byli włączeni do badania rejestracyjnego, ale jednocześnie na brak wystarczających dowodów w szerszej grupie pacjentów z ALS. Autorzy EAN 2024 nie zalecają obecnie stosowania edarawonu (dożylnie) na podstawie dostępnych dowodów, ale wskazują na możliwość powtórnej ewaluacji zaleceń w przypadku otrzymania wyników badań klinicznych dotyczących doustnej formy leku. W poprzednich opracowaniach nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do stosowania edarawonu w ALS.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania ostatecznie do przeglądu włączono 5 publikacji w tym 1 przegląd systematyczny (Noureldeen 2023), 1 analizę post-hoc dla RCT uwzględnionego w poprzednich opracowaniach

¹⁶ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/002/RPT/OT.4211.2.2021_Edarabid_raport_24.03.2021_BIP.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)

¹⁷ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/002/SRP/U_13_89_29032021_s_37_Edarabid_edaravonum.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)

¹⁸ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/002/REK/37%202021%20Edarabid.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)

¹⁹ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5103-110-2017-zlc?highlight=WyJyYWRpY3V0II0=> (data dostępu: 20.05.2025 r.)

²⁰ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/110/SRP/U_46_519_stanowisko_146_Radicut_import_docelowy.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)

²¹ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/110/REK/RP_80_2017_Radicut.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)

²² https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/240/RPT/OT.4211.43.2024_mekobalamina_BIP.pdf (data dostępu: 20.05.2025 r.)

²³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5611-128-2018-zlc> (data dostępu: 20.05.2025 r.)

²⁴ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-2013/zlc-176-2013/176-2013-zlc?highlight=WyJzdHdhcmRuaWVuaWUiLCJzdHdhcmRuaWVuaWVtliwicz2xhLXN0d2FyZG5pZW5pZSIsInN0d2FyZG5pZW5pZXJvenNpYV5lIiwieWtvd2UiLCJ6YV5pa293ZWdviwIYm9jem5liwidWJvY3puZSIsImJvY3puZWdviwicz3R3YXJkbmlIbmlIIHphbmlrb3dIIIO=> (data dostępu: 20.05.2025 r.)

(Brooks 2023), 1 retrospektywne badanie obserwacyjne (Berry 2025) oraz 2 badania RWD dotyczące analizy bezpieczeństwa (Genge 2022, Shang 2025).

Nourelden 2023

Wskaźniki przeżywalności po 6 miesiącach raportowano w 7 badaniach obejmujących 2480 pacjentów z ALS. Nie odnotowano istotnych różnic między pacjentami stosującymi oraz niestosującymi edarawonu (RR=1,04; [95% CI: 0,94–1,14]; p=0,45) przy bardzo wysokiej heterogeniczności ($p < 0,001$; $I^2 = 98\%$).

Wskaźniki przeżywalności po 30 miesiącach raportowano w 5 badaniach obejmujących 1485 pacjentów z ALS. Wskaźnik przeżywalności był wyższy w grupie otrzymującej edarawon (RR=1,17 [95% CI: 1,01–1,34]; p = 0,03). Wyniki wykazały umiarkowaną heterogeniczność (p=0,11; $I^2=48\%$).

Nie wykazano istotnej różnicy w zakresie zmiany wyniku w skali ALSAQ-40 (MD= -1,14; [95% CI: -0,30; 2,58]; p=0,12]. Wyniki charakteryzowały się wysoką heterogenicznością ($p < 0,00001$; $I^2=93\%$).

Nie odnotowano także istotnych różnic między grupami stosującymi edarawon oraz grupami kontrolnymi w zakresie zmiany siły szczypania, zmiany siły chwytu, zmiany w zmodyfikowanej skali Norrisa oraz zmiany natężonej pojemności życiowej (FVC), a także w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych.

Autorzy wskazują, iż stosowanie edarawonu może potencjalnie poprawiać wskaźniki przeżywalności u osób ze zdiagnozowanym stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS) w 18., 24. i 30. miesiącu obserwacji w porównaniu z grupą kontrolną. Ponadto, stosowanie edarawonu wydaje się być związane z niższą częstością występowania zaburzeń układu mięśniowo-szkieletowego, jednak inne oceniane parametry, takie jak wyniki w skali ALSFRS-R, nie wykazały istotnych różnic pomiędzy grupami. Konieczne są dalsze badania w celu określenia skuteczności leku w odniesieniu do konkretnych grup pacjentów oraz etapów zaawansowania choroby.

