



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 139/2025 z dnia 6 października 2025 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Revuforj
(revumenib) we wskazaniu: leczenie nawracającej lub opornej
na leczenie ostrej białaczki z translokacją genu KMT2A

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Revuforj (revumenib), tabletki, we wskazaniu: leczenie nawracającej lub opornej na leczenie ostrej białaczki z translokacją genu KMT2A.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

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. AML, ALL lub ostra białaczka o mieszanym fenotypie (MPAL) z rearanżacjami KMT2A wiążą się z opornością na leczenie i złym rokowaniem. 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 inhibitorem meniny, tj. revumenibem) selektywnie ukierunkowanych na translokację KMT2A. Wśród aktualnie stosowanych opcji leczenia wymienia się standardową wielolekową chemioterapię (w tym schematy obejmujące dodanie terapii celowanej), przeszczepienie komórek krwiotwórczych, blinatumomab.

Inhibitor meniny revumenib (Revuforj), opakowanie 30 tabletek (25 mg, 110 mg, 160 mg) w leczeniu nawracającej lub opornej na leczenie ostrej białaczki z translokacją genu metylotransferazy lizynowej 2A (KMT2A) u dorosłych i dzieci w wieku od 1 r.ż. Lek zarejestrowano w USA w listopadzie 2024 r.

Wszystkie wytyczne kliniczne dla pacjentów z oporną i nawrotową ALL lub AML, jako preferowaną opcję postępowania zgodnie rekomendują udział w badaniach klinicznych z wykorzystaniem nowych leków.

Dowody naukowe

Dane w zakresie efektywności klinicznej revumenibu są ograniczone – podstawę wnioskowania stanowią wyniki jednego wieloośrodkowego badania jednoramiennego, fazy 2. – AUGMENT-101 (publikacja: Issa 2024 oraz Aldoss 2024 – abstrakt konferencyjny obejmujący wyniki z dłuższego okresu obserwacji uwzględniające nieznacznie większą populację pacjentów). W badaniu oceniano skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo revumenibu w populacji pacjentów z nawrotową/oporną ostrą białaczką z rearanżacją KMT2A. Leczenie revumenibem, podawanym doustnie, stosowano w ramach 28-dniowych cykli leczenia i kontynuowano do czasu wystąpienia: braku odpowiedzi na leczenie po 4 cyklach, progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Główną miarą skuteczności leczenia była całkowita remisja z częściową odnową hematologiczną (CR + CRh). Oceniano również m.in. czas trwania CR + CRh, ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz bezpieczeństwo.

Issa 2024: Populacja badana pod względem oceny bezpieczeństwa obejmowała 94 pacjentów, a skuteczności – 54 pacjentów. Pierwszorzędowy punkt końcowy (CR + CRh) osiągnięto u 22,8% pacjentów, a ogólny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR) wyniósł 63,2%. Mediana czasu do wystąpienia CR + CRh wyniosła 1,9 miesiąca, a mediana czasu trwania CR + CRh – 6,4 miesiąca. Spośród pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie, 14 zostało poddanych HSCT. U 7 z nich kontynuowano stosowanie revumenibu po przeszczepie. Odpowiedź na leczenie obserwowano we wszystkich głównych podgrupach, niezależnie od wcześniejszego HSCT czy liczby linii leczenia, choć badanie nie miało mocy statystycznej do wykazania istotności różnic między podgrupami.

Aldoss 2024 (abstrakt konferencyjny; wyniki z dłuższego follow-up): Populacja badana pod względem oceny bezpieczeństwa obejmowała 116 pacjentów, a skuteczności – 97 pacjentów. 23% badanych osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy (CR + CRh) z medianą czasu trwania odpowiedzi wynoszącą 6,4 miesiąca. U 13 pacjentów, którzy osiągnęli CR + CRh i których wyniki zostały przedstawione w publikacji Issa 2024, zaktualizowana mediana czasu trwania CR + CRh wyniosła 13 miesięcy. Wskaźnik ORR w dłuższym okresie obserwacji wyniósł 64%. Spośród 62 pacjentów, którzy uzyskali ORR, 21 chorych zostało poddanych HSCT. U 9 z nich kontynuowano stosowanie revumenibu po przeszczepie. W dłuższym okresie obserwacji odnotowano nawrót choroby u jednego pacjenta. TEAE stopnia ≥ 3 odnotowano u 91% badanych. U 54% wystąpiły zdarzenia niepożądane ≥ 3 stopnia związane z leczeniem. Najczęstsze TEAE obejmowały: gorączkę neutropeniczną, niedokrwistość, trombocytopenię, zespół różnicowania, neutropenię, leukocytopenię, sepsę oraz

wydłużenie odstępu QTc. W przypadku 16 pacjentów przerwano leczenie z powodu TEAE, a u 6 pacjentów – z powodu AE związanych z leczeniem. Odnotowano 23 zgony z powodu TEAE lub AE związanych z leczeniem.

Podsumowując, leczenie revumenibem pozwoliło na uzyskanie odpowiedzi na leczenie u znacznego odsetka chorych z ostrą oporną lub nawrotową białaczką. U części chorych uzyskana remisja choroby pozwoliła na przeprowadzenie HSCT.

