



**Rekomendacja nr 163/2025
z dnia 30 października 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego
Inovelon (rufinamide) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół
Lennox-Gastaut.**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego:

- Inovelon (rufinamide), tabletki, 100 mg;
- Inovelon (rufinamide), tabletki, 200 mg;
- Inovelon (rufinamide), tabletki, 400 mg;
- Inovelon (rufinamide), roztwór doustny, 40 mg/ml

we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastaut.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy produktu leczniczego Inovelon zawierającego substancję czynną *rufinamidum*. Wskazana substancja była już przedmiotem ocen w tożsamych wskazaniach i uzyskała pozytywne rekomendacje Prezesa Agencji.

Przeprowadzono aktualizację analizy klinicznej w celu odnalezienia dowodów naukowych oraz wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie wyszukiwania ujętej w raporcie z 2022 r.

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano nowe wytyczne praktyki klinicznej dla zespołu Lennox-Gastaut, w których wskazuje się rufinamid jako lek trzeciego rzutu, stosowany po niepowodzeniu terapii walproinianem sodu i lamotryginą. Wytyczne te są spójne z uprzednio odnalezionymi wytycznymi opisanymi we wcześniejszych rekomendacjach Prezesa Agencji.

W ramach aktualizacji wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono dwa przeglądy systematyczne Zhu 2025 i Zhang 2022, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rufinamidu w leczeniu zespołu Lennox-Gastaut. W badaniu Zhu 2025 rufinamid wykazał wysoką skuteczność w redukcji napadów atonicznych i niskie ryzyko działań niepożądanych, zajmując wysokie pozycje w rankingach SUCRA. Z kolei przegląd Zhang 2022 potwierdził jego skuteczność w redukcji $\geq 50\%$ napadów, choć nie wykazano przewagi nad placebo w redukcji napadów z upadkiem. Rufinamid cechował się umiarkowanym profilem bezpieczeństwa, bez istotnych różnic względem placebo w zakresie poważnych działań niepożądanych.

Uwzględniono także dane przekazane przez Ministra Zdrowia, z których wynika, że wartość refundacji wnioskowanej technologii w ramach importu docelowego w 2024 r. wynosiła 431 860,09 zł dla 43 pacjentów we wskazaniu padaczka lekooporna oraz 498 391,69 zł dla 37 pacjentów z zespołem Lennox-Gastaut.

Na podstawie zaktualizowanych danych wnioski pozostają zgodne z wcześniejszą oceną. Uwzględniając potrzebę zapewnienia szerokiego dostępu do terapii padaczki oraz konieczność indywidualizacji

leczenia, Prezes Agencji uznaje dalsze finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Inovelon (rufinamid) za zasadne we wskazaniach: padaczka lekooporna oraz zespół Lennoxa-Gastauta.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Inovelon (*rufinamidum*), we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennoxa-Gastauta, 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 2025 r. poz. 907, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Padaczka lekooporna jest rozpoznawana, gdy dwie kolejne próby interwencji lekowych w monoterapii lub terapii dodanej nie doprowadzą do osiągnięcia utrwalonej i pełnej kontroli napadów. Występuje u ok 20-30% chorych na padaczkę. Umieralność jest 2-4 razy większa niż w populacji ogólnej.

Zespół Lennoxa-Gastauta (LGS, choroba rzadka) charakteryzuje się różnymi napadami (np. upadki napadowe, nocne napady toniczne), zmianami w EEG oraz opóźnieniem psychoruchowym. Szacuje się, że LGS stanowi 1-4% wszystkich przypadków dziecięcej padaczki.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. wśród substancji czynnych, dla których we wskazaniu refundacyjnym zapisano:

- padaczka oporna na leczenie należą gabapentyna, lamotrygina, lewetyracetam, okskarbazepina, tiagabina, topiramát oraz wigabatryna;
- zespół *Lennoxa-Gastauta*: brywaracetam (wskazanie pozarejestacyjne) oraz w ramach programu lekowego B.154.FM kannabidiol i fenfluramina.

W związku z powyższym w analizie klinicznej nie ograniczano się do konkretnych substancji czynnych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Rufinamid moduluje aktywność kanałów sodowych, wydłużając okres ich inaktywacji.