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie występowania zdarzeń niepożądanych (RR = 1,04 [95% CI: 0,96–1,13]; p=0,32) oraz poważnych zdarzeń niepożądanych (RR = 0,79; [95% CI: 0,52–1,18]; p=0,25).

Berry 2025

Obliczono RTML²⁵ do osiągnięcia sześciu punktów progresji choroby w ciągu 24 miesięcy:

1. rozpoczęcie korzystania z laski/chodzika/wózka inwalidzkiego,
2. rozpoczęcie żywienia dojelitowego,
3. zastosowanie wentylacji nieinwazyjnej,
4. zastosowanie wentylacji inwazyjnej,
5. użycie urządzeń wspomagających mowę,
6. objęcie opieką hospicyjną.

Pacjenci leczeni edarawonem IV wykazywali mniejszą utratę czasu do osiągnięcia punktów progresji choroby we wszystkich sześciu kategoriach. Dla zastosowania wentylacji inwazyjnej oraz hospitalizacji przedziały ufności (95%) dla różnicy RTML zawierały wartość „0” co wskazuje na brak istotnych statystycznie różnic.

W przypadku punktów końcowych dotyczących zgonu oraz braku wystąpienia punktów progresji choroby wymienionych powyżej autorzy opracowania odstępili od analizy statystycznej wyników. Należy jednak zwrócić uwagę, iż stosowanie edarawonu wiązało się z niższym odsetkiem zgonów (43% pacjentów w grupie edarawonu vs 76% w grupie kontrolnej) a także wyższym odsetkiem absencji punktów progresji choroby (43% pacjentów w grupie edarawonu vs 34% w grupie kontrolnej).

Wyniki badania sugerują, że leczenie pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym dożylnym edarawonem w warunkach rzeczywistych wiąże się z mniejszą liczbą zgłoszonych punktów progresji choroby oraz zgonów w ciągu pierwszych dwóch lat.

Brooks 2023

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic dla punktów końcowych obejmujących zgony HR=0,48 (95% CI: 0,08–2,73), p=0,41, oraz złożonego punktu końcowego (obejmującego zgony lub tracheostomię lub konieczność stosowania stałego wspomaganie wentylacji) HR=0,44 (95% CI: 0,10–1,81), p=0,25.

Istotną różnicę zaobserwowano natomiast dla złożonego punktu końcowego obejmującego zgony lub tracheostomię lub konieczność stosowania stałego wspomaganie wentylacji lub hospitalizację HR=0,47 (95% CI: 0,25–0,88), p=0,25. Ponowna analiza danych z badania Study 19 z zastosowaniem złożonego punktu

²⁵ ang. Restricted Mean Time Lost, definiowana jako wzrost lub spadek utraconej oczekiwanej długości życia z powodu określonej przyczyny zgonu lub – w przypadku zdarzeń niezakończonych zgonem – jako różnica w czasie wolnym od choroby lub osiągnięcia punktu progresji, z uwzględnieniem śmiertelności jako ryzyka konkurencyjnego, szacowana jako pole pod krzywą funkcji skumulowanego prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia do określonego momentu w czasie.

końcowego ALS/SURV (przeżycie całkowite oraz funkcjonowanie pacjenta z ALS) wykazała statystycznie istotną korzyść terapeutyczną LSMD=0,11 (SE=0,05); (95% CI: 0,02–0,21); p=0,02.

Autorzy wskazują, że analiza dostarczyła dowodów na to, że interwencja z zastosowaniem dożylnego edarawonu w porównaniu z placebo w ciągu pierwszych 24 tygodni badania była związana z redukcją złożonego punktu końcowego, obejmującego skumulowane wystąpienie zgonu, tracheotomii, wentylacji wspomaganą lub hospitalizacji u pacjentów ze stwardnieniem zanikowym bocznym (ALS).

