



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Rytelo (imetelstat)
we wskazaniu:**

w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną

Opracowanie analityczne

Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności
w ramach Funduszu Medycznego na rok 2026

Nr: OTLI.425.1.2025.3
Data ukończenia: 02.03.2026

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 zakreślonych 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 zakreślonych 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 wybranych skrótów

ADR	zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem (ang. <i>adverse drug reaction</i>)
AE	zdarzenie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AECI	zdarzenia niepożądane o znaczeniu klinicznym (ang. <i>adverse events of clinical interest</i>)
ALAT/ALT	aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i>)
ALP	fosfataza alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
ASCO	(ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AspAT/AST	aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i>)
ATG	globulina antytymocytowa (ang. <i>anti-thymocyte globulin</i>)
BM	szpik kostny (ang. <i>bone marrow</i>)
BSC	najlepsza standardowa opieka (ang. <i>best standard care</i>)
BSH	(ang. <i>British Society for Haematology</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CSA	cyklosporyna (ang. <i>cyclosporine</i>)
del(5q)	delecja długiego ramienia chromosomu 5
ECOG	(ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	(ang. <i>European Public Assessment Report</i>)
EPO	erytropoetyna (ang. <i>erythropoietin</i>)
EQ-5D-5L	kwestionariusz EuroQol-5 Dimensions-5 Levels (ang. <i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>)
ESA	czynnik stymulujący erytropoezę (ang. <i>erythropoiesis-stimulating agent</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
evLY	rok życia o równej wartości (ang. <i>equal-value life-year</i>)
FACIT	Funkcjonalna Ocena Terapii Chorób Przewlekłych (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>)
FAERS	(ang. <i>FDA Adverse Event Reporting System</i>)
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FM	Fundusz Medyczny
G-CSF	czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>)
Hgb	hemoglobina (ang. <i>haemoglobin</i>)
HMA	środki hipometylujące (ang. <i>hypomethylating agents</i>)
HR	współczynnik ryzyka (ang. <i>hazard ratio</i>)
HSCT	przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>haematopoietic stem cell transplantation</i>)
hTR	ludzka telomeraza RNA (ang. <i>human telomerase RNA</i>)

IPSS	Międzynarodowy Punktowy System Rokowniczy (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>)
ITT	(ang. <i>intent-to-treat</i>)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LR-MDS	MDS niższego ryzyka (ang. <i>lower-risk MDS</i>)
LY	rok życia (ang. <i>life-year</i>)
MedDRA	słownik medyczny dla celów rejestracyjnych (ang. <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)
MDS	zespoły mielodysplastyczne (ang. <i>myelodysplastic syndromes</i>)
MDS-RS	zespoły mielodysplastyczne z syderoblastami pierścieniowatymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts</i>)
MPN	nowotwory mieloproliferacyjne (ang. <i>myeloproliferative neoplasms</i>)
NCCN	(ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>)
NE	brak możliwości oceny (ang. <i>not estimable</i>)
NICE	(ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PRO	wynik zgłaszany przez pacjenta (ang. <i>patient-reported outcome</i>)
PSURs	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	rok życia skorygowany o jakość (ang. <i>quality-adjusted life-year</i>)
RBC	czerwone krwinki (ang. <i>red blood cell</i>)
RBC TI	niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (ang. <i>red blood cell transfusion independence</i>)
SAE	ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. <i>serious adverse event</i>)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. <i>treatment-emergent adverse event</i>)
TI	niezależność od transfuzji (ang. <i>transfusion independence</i>)
ULN	górną granicą normy (ang. <i>upper limit of normal</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
Podsumowanie	7
1. Przedmiot analizy	8
1.1. Informacje podstawowe	8
1.2. Szczegółowe warunki stosowania.....	9
1.2.1. Przeciwwskazania	9
1.2.2. Diagnostyka	9
1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji	9
1.2.2.2. Monitorowanie.....	9
1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy.....	10
2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej	11
2.1. Problem zdrowotny.....	11
2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	12
2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT	13
2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce	13
2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej.....	14
3. Wielkość populacji docelowej.....	15
3.1. Szacowanie wielkości populacji	15
3.1.1. Opis metodyki	15
3.1.2. Wyniki oszacowań	16
3.2. Podsumowanie szacowania populacji.....	16
4. Dowody naukowe	17
4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	17
4.2. Opis badań	18
4.2.1. Opis komparatora	20
4.2.2. Opis punktów końcowych	20
4.3. Kryteria populacji docelowej.....	21
4.4. Ocena jakości badań.....	21
4.5. Podsumowanie materiału dowodowego.....	21
5. Ocena siły interwencji.....	23
5.1. Ocena skuteczności klinicznej	23
5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania	24
5.3. Ograniczenia analizy klinicznej	26
5.4. Podsumowanie siły interwencji	26
6. Ocena wpływu na budżet.....	29
6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora	29

6.1.1.	Założenia	29
6.1.2.	Wyniki	29
6.2.	Wpływ na budżet Funduszu Medycznego.....	31
6.2.1.	Założenia	31
6.2.2.	Wyniki	31
6.3.	Przegląd opublikowanych analiz HTA.....	31
6.4.	Ograniczenia oceny wpływu na budżet.....	33
6.5.	Podsumowanie oceny wpływu na budżet	34
7.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	35
8.	Źródła.....	36
9.	Załączniki.....	38
9.1.	Rekomendacje i wytyczne kliniczne.....	38
9.2.	Strategia wyszukiwania	40
9.3.	Diagram selekcji publikacji	42
9.4.	Kryteria populacji docelowej.....	44
9.5.	Ocena jakości badań.....	46
9.6.	Strategia wyszukiwania HTA.....	46
9.7.	Diagram selekcji publikacji HTA.....	47

Podsumowanie

1. Niezaspokojona potrzeba zdrowotna

- Opcje terapeutyczne zalecane przez wytyczne kliniczne w przedmiotowym wskazaniu obejmują m.in. luspatercept, **imotelstat**, decytabinę lub lenalidomid, ESA (epoetyna i darbepoetyna) w skojarzeniu z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)/lenalidomidem.
- Aktualnie refundowane opcje terapeutyczne w Polsce to luspatercept dostępny w ramach programu lekowego B.142. Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1), a także opcje dostępne w ramach chemioterapii (m.in. busulfan, darbepoetyna alfa, epoetyna alfa) oraz danazol w refundacji aptecznej.

2. Siła interwencji (imotelstat vs placebo) na podstawie badania MDS3001

- Skuteczność:
 - przeżycie całkowite: mediana OS – 40,4 mies. vs nie osiągnięto; szacowany OS po 12 mies. – 92,4% vs 94,7%, po 36 mies. – 62,6% vs 66,7%;
 - jakość życia: brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie zmęczenia (FACIT-Fatigue; HR: 1,34; 95% CI: 0,82; 2,20) i wyższy wynik EQ-5D-5L w cyklu 30. w grupie imotelstatu;
 - przeżycie wolne od progresji (PFS): mediana nieosiągnięta w obu grupach; szacowane PFS po 12 mies. – zbliżone w obu ramionach;
 - niezależność od transfuzji krwinek czerwonych (RBC TI): istotnie statystyczna różnica ($p < 0,001$) pomiędzy odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli 8-tyg. RBC TI w grupie imotelstatu i w grupie placebo (39,8% vs 15,0%); mediana czasu trwania RBC TI większa w grupie imotelstatu niż placebo (51,6 tyg. vs 13,3 tyg.) (różnica istotna statystycznie);
 - istotnie statystyczna różnica ($p < 0,001$) pomiędzy odsetkiem pacjentów, którzy osiągnęli 24-tyg. RBC TI w grupie imotelstatu i w grupie placebo (28,0% vs 3,3%);
 - istotnie statystyczna różnica ($p < 0,001$) dla wskaźnika poprawy hematologiczno-erytroidalnej (HI-E) między ramionami imotelstatu i placebo (42,4% vs 13,3%).
- Bezpieczeństwo:
 - TEAEs stopnia 3/4. i SAEs występowały częściej w ramieniu imotelstatu (90,7% i 32,2%) niż placebo (47,5% i 22,0%);
 - najczęściej zgłaszane TEAEs w grupie imotelstatu to małopłytkowość (75,4% vs 10,2%), neutropenia (73,7% vs 6,8%) i niedokrwistość (20,3% vs 10,2%);
 - zmniejszenie dawki lub opóźnienie cyklu z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano częściej u pacjentów w ramieniu imotelstatu (70,3%) niż placebo (23,7%);
 - wyniki badania wskazują na gorszy ogólny profil bezpieczeństwa imotelstatu niż placebo.

3. Jakość dowodów naukowych badania MDS3001

- Badanie III fazy.
- Ocena jakości badania wg Risk of Bias Tool 2.0 The Cochrane Collaboration: niskie ryzyko (5/5).
- Do głównych ograniczeń badania należy:
 - krótki okres obserwacji w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła ok. 19,5 miesięcy);
 - OS i PFS były drugorzędowymi punktami końcowymi;
 - niepewność związana z interpretacją jakości życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L – brak danych pozwalających ocenić poprawę od punktu wyjściowego, brak informacji o istotności statystycznej w porównaniu z placebo.
 - pierwszorzędowy punkt końcowy jest trudny do zinterpretowania i potencjalnie stronniczy (grupa imotelstatu miała więcej czasu na osiągnięcie niezależności od transfuzji).

4. Wielkość populacji docelowej

- Nowe przypadki rocznie: 290 (wartość zaokrąglona).
- Liczba osób leczonych w pierwszym roku (2026): 1290 (wartość zaokrąglona).
- Liczba osób leczonych w drugim roku (2027): 1280 (wartość zaokrąglona).

1. Przedmiot analizy

1.1. Informacje podstawowe

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	Rytelo 47 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji; 1 fiolka. Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 31,4 mg imetelstatu. GTIN: brak Rytelo 188 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. 1 fiolka Po rekonstytucji 1 ml roztworu zawiera 31,4 mg imetelstatu. GTIN: brak
Substancja czynna	imetelstat
Oceniane wskazanie	Produkt leczniczy Rytelo jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delekcji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną. <u>ICD-10</u> : D46, D46.0, D46.1, D46.4, D46.7, D46.9 <u>ICD-11</u> : 2A30, 2A33, 2A34, 2A37, 2A3Y, 2A3Z <u>Kod ORPHA</u> : 52688, 98827
Pozostałe zarejestrowane wskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu leczniczego Rytelo to 7,1 mg/kg masy ciała podawana w infuzji dożylniej co 4 tygodnie. Podawanie produktu leczniczego Rytelo należy przerwać, jeśli u pacjentów po 24 tygodniach leczenia (6 dawek) nie wystąpi zmniejszenie obciążenia przetoczeniami krwinek czerwonych lub jeśli w dowolnym czasie wystąpią objawy ciężkiej toksyczności.
Droga podania	Dożylnie
Mechanizm działania	Imetelstat jest oligonukleotydowym inhibitorem telomerazy, który wiąże się z obszarem matrycowym składnika RNA ludzkiej telomerazy (ang. <i>human telomerase RNA</i> , hTR), zapobiegając wiązaniu telomerów. Leczenie imetelstatem prowadzi do zmniejszenia długości telomerów, hamowania proliferacji komórek macierzystych i progenitorowych oraz indukcji apoptotycznej śmierci komórek, co prowadzi do zmniejszenia liczby złośliwych klonów.
Grupa ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, kod ATC: L01XX80
Status leku sierocego	TAK (EU/3/20/2305 z dnia 27.07.2020 r.)
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt poddany dodatkowemu monitorowaniu. Podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedłożenia okresowego raportu o bezpieczeństwie produktu leczniczego (ang. <i>periodic safety update report</i> , PSUR) 6 miesięcy od dopuszczenia do obrotu.
Data dopuszczenia do obrotu	07.03.2025 r. EU/1/24/1894/001 – 1 fiol. 47 mg proszku EU/1/24/1894/002 – 1 fiol. 188 mg proszku
Podmiot odpowiedzialny	Geron Netherlands B.V., Naritaweg 165, 1043BW Amsterdam, Holandia

Źródło: EPAR, Assessment report Rytelo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rytelo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.03.2025], ChPL Rytelo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rytelo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 25.03.2025].

Imetelstat jest oligonukleotydowym inhibitorem telomerazy, który wiąże się z obszarem matrycowym składnika RNA ludzkiej telomerazy, zapobiegając wiązaniu telomerów. Leczenie imetelstatem prowadzi do zmniejszenia liczby złośliwych klonów komórek. Mechanizm działania imetelstatu jest odmienny od innych substancji stosowanych w leczeniu pacjentów w ocenianym wskazaniu.

1.2. Szczegółowe warunki stosowania

1.2.1. Przeciwwskazania

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Rytelo przeciwwskazaniem są:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (sodu węglan, kwas chlorowodorowy);
- ciąża.

1.2.2. Diagnostyka

1.2.2.1. Diagnostyka przy kwalifikacji

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL i EPAR Rytelo diagnostyka przy kwalifikacji pacjentów powinna obejmować:

- test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;
- pełną morfologię krwi;
- próby wątrobowe (bilirubina całkowita, bilirubina bezpośrednia, AspAT, ALAT, ALP);
- aspirację i biopsję szpiku kostnego (w celu potwierdzenia diagnozy MDS) w ciągu 12 tygodni przed przystąpieniem do programu;
- oznaczenie żelaza i ferrytyny we krwi;
- oznaczenie stężenia endogennej erytropoetyny (eEPO);
- badania w kierunku nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q);
- klirens kreatyniny.

Komentarz analityków

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia³ z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oznaczenie stężenia erytropoetyny jest finansowane ze środków publicznych. W celu wykrycia kariotypu del(5q) niezbędne jest przeprowadzenie cytogenetycznego badania molekularnego (metodą FISH), które zgodnie z powyższym rozporządzeniem jest finansowane ze środków publicznych. Aspiracyjna biopsja szpiku kostnego zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia⁴ z dnia 14 kwietnia 2021 r. zmieniającego rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej także jest finansowana ze środków publicznych.

1.2.2.2. Monitorowanie

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL Rytelo, pacjentów podczas leczenia imetelstatem należy monitorować pod kątem:

- nieprawidłowych wyników morfologii krwi (przed podaniem każdej dawki produktu Rytelo, co tydzień po podaniu pierwszych dwóch dawek, a także w przypadku małopłytkowości i neutropenii 3. lub 4. stopnia lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi);
- występowania krwawień (pacjenci z małopłytkowością 3. lub 4. stopnia);
- występowania zakażeń, w tym sepsy (pacjenci z neutropenią 3. lub 4. stopnia);
- wystąpienia działań niepożądanych przez co najmniej jedną godzinę po zakończeniu infuzji;
- nieprawidłowego działania wątroby (bilirubina całkowita, AspAT);

³ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej <https://www.dziennikustaw.gov.pl/D2016000035701.pdf> [dostęp: 09.07.2025].

⁴ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej <https://www.dziennikustaw.gov.pl/D2021000072701.pdf> [dostęp: 09.07.2025].

- nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek (klirens kreatyniny).

1.3. Podsumowanie przedmiotu analizy

Produkt leczniczy Rytelo jest zarejestrowany we wskazaniu do stosowania w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną. Lek podawany jest dożylnie.

Imetelstat jest oligonukleotydowym inhibitorem telomerazy, który wiąże się z obszarem matrycowym składnika RNA ludzkiej telomerazy, zapobiegając wiązaniu telomerów. Leczenie imetelstatem prowadzi do zmniejszenia liczby złośliwych klonów komórek. Mechanizm działania imetelstatu jest odmienny od innych substancji stosowanych w leczeniu pacjentów w ocenianym wskazaniu.

Rytelo posiada status leku sierociego i jest poddany dodatkowemu monitorowaniu. Badania wymagane do diagnostyki i monitorowania leczenia są aktualnie refundowane w Polsce, a ich koszt nie wpływa w istotny sposób na całkowity koszt terapii.

2. Ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Celem tej części opracowania jest przedstawienie kontekstu zastosowania nowej technologii. Istotnym elementem jest zdefiniowanie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej, która mierzona jest skutecznością dotychczas stosowanego postępowania w odniesieniu do sytuacji zdrowotnej populacji generalnej.

Ocena potrzeb zdrowotnych, w tym ocena niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej obejmuje charakterystykę choroby, włączając ocenę konsekwencji zdrowotnych, skutki ich nieleczenia oraz efekty podjętych działań terapeutycznych, ocenę populacji docelowej (w tym ocenę indywidualnych i społecznych potrzeb zdrowotnych oraz ocenę wielkości populacji docelowej w celu określenia m. in. skali potrzeb zdrowotnych oraz oszacowania kosztów terapii), a także ocenę dostępności alternatywnych technologii medycznych.

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10:

D46 – Zespoły mielodysplastyczne

D46.0 – Oporna niedokrwistość bez syderoblastów

D46.1 – Oporna niedokrwistość z syderoblastami

D46.4 – Oporna niedokrwistość, nieokreślona

D46.7 – Inne zespoły mielodysplastyczne

D46.9 – Zespół mielodysplastyczny, nieokreślony

ICD-11:

2A30 – Niedokrwistość oporna na leczenie

2A33 – Niedokrwistość oporna na leczenie z obecnością pierścieniowatych syderoblastów

2A34 – Oporna na leczenie cytopenia z dysplazją wieloliniową

2A37 – Zespół mielodysplastyczny, niesklasyfikowany

2A3Y – Inne określone zespoły mielodysplastyczne

2A3Z – Zespoły mielodysplastyczne, nieokreślone

Kod ORPHA:

52688 – Zespół mielodysplastyczny

98827 – Niesklasyfikowany zespół mielodysplastyczny

Komentarz analityków

Istnieje niepewność, które kody ICD-10, ICD-11 oraz ORPHA będą sprawozdawane u chorych objętych ocenianym wskazaniem.

Zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) są poważnymi, zagrażającymi życiu chorobami, które stanowią heterogenną grupę klonalnych zaburzeń hemopoetycznych charakteryzujących się nieefektywną hemopoezą. Delecja długiego ramienia chromosomu 5 (del(5q)) jest jedną z najczęściej występujących aberracji cytogenetycznych w MDS stanowiącą około 10-15% wszystkich przypadków. Niedokrwistość jest najczęstszą nieprawidłowością krwi obwodowej i prowadzi do większości objawów MDS (występuje u około 80% do 85% pacjentów). MDS niższego ryzyka (ang. *lower-risk MDS*, LR-MDS) charakteryzują się obecnością dysplazji szpiku kostnego (ang. *bone marrow*, BM), niskim odsetkiem blastów w szpiku oraz niewielkim nasileniem cytopenii. Przewlekła niedokrwistość jest głównym objawem LR-MDS, prowadzącym do uzależnienia od transfuzji czerwonych krwinek (ang. *red blood cell*, RBC) u około 40% pacjentów⁵.

⁵ EPAR, Assessment report Rytelo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rytelo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 27.03.2025].

Mediana przeżycia w LR-MDS wynosi od 32,0 miesięcy do 56,1 miesięcy. Pacjenci z LR-MDS bez del(5q), u których nie powiodło się leczenie czynnikami stymulującymi erytropoezę (ang. *erythropoiesis-stimulating agent*, ESA), osiągają medianę przeżycia całkowitego (ang. *overall survival*, OS) wynoszącą ok. 37 miesięcy.

Zespoły mielodysplastyczne należą do najczęstszych nowotworów hematologicznych u osób starszych (mediana wieku w momencie rozpoznania wynosi 70 lat). W analizowanych badaniach przeprowadzonych w Europie częstość występowania MDS wahała się od 0,15 do 0,60 na 10 000 osobolat. Częstość występowania MDS w UE, w oparciu o ostatnie przeglądy leków oznaczonych jako sieroce, wynosi około 2 na 10 000 osób.

Obecnie allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *haematopoietic stem cell transplantation*, HSCT) jest jedyną potencjalnie leczniczą terapią MDS, choć wiąże się on z wysokim ryzykiem śmiertelności, szczególnie wśród starszych pacjentów. Zgodnie z wytycznymi Europejskiego Towarzystwa Onkologii Medycznej (ESMO) dotyczącymi MDS, celem terapii w LR-MDS jest poprawa cytopenii, głównie niedokrwistości oraz poprawa jakości życia. Ostatecznie ~40% pacjentów z LR-MDS stanie się zależnych od transfuzji.

Dostępne terapie zespołów mielodysplastycznych niższego ryzyka obejmują między innymi stosowanie ESA, lenalidomidu (zatwierdzony dla pacjentów z MDS z del(5q)), luspaterceptu oraz globuliny antytymocytowej (ang. *anti-thymocyte globulin*, ATG) z lub bez cyklosporyny (ang. *cyclosporine*, CSA). W UE środki hipometylujące (ang. *hypomethylating agents*, HMA), w szczególności azacytydyna, są stosowane głównie u pacjentów z MDS wyższego ryzyka i generalnie nie są zalecane jako standard opieki dla MDS niższego ryzyka.

2.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, PTOK (<https://ptok.pl/aktualne-zalecenia-i-standardy>);
- European Society for Medical Oncology, ESMO (<https://www.esmo.org/>);
- British Society for Haematology, BSH (<https://b-s-h.org.uk/guidelines/guidelines>);
- American Society of Clinical Oncology, ASCO (<https://ascopubs.org/jco/special/guidelines>);
- National Comprehensive Cancer Network, NCCN (<https://www.nccn.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.04.2025 r., a zaktualizowano w dniu 2.02.2026 r. Odnaleziono cztery dokumenty wytycznych. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej ma na celu zidentyfikowanie zalecanych interwencji w ocenianym wskazaniu, tj. leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli, znajdującej się w załączniku 9.1.

Podsumowanie

Substancja czynna imetelstat jest zalecana w ocenianym wskazaniu wg amerykańskich wytycznych z 2026 r. (NCCN 2026 ver. 3.2026, kat. 1). Pozostałe dokumenty wytycznych zostały opublikowane przed datą dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Rytelo na terenie Unii Europejskiej.

Wytyczne polskie, europejskie i amerykańskie (PTOK 2020, ESMO 2020 i NCCN 2026) w leczeniu pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji z powodu zespołów mielodysplastycznych z grup niższego ryzyka (MDS), u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie ESA zalecają m.in. terapię z wykorzystaniem luspaterceptu (kat. 1A wg. ESMO 2020; kat. 2A wg NCCN 2026). Ponadto, dla wybranych pacjentów zaleca się przeszczepienie allogenicznych krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*, allo-HSCT (kat. 2A wg. NCCN 2026)). W wytycznych brytyjskich (BSH 2021) podkreśla się, że przeszczepienie szpiku można rozważyć od początku leczenia u pacjentów z 5–10% blastów i powoli postępującą chorobą lub u tych, którzy mają hipokomórkowy albo zwłókniały szpik kostny (kat. 2B). W dokumencie PTOK 2020 oraz NCCN 2026 wymienia się również leczenie azacytydyną, decytabiną i lenalidomidem (kat. 2A wg NCCN). Podkreśla się także, że przy braku odpowiedzi na leczenie ESA istnieje wskazanie do jej łącznego zastosowania z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (ang. *granulocyte-colony stimulating factor*, G-CSF) lub lenalidomidem (kat. 2A wg NCCN 2026). W przypadku braku odpowiedzi na leczenie pacjentom zaleca się również udział w badaniach klinicznych (kat. 2A wg NCCN 2026).

Zarówno wytyczne europejskie (ESMO 2020), jak i amerykańskie (NCCN 2026) w leczeniu pacjentów z MDS z grup niższego ryzyka i po niepowodzeniu leczenia ESA zalecają antytymocytową globulinę z cyklosporyną

(ESMO 2020, kat. IIB) lub globulinę antytymocytową z cyklosporyną z lub bez eltrombopagu (kat. 2A wg NCCN 2026). W dokumencie NCCN 2026, w wybranych sytuacjach klinicznych, zaleca się również terapię z wykorzystaniem iwosydenibu, enasidenibu czy cedazurydyny (kat. 2A). Z kolei wytyczne BSH 2021 wymieniają agonistów receptora trombopoetyny (TPO) jako opcję terapeutyczną w celu zmniejszenia liczby epizodów krwawienia u pacjentów z małopłytkowością (kat. 1A). W analizowanych wytycznych PTOK 2020, BSH 2021 i ESMO 2020 podkreśla się również konieczność stosowania chelatorów żelaza u chorych z przeładowaniem żelazem (kat. 1B wg BSH 2021; kat. IIIB wg ESMO 2020).

Wnioski

Według wytycznych leczenie pacjentów w ocenianym wskazaniu obejmuje terapię z wykorzystaniem luspaterceptu, imetelstatu, azacytydyny, decytabiny lub lenalidomidu, globuliny antytymocytowej z cyklosporyną z lub bez eltrombopagu oraz ESA w skojarzeniu z G-CSF/lenalidomidem. W wybranych sytuacjach klinicznych zaleca się również iwosydenib, enasidenib, cedazuryzynę oraz allo-HSCT. Dodatkowo u pacjentów z przeładowaniem żelazem należy rozważyć zastosowanie chelatorów żelaza.

2.3. Przegląd wcześniejszych ocen AOTMiT

Podsumowanie

Produkt leczniczy Rytelo i substancja czynna imetelstat nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT w ocenianym wskazaniu.

2.4. Analiza dostępności opcji terapeutycznych w Polsce

Opcje terapeutyczne stosowane w ocenianym wskazaniu stanowią:

- wg EPAR:
 - przeszczep krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT);
 - lenalidomid;
 - luspatercept;
 - globulina antytymocytowa (ATG) +/- cyklosporyna (CSA);
- wg odnalezionych wytycznych klinicznych:
 - **imetelstat**;
 - luspatercept;
 - azacytydyna;
 - decytabina;
 - lenalidomid;
 - globulina antytymocytowa + cyklosporyna +/- eltrombopag;
 - ESA (w tym epoetyna i darbepoetyna) + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF)/lenalidomid;
 - allo-HSCT;
 - iwosydenib;
 - enasidenib;
 - cedazuryzyna;
 - chelatory żelaza (w tym deferazyroks);
 - agoniści receptora TPO (w tym eltrombopag);
 - udział w badaniach klinicznych;
- wg badań klinicznych włączonych do analizy w ramach przeglądu systematycznego: brak.

Pośród ww. opcji terapeutycznych wg Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r.⁶ we wskazaniu: zespoły mielodysplastyczne (ICD-10: D46) refundowane są następujące substancje czynne:

⁶ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra->

- w refundacji aptecznej:
 - danazol (w zakresie wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją obejmujących zespół mielodysplastyczny);
- w ramach programu lekowego: B.142. Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1): luspatercept;
- w ramach chemioterapii:
 - busulfan; cyklofosfamid; cytarabina; dakarbazyna; etopozyd; fludarabina; hydroksykarbamid; merkaptopuryna; metotreksat;
 - darbepoetyna alfa (w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS – bez del(5q) – u pacjentów z objawową niedokrwistością);
 - epoetyna alfa (w przypadku niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS – bez del(5q) – u pacjentów z objawową niedokrwistością).

2.5. Podsumowanie oceny niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej

Zespoły mielodysplastyczne (ang. *myelodysplastic syndromes*, MDS) są poważnymi, zagrażającymi życiu chorobami, które stanowią heterogenną grupę klonalnych zaburzeń hemopoetycznych charakteryzujących się nieefektywną hemopoezą. Objawy kliniczne MDS różnią się w zależności od podtypu i nasilenia cytopenii. Niedokrwistość jest najczęstszą nieprawidłowością krwi obwodowej i prowadzi do większości objawów MDS. MDS niższego ryzyka (ang. *lower-risk MDS*, LR-MDS) charakteryzują się obecnością dysplazji szpiku kostnego, niskim odsetkiem blastów w szpiku oraz niewielkim nasileniem cytopenii. Przewlekła niedokrwistość jest głównym objawem LR-MDS, prowadzącym do uzależnienia od transfuzji czerwonych krwinek u około 40% pacjentów.

Do głównych terapii stosowanych w leczeniu MDS niższego ryzyka należą czynniki stymulujące erytropoezę (ESA), lenalidomid, luspatercept czy globulina antytymocytowa (ATG) +/- cyklosporyna (CSA). Powszechnie stosuje się również allogeniczny przeszczep krwiotwórczych komórek.

Według wytycznych, leczenie pacjentów w ocenianym wskazaniu obejmuje terapię w wykorzystaniu luspaterceptu, imetelstatu, azacytydyny, decytabiny lub lenalidomidu, globulinę antytymocytową z cyklosporyną z lub bez eltrombopagu oraz ESA w skojarzeniu z G-CSF/lenalidomidem. W wybranych sytuacjach klinicznych zaleca się również iwosydenib, enasidenib, cedazuryzynę oraz allo-HSCT. Dodatkowo, u pacjentów z przeładowaniem żelazem należy rozważyć zastosowanie chelatorów żelaza.

Produkt leczniczy Rytelo i substancja czynna imetelstat nie były wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT w ocenianym wskazaniu.

W Polsce aktualnie refundowane opcje terapeutyczne dla pacjentów w przedmiotowym wskazaniu obejmują chemioterapię oraz luspatercept, refundowany w ramach programu lekowego B.142. Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1).

3. Wielkość populacji docelowej

3.1. Szacowanie wielkości populacji

3.1.1. Opis metodyki

Produkt leczniczy Rytelo jest zarejestrowany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowolająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną.

Do oszacowania nowych przypadków MDS rocznie posłużono się danymi z publikacji Mądry 2022⁷, według której zapadalność na MDS wynosi 4,5/100 000 osób na rok. Liczbę chorych na MDS oszacowano na podstawie danych dotyczących występowania choroby zawartej w EPAR Rytelo, zgodnie z którym MDS występuje u 2/10 000 osób. Liczbę ludności w Polsce w latach 2024-2029 prognozowano przy pomocy trendu liniowego na podstawie danych o liczbie ludności w Polsce w latach 2019-2023 zaczerpniętych z GUS⁸.

Tabela 2. Prognozowane zachorowania na MDS na rok w latach 2024-2029 (zapadalność)

Rok	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Nowe przypadki rocznie	1 682	1 671	1 662	1 652	1 643	1 632

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 3. Prognozowana liczba chorych na MDS w latach 2024-2029 (chorobowość)

Rok	2024	2025	2026	2027	2028	2029
Liczba chorych	7 475	7 428	7 387	7 340	7 300	7 253

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W celu oszacowania liczby chorych na MDS oraz nowych przypadków rocznie zgodnie z ocenianym wskazaniem założono, że pacjenci z bardzo niskim, niskim lub średnim ryzykiem (pośrednie-1) stanowią ok. 71% osób z MDS⁹, pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji stanowią ok. 40% osób z MDS¹⁰, a nieprawidłowość cytogenetyczna izolowanej delecji 5q (non-del 5q) nie występuje u ok. 85-90% pacjentów¹¹ (wariant minimalny i maksymalny) oraz ok. 70% pacjentów ma MDS nawracający lub oporny na ESA¹² (na podstawie dostępnych danych przyjęto odsetek pacjentów, u których dojdzie do nawrotu choroby).

Tabela 4. Prognozowane zachorowania na MDS na rok zgodnie z ocenianym wskazaniem w latach 2024-2029 (zapadalność)

Rok	2024	2025	2026	2027	2028	2029	Średnia
Liczba chorych [min]	284	282	281	279	278	276	280
Liczba chorych [max]	301	299	297	295	294	292	296

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

⁷ Mądry K., et. al. Diagnosis of myelodysplastic syndromes in Poland: Polish Adult Leukemia Group (PALG) 2021 recommendations, Acta Haematologica Polonica 2022; 53, 1: 3–18 https://journals.viamedica.pl/acta_haematologica_polonica/article/view/AHP_a2022_0001/65843 [dostęp: 24.04.2025].

