



**Rekomendacja nr 146/2025
z dnia 14 października 2025 r.**

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację
produktu leczniczego Revuforj (rewumenib) we wskazaniu: nawracająca
lub oporna na leczenie ostra białaczka z translokacją genu KMT2A**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu Revuforj (rewumenib) we wskazaniu: nawracająca lub oporna na leczenie ostra białaczka z translokacją genu KMT2A.

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Revuforj (rewumenib), we wskazaniu: leczenie nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki z translokacją genu KMT2A. Produkt leczniczy Revuforj nie był do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT. Revuforj nie posiada dopuszczenia do obrotu w Europie, w listopadzie 2024 roku został natomiast dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych, przez FDA.

Rewumenib jest inhibitorem meniny, mechanizm działania polega na wiązaniu się z meniną i blokowaniu jego interakcji ze zmutowanym białkiem fuzyjnym KMT2A. Aktualnie brak jest innych zarejestrowanych terapii ukierunkowanych na rearanżację KMT2A w przebiegu ostrej nawrotowej lub odpornej białaczki. Jako refundowane alternatywny wskazuje się wielolekowe schematy chemioterapii oraz technologie dostępne w programach lekowych tj. blinatumomab, inotuzumab ozogamcyny, tisagenlecleucel oraz breksukabtagen autoleucel czy giltertynib. Należy jednak mieć na uwadze, że wszystkie ww. opcje terapeutyczne są finansowane w precyzyjnie określonych populacjach, w szczególności pod względem obecności mutacji innych niż dla ocenianej populacji.

Do analizy klinicznej włączono jedno badanie pierwotne AUGMENT-101 opisane w publikacji Issa 2024 oraz abstrakcie konferencyjnym Aldoss 2024, który obejmuje wyniki z dłuższego okresu obserwacji i uwzględnia większą populację pacjentów. Wskaźnik remisji całkowitej z częściową odnową hematologiczną (CR + CRh) osiągnięto u ok. 23% pacjentów. Na podstawie opinii eksperckich przy obecnych opcjach leczenia CR + CRh uzyskuje ok. 10% pacjentów. Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł ok. 64%. Mediana czasu do wystąpienia CR + CRh wyniosła 1,9 miesiąca. Należy wskazać na ograniczenia badania m.in. niska liczebność próby, krótki okres obserwacji, brak grupy kontrolnej, ograniczona możliwość wnioskowania na temat skuteczności w populacji pediatrycznej czy niedojrzałe wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi.

Przyjmując szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej oraz uwzględniając średnie koszty leczenia produktem Revuforj oszacowano, że pozytywna decyzja refundacyjna dla ocenianego produktu leczniczego będzie wiązała się z wydatkami płatnika publicznego wynoszącymi od 36,9 mln zł do 70,4 mln zł przy założeniu 6 cykli leczenia oraz od 15,4 mln zł do 20,9 mln zł przy założeniu 2,5 cyklu leczenia. Niepewności oszacowań dotyczą m.in. liczebności populacji docelowej, schematu dawkowania oraz liczby cykli leczenia.

Podsumowując, rozpatrując zasadność refundacji należy mieć na uwadze, że dostępne dowody naukowe są ograniczone, dane pochodzą z trwającego jeszcze jednoramiennego badania fazy 1/2, są niedojrzałe. Profil bezpieczeństwa jest niepewny, raportowano poważne działania niepożądane. Koszt terapii jest wysoki, co może przełożyć się na znaczący wpływ na wydatki płatnika publicznego.

W związku z powyższym, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości Prezes Agencji nie rekomenduje refundacji ocenianego produktu leczniczego w ramach importu docelowego.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Revuforj (rewumenib) we wskazaniu: leczenie nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki z translokacją genu KMT2A 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).

Problem zdrowotny

Białaczka to grupa nowotworów krwi i szpiku kostnego, w której dochodzi do niekontrolowanego namnażania się, nieprawidłowych, niedojrzałych białych krwinek. Szczególnie niekorzystne jest wystąpienie rearanżacji genu KMT2A, którego częstość występowania wynosi 10-15% przypadków ostrych białaczek u dzieci i dorosłych, ze zwiększoną częstością w niektórych typach niemowlęcych i dziecięcych ostrych białaczek. U pacjentów z chorobą nawrotową lub oporną na standardowe leczenie dostępne opcje terapeutyczne są ograniczone, a leczenie często jest związane z dużą toksycznością, niską skutecznością (często krótki czas trwania remisji). Szacunkowo odsetek pacjentów osiągających CR+CRh to ok. 10%. Równocześnie podkreśla się brak aktualnie dopuszczonych do obrotu innych terapii (poza rewumenibem) selektywnie ukierunkowanych na translokację KMT2A.