Zarejestrowane wskazanie obejmuje leczenie wspomagające napadów padaczkowych w przebiegu zespołu Lennoxa-Gastauta u pacjentów od 1. roku życia. Wnioskowane wskazanie ma szerszy zakres, ponieważ uwzględnia również padaczkę lekooporną.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

W ramach analizy klinicznej została przeprowadzona aktualizacja w zakresie istnienia nowych dowodów naukowych ujętych w rekomendacji nr 76/2022. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy włączono dwa przeglądy systematyczne z meta-analizą tj. Zhu 2025 oraz Zhang 2022, w których oceniono skuteczność i bezpieczeństwo m.in. rufinamidu w leczeniu zespołu Lennoxa-Gastauta.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Zhu 2025

W metaanalizie sieciowej Zhu 2025, obejmującej 12 randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) z udziałem 1445 pacjentów, skuteczność rufinamidu została oceniona w trzech badaniach, w których uczestniczyło 123 pacjentów. W porównaniu ze standardową terapią, dawka 45 mg/kg/dobę rufinamidu wykazała istotną skuteczność w redukcji napadów atonicznych („drop seizures”) (OR = 4,6 [95% CI: 2,3; 9,6]). W rankingu SUCRA rufinamid osiągnął trzeci najwyższy wynik (72,1%) pod względem prawdopodobieństwa uzyskania najlepszych efektów terapeutycznych, zaraz po klobazamie i przedniej komisurotomii ciała modelowego.

W odniesieniu do drugorzędowego punktu końcowego, jakim była medianowa redukcja częstości napadów, rufinamid również wykazał wysoką skuteczność (MD = -17 [95% CI: -19 do -14]). W rankingu

SUCRA dla tego parametru uzyskał trzecią pozycję (78,2%), zaraz po klobazamie w dawkach 1 mg/kg/dobę i 0,5 mg/kg/dobę. Skuteczność rufinamidu była wyższa niż kannabidiolu w dawce 20 mg/kg/dobę — różnica MD = 5,19 (95% CI: 1,03–8,72).

Pod względem bezpieczeństwa, rufinamid charakteryzował się niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych oraz poważnych zdarzeń niepożądanych (SAE). W rankingu SUCRA dotyczącego bezpieczeństwa został zakwalifikowany do grupy terapii o najniższym ryzyku SAE, obok głębokiej stymulacji mózgu oraz fenfluraminy w niższej dawce. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane obejmowały senność, gorączkę, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz pozawcześnie, przy czym ich częstość była niższa niż w przypadku kannabidiolu, fenfluraminy czy lamotryginy.

Zhang 2022

W metaanalizie Zhang 2022 uwzględniono osiem randomizowanych badań kontrolowanych (RCT) obejmujących łącznie 1171 pacjentów, z czego 103 osoby otrzymywały rufinamid. W porównaniu z placebo, rufinamid wykazał istotną skuteczność w osiągnięciu co najmniej 50% redukcji częstości napadów padaczkowych, uzyskując najwyższy wynik w rankingu SUCRA (83,8%). W tej kategorii jego skuteczność przewyższała m.in. kannabidiol (68,5%) oraz topiramát (56,9%).

W odniesieniu do redukcji napadów z upadkiem („drop seizures”), rufinamid nie wykazał statystycznie istotnej przewagi nad placebo. W przeciwieństwie do niego, topiramát, felbamát, kannabidiol oraz klobazam charakteryzowały się wyższym prawdopodobieństwem osiągnięcia stanu wolnego od napadów. Podobne wyniki uzyskano w analizie dotyczącej $\geq 75\%$ redukcji napadów — rufinamid nie różnił się istotnie od placebo, podczas gdy klobazam i kannabidiol wykazały wyraźną skuteczność.

W zakresie bezpieczeństwa, rufinamid cechował się umiarkowanym ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych (SAE) oraz przerwania terapii. Prawdopodobieństwo przedwczesnego zakończenia leczenia wynosiło 66,4% według rankingu SUCRA, co było wyższe niż dla placebo. Należy jednak podkreślić, że w przeciwieństwie do kannabidiolu, który wiązał się ze statystycznie istotnie wyższym ryzykiem SAE oraz przerwania leczenia, rufinamid nie wykazywał istotnych różnic względem placebo w tym zakresie.

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem włączonych do analizy przeglądów systematycznych jest heterogeniczność oraz zróżnicowana jakość uwzględnionych badań pierwotnych.