⁸ <https://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> [dostęp: 24.04.2025].

⁹ De Swart L., Patients with lower-risk myelodysplastic syndromes: in scope of iron related complications, ProefschriftMaken, Vianen, Holandia 2019, ISBN: 978-94-6380-330-4 str. 34 https://www.globalacademicpress.com/ebooks/louise_de_swart/mobile/index.html [dostęp: 24.04.2025].

¹⁰ EPAR Rytelo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rytelo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 24.04.2025].

¹¹ EPAR Rytelo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rytelo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 24.04.2025].

¹² Kubasch A.S., Platzbecker U., Setting Fire to ESA and EMA Resistance: New Targeted Treatment Options in Lower Risk Myelodysplastic Syndromes International Journal of Molecular Sciences 2019, 20(16), 3853 <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/16/3853> [dostęp: 24.04.2025].

Tabela 5. Prognozowana liczba chorych na MDS zgodnie z ocenianym wskazaniem w latach 2024-2029 (chorobowość)

Rok	2024	2025	2026	2027	2028	2029	Średnia
Liczba chorych [min]	1 263	1 255	1 248	1 240	1 234	1 226	1 244
Liczba chorych [max]	1 337	1 329	1 322	1 313	1 306	1 298	1 318

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 6. Liczba pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: D46, D46.0, D46.1, D46.4, D46.7 lub D46.9, u których sprawozdano świadczenia w latach 2019-2024

Rozpoznanie ICD-10	Rok						
	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025*
D46	6238	5462	5098	5184	5202	5380	2702
D46.0	455	350	335	306	336	356	170
D46.1	155	129	135	142	273	389	278
D46.4	563	569	667	837	1034	1082	374
D46.7	2079	1933	1880	2119	2147	2303	1170
D46.9	4394	3952	3953	4099	4449	4675	2297

*Obejmuje okres do początku roku 2025 do daty dostępu

Źródło: Zintegrowany Model Analityczny CeZ (data dostępu: 05.08.2025).

Tabela 7. Liczba pacjentów leczonych luspaterceptem w Programie Lekowym B.142 w latach 2023-2024

Terapia	Rok	
	2023	2024*
Luspatercept	145	166

*dane za okres 01.2024-06.2024

Źródło: Analiza Weryfikacyjna Agencji do zlecenia 234/2024 dla leku Reblozyl (luspatercept) https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/234/AWA/234_AWA_OT.423.1.79.2024_Reblozyl%20BIP_REOPTR.pdf [dostęp: 23.04.2025].

Komentarz Analityków

Program lekowy B.142 w latach 2023-2024 obejmował wyłącznie pacjentów z MDS z syderoblastami (ICD-10: D46.1). Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 r.⁶ od 01.01.2026 r. leczenie luspaterceptem obejmuje także osoby z MDS bez syderoblastów (ICD-10: D46.0), w związku z czym liczba pacjentów objętych leczeniem w programie lekowym zwiększy się w stosunku do poprzednich lat.

3.1.2. Wyniki oszacowań

Nowe przypadki rocznie: 290 (280–300; wartość zaokrąglona).

Liczba osób leczonych w pierwszym roku (2026): 1290 (1250-1320; wartość zaokrąglona).

Liczba osób leczonych w drugim roku (2027): 1280 (1240-1310; wartość zaokrąglona).

3.2. Podsumowanie szacowania populacji

Roczna liczba nowych przypadków MDS zgodnie z ocenianym wskazaniem została oszacowana na 290 (280 – 300) osób rocznie. Szacuje się, że w pierwszym roku (2026) populacja docelowa dla produktu leczniczego Rytelo wyniesie ok. 1290 pacjentów, a w drugim roku (2027) ok. 1280 chorych.

Lek stosowany jest, dopóki obserwowana jest korzyść kliniczna lub do wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności.

Założono, że wszyscy pacjenci teoretycznie kwalifikujący się do leczenia otrzymają ocenianą technologię – wyniki są przeszacowane i stanowią wariant maksymalny. Należy podkreślić, że część pacjentów spełniających kryteria do leczenia technologią Rytelo, może otrzymać luspatercept.

4. Dowody naukowe

4.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących Rytelo (imetelstat) we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji Medline (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 16.04.2025 r., a zaktualizowano w dniu 6.02.2026 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.2. Strategia wyszukiwania. Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do ocenianego problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano 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 niezależnie, po czym drogą konsensusu zakwalifikowano ostatecznie prace do analizy. Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 8. Kryteria włączenia publikacji do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	dorośli pacjenci z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną	populacja inna niż zdefiniowana w kryterium włączenia
Interwencja	imetelstat	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator	brak ograniczeń	
Punkty końcowe	brak ograniczeń	
Typ badań	poszukiwano doniesień pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności	
Inne	publikacje w języku polskim i angielskim, badania dotyczące ludzi	publikacje w innych językach, brak publikacji pełnotekstowych, doniesienia konferencyjne, badania przeprowadzone na zwierzętach lub <i>in vitro</i>

4.2. Opis badań

W ramach przeglądu systematycznego do analizy włączono 1 publikację¹³, odnoszącą się do głównego badania rejestracyjnego MDS3001. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania rejestracyjnego produktu leczniczego Rytelo.

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
Badanie MDS3001 (NCT02598661) Typ badania: Interwencyjne Źródło finansowania: Geron Corporation	Badanie: • III fazy; • randomizowane; • podwójnie zaślepione; • dwuramienne; • wieloośrodkowe (w tym Polska). Hipoteza: <i>superiority</i> Okres obserwacji: • Data odcięcia danych: 13.10.2022 r. (przedłużona data odcięcia dla danych dotyczących bezpieczeństwa: 13.10.2023 r.) • Mediana czasu obserwacji w grupie imetelstatu: 19,5 miesiąca (zakres: od 1,4 do 36,2). • Mediana czasu obserwacji w grupie placebo: 17,5 miesiąca (zakres: od 0,7 do 34,3).	Do badania włączano dorosłych pacjentów z MDS niskiego lub pośredniego-1 ryzyka zgodnie z kryteriami Międzynarodowego Systemu Oceny Prognostycznej (ang. <i>International Prognostic Scoring System</i>, IPSS), którzy byli zależni od przetoczeń (wymagający przetoczeń ≥ 4 jednostek czerwonych krwinek (RBC) w okresie 8 tygodni podczas 16 tygodni poprzedzających randomizację). U pacjentów kwalifikujących się do udziału w badaniu wymagany był brak odpowiedzi lub utrata odpowiedzi, lub brak kwalifikacji się do leczenia lekami stymulującymi erytropoezę (ESA) oraz brak delecji 5q. Imetelstat lub placebo miały być podawane chorym w postaci 2-godzinnej wlewu dożylnego (± 10 minut) w stałym tempie przy użyciu pompy infuzyjnej. Pacjenci zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do otrzymywania imetelstatu lub placebo. Randomizacja była stratyfikowana według wcześniejszego obciążenia transfuzją RBC (≤ 6 lub > 6 jednostek RBC) oraz według grupy ryzyka IPSS (niskie lub pośrednie-1). Charakterystyka pacjentów w badaniu: • kobiety stanowiły 37,6%, a mężczyźni 62,4%; • średnia wieku wyniosła 70,9 lat (mediana 72 lata); • rasa biała stanowiła 80,3%; • średnia masa ciała wyniosła 75,4 kg (mediana 74 kg); • wcześniejsze zapotrzebowanie na przetoczenia krwinek czerwonych (RBC): średnia 7,2 przetoczenia (mediana 6 przetoczeń);	Interwencja: imetelstat Podawany dożylnie w dawce początkowej 7,1 mg/kg co 4 tygodnie (w cyklu 28-dniowym) do momentu zgonu, utraty możliwości obserwacji, wycofania zgody lub zakończenia badania, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Komparator: placebo Placebo odpowiadające imetelstatowi podawane dożylnie, co 4 tygodnie (w cyklu 28-dniowym).	Pierwszorzędowy: • wskaźnik 8-tygodniowej niezależności od transfuzji krwinek czerwonych (ang. <i>red blood cell transfusion independence</i>, RBC TI). Drugorzędowe (wybrane): • przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS); • przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression free survival</i>, PFS); • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w Zwalidowanej Psychometrycznie Skali Funkcjonalnej Oceny Terapii Chorób Przewlekłych (ang. <i>Functional Assessment of Chronic Illness Therapy</i>, FACIT); • zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu EuroQol- EQ-5D-5L (ang. <i>European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version</i>, EQ-5D-5L); • 24-tygodniowy wskaźnik RBC TI; • czas trwania RBC TI; • wskaźnik poprawy hematologicznej, w tym poprawa hematologiczno-erytroidalna (ang. <i>haematologic improvement-erythroid</i>, HI-E), zmodyfikowany według Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. <i>International Working Group</i>, IWG) 2006;

¹³ Platzbecker U., et. al., *Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial*, The Lancet 2024; 403 (10423): 249-260 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01724-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01724-5/abstract) [dostęp: 16.04.2025].

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja / Komparator	Punkty końcowe
		- podział ryzyka MDS zgodnie IPSS: - niskie: 66,9%; - pośrednie-1: 33,1%. <u>Liczba pacjentów:</u> <u>Zestaw analizy ITT*:</u> - łącznie: N=178; - imetelstat: N=118; - placebo: N=60.		bezpieczeństwo stosowania imetelstatu u pacjentów z MDS (np. częstość występowania, nasilenie i rodzaj zdarzeń niepożądanych oraz zgony).

* zestaw *intent-to-treat* – obejmował wszystkich uczestników randomizowanych do badania głównego

Źródło: Opracowanie własne na podstawie EPAR Rytelo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rytelo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.04.2025], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 14.04.2025].

4.2.1. Opis komparatora

W badaniu rejestracyjnym jako komparator zastosowano placebo. Zgodnie z wytycznymi klinicznymi oraz analizą dostępnych w Polsce opcji terapeutycznych, komparator w stosunku do ocenianej technologii mógłby stanowić luspatercept refundowany w ramach programu lekowego B.142 Leczenie pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: D46.0, D46.1). Należy jednak podkreślić, że leczenie luspaterceptem obejmuje szerszą populację pacjentów, niż terapia imetelstatem.

4.2.2. Opis punktów końcowych

Badanie MDS3001:

Punkty końcowe odnoszące się do:

- śmiertelności:
 - przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) – zdefiniowane jako okres od 1. dnia badania do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Czas przeżycia żyjących uczestników jest cenzurowany w ostatnim dniu, w którym wiadomo, że uczestnik żyje lub w dniu utraty kontaktu z pacjentem;
- przeżycia wolnego od progresji:
 - przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*, PFS) – zdefiniowane jako czas od pierwszego dnia badania do pierwszego dnia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej;
- jakości życia:
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w Zwalidowanej Psychometrycznej Skali Oceny Funkcjonalnej Terapii Przewlekłej Choroby-Zmęczenie (ang. *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue*, FACIT-Fatigue) – FACIT-Fatigue to 13-punktowy kwestionariusz mierzący poziom zmęczenia podczas codziennej aktywności. Trwałe, znaczące pogorszenie/poprawa zostały zdefiniowane jako ≥ 3 -punktowy spadek/wzrost w zakresie zmęczenia w skali FACIT (zakres: 0-52) przez ≥ 2 kolejne cykle leczenia;
 - zmiana w stosunku do wartości wyjściowej w kwestionariuszu EuroQol- EQ-5D-5L (ang. *European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Version*, EQ-5D-5L);
- wyleczenia:
 - brak;
- zastępczych punktów końcowych:
 - wskaźnik 8-tygodniowej niezależności od transfuzji krwinek czerwonych (ang. *red blood cell transfusion independence*, RBC TI) – definiowany jako odsetek uczestników bez transfuzji RBC w ciągu kolejnych 8 tygodni (56 dni), począwszy od 1. dnia badania do rozpoczęcia późniejszej terapii przeciwnowotworowej (jeśli dotyczy) – **pierwszorzędowy punkt końcowy**;
 - 24-tygodniowy wskaźnik RBC TI – zdefiniowany jako odsetek uczestników bez transfuzji RBC w ciągu kolejnych 24 tygodni, począwszy od pierwszego dnia badania do rozpoczęcia kolejnej terapii (jeśli dotyczy);
 - czas trwania RBC TI – zdefiniowany jako pierwszy dzień najdłuższego okresu RBC TI do daty pierwszej transfuzji RBC po rozpoczęciu okresu TI;
 - wskaźnik poprawy hematologicznej, w tym poprawa hematologiczno-erytroidalna (ang. *haematologic improvement-erythroid*, HI-E), zmodyfikowany według Międzynarodowej Grupy Roboczej (ang. *International Working Group*, IWG) 2006 i zdefiniowany jako wzrost poziomu Hb o co najmniej 1,5 g/dL powyżej poziomu przed leczeniem lub istotne zmniejszenie liczby przetaczanych jednostek RBC o co najmniej 4 jednostki w ciągu 8 tygodni w porównaniu z liczbą transfuzji w okresie 8 tygodni przed rozpoczęciem leczenia;
- bezpieczeństwa:
 - bezpieczeństwo stosowania imetelstatu u pacjentów z MDS (częstość występowania, nasilenie i rodzaj zdarzeń niepożądanych oraz zgony).

Komentarz analityków

Na podstawie dostępnych rekomendacji za istotne klinicznie punkty końcowe w ocenie LR-MDS uznaje się:

- OS – złoty standard oceny; umożliwia ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa interwencji;
- RBC TI – uznawany za bezpośrednią miarę korzyści klinicznych; w bardziej zaawansowanych badaniach zaleca się ocenę dłuższych odpowiedzi (≥ 16 tygodni) przy użyciu miar typu „czas do zdarzenia” oraz analizę korelacji z OS;
- HI-E – zgodnie z kryteriami IWG 2018, pozwala ocenić istotną klinicznie poprawę niedokrwistości;
- PFS – może być stosowany jako punkt końcowy typu „czas do zdarzenia”, jednak wymaga prospektywnej walidacji;
- przeżycie bez transfuzji – potencjalny punkt końcowy typu „czas do zdarzenia”, wymagający wypracowania standardowej definicji oraz prospektywnej walidacji.

Ponadto, kryteria odpowiedzi u pacjentów z niedokrwistością powinny opierać się na wyjściowej zależności od transfuzji, poprawie w zakresie nasilenia objawów i jakości życia¹⁴. Biorąc pod uwagę powyższe rekomendacje, punkty końcowe zastosowane w badaniu MDS3001 można uznać za istotne klinicznie – z wyjątkiem czasu trwania odpowiedzi RBC TI. PFS może stanowić informatywny punkt końcowy, lecz nie jest wymagany w badaniach dotyczących LR-MDS. W badaniu rejestracyjnym zastosowano wskaźnik HI-E zgodny z kryteriami IWG 2006, przy czym wyniki opracowano również według nowszych kryteriów IWG 2018. Zgodnie z powyższymi rekomendacjami punkt końcowy dotyczący RBC TI może być uznany za pierwszorzędowy, jednakże powinien zakładać dłuższą odpowiedź niż 8-tygodni oraz powinna zostać przeprowadzona analiza korelacji z OS (czego nie uwzględniono w badaniu MDS3001).

4.3. Kryteria populacji docelowej

Zestawienie kryteriów populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego oraz ChPL Rytelo przedstawiono w tabeli znajdującej się w załączniku 9.4.

Podsumowanie

Kryteria włączenia oraz wykluczenia w badaniu rejestracyjnym są szerzej opisane niż w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Kryteria, które zostały uwzględnione w ChPL częściowo pokrywają się z kryteriami wymienionymi w badaniu rejestracyjnym. Do badania rejestracyjnego włączono dorosłych pacjentów z MDS niskiego lub pośredniego ryzyka oraz z MDS, który był nawrotowy/oporny na leczenie czynnikami stymulującymi erytropoezę (ESA). Pacjenci musieli być zależni od transfuzji i ze stanem sprawności ECOG 0-2.