Alternatywna technologia medyczna

Jako alternatywne wskazuje się wielolekowe schematy chemioterapii oraz technologie dostępne w PL B.65 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę limfoblastyczną (ICD-10: C91.0)” – blinatumomab, inotuzumab ozogamcyny, tisagenlecleucel oraz breksukabtagen autoleucel, jak również w PL B.114 „Leczenie chorych na ostrą białaczkę szpikową (ICD-10: C92.0)” - giltertynib. Należy jednak mieć na uwadze, że wszystkie ww. opcje terapeutyczne są finansowane w precyzyjnie określonych populacjach, w szczególności pod względem obecności mutacji innych niż dla ocenianej populacji (ekspresja anty-CD19, anty-CD22, mutacja FLT3).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Revuforj zawiera substancję czynną rewumenib, jest stosowany w postaci tabletek doustnych. Produkt nie posiada dopuszczenia do obrotu w Europie. Został natomiast dopuszczony do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych, przez FDA, 15 listopada 2024 roku. Jest wskazany do leczenia nawracającej lub odpornej na leczenie ostrej białaczki z translokacją genu metylotransferazy lizynowej 2A (KMT2A) u dorosłych i dzieci w wieku od 1 r.ż. Revuforj posiada status leku sierociego.

Rewumenib jest inhibitorem meniny, który blokuje interakcję zarówno dzikiego typu metylotransferazy lizynowej 2A (KMT2A), jak i białek fuzyjnych KMT2A z meniną. Wiązanie białek fuzyjnych KMT2A z meniną odgrywa kluczową rolę w patogenezie ostrych białaczek z rearanżacją KMT2A (KMT2Ar), poprzez aktywację leukemogennego szlaku transkrypcyjnego. Czas leczenia trwa do momentu progresji choroby lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. U pacjentów bez progresji choroby lub ciężkich działań niepożądanych zaleca się minimum 6 miesięcy leczenia, aby umożliwić wystąpienie odpowiedzi klinicznej.

Produkt leczniczy Revuforj nie był do tej pory przedmiotem oceny AOTMiT.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do analizy włączono jedno wieloośrodkowe, jednoramienne badanie pierwotne fazy 1/2 AUGMENT-101, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rewumenibu w populacji pacjentów z nawrotową/oporną ostrą białaczką z rearanżacją (publikacja: Issa 2024 oraz abstrakt konferencyjny Aldoss 2024 zawierający wyniki z dłuższego okresu obserwacji, uwzględniające większą populację pacjentów). Wyniki przedstawione w abstrakcie Aldoss uwzględniają o 7 miesięcy dłuższy okres obserwacji, w populacji pacjentów z ostrą białaczką z rearanżacją KMT2A, włączonych do fazy 2.

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniu były: wskaźnik całkowitej remisji z częściową odnową hematologiczną (CR + CRh), bezpieczeństwo i tolerancja leczenia. Pozostałe punkty końcowe tj. ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR), czas trwania remisji oraz przeżycie całkowite (OS). Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia: braku odpowiedzi na leczenie po 4 cyklach lub progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody na leczenie przez pacjenta. Rewumenib mógł być stosowany jako terapia podtrzymująca u pacjentów po HSCT do czasu wystąpienia progresji lub nieakceptowalnej toksyczności. Rewumenib był podawany doustnie w postaci kapsułek lub formie płynnej, co 12 godzin w cyklach 28-dniowych. Dawka rewumenibu była dostosowana do powierzchni ciała w przypadku pacjentów ważących poniżej 40 kg oraz w zależności od stosowania silnego inhibitora CYP3A4.

Skuteczność

Wskaźnik remisji całkowitej (CR) z częściową odnową hematologiczną (CRh); CR + CRh

CR + CRh osiągnęło 13 spośród 57 pacjentów (22,8%). Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi dla CR + CRh wyniosła 1,9 miesiąca. Mediana czasu trwania CR + CRh wyniosła 6,4 miesiąca (Issa 2024).

Wyniki Aldoss 2024 wskazują, że 22 z 97 pacjentów (23%) osiągnęło CR + CRh z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 6,4 miesiąca. U 13 pacjentów, którzy osiągnęli pierwszorzędowy punkt końcowy (CR + CRh), których wyniki zostały przedstawione w publikacji Issa 2024, zaktualizowana mediana czasu trwania CR + CRh wyniosła 13 miesięcy.

Ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR)

ORR osiągnęto u 36 na 57 pacjentów tj. 63,2% pacjentów. Mediana czasu do uzyskania pierwszej odpowiedzi dla ORR wyniosła 0,95 miesiąca. Spośród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, 14 zostało poddanych HSCT. U 7 z nich kontynuowano stosowanie rewumenibu po przeszczepie (Issa 2024).

ORR osiągnęto u 62 na 97 pacjentów tj. 64% pacjentów. Spośród 62 pacjentów, którzy uzyskali ORR, 21 (34%) zostało poddanych HSCT. U 9 z nich kontynuowano stosowanie rewumenibu po przeszczepie. W dłuższym okresie obserwacji odnotowano nawrót choroby u jednego pacjenta (Aldoss 2024).

Bezpieczeństwo

Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane (AE) odnotowano u 98,9% pacjentów, najczęściej występującymi były: nudności, gorączka neutropeniczna, biegunka, obrzęki, wymioty. AE stopnia co najmniej 3. odnotowano u 91,5% badanych (wśród nich najczęstsze: gorączka neutropeniczna, neutropenia, trombocytopenia). AE prowadzące do przerwania leczenia odnotowano u 12,8% pacjentów, AE prowadzące do redukcji dawki – u 9,6% pacjentów. Odnotowano 14 zgonów (Issa 2024).

Wyniki z badania 2 fazy wskazują, że TEAE ≥ 3 stopnia odnotowano u 91% badanych. U 54% wystąpiły zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia związane z leczeniem. Najczęstsze TEAE obejmowały: gorączkę neutropeniczną (39%), niedokrwistość (20%), trombocytopenię (16%), zespół różnicowania (15%), neutropenię (15%), leukocytopenię (15%), sepsę (14%), wydłużenie odstępu QTc (13%). W przypadku 16 pacjentów (14%) przerwano leczenie z powodu TEAE, a u 6 (5%) pacjentów - z powodu AE związanych z leczeniem. Odnotowano 23 zgony z powodu TEAE (19 pacjentów) lub AE związanych z leczeniem (4 pacjentów).

Ograniczenia

Jako ograniczenia badania należy wskazać m.in. niską liczebność próby, krótki okres obserwacji, brak grupy kontrolnej, stosowanie w badaniu dawek rewumenibu wyższych niż komercyjnie dostępne, brak mocy statystycznej pozwalającej na wykazanie istotności statystycznej różnic między podgrupami pacjentów, ograniczoną możliwość wnioskowania na temat skuteczności rewumenibu w populacji pediatrycznej (24% populacji badanej), badanie w toku (dostępne jedyne wyniki z analiz okresowych),

wyniki dotyczące czasu trwania odpowiedzi należy uznać za niedojrzałe (w analizowanym okresie obserwacji mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta).

Informacje dodatkowe (label FDA):

Najczęstsze działania niepożądane ($\geq 20\%$): krwawienie, nudności, zwiększone stężenie fosforanów, bóle mięśniowo-szkieletowe, zakażenia, zwiększona aktywność AST i ALT, gorączka neutropeniczna, zwiększone stężenie intaktywnego hormonu przytarczyc, biegunka, zespół różnicowania, wydłużenie odstępu QT, zmniejszone stężenie fosforanów i potasu, zwiększone stężenie trójglicerydów, zmniejszony apetyt, zaparcia, obrzęki, zmęczenie oraz zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej. Szczególną uwagę zwrócono na AE takie jak zespół różnicowania oraz wydłużenie odstępu QTc.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Do obliczenia kosztu terapii jednego pacjenta lekiem Revuforj przyjęto założenia, że jeden cykl leczenia trwa 28 dni, a oszacowania dokonano w dwóch wariantach: 6 cykli oraz 2,5 cyklu. W oszacowaniach wykorzystano cenę hurtową leku, nie uwzględniono dodatkowych kosztów związanych m.in. z cłem, marżami i podatkami. W związku z brakiem informacji o koszcie produktu, wykorzystano publicznie dostępne informacje producenta leku w zakresie ceny hurtowej leku Revuforj (Wholesale Acquisition Costs). Koszt terapii obliczono uwzględniając średni kurs dolara amerykańskiego wg NBP na dzień 18.09.2025 r.

Przyjmując ww. założenia, oszacowano, że koszt 1 cyklu leczenia Revuforj jednego pacjenta, w zależności od masy ciała i jednoczesnego stosowania z silnym inhibitorem CYP3A4, wynosi od ok. 132,6 tys. zł do 268,7 tys. zł (średni koszt 186,3 tys. zł), natomiast koszt 6 cykli leczenia wynosi od 796 tys. zł do 1,6 mln zł (średni koszt: 1,1 mln zł).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907)

Nie dotyczy.