Shang 2025

W badaniu RWD dotyczącym bezpieczeństwa wykorzystano dane z bazy FAERS. Zidentyfikowano blisko 3 tysiące raportów ze zdarzeniami niepożądanymi (ang. adverse event, AE), obejmujących 27 klasyfikacji układów i organów. Pięć głównych AE pod względem istotności to: zakrzepica w miejscu wprowadzenia cewnika (ROR=149,27; 95% CI: 61,38; 363,02), przetoka żołądkowa (ROR=93,20; 95% CI: 34,68; 250,46), obrzęk w miejscu wprowadzenia cewnika (ROR=65,28; 95% CI: 27,02; 157,72), zapadnięcie się żyły (ROR=43,31; 95% CI: 16,19; 115,88) oraz zakażenie w miejscu wprowadzenia cewnika (ROR=28,50; 95% CI: 13,55; 59,92). Mediana wystąpienia AE wyniosła 16 dni od rozpoczęcia leczenia, przy czym ponad połowa wystąpiła w pierwszym miesiącu. Wykryto dodatkowe sygnały dla edarawonu w postaci SAE: nieprawidłową czynność wątroby, zakrzepicę w miejscu wprowadzenia cewnika, ból, wylew krwi do mózgu, zakażenie, udar niedokrwienny mózgu, słaby dostęp dożylny, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego, zapadnięcie się żyły i zakrzepicę zatok żylnych mózgowia. Równocześnie z edarawonem, riluzol był stosowany u 57,11% pacjentów.

Genge 2022

W publikacji wykorzystano dane uzyskane z bazy Global Safety Database – baza danych dotyczących bezpieczeństwa leku (Radicava) po wprowadzeniu do obrotu. W analizie uwzględniono wyniki dla ponad 3 tysięcy pacjentów, obejmujące 6 235 AE, z czego 1 583 było poważnymi zdarzeniami niepożądanymi (ang. serious adverse event, SAE). Najczęściej zgłaszanymi AE były zgon, brak skuteczności leku, nieoczekiwana odpowiedź terapeutyczna, upadek, osłabienie, zmęczenie, osłabienie mięśniowe, zaburzenia chodu i duszność. Najczęściej zgłaszanymi SAE były zgon (494/1153), zapalenie płuc (83/1153), postęp choroby (73/1153), stwardnienie zanikowe boczne (62/1153), upadek (54/1153), duszność (42/1153), niewydolność oddechowa (36/1153), zakażenie związane z urządzeniem medycznym (20/1153), hospitalizacja (17/1153) i zakażenie w miejscu wstrzyknięcia (15/1153). Z rzadziej występujących AE, obserwowano poważne zdarzenia związane z wątrobą i nerkami. Około 1/3 AE związanych z miejscem podania leku dotyczyła infekcji. Autorzy zwrócili uwagę, że obserwowano 5 przypadków wstrząsu anafilaktycznego, który to nie występował we wcześniejszych badaniach klinicznych w Japonii, ale obserwowano go w danych RWD. Nie odnaleziono nowych sygnałów związanych z bezpieczeństwem prócz wcześniej opisanych.

Największym ograniczeniem przeprowadzonego przeglądu jest stosowanie przez część pacjentów edarawonu w skojarzeniu z riluzolem, co może wiązać się z niepewnością w interpretacji wyników (np. w publikacjach dotyczących bezpieczeństwa nie jest jasne czy wymienione AE's są związane ze stosowaniem edarawonu czy riluzolu).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Edarabid dotychczas nie był finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu.

Przeprowadzono 3 warianty oszacowań: koszt na 1 pacjenta oraz mając na uwadze możliwość stosowania edarawonu w skojarzeniu z riluzolem przedstawiono także 2 warianty oszacowań zakładające, iż odpowiednio 50% oraz 100% pacjentów leczonych riluzolem będzie także stosowało edarawon.