Z badania zostali wykluczeni m.in. pacjenci z karyotypem del(5q), z wcześniejszym leczeniem środkiem hipometylującym, lenalidomidem, talidomidem lub innymi analogami talidomidu. Wykluczano również pacjentów z wcześniejszą historią HSCT czy niedokrwistością przypisywaną czynnikom innym niż MDS.

4.4. Ocena jakości badań

Wiarygodność badań włączonych do analizy oceniono z zastosowaniem narzędzia z Risk of bias Tool 2.0 w przypadku badań RCT lub z wykorzystaniem skali NICE w przypadku badań jednoramiennych.

Ocenę jakości głównego badania rejestracyjnego **MDS3001** przedstawiono w załączniku 9.5.

Wnioski

Ryzyko błędu systematycznego w badaniu MDS3001 oceniono jako niskie na podstawie 5/5 domen narzędzia Cochrane RoB 2.

4.5. Podsumowanie materiału dowodowego

Ocenę efektywności klinicznej ocenianej technologii przeprowadzono w oparciu o badanie stanowiące podstawę wnioskowania na rzecz procedury dopuszczenia do obrotu przez EMA:

- MDS3001 (badanie rejestracyjne) – wieloośrodkowe, dwuramienne badanie III fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania imetelstatu (w dawce 7,1 mg/kg co 4 tygodnie) u dorosłych

¹⁴ Mina A. et.al., Advancing drug development in myelodysplastic syndromes, Blood Adv 2025, 9 (5): 1098-1104 <https://ashpublications.org/bloodadvances/article/9/5/1095/534871/Advancing-drug-development-in-myelodysplastic>; Sekeres M. et.al., Considerations for Drug Development in Myelodysplastic Syndromes, Clin Cancer Res. 2023, 29 (14): 2573-2579 <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10349686/> [dostęp: 15.07.2025].

pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną.

Ponadto przeprowadzono przegląd systematyczny ukierunkowany na identyfikację badań pierwotnych o najwyższym poziomie wiarygodności, w wyniku którego nie zidentyfikowano badań z randomizacją, natomiast odnaleziono dodatkowe źródła informacji:

- publikacja Platzbecker 2024, opisująca wyniki badania rejestracyjnego MDS3001;
- wyniki z badania rejestracyjnego, opublikowane na stronie clinicaltrials.gov.

Wiarygodność badania rejestracyjnego MDS3001 oceniono (wg narzędzia RoB dla badań z randomizacją) na 5/5 pkt.

5. Ocena siły interwencji

5.1. Ocena skuteczności klinicznej

Analizę skuteczności wykonano w oparciu o wyniki dwuramiennego, randomizowanego badania rejestracyjnego 3 fazy – MDS3001.

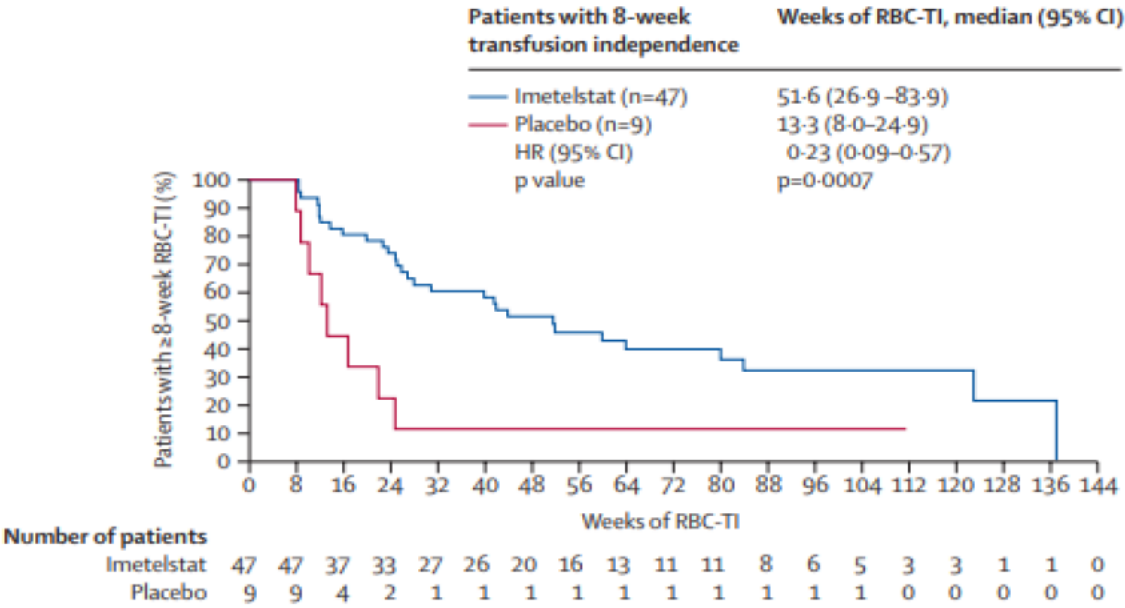
W momencie klinicznego punktu odcięcia danych (13.10.2022 r.; mediana obserwacji wynosząca 19,48 i 17,51 miesiąca, odpowiednio w grupach imetelstatu i placebo) leczenie trwało u 22,9% pacjentów w grupie imetelstatu i 23,7% pacjentów w grupie placebo. Odsetek osób, które przerwały leczenie był podobny w grupach imetelstatu i placebo (odpowiednio 77,1% i 76,3% osób). Najczęstszą przyczyną przerwania leczenia był brak skuteczności, który był wyższy w grupie placebo (42,4%) w porównaniu z grupą imetelstatu (23,7%). Mediana czasu leczenia była dłuższa u pacjentów w grupie imetelstatu (7,82 miesiąca; zakres: 0,03 do 32,5 miesiąca) w porównaniu do pacjentów w grupie placebo (6,5 miesiąca; zakres: 0,03 do 26,7 miesiąca). W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wybranych punktów końcowych.

Tabela 10. Przedstawienie najważniejszych wyników dotyczących skuteczności imetelstatu w badaniu MDS3001 – data odcięcia 13.10.2022 r.

Parametr	Imetelstat, n=118	Placebo, n=60	Uwagi
Przeżycie całkowite (OS)*			
Mediana OS	40,4 mies. (95% CI: 37,1; NE)	NE (95% CI: 32,2; NE)	
Szacowany wskaźnik OS po 1 roku	92,4% (95% CI: 85,4; 96,1)	94,7% (95% CI: 84,5; 98,3)	
Szacowany wskaźnik OS po 3 latach	62,6% (95% CI: 50,7; 72,3)	66,7% (95% CI: 49,8; 79,0)	
Jakość życia			
Mediana czasu do pierwszej trwałej znaczącej poprawy w zakresie zmęczenia	28,3 tyg.	65,0 tyg.	HR: 1,34 (95% CI: 0,82; 2,20)
Odsetek pacjentów, u których wystąpił jakikolwiek epizod trwałej, znaczącej poprawy w zakresie zmęczenia	50%	40%	
Średnie wyniki EQ-5D-5L w cyklu 30.	0,75	0,69	
Przeżycie wolne od progresji (PFS)			
Mediana PFS	NE	NE	
Szacowany wskaźnik PFS po 1 roku	83,6% (95% CI: 74,1; 89,8)	82,6% (95% CI: 66,1; 91,6)	
RBC TI			
8-tyg. RBC TI	39,8% (95% CI: 30,9; 49,3)	15,0% (95% CI: 7,1; 26,6)	p<0,001
24-tyg. RBC TI	28,0% (95% CI: 20,1; 37,0)	3,3% (95% CI: 0,4; 11,5)	p<0,001
1-roczyzny RBC TI	13,6%	1,7%	p=0,012
Czas trwania RBC TI			
Mediana czasu trwania RBC TI u pacjentów, którzy osiągnęli 8-tyg. niezależność od transfuzji krwinek czerwonych	51,6 tyg. (95% CI: 26,9; 83,9)	13,3 tyg. (95% CI: 8,0; 24,9)	p<0,001
Mediana czasu trwania RBC TI u pacjentów, którzy osiągnęli 24-tyg. niezależność od transfuzji krwinek czerwonych	80,0 tyg. (95% CI: 51,6; NE)	NE (95% CI: 24,9; NE)	p=0,655
Wskaźnik HI-E**			
HI-E	42,4% (95% CI: 33,3; 51,8)	13,3% (95% CI: 5,9; 24,6)	p<0,001
Pacjenci z małym obciążeniem transfuzjami			
Odpowiedź HI-E (16-tyg. RBC TI)	33% (95% CI: 14,6; 57,0)	22% (95% CI: 6,4; 47,6)	
Pacjenci z dużym obciążeniem transfuzjami			
Większa odpowiedź HI-E (16-tyg. RBC TI)	31% (95% CI: 21,9; 41,4)	0 (95% CI: 0,0; 8,4)	

Parametr	Imetelstat, n=118	Placebo, n=60	Uwagi
Mniejsza odpowiedź HI-E (redukcja 50% jednostek RBC w ciągu 16 tyg.)	44% (95% CI: 34,2; 54,8)	10% (95% CI: 2,7; 22,6)	

* data odcięcia danych: 05.01.2024 r., mediana czasu obserwacji ok. 31 miesięcy
** analiza z wykorzystaniem kryteriów IWG 2018
CI – przedział ufności (ang. *confidence interval*); NE – brak możliwości oceny (ang. *not estimable*); HR – współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*)
Źródło: EPAR Rytelo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rytelo-epar-public-assessment-report_en.pdf; Sekeres. M., et al., Impact of Imetelstat Treatment on PROs and Health Care Resource Utilization in Heavily Transfused Non-Del(5Q) Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes Relapsed/Refractory to Erythropoiesis Stimulating Agents: iMerge Phase 3 Trial, Value in Health 2023; 26 (22): Supplement S28-S29 [https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015\(23\)032795/fulltext?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301523032795%3Fshowall%3Dtrue](https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(23)032795/fulltext?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301523032795%3Fshowall%3Dtrue); Platzbecker U., et al., Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, The Lancet 2024; 403 (10423): 249-260 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01724-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01724-5/abstract) [dostęp: 10.07.2025]; https://www.qeron.com/wp-content/uploads/2024/04/Madanat_NCCN2024_IMerge_Poster_FINAL_1March2024.pdf [dostęp: 14.07.2025].



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera czasu trwania RBC TI u pacjentów, którzy mieli 8-tygodniowe RBC TI

Data odcięcia: 13.01.2023 r.
Źródło: Platzbecker U., et al., Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, The Lancet 2024; 403 (10423): 249-260 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01724-5/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01724-5/abstract) [dostęp: 16.04.2025].

5.2. Ocena bezpieczeństwa stosowania

Analiza bezpieczeństwa w badaniu rejestracyjnym na podstawie EPAR

Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona na podstawie badania rejestracyjnego 3 fazy – MDS3001. Data odcięcia danych badania MDS3001 przypadła na 13 października 2022 r.; (w EPAR Rytelo przedstawiono również wybrane dane dotyczące bezpieczeństwa klinicznego z przedłużonej, rocznej obserwacji - analiza końcowa, data zakończenia 13 października 2023 r., które nie wpływały na wcześniejsze wyniki).
Zestaw do analizy bezpieczeństwa obejmował wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę badanego leku.

Tabela 11. Przedstawienie najważniejszych wyników dotyczących bezpieczeństwa imetelstatu w badaniu MDS3001 – data odcięcia 13.10.2022 r.

Parametr	Imetelstat, n=118	Placebo, n=60
Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (TEAEs)	99,2%	100,0%
TEAEs stopnia 3/4.	90,7%	47,5%
TEAEs stopnia 5. (śmiertelne)	0,8%	1,7%
SAEs zaistniałe w trakcie leczenia	32,2%	22,0%
TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia	14,4%	0%
TEAEs prowadzące do zmniejszenia dawki lub opóźnienia cyklu	70,3%	23,7%
Najczęściej zgłaszane TEAEs w grupie imetelstatu		
małopłytkowość	75,4%	10,2%
neutropenia	73,7%	6,8%
niedokrwistość	20,3%	10,2%

TEAE – zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse event*); SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

Źródło: EPAR Rytelo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rytelo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 10.07.2025].

Alerty dotyczące bezpieczeństwa

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)¹⁵, na dzień 2.02.2026 r. nie odnaleziono komunikatów związanych z bezpieczeństwem stosowania leku Rytelo.

W bazie FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)¹⁶ na dzień 2.02.2026 r. odnotowano informację na temat bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Rytelo. Zidentyfikowano 153 przypadków działań niepożądanych, z czego 84 dotyczyło ciężkich przypadków (w tym 9 zgonów). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (60);
- zaburzeń w badaniach diagnostycznych (56);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (38);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (24).

W bazie EudraVigilance¹⁷ do dnia 2.02.2026 r. odnotowano 88 przypadków działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Rytelo i najczęściej dotyczyły one:

- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (49);
- zaburzeń w badaniach diagnostycznych (34);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (21);
- infekcji i zakażeń (10).

W bazie VigiAccess¹⁸ prowadzonej przez WHO, w dniu 2.02.2026 r. odnotowano 155 przypadki działań niepożądanych leku Rytelo (imetelstat). Najwięcej powikłań dotyczyło:

- zaburzeń krwi i układu limfatycznego (62);
- zaburzeń w badaniach diagnostycznych (51);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (39);
- urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (23);
- zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (39).

¹⁵ <https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych> [dostęp: 2.02.2026].

¹⁶ <https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis> [dostęp: 2.02.2026].

¹⁷ <https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html> [dostęp: 2.02.2026].

¹⁸ <https://vigiaccess.org/> [dostęp: 2.02.2026].

5.3. Ograniczenia analizy klinicznej

- Krótki okres obserwacji pacjentów w badaniu (mediana czasu obserwacji wynosiła ok. 19,5 miesięcy w grupie imetelstatu) nie pozwala na przewidywanie długofalowych skutków interwencji.
- Dane dotyczące OS i PFS są niedojrzałe.
- Przeżycie całkowite (OS) i przeżycie wolne od progresji (PFS) były drugorzędowymi punktami końcowymi.
- Pierwszorzędowy punkt końcowy jest trudny do zinterpretowania i potencjalnie stronniczy (grupa imetelstatu miała więcej czasu na osiągnięcie niezależności od transfuzji).
- Niepewności związane z interpretacją jakości życia mierzoną przy pomocy kwestionariusza EQ-5D-5L – brak danych pozwalających ocenić poprawę od punktu wyjściowego, brak informacji o istotności statystycznej w porównaniu z placebo.
- Populacja pacjentów była wysoce wyselekcjonowana pod względem wcześniejszej historii leczenia MDS czy chorób współistniejących, a zatem nie może być uważana za reprezentatywną dla populacji pacjentów w warunkach rzeczywistych.
- W trakcie badania zgłoszono łącznie 77 (43,3%) poważnych odstępstw od protokołu, z czego 55 dotyczyło grupy pacjentów otrzymującej imetelstat. Najczęściej występujące odchylenia dotyczyły prawidłowości podania badanego leku (24,2%) oraz nieprawidłowej stratyfikacji chorych (11,8%).

5.4. Podsumowanie siły interwencji

Podsumowanie z oceny skuteczności

Skuteczność leku Rytelo oceniano w oparciu o wyniki randomizowanego badania rejestracyjnego MDS3001 fazy 3. Mediana czasu trwania obserwacji wyniosła 19,5 miesiąca dla imetelstatu i 17,5 miesiąca dla placebo.