Wyniki badania AUGMENT-101 należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze ograniczenia badania, m.in. niska liczebność próby, krótki okres obserwacji, brak grupy kontrolnej, stosowanie w badaniu dawek revumenibu wyższych niż komercyjnie dostępne (163 mg lub 276 mg zamiast odpowiednio 160 mg i 270 mg) generujące niepewność, szczególnie w kontekście możliwości przełożenia wyników na skuteczność leczenia (różnice te mogą wpływać na farmakokinetykę leku, a tym samym na jego działanie terapeutyczne i profil bezpieczeństwa), brak mocy statystycznej pozwalającej na wykazanie istotności statystycznej różnic między podgrupami pacjentów (m.in. pacjentów poddanych lub niepoddanych wcześniej HSCT, z nawrotową lub oporną białaczką, jak również w zależności od liczby wcześniejszych linii leczenia), ograniczona możliwość wnioskowania na temat skuteczności revumenibu w populacji pediatrycznej, która stanowiła zaledwie 24% populacji badanej (28 pacjentów), 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).

Wszystkie dokumenty 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) zgodnie wskazuje się na jedyną terapię celowaną w postaci revumenibu.

Wytyczne PTOK z 2020 roku nie uwzględniają możliwości zastosowania leczenia ukierunkowanego na translokację KMT2A, w postaci revumenibu.

Zwraca się uwagę, że 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). Szacuje się odsetek pacjentów osiągających CR +CRh na ok. 10%. Równocześnie podkreśla się brak aktualnie dopuszczonych do obrotu

innych terapii (poza inhibitorem meniny, tj. revumenibem) selektywnie ukierunkowanych na translokację KMT2A. Wśród aktualnie stosowanych opcji leczenia wymienia się standardową wielolekową chemioterapię (w tym schematy obejmujące dodanie terapii celowanej), przeszczepienie komórek krwiotwórczych, blinatumomab.

Eksperti są zgodni co do zasadności finansowania revumenibu w rozpatrywanej populacji chorych. Wskazuje się, że zastosowanie inhibitorów meniny może stanowić przełom w leczeniu ostrych białaczek z rearanżacją genu KMT2A. Zasadność medyczna finansowania Revuforj jako terapii dla pacjentów z nawracającą lub oporną ostrą białaczką z translokacją genu KMT2A jest wysoka. Powyższe argumentuje się nowym mechanizmem działania leku, z umiarkowaną skutecznością u pacjentów z bardzo złym rokowaniem, co może przekładać się na korzyści kliniczne u pacjentów, tj. remisja, możliwość przeprowadzenia HSCT.

Z leczenia mogliby skorzystać pacjenci z rozpoznaniem AML, ALL, MPAL, postaci oporna lub nawrotowa, z obecnością rearanżacji 11q23/KMT2A powyżej 1 r.ż. Jako miejsce wnioskowanej terapii w ścieżce terapeutycznej pacjenta wskazuje się drugą lub kolejną linię leczenia (możliwe skojarzenie z innymi lekami). Szczególną korzyść z leczenia (leczenie indukujące remisję) mogliby potencjalnie odnieść pacjenci pediatryczni z oporną lub nawrotową AML z rearanżacją genu KMT2A, z uwagi na wciąż niezadowalające wyniki leczenia w tej grupie chorych. Z leczenia również skorzystają chorzy, którzy po uzyskaniu odpowiedzi kwalifikują się do allogenicznego przeszczepienia szpiku. Dane z badania AUGMENT-101 są ograniczone, mogą jednak wskazywać na mniejszą korzyść z leczenia u chorych z zajęciem ośrodkowego układu nerwowego.

Wśród istotnych klinicznie punktów końcowych związanych z przebiegiem choroby wymienia się: przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, czas do nawrotu choroby, nasilenie objawów, odsetek remisji, czas do progresji. Jako minimalną istotną klinicznie różnicę w zakresie przeżycia całkowitego wskazuje się wydłużenie mediany przeżycia o 5-6 miesięcy.

W oszacowaniach liczebności populacji docelowej szacunkowa liczba pacjentów pediatrycznych z nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczką z translokacją genu KMT2A wynosi około 10-15 osób. Spośród tej grupy, odsetek pacjentów, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją w ramach importu docelowego szacowany jest na około 50%. Inna szacunkowa liczba pacjentów pediatrycznych z nawracającą lub oporną na leczenie ostrą białaczką z translokacją genu KMT2A wynosi około 7-13 osób, a liczba pacjentów dorosłych – około 26-50 osób. Oceniana technologia mogłaby być stosowana u 90-100% pacjentów pediatrycznych oraz 80-100% pacjentów dorosłych. Jeszcze inny szacunek mówi o populacji dorosłych pacjentów z oporną

lub nawrotową AML z KMT2Ar 50-60 chorych/rok, a z ALL – ok. 10-12 chorych na rok.

Problem ekonomiczny

Spodziewana populacja: Nawracająca lub oporna na leczenie ostra białaczka z translokacją genu KMT2A: minimum 33 osoby, maksimum 65 chorych.

Średnie koszty terapii Revuforj w przypadku 1 cyklu leczenia (28 dni) obliczono na 186 338 zł, 6 cykli leczenia - 1 118 025 zł i 2,5 cyklu leczenia - 465 844 zł.

Oszacowano, że pozytywna decyzja refundacyjna dla produktu leczniczego Revuforj 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. Wyniki te obarczone są dużym ryzykiem błędu, wynikającym z uproszczonego charakteru analizy oraz niepewności dotyczących m.in. liczebności populacji docelowej, schematu dawkowania oraz liczby cykli leczenia.

Główne argumenty decyzji

- *Krótkie doświadczenie z ocenianym lekiem;*
- *Poważne działania niepożądane;*
- *Znaczny wpływ na budżet płatnika.*

Uwaga Rady

Rada oczekuje rejestracji leku przez EMA.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2025 r. poz. 907), z uwzględnieniem opracowania na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację nr: DIPOTM.4211.1.2025 „Revuforj (revumenib) we wskazaniu: nawracająca lub oporna na leczenie ostra białaczka z translokacją genu KMT2A”, data ukończenia: 02.10.2025 r.