Dodatkowo należy podkreślić rozbieżności pomiędzy metaanalizami w zakresie skuteczności rufinamidu w redukcji napadów atonicznych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ ceny netto sprzedaży produktu do apteki, zawierające marżę hurtową wynoszą:

- Inovelon (rufinamide), tabletki, 100 mg - 39,14 zł (opakowanie 10 tabletek);
- Inovelon (rufinamide), tabletki, 200 mg - 393,76 zł (opakowanie 50 tabletek);
- Inovelon (rufinamide), tabletki, 400 mg - 825,75 zł (opakowanie 60 tabletek);
- Inovelon (rufinamide), roztwór doustny, 40 mg/ml - 864,72 zł (butelka 460 ml).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U.2025.907 z późn. zm.).

Nie dotyczy.

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

Ze względu na brak dostępnych danych dotyczących liczebności populacji docelowej, nie przeprowadzono oszacowania wpływu finansowania ocenianej technologii w ramach importu

docelowego, ograniczając analizę do przedstawienia kosztów związanych z ocenianym produktem leczniczym.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ w 2024 r. pozytywnie rozpatrzono wnioski o refundację produktu leczniczego Inovelon (rufinamid) w następujących wskazaniach:

- padaczka lekooporna dla 43 pacjentów (liczba unikalnych numerów PESEL), którym zrefundowano:
 - 73 opakowania Inovelon, tabletki, 100 mg, na łączną kwotę refundacji 2 857,22 zł;
 - 374 opakowania Inovelon, tabletki, 200 mg, na łączną kwotę refundacji 147 266,24 zł;
 - 337 opakowań Inovelon, tabletki, 400 mg, na łączną kwotę refundacji 278 277,75 zł;
 - 4 butelki Inovelon, roztwór doustny, 40 mg/ml, na łączną kwotę refundacji 3 458,88 zł;
- zespół Lennox-Gastauta dla 37 pacjentów (liczba unikalnych numerów PESEL), którym zrefundowano:
 - 78 opakowań Inovelon, tabletki, 100 mg, na łączną kwotę refundacji 3 052,92 zł;
 - 307 opakowań Inovelon, tabletki, 200 mg, na łączną kwotę refundacji 120 844,32 zł;
 - 443 opakowań Inovelon, tabletki, 400 mg, na łączną kwotę refundacji 365 807,25 zł;
 - 10 butelek Inovelon, roztwór doustny, 40 mg/ml, na łączną kwotę refundacji 8 647,20 zł.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeprowadzonej aktualizacji odnaleziono wytyczne PTN 2020 i 2022, NICE 2025, OEG 2023 oraz Riva 2022.

Rufinamid jest zalecany jako lek trzeciego rzutu w leczeniu wspomagającym zespołu Lennox-Gastauta (LGS) u dzieci od 1. roku życia i dorosłych, szczególnie w przypadkach oporności na leczenie oraz braku kwalifikacji do leczenia chirurgicznego. Zgodnie z wytycznymi NICE 2025 i OEG 2023, jego zastosowanie rozważa się po niepowodzeniu terapii walproinianem sodu i lamotryginą.

Konsensus Riva 2022 wskazuje rufinamid jako jeden z podstawowych leków w terapii LGS, obok felbamatu i kannabidiolu. Lek posiada zatwierdzenie FDA do leczenia napadów związanych z LGS, zwłaszcza atonicznych („drop seizures”).

Terapia powinna być prowadzona pod nadzorem neurologa, z ostrożnym dostosowywaniem dawki i monitorowaniem działań niepożądanych. W przypadku nieskuteczności możliwe jest rozważenie alternatyw, takich jak dieta ketogenna lub felbamat (stosowany z dużą ostrożnością ze względu na ryzyko ciężkich działań niepożądanych).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.09.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLD.45340.1837.2025.2.KSz) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego: Inovelon (rufinamidum), we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta, 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 2025 r. poz. 907, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 155/2025 z dnia 27 października 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Inovelon (rufinamidum) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastauta.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 155/2025 z dnia 27 października 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Inovelon (rufinamidum) we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastaut.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: DPL.4211.3.2025 (Aneks do opracowania nr: OT.4211.10.2022) Inovelon we wskazaniach: padaczka lekooporna, zespół Lennox-Gastaut. Data ukończenia: 22.10.2025 r.