W przedłużonym okresie obserwacji wynoszącym ok. 31 miesięcy mediana OS dla imetelstatu wyniosła 40,4 miesiąca (w grupie placebo mediana OS nie została osiągnięta). Szacowane prawdopodobieństwo przeżycia dla pacjentów z grupy imetelstatu wyniosło 92,4% w 12. miesiącu oraz 62,6% w 36. miesiącu. Z kolei w grupie placebo prawdopodobieństwo przeżycia wyniosło 94,7% w 12. miesiącu i 66,7% w 36. miesiącu. Wyniki te sugerują gorsze wyniki w zakresie OS w ramieniu interwencji, jednakże ze względu na niedojrzałe dane, wiarygodna interpretacja wyników nie jest możliwa.

Odsetek pacjentów, u których wystąpił jakikolwiek epizod trwałej, znaczącej poprawy w zakresie zmęczenia w populacji, która obejmowała wszystkich uczestników ITT, którzy mieli dostępne dane FACIT-Fatigue na początku badania był wyższy (50%) w grupie imetelstatu niż w grupie placebo (40,4%). Mediana czasu do pierwszej trwałej znaczącej poprawy w zakresie zmęczenia była krótsza w przypadku imetelstatu niż placebo (28,3 vs 65,0 tygodnia). Średnie wyniki indeksu EQ-5D-5L w cyklu 30. wynosiły 0,75 w przypadku imetelstatu w porównaniu z 0,69 w przypadku placebo. Powyższe wyniki wskazują na brak dowodów na większą skuteczność w zakresie jakości życia u osób przyjmujących imetelstat.

Mediana PFS nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup, a prawdopodobieństwo braku zdarzenia PFS (bez progresji choroby lub zgonu) po 12 miesiącach w grupie imetelstatu i placebo było podobne i wyniosło odpowiednio 83,6% i 82,6%.

8-tygodniowy RBC TI został osiągnięty u 40% pacjentów w grupie imetelstatu i 15% w grupie placebo ($p < 0,001$). 24-tygodniowy RBC TI został osiągnięty u 28% pacjentów w grupie imetelstatu i 3% w grupie placebo ($p < 0,001$). Z kolei 1-roczyzny RBC TI został osiągnięty przez 13,6% pacjentów leczonych imetelstatem w porównaniu z 1,7% pacjentów otrzymujących placebo ($p = 0,012$). Wyniki dotyczące RBC TI były lepsze w ramieniu imetelstatu, a różnice między grupami są istotne statystycznie. Należy jednak podkreślić, że pierwszorzędowy punkt końcowy (8-tygodniowy RBC TI) jest trudny do zinterpretowania i potencjalnie stronniczy (grupa imetelstatu miała więcej czasu na osiągnięcie niezależności od transfuzji).

Mediana czasu trwania RBC TI u pacjentów którzy osiągnęli 8-tygodniowy RBC TI w grupie imetelstatu wyniosła 51,6 tygodnia, natomiast w grupie placebo 13,3 tygodnia ($p < 0,001$). Wynik ten wskazuje na większą skuteczność badanej interwencji niż placebo. Mediana czasu trwania RBC TI u pacjentów, którzy osiągnęli 24-tygodniowy RBC TI w grupie imetelstatu wyniosła 80,0 tygodnia i nie została osiągnięta w grupie placebo ($p = 0,655$).

Wskaźnik HI-E, według kryteriów IWG 2018, wynosił 42,4% u pacjentów leczonych imetelstatem oraz 13,3% w grupie placebo. Odpowiedź HI-E (16-tyg. RBC TI) u pacjentów z małym obciążeniem transfuzjami odnotowano

u 33% pacjentów w grupie imetelstatu i u 22% w grupie placebo. U pacjentów z dużym obciążeniem transfuzjami większa odpowiedź (16-tyg. RBC TI) wystąpiła u 31% badanych w ramieniu interwencji i nie wystąpiła w ramieniu placebo. Natomiast mniejszą odpowiedź (redukcja 50% jednostek RBC w ciągu 16 tyg.) odnotowano u 44% pacjentów w grupie imetelstatu oraz u 10% w grupie placebo. Na podstawie powyższych wyników można wnioskować o większej skuteczności leczenia imetelstatem w zakresie poprawy hematologiczno-erytroidalnej.

Komentarz analityków

Poniżej przedstawiono tabelaryczne zestawienie wybranych wyników skuteczności ocenianej interwencji oraz wybranego komparatora (luspaterceptu). Wyniki dotyczące skuteczności luspaterceptu zaczerpnięto z EPAR Reblozyl¹⁹, Platzbecker 2023²⁰, Zeidan 2022²¹ oraz clinicaltrials.gov²².

Tabela 12. Wybrane wyniki związane ze skutecznością leczenia imetelstatem oraz luspaterceptem

Punkt końcowy	Parametry	Imetelstat	Luspatercept*
Badanie		MDS3001	MEDALIST**
Liczba pacjentów		118	153
OS	Okres obserwacji [mies.]	31	do ok. 57
	Mediana [mies.] (95% CI)	40,4 (37,1; NE)	46,0 (42,0; NE)
	12-miesięczne przeżycie całkowite [%] (95% CI)	92,4 (85,4; 96,1)	bd
8-tygodniowy RBC TI	Okres obserwacji [mies.]	19,5	13,9/39,9
	Odsetek pacjentów [%] (95% CI)	39,8 (30,9; 49,3)	37,9 (30,20; 46,10)/ 48,4 (40,2; 56,6)***
Wskaźnik HI-E	Okres obserwacji [mies.]	19,5	13,9/39,9
	Odsetek pacjentów [%] (95% CI)	42,4 (33,3; 51,8)	52,9 (44,72; 61,05) / 58,8 (50,59; 66,71)***

bd – brak danych

*Brak informacji, ilu pacjentów w badaniu posiadało kariotyp del(5q), badanie przeprowadzono jedynie na pacjentach z MDS z syderoblastami
 **Najlepsza opieka wspomagająca (ang. best supportive care, BSC) mogła być stosowana w połączeniu z interwencją, gdy było to klinicznie wskazane przez badacza. Najlepsza opieka wspomagająca obejmowała, ale nie ograniczała się do: leczenia transfuzjami RBC antybiotykoterapii, terapii przeciwwirusowej i/lub przeciwegrybiczej; oraz wsparcia żywieniowego w razie potrzeby. Najlepsza opieka wspomagająca w tym badaniu wykluczała stosowanie ESA

***Okres od 1 do 24 tygodnia badania/ od 1 do 48 tygodnia badania

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Ze względu na niedojrzałe dane dotyczące OS w obu badaniach, różną medianę okresu trwania obserwacji oraz różnice w badanych populacjach nie można jednoznacznie wnioskować o wyższości żadnej z technologii.

Podsumowanie z oceny bezpieczeństwa

Bezpieczeństwo leku Rytelo oceniano na podstawie danych z badania rejestracyjnego MDS3001 fazy 3.

TEAEs stopnia 3/4. wystąpiły u 90,7% badanych w grupie imetelstatu oraz u 47,5% w grupie placebo. Odnotowano po jednym przypadku TEAEs stopnia 5. w obu grupach.

Najczęściej zgłaszanymi TEAEs w grupie imetelstatu były małopłytkowość (75,4%) i neutropenia (73,7%), i niedokrwistość (20,3%), które występowały rzadziej w grupie placebo (odpowiednio 10,2%; 6,8%; 10,2%). TEAEs prowadzące do zakończenia leczenia wystąpiły u 17% pacjentów przyjmujących imetelstat i nie wystąpiły u osób przyjmujących placebo. Zmniejszenie dawki lub opóźnienie cyklu z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 70,3% pacjentów w ramieniu imetelstatu oraz u 23,7% w ramieniu placebo.

SAEs zgłoszono u 32,2% pacjentów w grupie imetelstatu i u 22,0% pacjentów w grupie placebo.

¹⁹ EPAR Reblozyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/reblozyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.07.2025]

²⁰ Platzbecker U. et al. Long-term utilization and benefit of luspatercept in transfusion-dependent, erythropoiesis-stimulating agent-refractory or -intolerant patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts, *Leukemia* 2023; 37: 2314-2318 <https://www.nature.com/articles/s41375-023-02031-7> [dostęp: 15.07.2025].

²¹ Zeidan A.M., et al., Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts, *Blood* 2022, 140 (20): 2170-2174 <https://ashpublications.org/blood/article/140/20/2170/485816/Longer-term-benefit-of-luspatercept-in-transfusion> [dostęp: 15.07.2025].

²² <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631070?tab=results> [dostęp: 15.07.2025].

Przedstawione powyżej wyniki wskazują na gorszy profil bezpieczeństwa imetelstatu niż placebo. Główne niepewności dotyczące działań niepożądanych odnoszą się do potencjalnie zwiększonego ryzyka zakażeń oraz powikłań krwotocznych u pacjentów z MDS leczonych imetelstatem, wynikającego z wywoływanej przez imetelstat małopłytkowości oraz neutropenii.

6. Ocena wpływu na budżet

6.1. Oszacowanie kosztów interwencji i komparatora

6.1.1. Założenia

- Oszacowanie wykonano zgodnie z dawkowaniem przedstawionym w ChPL Rytelo: „Zalecana dawka produktu leczniczego Rytelo to 7,1 mg/kg masy ciała podawana w infuzji dożylniej co 4 tygodnie. Podawanie produktu leczniczego Rytelo należy przerwać, jeśli u pacjentów po 24 tygodniach leczenia (6 dawek) nie wystąpi zmniejszenie obciążenia przetoczeniami krwinek czerwonych lub jeśli w dowolnym czasie wystąpią objawy ciężkiej toksyczności”.
- W obliczeniach przyjęto 75,4 kg (na podstawie średniej masy ciała w badaniu MDS3001) jako masę ciała pacjenta.
- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych (w tym premedykacji), a jedynie koszt leku.
- Oszacowano roczny koszt terapii lekiem Rytelo.
- W badaniu rejestracyjnym mediana PFS nie została oszacowana.
- Cenę leku Rytelo zaczerpnięto ze strony [drugs.com](https://www.drugs.com)²³.
- Do przeliczenia ceny leku z waluty lokalnej, czyli dolar amerykański na złote polskie, użyto średniego kursu NBP z dnia 24.04.2025.

Tabela 13. Dane wejściowe dla interwencji

Założenie	Wartość	Źródło
Średni kurs NBP za 1 USD [PLN]	3,76	Tabela nr 079/A/NBP/2025 z dnia 2025-04-24
Dawka zalecana leku Rytelo na podanie [mg/kg m.c.]	7,1	ChPL Rytelo
Cena imetelstatu za 1 mg [PLN]	217,55	drugs.com

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.1.2. Wyniki

Tabela 14. Oszacowanie rocznych kosztów interwencji

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg/kg m.c.]	Dawka dla masy ciała 75,4 kg [mg]	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5	6=3×4×5
Dawkowanie					
Imetelstat	7,1	535,34	13	217,55	1 514 021,85
Koszt roczny					1 514 021,82

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjenta wynosi ok. 1,5 mln PLN. Wariant minimalny leku (-20% ceny Rytelo) wyniesie ok. 1,2 mln PLN, a wariant maksymalny (+20% ceny Rytelo) ok. 1,8 mln PLN.

²³ <https://www.drugs.com/price-guide/rytelo> [dostęp: 24.04.2025].

Komentarz analityków

Oszacowano roczny koszt terapii wybranym komparatorem i porównano go z kosztem ocenianej technologii.

Założenia dla komparatora:

- Koszty wybranego komparatora (luspatercept) obliczono w oparciu o cenę podaną w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 18.12.2025 roku⁶. Do wyliczeń przyjęto cenę za 1 jednostkę rozliczeniową (1 mg) substancji na podstawie wysokości limitu finansowania. Luspatercept jest refundowany w ramach programu lekowego B.142 Leczenie dorosłych pacjentów z zespołami mielodysplastycznymi z towarzyszącą niedokrwistością zależną od transfuzji (ICD-10: 46.0, D46.1).
- Zgodnie z ChPL Reblozyl²⁴ zalecana dawka początkowa luspaterceptu to 1,0 mg/kg m.c. raz na 3 tygodnie. Jeżeli po co najmniej 2 kolejnych dawkach 1 mg/kg pacjent jest nadal zależny od transfuzji czerwonych krwinek dawkę należy zwiększyć do 1,33 mg/kg. Jeśli pacjenci nie są niezależni od transfuzji czerwonych krwinek po podaniu co najmniej 2 kolejnych dawek wynoszących 1,33 mg/kg m.c., dawka powinna zostać zwiększona do 1,75 mg/kg m.c. Zwiększanie dawki nie powinno następować częściej niż co 6 tygodni (2 podania) i nie powinno przekraczać maksymalnej dawki wynoszącej 1,75 mg/kg m.c. co 3 tygodnie.
- W celu ustalenia schematu modyfikacji dawek luspaterceptu przyjęto minimalny okres braku niezależności od transfuzji (tj. 2 kolejne dawki).
- W wyliczeniach przyjęto 75,4 kg (na podstawie średniej masy ciała w badaniu MDS3001) jako masę ciała pacjentów.
- Do wyliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt leku.
- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS.

Tabela 15. Oszacowanie rocznych kosztów wybranego komparatora (luspatercept)

Substancja czynna	Dawka na 1 podanie [mg/kg m.c.]	Dawka dla masy ciała 75,4 kg [mg]	Liczba podań w roku	Cena za 1 mg [PLN]	Koszt [PLN]
1	2	3	4	5	6=3×4×5
Dawka początkowa					
Luspatercept	1,0	75,4	2	301,18	45 417,94
Pierwsza dawka zwiększana					
Luspatercept	1,33	100,28	2	301,18	60 404,66
Druga dawka zwiększana					
Luspatercept	1,75	131,95	13	301,18	516 629,11
				Koszt roczny	622 451,71

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 16. Porównanie oszacowanych kosztów interwencji i wybranego komparatora (luspatercept)

Wariant	Lek [PLN]	Komparator [PLN]	Różnica [PLN]
Minimalny (-20% ceny Rytelo)	1 211 217,46	622 451,71	588 765,75
Średni	1 514 021,82	622 451,71	891 570,11
Maksymalny (+20% ceny Rytelo)	1 816 826,19	622 451,71	1 194 374,48

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Oszacowany średni roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji dla pacjenta wynosi ok. 1,5 mln PLN, a wybranego komparatora (luspatercept) ok. 0,6 mln PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a luspaterceptem wyniosła ok. 0,9 mln PLN na korzyść komparatora.

²⁴ Charakterystyka Produktu Leczniczego Reblozyl https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/reblozyl-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.07.2025].

6.2. Wpływ na budżet Funduszu Medycznego

6.2.1. Założenia

- Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w celu prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) ze środków Funduszu Medycznego, w przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją ocenianej technologii.
- W analizie przyjęto oszacowaną w rozdziale 3. wielkość populacji docelowej w I. i w II. roku.
- Koszty leku przyjęto zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w rozdziale 6.1.

Wszystkie ograniczenia dot. szacowania populacji oraz kosztów terapii stanowią ograniczenia analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego.

Tabela 17. Dane wejściowe uwzględnione w analizie wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Parametr	I. rok			II. rok		
	Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)		Wartość podstawowa	Zakres zmienności (min; max)	
Liczebność populacji docelowej	1290	min	1250	1280	min	1240
		max	1320		max	1310
Koszt leku	1 514 021,82	min	1 211 217,46	1 514 021,82	min	1 211 217,46
		max	1 816 826,19		max	1 816 826,19

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.2.2. Wyniki

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet Funduszu Medycznego

Wariant	I. rok	II. rok
minimalny	1 514 021 825,0	1 501 909 6560,4
podstawowy	1 953 088 147,8	1 937 947 929,6
maksymalny	2 398 210 570,8	2 380 042 308,9

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

6.3. Przegląd opublikowanych analiz HTA

W celu odnalezienia zagranicznych analiz ekonomicznych dotyczących oceny farmakoekonomicznej Rytelo we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowolająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną, przeprowadzono przegląd medycznych baz informacji Medline (przez PubMed). Przeszukania źródeł informacji dokonano w dniu 24.04.2025 r. Zastosowana w bazie strategia wyszukiwania została przedstawiona w załączniku 9.6.