Oszacowany wpływ na wydatki dla 1 pacjenta z perspektywy NFZ wyniesie ok. 19,54 tys. zł w 1. roku stosowania terapii. Dodatkowo koszt stosowania edarawonu u połowy pacjentów obecnie stosujących riluzol wynosiłby ok. 20,7 mln zł rocznie, natomiast w przypadku wszystkich pacjentów około 41,5 mln zł. Należy mieć także na uwadze, iż uwzględnione warianty nie przedstawiają prawdopodobnych kosztów jakie mogłyby zostać poniesione i mają charakter jedynie pogładowy.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonych oszacowań dotyczy rzeczywistej liczby pacjentów, którzy mogli by stosować edarawon w ocenianym wskazaniu w ramach importu docelowego.

Zgodnie ze zleceniem, w przedmiotowym wskazaniu dotychczas nie wydano zgody na refundację produktu.

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Berry 2025** Berry, James D et al. "Longer disease progression milestone-free time in people with amyotrophic lateral sclerosis treated versus not treated with intravenous edaravone: results from an administrative claims analysis." *Journal of comparative effectiveness research* vol. 14,2 (2025): e240007. doi:10.57264/cer-2024-0007 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39836043/> (data dostępu: 02.06.2025 r.)
- Brooks 2023** Brooks, Benjamin Rix et al. "The effects of intervention with intravenous edaravone in Study 19 on hospitalization, tracheostomy, ventilation, and death in patients with amyotrophic lateral sclerosis." *Muscle & nerve* vol. 68,4 (2023): 397-403. doi:10.1002/mus.27946 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37525592/> (data dostępu: 02.06.2025 r.)
- Genge 2022** Genge, Angela et al. "Analysis of the US Safety Data for Edaravone (Radicava®) From the Third Year After Launch." *Drugs in R&D* vol. 22,3 (2022): 205-211. doi:10.1007/s40268-022-00391-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35723868/> (data dostępu: 02.06.2025 r.)
- Montiel-Troya 2024** Montiel-Troya, María et al. "Advancements in Pharmacological Interventions and Novel Therapeutic Approaches for Amyotrophic Lateral Sclerosis." *Biomedicines* vol. 12,10 2200. 27 Sep. 2024. doi:10.3390/biomedicines12102200 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39457513/> (data dostępu: 02.06.2025 r.)
- 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/> (data dostępu: 02.06.2025 r.)
- Shang 2025** Shang, Qi et al. "Adverse events reporting of edaravone: a real-world analysis from FAERS database." *Scientific reports* vol. 15,1 8148. 9 Mar. 2025. doi:10.1038/s41598-025-92605-5 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40059194/> (data dostępu: 02.06.2025 r.)

Pozostałe publikacje

- ALS SoC 2020** Shoesmith, Christen et al. "Canadian best practice recommendations for the management of amyotrophic lateral sclerosis." *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* vol. 192,46 (2020): E1453-E1468. doi:10.1503/cmaj.191721 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7683000/pdf/192e1453.pdf> (data dostępu: 03.06.2025 r.)
- ChPL Radicava** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209176lbl.pdf (data dostępu: 02.06.2025 r.)
- ChPL Riluzole Zentiva** https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120507121409/anx_121409_pl.pdf (data dostępu: 02.06.2025 r.)
- EAN 2024** Van Damme, Philip et al. "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)." *European journal of neurology* vol. 31,6 (2024): e16264. doi:10.1111/ene.16264 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38470068/> (data dostępu: 03.06.2025 r.)
- JSN 2023** Urushitani, Makoto et al. "The clinical practice guideline for the management of amyotrophic lateral sclerosis in Japan-update 2023." *Rinsho shinkeigaku = Clinical neurology* vol. 64,4 (2024): 252-271. doi:10.5692/clinicalneurol.cn-001946 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38522911/> (data dostępu: 03.06.2025 r.)
- GSN 2023** Petri, Susanne et al. "Guideline "Motor neuron diseases" of the German Society of Neurology (Deutsche Gesellschaft für Neurologie)." *Neurological research and practice* vol. 5,1 25. 15 Jun. 2023. doi:10.1186/s42466-023-00251-x <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37316950/> (data dostępu: 03.06.2025 r.)