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

Z informacji otrzymanych od MZ wynika, że do daty przekazania zlecenia do AOTMiT wpłynęły 2 wnioski o refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Revuforj, przy czym nie przekazano szczegółowych informacji dotyczących m.in. wieku pacjentów czy liczby opakowań, których dotyczyły wnioski. Dotychczas MZ nie wydało zgody na refundację przedmiotowego produktu leczniczego.

Biorąc pod uwagę opinie eksperckie, wielkość populacji docelowej (dzieci i dorosłych chorych na nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczkę z translokacją genu KMT2A) oszacowano na 33 pacjentów (wariant minimalny) oraz 65 pacjentów (wariant maksymalny).

Przyjmując szacunki ekspertów dotyczące liczebności populacji docelowej oraz uwzględniając średnie koszty leczenia produktem Revuforj oszacowano, że wydatki płatnika publicznego na refundację w ramach importu docelowego wyniosą ok.:

- od 15,4 mln zł (min) do 20,9 mln zł (max) w przypadku 2,5 cykli leczenia;

- od 36,9 mln zł (min) do 70,4 mln zł (max) w przypadku 6 cykli leczenia.

Ograniczenia

Wyniki obarczone są dużym ryzykiem błędu, wynikającym z uproszczonego charakteru analizy oraz niepewności dotyczących m.in. liczebności populacji docelowej, schematu dawkowania oraz liczby cykli leczenia.

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

Zidentyfikowano 3 dokumenty wytycznych dot. postępowania w przypadku nawrotowej lub opornej ostrej białaczki z translokacją genu KMT2A, wydane przez NCCN w 2025 roku tj. po dacie rejestracji ocenianej interwencji przez FDA.

Wszystkie dokumenty amerykańskich wytycznych NCCN 2025 w zakresie leczenia ALL i AML podkreślają znaczenie udziału w badaniach klinicznych jako preferowanej strategii terapeutycznej w przypadku oporności lub nawrotu choroby, zarówno w populacji pediatrycznej, jak i u dorosłych. Inne opcje leczenia w zależności od postaci oraz podtypu choroby obejmują różne schematy leczenia obejmujące m.in. chemioterapię, przeciwciała monoklonalne, CAR-T oraz terapie celowane, stanowiące etap poprzedzający allogeniczne przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT). W przypadku obecności u pacjenta translokacji genu KMT2A (niekorzystne rokowanie), niezależnie od typu i postaci choroby (AML, B-ALL, T-ALL) wskazują na terapię celowaną w postaci rewumenibu.

Nie zidentyfikowano aktualnych europejskich wytycznych.

W związku z czym uwzględniono również polskie wytyczne PTOK z 2020 roku.

Polskie wytyczne PTOK z 2020 roku nie zawierają szczegółowych wytycznych terapeutycznych ukierunkowanych na leczenie pacjentów z rearanżacją KMT2A, natomiast według wytycznych dla opornej lub nawrotowej ALL najczęściej stosowanymi programami chemioterapii ratunkowej są hyper-CVAD, FLAM i FLAG-Ida. W przypadku obecności m.in. antygenów CD19 lub CD22 wytyczne zamiast CHT ratunkowej dopuszczają stosowanie inotuzumabu ozogamycyny oraz blinatumumabu. W ramach ratunkowego leczenia nawrotowej AML wytyczne wskazują możliwość zastosowania schematów CHT zawierających m.in. kładrybinę, cytarabinę, fludarbinę, mitoksantron czy G-CSF. U chorych pierwotnie opornych na standardową CHT oraz chorych z wczesnym nawrotem (< 6 mies.) jako jedyną opcję wskazuje się allo-HSCT, który przy braku możliwości uzyskania remisji można wykonać w aktywnej chorobie. Alternatywą jest podanie krótkiego kursu CHT (FLAMSA) z następowym

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczyk

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.08.2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1525.2025.2.KSz) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu Revuforj (rewumenib) we wskazaniu: leczenie nawracającej lub opornej na leczenie ostrej białaczki z translokacją genu KMT2A, 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) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 139/2025 z dnia 6 października 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Revuforj (rewumenib) we wskazaniu: leczenie nawracającej lub opornej na leczenie ostrej białaczki z translokacją genu KMT2A

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 139/2025 z dnia 6 października 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Revuforj (rewumenib) we wskazaniu: leczenie nawracającej lub opornej na leczenie ostrej białaczki z translokacją genu KMT2A.
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: DIPOTM.4211.1.2025 „Revuforj (rewumenib) we wskazaniu: nawracająca lub oporna na leczenie ostra białaczka z translokacją genu KMT2A”; data ukończenia: 2.10.2025 r.