Dodatkowo dokonano przeszukania wolnotekstowego przy zastosowaniu słów kluczowych: Rytelo, imetelstat, w wyszukiwarce internetowej Google oraz stron internetowych następujących agencji HTA i organizacji:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <http://www.awmsg.org/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.iqwig.de/>;

- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Do przeglądu systematycznego włączono 1 analizę ekonomiczną dla leku Rytelo. Charakterystykę metodyki oraz wyniki zagranicznej analizy ekonomicznej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Charakterystyka metodyki oraz wyniki zagranicznych analiz ekonomicznych

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy																																																														
Institute for Clinical and Economic Review/ California Technology Assessment Forum 2024 Link/Link	<u>Populacja:</u> pacjenci z MDS niższego ryzyka, którzy są uzależnieni od transfuzji pomimo stosowania ESA <u>Interwencja:</u> imetelstat + najlepsza opieka wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>, BSC) – przetaczanie krwinek czerwonych i płytek krwi, stosowanie mieloidalnych czynników wzrostu oraz terapia chelatorami żelaza. <u>Komparator:</u> luspatercept + BSC oraz BSC. <u>Typ analizy:</u> analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>, CEA). <u>Horizont czasowy:</u> dożywnotni (28 lat). <u>Źródła danych klinicznych:</u> • IMerge: badanie fazy 3 z podwójnie ślepą próbą, randomizowane, kontrolowane placebo w stosunku 2:1 (porównanie imetelstatu z placebo); • badanie MEDALIST dotyczące luspaterceptu (populacja pacjentów RS-dodatnich). <u>Perspektywa:</u> amerykański sektor opieki zdrowotnej. <u>Próg opłacalności:</u> 50,000, 100,000, i 150,000 USD/evLYG	imetelstat + BSC vs BSC oraz imetelstat + BSC vs luspatercept + BSC	<u>Założenia analizy</u> • Roczna cena katalogowa imetelstatu: 365 197 USD (≈ 1 374 675 PLN*) za osobę o masie ciała 75 kg (dawka oznaczona jako 7,1 mg/kg). • Model ekonomiczny koncentrował się na 2 różnych hipotetycznych kohortach: 1) wszyscy kwalifikujący się do leczenia imetelstatem pacjenci z MDS, którzy byli leczeni imetelstatem + BSC lub samą BSC oraz 2) pacjenci z dodatnim wynikiem testu RS, którzy byli leczeni imetelstatem + BSC, luspaterceptem + BSC lub samą BSC. • W analizie zastosowano stopę dyskontową w wysokości 3% rocznie dla kosztów i wyników. <u>Analiza agencji HTA</u> Tabela 1. Wyniki scenariusza podstawowego dla imetelstatu w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą w całej populacji <table><tr><th>Leczenie</th><th>Koszt leku</th><th>Łączny koszt</th><th>QALY</th><th>evLY</th><th>LY</th></tr><tr><td>Imetelstat + BSC</td><td>1 030 000 USD (≈ 3 877 126 PLN*)</td><td>1 150 000 USD (≈ 4 328 830 PLN*)</td><td>2,83</td><td>2,86</td><td>4,07</td></tr><tr><td>BSC</td><td>846 000 USD (≈ 3 184 513 PLN*)</td><td>951 000 USD (≈ 3 579 754 PLN*)</td><td>2,67</td><td>2,67</td><td>3,90</td></tr></table> Tabela 2. Wyniki dla imetelstatu w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą w populacji z dodatnim wynikiem testu na obecność syderoblastów pierścieniowych <table><tr><th>Leczenie</th><th>Koszt leku</th><th>Łączny koszt</th><th>QALY</th><th>evLY</th><th>LY</th></tr><tr><td>Imetelstat + BSC</td><td>1 024 000 USD (≈ 3 854 541 PLN*)</td><td>1 144 000 USD (≈ 4 306 245 PLN*)</td><td>2,84</td><td>2,87</td><td>4,08</td></tr><tr><td>Luspatercept t + BSC</td><td>964 000 USD (≈ 3 628 689 PLN*)</td><td>1 073 000 USD (≈ 4 038 987 PLN*)</td><td>2,86</td><td>2,88</td><td>4,08</td></tr><tr><td>BSC</td><td>839 000 USD (≈ 1 374 675 PLN*)</td><td>945 000 USD (≈ 1 374 675 PLN*)</td><td>2,69</td><td>2,69</td><td>3,92</td></tr></table> <u>Wyniki analizy:</u> Tabela 3. Wskaźniki inkrementalne efektywności kosztowej dla scenariusza podstawowego <table><tr><th>Leczenie</th><th>Komparator</th><th>Koszt za uzyskany QALY</th><th>Koszt za uzyskany evLY</th><th>Koszt za uzyskany LY</th></tr><tr><td>Imetelstat + BSC</td><td>BSC (ogółem)</td><td>1 197 000 USD (≈ 4 505 747 PLN*)</td><td>1 029 000 USD (≈ 3 873 362 PLN*)</td><td>1 162 000 USD (≈ 4 374 000 PLN*)</td></tr><tr><td>Imetelstat + BSC (RS+)</td><td>Luspatercept t + BSC</td><td>Bardziej kosztowne, mniej efektywne</td><td>Bardziej kosztowne, mniej efektywne</td><td>Bardziej kosztowne, mniej efektywne</td></tr><tr><td></td><td>BSC (RS+)</td><td>1 297 000 USD (≈ 4 882 167 PLN*)</td><td>1 115 000 USD (≈ 4 197 083 PLN*)</td><td>1 269 000 USD (≈ 4 776 770 PLN*)</td></tr></table> <u>Niepewności analizy:</u> • Dowody potwierdzające stosowanie imetelstatu pochodzą z pojedynczego, stosunkowo niewielkiego badania z randomizacją.	Leczenie	Koszt leku	Łączny koszt	QALY	evLY	LY	Imetelstat + BSC	1 030 000 USD (≈ 3 877 126 PLN*)	1 150 000 USD (≈ 4 328 830 PLN*)	2,83	2,86	4,07	BSC	846 000 USD (≈ 3 184 513 PLN*)	951 000 USD (≈ 3 579 754 PLN*)	2,67	2,67	3,90	Leczenie	Koszt leku	Łączny koszt	QALY	evLY	LY	Imetelstat + BSC	1 024 000 USD (≈ 3 854 541 PLN*)	1 144 000 USD (≈ 4 306 245 PLN*)	2,84	2,87	4,08	Luspatercept t + BSC	964 000 USD (≈ 3 628 689 PLN*)	1 073 000 USD (≈ 4 038 987 PLN*)	2,86	2,88	4,08	BSC	839 000 USD (≈ 1 374 675 PLN*)	945 000 USD (≈ 1 374 675 PLN*)	2,69	2,69	3,92	Leczenie	Komparator	Koszt za uzyskany QALY	Koszt za uzyskany evLY	Koszt za uzyskany LY	Imetelstat + BSC	BSC (ogółem)	1 197 000 USD (≈ 4 505 747 PLN*)	1 029 000 USD (≈ 3 873 362 PLN*)	1 162 000 USD (≈ 4 374 000 PLN*)	Imetelstat + BSC (RS+)	Luspatercept t + BSC	Bardziej kosztowne, mniej efektywne	Bardziej kosztowne, mniej efektywne	Bardziej kosztowne, mniej efektywne		BSC (RS+)	1 297 000 USD (≈ 4 882 167 PLN*)	1 115 000 USD (≈ 4 197 083 PLN*)	1 269 000 USD (≈ 4 776 770 PLN*)
	Leczenie	Koszt leku	Łączny koszt	QALY	evLY	LY																																																											
Imetelstat + BSC	1 030 000 USD (≈ 3 877 126 PLN*)	1 150 000 USD (≈ 4 328 830 PLN*)	2,83	2,86	4,07																																																												
BSC	846 000 USD (≈ 3 184 513 PLN*)	951 000 USD (≈ 3 579 754 PLN*)	2,67	2,67	3,90																																																												
Leczenie	Koszt leku	Łączny koszt	QALY	evLY	LY																																																												
Imetelstat + BSC	1 024 000 USD (≈ 3 854 541 PLN*)	1 144 000 USD (≈ 4 306 245 PLN*)	2,84	2,87	4,08																																																												
Luspatercept t + BSC	964 000 USD (≈ 3 628 689 PLN*)	1 073 000 USD (≈ 4 038 987 PLN*)	2,86	2,88	4,08																																																												
BSC	839 000 USD (≈ 1 374 675 PLN*)	945 000 USD (≈ 1 374 675 PLN*)	2,69	2,69	3,92																																																												
Leczenie	Komparator	Koszt za uzyskany QALY	Koszt za uzyskany evLY	Koszt za uzyskany LY																																																													
Imetelstat + BSC	BSC (ogółem)	1 197 000 USD (≈ 4 505 747 PLN*)	1 029 000 USD (≈ 3 873 362 PLN*)	1 162 000 USD (≈ 4 374 000 PLN*)																																																													
Imetelstat + BSC (RS+)	Luspatercept t + BSC	Bardziej kosztowne, mniej efektywne	Bardziej kosztowne, mniej efektywne	Bardziej kosztowne, mniej efektywne																																																													
	BSC (RS+)	1 297 000 USD (≈ 4 882 167 PLN*)	1 115 000 USD (≈ 4 197 083 PLN*)	1 269 000 USD (≈ 4 776 770 PLN*)																																																													

Organizacja, rok	Metodyka	Porównanie	Wynik analizy
			• Obecne dane są niewystarczające do porównania imetelstatu z luspaterceptem w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z MDS niższego ryzyka. • Brak danych był kluczowym ograniczeniem tego modelu efektywności kosztowej. • Wartości użyteczności pochodziły z małej kohorty pacjentów (n=47), która obejmowała kilka osób ze Stanów Zjednoczonych (n=8), które mogły mieć łagodniejszą chorobę w porównaniu z ogólną populacją, oraz z innych krajów, w tym Francji, Niemiec i Wielkiej Brytanii. <u>Wnioski z posiedzenia powołanego niezależnego komitetu oceniającego:</u> • Obecne dowody są niewystarczające, aby wykazać, że korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania imetelstatu w skojarzeniu z BSC są większe niż w przypadku stosowania luspaterceptu w skojarzeniu z BSC w populacji RS-dodatniej lub samej najlepszej opieki wspomagającej. <u>Kluczowe zalecenia:</u> • Ponieważ dane pochodzą z jednego małego, randomizowanego badania, a imetelstat jest kosztowny, byłoby rozsądne, gdyby płatnicy stosowali wstępną weryfikację pacjentów w ramach świadczenia. Wstępna weryfikacja powinna opierać się na kryteriach włączenia i wykluczenia z badania IMerge. • Biorąc pod uwagę dużą częstość występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem imetelstatu, jego wysoki koszt oraz brak danych wykazujących wyższość nad luspaterceptem, byłoby nierozsądne, gdyby płatnicy wymagali terapii etapowej za pomocą ESA i luspaterceptu przed objęciem refundacją imetelstatu w leczeniu niedokrwistości u pacjentów z MDS.

* Zgodnie ze średnim kursem NBP z dnia 07.05.2025 r., wynoszącym: 1,00 USD = 3,7642 PLN; 087/A/NBP/2025 <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/> [dostęp: 07.05.2025].

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

Roczna cena katalogowa imetelstatu w Stanach Zjednoczonych wynosi ok. 365 tys. USD ($\approx$ 1,4 mln PLN) za osobę o masie ciała 75 kg (dawka oznaczona jako 7,1 mg/kg).

W przeprowadzonej przez *Institute for Clinical and Economic Review* analizie porównano imetelstat z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) oraz luspaterceptem. Zgodnie z analizą, ICER (USD/QALY) dla porównania terapii imetelstatem + BSC vs BSC (ogółem) wyniósł ok. 1,2 mln USD ($\approx$ 4,5 mln PLN). W porównaniu imetelstatu + BSC z luspaterceptem + BSC uznano, że jest on bardziej kosztowny i mniej efektywny, a w porównaniu z BSC (RS+) ICER wyniósł ok. 1,3 mln USD ($\approx$ 4,9 mln PLN). Powołany przez *Institute for Clinical and Economic Review* niezależny komitet oceniający uznał, że dostarczone dowody są niewystarczające, aby wykazać korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania imetelstatu + BSC w porównaniu z BSC jak i z luspaterceptem + BSC. Zgodnie z przedstawioną analizą, imetelstat + BSC jest bardziej kosztowny i mniej efektywny niż luspatercept + BSC. Przedstawione niepewności analizy (ograniczone dowody naukowe) wskazują na utrudnioną interpretację wyników.

6.4. Ograniczenia oceny wpływu na budżet

- Koszt ocenianej technologii uzyskano ze strony internetowej Drugs.com.
- Nie uwzględniono ewentualnych mechanizmów RSS dla ocenianej technologii.
- Do obliczenia kosztów terapii nie uwzględniono kosztów dodatkowych, a jedynie koszt podanego leku.
- Średnią masę ciała pacjentów przyjęto na podstawie danych z badania rejestracyjnego.
- Ze względu na niewystarczającą liczbę danych oszacowana populacja docelowa w pierwszym roku jest oszacowaniem niedokładnym.

6.5. Podsumowanie oceny wpływu na budżet

Oszacowany roczny koszt leczenia z wykorzystaniem badanej interwencji na pacjenta wynosi ok. 1,5 mln PLN. Wariant minimalny leku (-20% ceny Rytelo) wyniesie ok. 1,2 mln PLN, a wariant maksymalny (+20% ceny Rytelo) ok. 1,8 mln PLN.

Dodatkowo, oszacowano również różnicę rocznych kosztów pomiędzy ocenianą technologią a luspaterceptem, refundowaną w Polsce w ramach programu lekowego B.142. Oszacowany roczny koszt leczenia wybranego komparatora (luspatercept) wyniósł ok. 0,6 mln PLN. Różnica kosztów pomiędzy ocenianą technologią a luspaterceptem wyniosła ok. 0,9 mln PLN na korzyść komparatora.

Przeprowadzono analizę wpływu na budżet FM. Zgodnie z wariantem podstawowym analizy oszacowany średni koszt w pierwszym roku, w przypadku objęcia technologii Rytelo refundacją, wyniósł ok. 1,95 mld PLN oraz ok. 1,94 mld PLN w drugim roku.

Zagraniczne analizy HTA

Roczna cena katalogowa imetelstatu w Stanach Zjednoczonych wynosi 365 197 USD ($\approx$ 1 374 674,5 PLN*) za osobę o wadze 75 kg (dawka oznaczona jako 7,1 mg/kg).

W przeprowadzonej przez *Institute for Clinical and Economic Review* analizie porównano imetelstat z najlepszą opieką wspomagającą (BSC) oraz luspaterceptem. Zgodnie z analizą, ICER (USD/QALY) dla porównania terapii imetelstatem + BSC vs BSC (ogółem) wyniósł ok. 1,2 mln USD ($\approx$ 4,5 mln PLN). W porównaniu imetelstatu + BSC z luspaterceptem + BSC uznano, że jest on bardziej kosztowny i mniej efektywny, a w porównaniu z BSC (RS+) ICER wyniósł ok. 1,3 mln USD ($\approx$ 4,9 mln PLN). Powołany przez *Institute for Clinical and Economic Review* niezależny komitet oceniający uznał, że dostarczone dowody są niewystarczające, aby wykazać korzyści zdrowotne wynikające ze stosowania imetelstatu + BSC w porównaniu z BSC jak i z luspaterceptem + BSC. Zgodnie z przedstawioną analizą imetelstat + BSC jest bardziej kosztowny i mniej efektywny niż luspatercept + BSC. Przedstawione niepewności analizy (ograniczone dowody naukowe) wskazują na utrudnioną interpretację wyników.

7. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Rytelo (imetelstat) we wskazaniu leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowolająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <https://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/> ;
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>;
- Francja – <https://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <https://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 24.04.2025 r., a zaktualizowano w dniu 2.02.2026 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Rytelo i imetelstat. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Rytelo

Organizacja rok kraj/region	Wskazanie	Rekomendacja	Treść i uzasadnienie
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Wielka Brytania 2024 Link	Imetelstat w leczeniu nawrotowych lub opornych, zależnych od transfuzji zespołów mielodysplastycznych.	Zawieszona	W następstwie informacji otrzymanej od firmy, NICE zdecydowało się zawiesić ocenę imetelstatu, dopóki firma nie potwierdzi swoich planów dotyczących składania wniosków regulacyjnych w Wielkiej Brytanii. Ponieważ ocena ta została odroczone, NICE będzie nadal monitorować wszelkie zmiany i będzie informować zainteresowane strony, jeśli sytuacja ulegnie zmianie. Data ostatniej aktualizacji: 16.02.2024 r.
Zorginstituut Nederland Holandia 2025 Link	W monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji spowodowaną zespołem mielodysplastycznym (MDS) o bardzo niskim, małym lub średnim ryzyku bez izolowanej cytogenetycznej delecji 5q (non-del 5q) nieprawidłowości i u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub nie kwalifikują się do leczenia opartego na erytropoetynie.	W trakcie	Narodowy Instytut Zdrowia zalecił Ministrowi Zdrowia, Opieki Społecznej i Sportu umieszczenie leku imetelstat w blokadzie dla drogich leków. W blokadzie umieszczane są tylko leki lub zabiegi o wysokiej cenie lub wysokim ryzyku finansowym. Lek ten oczekuje na dalsze analizy porównujące z obecnym standardem opieki, biorąc po uwagę zaproponowaną cenę w odniesieniu do aktualnie dostępnych terapii.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie stron internetowych podanych w powyższej tabeli.

Podsumowanie

W wyniku wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Rytelo odnaleziono informacje o jednej aktualnie trwającej analizie w Holandii oraz o zawieszona analizie w Wielkiej Brytanii.

8. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
NCT02598661	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02598661?cond=MDS%20%5C(Myelodysplastic%20Syndrome%5C)&intr=Imetelstat&rank=1 [dostęp: 31.03.2025].
Platzbecker 2024	Platzbecker U., et. al., Imetelstat in patients with lower-risk myelodysplastic syndromes who have relapsed or are refractory to erythropoiesis-stimulating agents (IMerge): a multinational, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial, <i>The Lancet</i> 2024; 403 (10423): 249-260 https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01724-5/abstract [dostęp: 16.04.2025].
Sekeres 2023	Sekeres M., et.al., Impact of Imetelstat Treatment on PROs and Health Care Resource Utilization in Heavily Transfused Non-Del(5Q) Lower-Risk Myelodysplastic Syndromes Relapsed/Refractory to Erythropoiesis Stimulating Agents: iMerge Phase 3 Trial, <i>Value in Health</i> 2023; 26 (22): Supplement S28-S29 https://www.valueinhealthjournal.com/article/S1098-3015(23)03279-5/fulltext?returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1098301523032795%3Fshowall%3Dtrue [dostęp: 06.05.2025].
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
BSH 2021	British Society for Haematology (BSH) 2021, Wielka Brytania https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjh.17612 [dostęp: 2.02.2026].
ESMO 2020	European Society of Medical Oncology (ESMO) 2020, Europa https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(20)43129-1/fulltext [dostęp: 2.02.2026].
ICER 2024	Tice J.A., et al., <i>Imetelstat for Anemia in Myelodysplastic Syndrome: Effectiveness and Value, Final Evidence Report</i> , Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2024 https://icer.org/wp-content/uploads/2024/08/MDS_Final-Report_For-Publication_08222024.pdf [dostęp: 06.05.2025].
NCCN 2026	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2026 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mds.pdf [dostęp: 2.02.2026].
NICE 2024	National Institute for Health and Care Excellence 2024, Wielka Brytania https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10800 [dostęp: 2.02.2026].
PTOK 2020	Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTOK) 2020, Polska http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_P TOK_tom2_1.9.Zespoly_mielodysplastyczne_200520.pdf [dostęp: 2.02.2026].
Zorginstituut Nederland 2025	Zorginstituut Nederland 2025, Holandia https://www.horizonscangeneesmiddelen.nl/nieuws/advies-over-sluisplaatsing-nemolizumab-imetelstat-en-belzutifan [dostęp: 2.02.2026].
Pozostałe publikacje	
ChPL Rebzyl	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rebzyl https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rebzyl-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 07.07.2025].
ChPL Rytelo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Rytelo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rytelo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 25.03.2025].
EPAR Rebzyl	European Public Assessment Report Rebzyl https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rebzyl-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 14.07.2025].
EPAR Rytelo	European Public Assessment Report Rytelo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rytelo-epar-public-assessment-report_en.pdf [dostęp: 25.03.2025].
EudraVigilance	https://www.adrreports.eu/en/disclaimer.html [dostęp: 2.02.2026].
FDA FAERS	https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis [dostęp: 2.02.2026].
Mina 2025	Mina A. et.al., Advancing drug development in myelodysplastic syndromes, <i>Blood Adv</i> 2025, 9 (5): 1098-1104 https://ashpublications.org/bloodadvances/article/9/5/1095/534871/Advancing-drug-development-in-myelodysplastic [dostęp: 15.07.2025].
NCT02631070	https://clinicaltrials.gov/study/NCT02631070?tab=results [dostęp: 15.07.2025].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r., https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r [dostęp: 2.02.2026].
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej https://www.dziennikustaw.gov.pl/D2016000035701.pdf [dostęp: 09.07.2025].
Platzbecker 2023	Platzbecker U. et.al. Long-term utilization and benefit of luspatercept in transfusion-dependent, erythropoiesis-stimulating agent-refractory or -intolerant patients with lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts, <i>Leukemia</i> 2023; 37: 2314-2318 https://www.nature.com/articles/s41375-023-02031-7 [dostęp: 15.07.2025].
Rozporządzenie MZ	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 kwietnia 2021 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej https://www.dziennikustaw.gov.pl/D2021000072701.pdf [dostęp: 09.07.2025].

Sekres 2023	Sekeres M. et.al., Considerations for Drug Development in Myelodysplastic Syndromes, Clin Cancer Res. 2023, 29 (14): 2573-2579 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10349686/ [dostęp: 15.07.2025].
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych https://www.gov.pl/web/urpl/komunikaty-dot-produktow-leczniczych [dostęp: 2.02.2026].
VigiAccess	https://vigiaccess.org/ [dostęp: 2.02.2026].
Zeidan 2022	Zeidan A.M., et.al., Longer-term benefit of luspatercept in transfusion-dependent lower-risk myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts, Blood 2022, 140 (20): 2170-2174 https://ashpublications.org/blood/article/140/20/2170/485816/Longer-term-benefit-of-luspatercept-in-transfusion [dostęp: 15.07.2025].

9. Załączniki

9.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Tabela 21. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu: leczenie dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
Polskie Towarzystwo Onkologiczne PTOK 2020 Polska Link	<u>Leczenie chorych z MDS z grup niższego ryzyka – postępowanie w niedokrwistości</u> • Przy braku odpowiedzi na leczenie ESA istnieje wskazanie do jej łącznego zastosowania z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (ang. <i>granulocyte-colony stimulating factor</i>, G-CSF). • Przy zespołach mielodysplastycznych z syderoblastami pierścieniowatymi (ang. <i>myelodysplastic syndromes with ring sideroblasts</i>, MDS-RS) zaleca się leczenie kombinacją ESA i G-CSF. • W przypadku braku odpowiedzi po kolejnych 2 miesiącach od zwiększenia dawki ESA ± G-CSF należy zakończyć leczenie. • U chorych, u których nie ma odpowiedzi na leczenie, należy rozważyć zastosowanie azacytydyny, decytabiny lenalidomidu lub luspaterceptu. • W przypadku chorych, u których nie uzyska się odpowiedzi na terapię azacytydyną, decytabiną lenalidomidem lub luspaterceptem należy rozważyć udział w badaniu klinicznym. • W przypadku głębokiej cytopenii opornej na leczenie zaleca się przeszczepienie allogenicznego krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</i>, allo-HSCT). <u>Leczenie chorych z opornymi lub nawrotowymi MDS z grup niższego ryzyka</u> • Chorzy, którzy powinni być kierowani do allo-HSCT: ◦ uzależnieni od przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych (kkcz) oporni na ESA; ◦ chorzy, u których doszło do powrotu konieczności przetoczeń kkcz lub doszło do progresji choroby w czasie leczenia ESA; ◦ chorzy z zagrażającą życiu małopłytkowością lub neutropenią (agranulocytozą). • Nasilona objawowa niedokrwistość stanowi wskazanie do przetaczania ubogoleukocytarnych kkcz. • Jeśli pacjent jest potencjalnym kandydatem do allo-HSCT, zaleca się rozważenie zastosowania preparatów napromienianych. • W przypadku krwawień opornych na przetaczanie płytek krwi lub ciężkiej trombocytopenii można rozważyć podanie kwasu traneksamowego lub innych leków o działaniu antyfibrynolitycznym. • Chelatory żelaza stosuje się u chorych z przeładowaniem żelazem. Sila zaleceń: W wytycznych nie zawarto informacji o sile zaleceń.
British Society for Haematology BSH 2021 Wielka Brytania Link	<u>Recommendations for patients with MDS</u> <u>Management of anemia with transfusion</u> • Red cell transfusions should be given to improve symptomatic anemia (1A). • Matching for Rh, K or additional antigens should be offered in line with current BSH Guidelines for patients expected to receive regular red cell transfusions (2C). • TPO receptor agonists may be used to reduce bleeding events in thrombocytopenic patients with low or intermediate-1 risk MDS (1A). <u>Management of low-risk MDS</u> • All suitable lower-risk patients (IPSS low and intermediate-1; IPSS-R low and very low) should be considered for iron chelation therapy at the time they have received 20 units of red cells, or when the ferritin is more than 1 000 µg/l (1B). • Iron chelation therapy should be considered in patients prior to stem cell transplant, if time allows (2C). • Deferasirox (although only licensed second line in MDS) is the drug of choice based on tolerability, compliance and mature safety data (2C). • Up-front transplant may be considered in patients with 5–10% blasts with slowly progressive disease or in those with a hypocellular or fibrotic BM (2B). Levels of evidence: (A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect . (B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate. (C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	<i>Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as "recommend", "offer" and "should" are appropriate.</i> <i>Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as "suggest" and "consider" are appropriate.</i>
European Society of Medical Oncology ESMO 2020 Europa Link	<u>Recommendations for patients with low-risk MDS</u> • Antithymocyte globulin (ATG) ± cyclosporine – after ESA failure. It has efficacy in specific younger patient cohorts of lower-risk MDS [II, B]. • Luspatercept – is recommended after ESA failure in RBC transfusion-dependent MDS-RS [I, A]. • In patients with transfusion iron overload, iron chelation is strongly recommended in candidates for allo-SCT [III, B]. • In non-transplant candidates with lower-risk MDS, iron chelation is strongly recommended in patients with major iron overload (e.g. significantly reduced cardiac T2*) [III, B]. *Other second-line treatments for anemia after ESA failure include lenalidomide ± ESA [II, B] and hypomethylating agents [II, B], but they are not approved in Europe for this indication. <i>Level of evidence:</i> <i>I – Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity.</i> <i>II – Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity.</i> <i>III – Prospective cohort studies.</i> <i>Grades of recommendation:</i> <i>A – Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended.</i> <i>B – Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended.</i>
National Comprehensive Cancer Network NCCN 2026 (ver. 3.2026) USA Link	<u>Recommendations for patients with lower-risk disease (IPSS-R: Very-Low-, Low-, Intermediate-risk disease) – treatment of symptomatic anemia</u> Anemia with no del(5q) and serum EPO ≤500 mU/mL • <u>Preferred:</u> ◦ imetelstat (category 1); ◦ luspatercept-aamt (if not previously used). • <u>Other recommended:</u> ◦ epoetin alfa ± G-CSF or lenalidomide; ◦ darbepoetin alfa ± G-CSF or lenalidomide. • <u>If no response – useful in certain circumstance:</u> ◦ ivosidenib (if m1DH1); ◦ enasidenib (if m1DH2). Anemia with no del(5q) and serum EPO >500 mU/mL • Antithymocyte globulin (ATG) + cyclosporin A ± eltrombopag – good probability to respond to immunosuppressive therapy (IST). • Poor probability to respond to IST: ◦ <u>Preferred:</u> ▪ imetelstat (if not previously used); ◦ Clinical trials. ◦ <u>Other Recommended:</u> ▪ decitabine; ▪ azacitidine; ▪ oral decitabine and cedazuridine. • Useful in certain circumstance: ◦ lenalidomide. • If no response: ◦ m1DH1 – ivosidenib (if not previously used); ◦ m1DH2 – enasidenib (if not previously used); ◦ No m1DH1 – clinical trial or allo-HCT for select patients. <i>Level of evidence:</i> <i>Categories of Evidence:</i> <i>Category 1: Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i> <i>Category 2A: Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.</i>

Nazwa organizacji, skrót, rok, kraj	Rekomendowane interwencje
	Category 2B: Based upon lower-level evidence, there is NCCN consensus that the intervention is appropriate. Category 3: Based upon any level of evidence, there is major NCCN disagreement that the intervention is appropriate. * All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.2. Strategia wyszukiwania

Tabela 22. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Rytelo w bazie Cochrane Library

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (16.04.2025 r.)	Aktualizacja (6.02.2026 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	1 838 561	1 952 530
#2	Myelodysplastic Syndrome OR Syndrome, Myelodysplastic OR Hematopoietic Myelodysplasias	2 318	2 427
#3	relapse OR refractory	60 214	62 990
#4	Rytelo or imetelstat	60	82
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	22	40
#6	Filters applied: from 2025/4/16 – 2026/2/6	–	18

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Tabela 23. Strategia wyszukiwania doniesień naukowych dla leku Rytelo w bazie Medline via PubMed

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (16.04.2025 r.)	Aktualizacja (6.02.2026 r.)
#1	"randomized controlled trial" OR "controlled clinical trial" OR "randomized" OR "placebo" OR "clinical trials as topic" OR "randomly" OR "trial"	2 258 112	2 369 938
#2	Myelodysplastic Syndrome OR Syndrome, Myelodysplastic OR Hematopoietic Myelodysplasias	32 235	33 236
#3	relapse OR refractory	949 626	996 041
#4	Rytelo or imetelstat	214	241
#5	#1 AND #2 AND #3 AND #4	6	9
#6	Filters applied: from 2025/4/16 – 2026/2/6	–	3