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 23.05.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Mesh]	25615
2	Amyotrophic Lateral Sclerosis[Title/Abstract]	33791
3	"Motor Neuron Disease"[Mesh]	36,68
4	Motor Neuron[Title/Abstract]	20016
5	Lou Gehrig*[Title/Abstract]	284
6	Charco*[Title/Abstract]	22449
7	Guam[Title/Abstract]	1449
8	diseas*[Title/Abstract]	5443127
9	#4 or #5 or #6 or #7	43868
10	#8 AND #9	20277
11	"Paralysis"[Mesh]	90191
12	Paralys*[Title/Abstract]	60958
13	MND[Title/Abstract]	2643
14	ALS[Title/Abstract]	32919
15	#1 or #2 or #3 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	19187
16	"Edaravone"[Mesh]	1213
17	Edaravone[Title/Abstract]	1599
18	Edarabid[Title/Abstract] - Schema: all	0
19	Radicava[Title/Abstract]	27
20	Radicut[Title/Abstract]	25
21	MCI-186[Title/Abstract]	120
22	Xavron[Title/Abstract] - Schema: all	0
23	phenylmethylpyrazolone[Title/Abstract]	1
24	norphenazone[Title/Abstract]	8
25	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24	1853
26	#15 AND #25	314
27	#15 AND #25 from 2021 - 2025	170

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 23.05.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp amyotrophic lateral sclerosis/	54 391
2	amyotrophic lateral sclerosis.ab,kw,ti.	45 261
3	exp motor neuron disease/	67 975
4	motor neuron.ab,kw,ti.	27 091
5	Lou Gehrig*.ab,kw,ti.	362
6	Charco*.ab,kw,ti.	29 843
7	Gua*.ab,kw,ti.	296 991

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
8	diseas*.ab,kw,ti.	7 264 581
9	4 or 5 or 6 or 7	353 380
10	8 and 9	72 032
11	paralys*.ab,kw,ti.	65 188
12	exp paralysis/	401 066
13	(MND or ALS).ab,kw,ti.	58 131
14	1 or 2 or 3 or 10 or 11 or 12 or 13	516 165
15	exp edaravone/	3 965
16	Edarabid.ab,kw,ti.	-
17	Radicava.ab,kw,ti.	69
18	Radicut.ab,kw,ti.	48
19	edaravone.ab,kw,ti.	2 324
20	MCI-186.ab,kw,ti.	198
21	MCI 186.ab,kw,ti.	198
22	MCI186.ab,kw,ti.	29
23	Xavron.ab,kw,ti.	-
24	phenylmethylpyrazolone.ab,kw,ti.	5
25	norphenazone.ab,kw,ti.	7
26	norantipyrene.ab,kw,ti.	133
27	15 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 24 or 25 or 26	4 293
28	14 and 27	1 074
29	limit 28 to ("remove medline records" and (english or polish) and yr="2021 -Current")	210

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 23.05.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"Amyotrophic Lateral Sclerosis"[Mesh]	25 606
2	Amyotrophic Lateral Sclerosis[Title/Abstract]	33 768
3	"Motor Neuron Disease"[Mesh]	36 953
4	motor neuron[Title/Abstract]	20 008
5	Lou Gehrig*[Title/Abstract]	284
6	Charco*[Title/Abstract]	22 439
7	guam[Title/Abstract]	1 449
8	diseas*[Title/Abstract]	5 439 874
9	#4 or #5 or #6 or #7	43 850
10	#8 and #9	20 268
11	paralys*[Title/Abstract]	60 929
12	"Paralysis"[Mesh]	90 180
13	MND[Title/Abstract]	2 642
14	ALS[Title/Abstract]	32 890
15	#1 or #2 or #3 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	191 793
16	edaravone[Title/Abstract]	1 597
17	"Edaravone"[Mesh]	1 209

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
18	Edarabid[Title/Abstract] - Schema: all	-
19	Radicava[Title/Abstract]	27
20	Radicut[Title/Abstract]	25
21	MCI-186[Title/Abstract]	120
22	Xavron[Title/Abstract] - Schema: all	-
23	phenylmethylpyrazolone[Title/Abstract]	1
24	norphenazone[Title/Abstract]	8
25	norantipyrine[Title/Abstract]	141
26	#16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23 or #24 or #25	1 960
27	#15 and #26	313
28	#15 and #26	170

8.2. Diagram selekcji publikacji