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

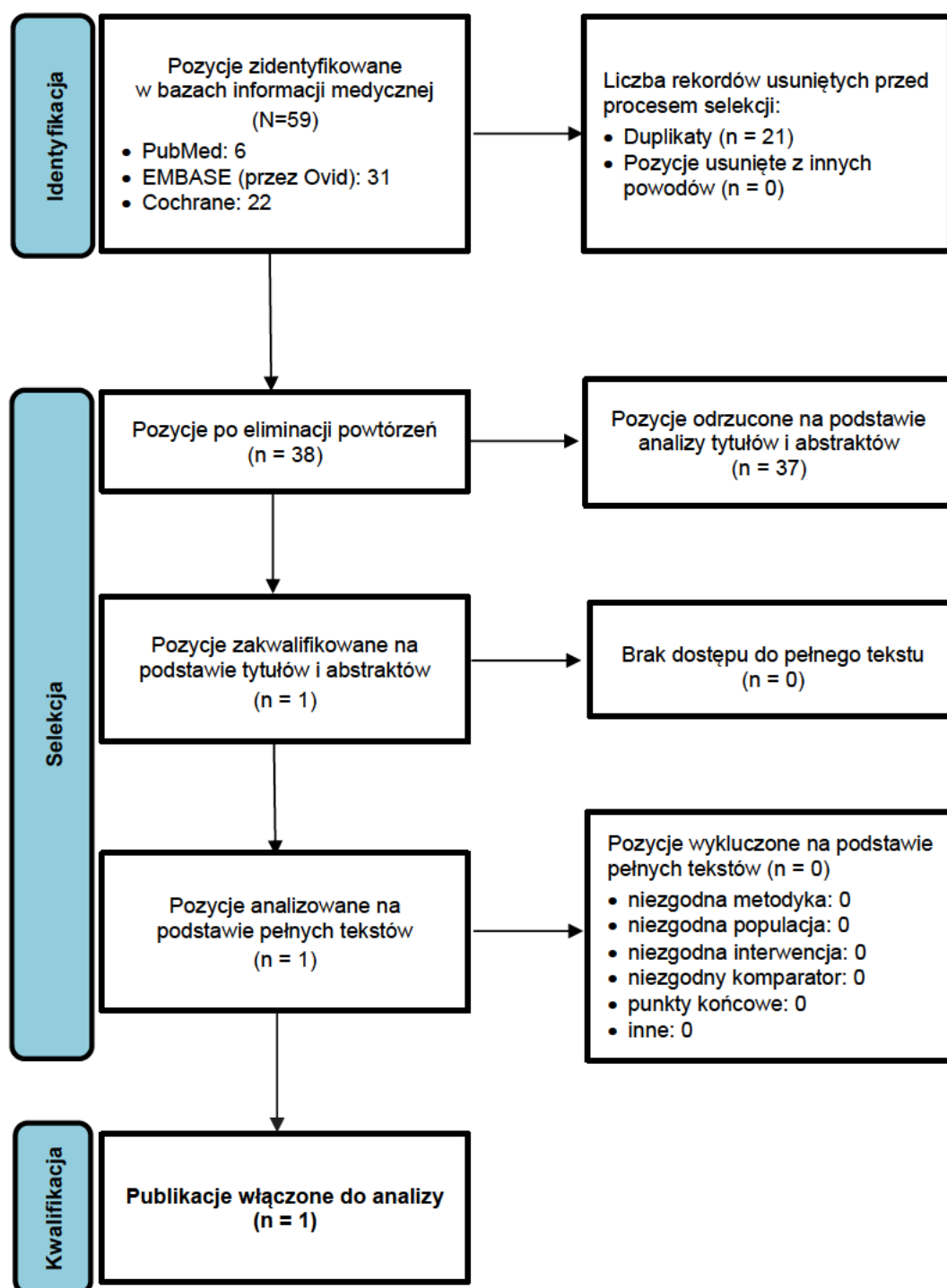
Tabela 24. Strategia wyszukiwania doniesień dla leku Rytelo w bazie Embase via Ovid

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (16.04.2025 r.)	Aktualizacja (6.02.2026 r.)
#1	"random*".af.	2 491 908	2 908 769
#2	randomized controlled trial.af.	1 185 446	1 468 499
#3	controlled clinical trial.af.	478 425	503 410
#4	placebo.af.	558 662	655 800
#5	clinical trials.af.	568 414	1 161 075
#6	(Myelodysplastic Syndrome or Syndrome, Myelodysplastic or Hematopoietic Myelodysplasias).af.	60 641	67 037
#7	(relapse or refractory).af.	647 192	715 641
#8	(Rytelo or imetelstat).af.	654	746
#9	1 or 2 or 3 or 4 or 5	3 248 550	4 003 110
#10	6 and 7 and 8 and 9	31	57

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów (16.04.2025 r.)	Aktualizacja (6.02.2026 r.)
#11	Filters applied: from 2025 to 2026	–	17

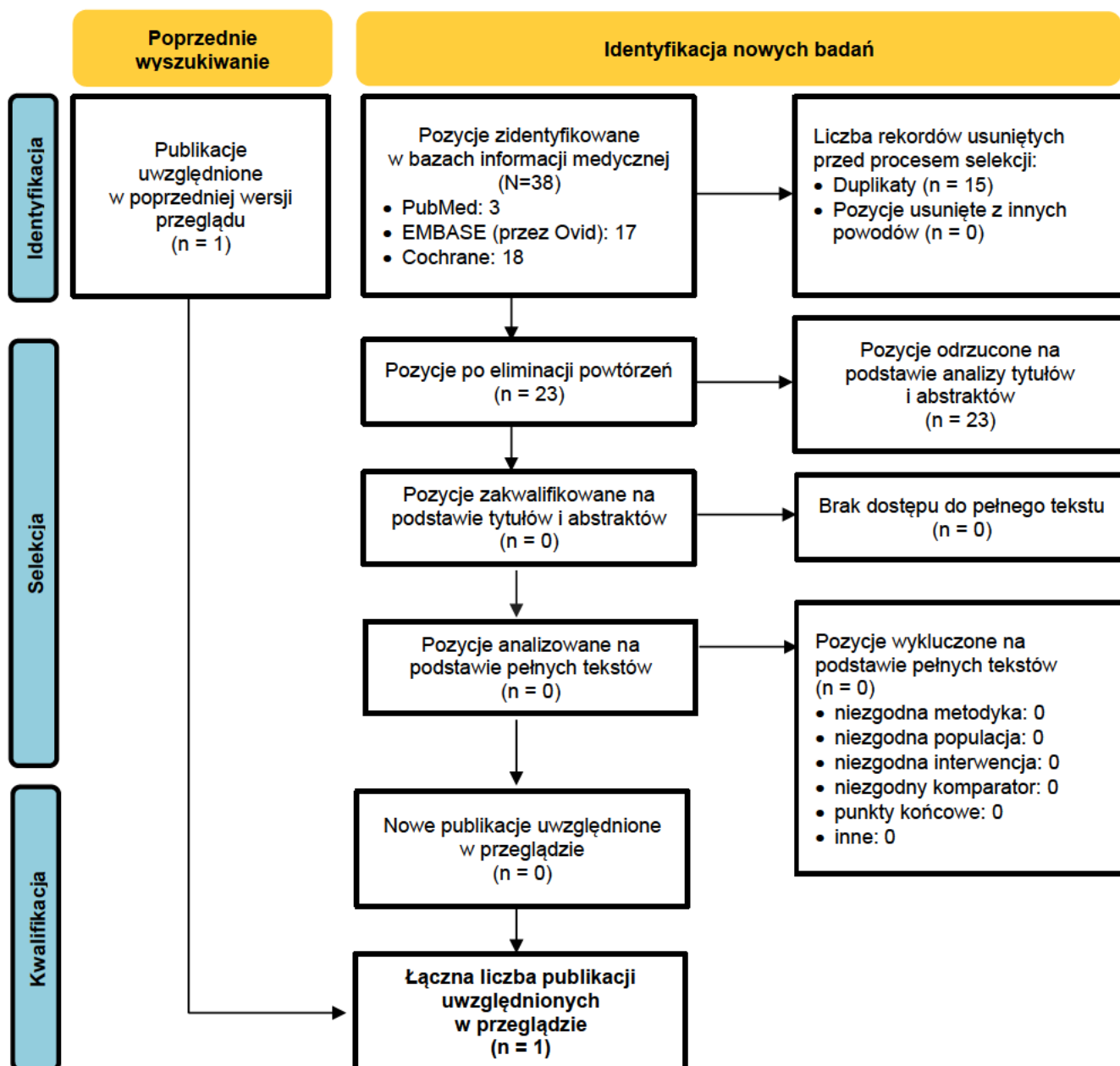
Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.3. Diagram selekcji publikacji



Rysunek 2. Diagram selekcji publikacji dla doniesień naukowych dla leku Rytelo

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.



9.4. Kryteria populacji docelowej

Tabela 25. Kryteria populacji docelowej na podstawie badania rejestracyjnego i ChPL Rytelo

Badanie rejestracyjne	ChPL
Kryteria włączenia/ rozpoczęcia leczenia/ badania przy kwalifikacji	
Wiek ≥ 18 lat.	4.1 „Produkt leczniczy Rytelo jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną.”
Rozpoznanie MDS zgodnie z kryteriami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) potwierdzone aspiracją szpiku kostnego i biopsją w ciągu 12 tygodni przed randomizacją. Próbką z wyjściowego aspiratu szpiku kostnego i biopsji musi zostać przesłana do Niezależnego Centralnego Przeglądu Patomorfologicznego w celu potwierdzenia diagnostycznego. Opinia centralnego laboratorium jest wymagana do potwierdzenia diagnozy przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
MDS niskiego lub pośredniego-1 ryzyka wg IPSS.	4.1 „Produkt leczniczy Rytelo jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną.”
Zależność od transfuzji RBC, zdefiniowana jako konieczność przetoczenia co najmniej 4 jednostek RBC w ciągu 8 tygodni w okresie 16 tygodni przed randomizacją; poziom hemoglobiny przed przetoczeniem powinien wynosić $\leq 9,0$ g/dL, aby przetoczenia liczyły się do łącznej liczby 4 jednostek.	4.1 „Produkt leczniczy Rytelo jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną.”
MDS, który był nawrotowy/oporny na leczenie ESA, zgodnie z definicją spełniającą jedno z poniższych kryteriów: 1) leczenie przez co najmniej 8 tygodni minimalną tygodniową dawką epoetyny alfa 40 000 U, epoetyny beta 30 000 U lub darbepoetyny alfa 150 μ g (lub równoważnym lekiem/dawką), bez osiągnięcia wzrostu Hb $\geq 1,5$ g/dL lub zmniejszenia zapotrzebowania na transfuzję RBC o co najmniej 4 jednostki w ciągu 8 tygodni; 2) zależność od transfuzji lub zmniejszenie stężenia Hb o $\geq 1,5$ g/dL po poprawie hematologicznej, po co najmniej 8 tygodniach leczenia terapiami opisanymi w powyższym punkcie, w przypadku braku innego wytłumaczenia; 3) poziom endogennej erytropoetyny (ang. <i>erythropoietin</i> , EPO) w surowicy > 500 mU/ml.	4.1 „Produkt leczniczy Rytelo jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną.”
Odpowiednie zapasy żelaza, zdefiniowane jako wysycenie transferyny większe niż 20% i ferrytyna w surowicy większa niż 400 ng/ml, zmierzone w okresie badań przesiewowych, lub odpowiednie zapasy żelaza wykazane w niedawnym (w ciągu 12 tygodni przed randomizacją) badaniu szpiku kostnego za pomocą barwienia żelazem.	Brak odniesienia w ChPL.
Stan sprawności 0, 1 lub 2 wg <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> (ECOG).	Brak odniesienia w ChPL.
Wartości hematologicznych testów laboratoryjnych w następujących granicach: 1) bezwzględna liczba neutrofilów (ANC) $\geq 1,5 \times 10^9$ /L niezależnie od wsparcia czynnikiem wzrostu; 2) płytki krwi $\geq 75 \times 10^9$ /L niezależnie od transfuzji płytek krwi.	4.4 „Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki produktu Rytelo, co tydzień po podaniu pierwszych dwóch dawek, a także w przypadku małopłytkowości III lub IV stopnia lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.”
Wartości biochemicznych testów laboratoryjnych muszą mieścić się w następujących granicach:	4.2 „Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnie lub umiarkowanie nieprawidłowymi wynikami prób wątrobowych (bilirubina całkowita $\leq$ górna granica normy [GGN]

Badanie rejestracyjne	ChPL
1) aminotransferaza asparaginianowa (ang. <i>aspartate transaminase</i> , AST), aminotransferaza alaninowa (ang. <i>alanine transaminase</i> , ALT) i fosfataza alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i> , ALP) $\leq 2,5$ -krotność górnej granicy normy (x ULN); 2) kreatynina w surowicy $\leq 2,0$ x ULN (ang. <i>upper limit of normal</i>); 3) bilirubina całkowita ≤ 3 x ULN i bilirubina bezpośrednia ≤ 2 x ULN (chyba że wynika to z powodu zespołu Gilberta, nieefektywnej erytropoezy spowodowanej MDS lub hemolizy spowodowanej transfuzją RBC).	i aminotransferaza asparaginianowa [AspAT] > GGN lub bilirubina całkowita od > 1 do 1,5 x GGN (I stopień) i dowolny wynik AspAT), lub bilirubina całkowita > 1,5 x do 3 x GGN (II stopień) i dowolny wynik AspAT). Brak wystarczających danych dotyczących pacjentów z ciężkimi nieprawidłowymi wynikami prób wątrobowych (bilirubina całkowita > 3 x GGN (III stopień) i dowolny wynik AspAT), aby potwierdzić zalecenia dotyczące dawki."
Kryteria wykluczenia/ monitorowania leczenia	
Przyjmowanie kortykosteroidów w dawce > 30 mg/dobę prednizonu lub równoważnej lub leczenie czynnikiem wzrostu w ciągu 4 tygodni przed randomizacją.	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie środkiem hipometylującym (np. azacytydyna, decytabina).	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsze leczenie lenalidomidem, talidomidem lub innymi analogami talidomidu.	Brak odniesienia w ChPL.
ESA lub jakakolwiek terapia przeciw MDS, chemioterapia, leczenie immunomodulujące lub terapia immunosupresyjna w ciągu 4 tygodni przed randomizacją (8 tygodni w przypadku długo działających ESA).	Brak odniesienia w ChPL.
Wcześniejsza historia przeszczepu krwiotwórczych komórek macierzystych (ang. <i>hematopoietic stem cell transplantation</i> , HSCT).	Brak odniesienia w ChPL.
Niedokrwistość przypisywana czynnikom innym niż MDS (w tym hemoliza, przewlekła niewydolność nerek, zapalenie wątroby, krwawienie z przewodu pokarmowego).	Brak odniesienia w ChPL.
Klinicznie istotna choroba układu sercowo-naczyniowego, taka jak niekontrolowane lub objawowe zaburzenia rytmu serca, zastoinowa niewydolność serca lub zawał mięśnia sercowego w ciągu 6 miesięcy od randomizacji lub jakakolwiek choroba serca klasy 3. (umiarkowana) lub klasy 4. (ciężka) zgodnie z definicją <i>New York Heart Association Functional Classification</i> .	Brak odniesienia w ChPL.
Aktywne ogólnoustrojowe zakażenie wirusem zapalenia wątroby wymagające leczenia (nosiciele wirusa zapalenia wątroby mogą wziąć udział w badaniu) lub znana ostra lub przewlekła choroba wątroby, w tym marskość wątroby.	Brak odniesienia w ChPL.
Pacjent z karyotypem del(5q).	4.1 „Produkt leczniczy Rytelo jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z niedokrwistością zależną od transfuzji krwi z powodu zespołów mielodysplastycznych bardzo niskiego, niskiego lub średniego ryzyka (MDS) bez nieprawidłowości cytogenetycznej izolowanej delecji 5q (non-del 5q) i u których wystąpiła niezadowalająca odpowiedź na leczenie oparte na erytropoetynie lub którzy nie kwalifikują się do leczenia erytropoetyną."

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie EPAR Rytelo https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rytelo-epar-public-assessment-report_en.pdf str. 52-53 [dostęp: 31.03.2025], <https://clinicaltrials.gov/ct2/home>, [dostęp: 31.03.2025] i ChPL Rytelo https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/rytelo-epar-product-information_pl.pdf, [dostęp: 31.03.2025].

9.5. Ocena jakości badań

Tabela 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane RoB 2

Oceniana domena	Ryzyko oceniono jako
Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji	Niskie
Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	Niskie
Brakujące dane o wynikach	Niskie
Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	Niskie
Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	Niskie
Ogólne ryzyko błędu	Niskie

9.6. Strategia wyszukiwania HTA

Tabela 27. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Medline via PubMed dla leku Rytelo (data ostatniego wyszukiwania: 24.04.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((Cost*) OR (Economic*)) OR (Pharmacoeconomic*)) OR (CMA)) OR (CUA)) OR (CEA)	1 907 855
#2	Rytelo OR imetelstat	214
#3	#1 AND #2	2

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

9.7. Diagram selekcji publikacji HTA

