



Warszawa, dnia 16 lipca 2025 r.

Znak sprawy: BP.422.19.2025.MKS
Kontakt: Michał K. Skroński, główny specjalista
e-mail: m.skronski@aotm.gov.pl
tel.: 22 101 46 48

Pan
Marek Kos
Podsekretarz Stanu
Ministerstwo Zdrowia

Szanowny Panie Ministrze,

w odpowiedzi na zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem z dnia 24 marca 2025 r. (znak: PLR2.4504.89.2025.3.PR), wydane na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i dotyczące wydania opinii odnośnie do zmiany kategorii dostępności refundacyjnej oraz zakresu refundowanych wskazań uprzejmie proszę o zapoznanie się z przedstawioną poniżej opinią w przedmiotowej sprawie:

Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji nr 64/2025 z dnia 18 lipca 2025 r. w sprawie zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej dla produktu leczniczego zawierającego substancję czynną denosumab z „lek stosowany w ramach programu lekowego” na „lek stosowany w ramach chemioterapii” oraz objęcia refundacją w nowych wskazaniach, dotychczas nieobjętych refundacją.

Metodyka oceny

Główna zmiana dotyczy kategorii dostępności refundacyjnej denosumabu, stosowanego dotychczas w programie lekowym B.134. Drugi rozpatrywany problem decyzyjny dotyczy zasadności poszerzenia katalogu rozpoznań o pierwotne lokalizacje nowotworów dotychczas nieobjętych refundacją.

Celem oceny zasadności zmiany kategorii refundacyjnej oraz zmiany zakresu refundowanych wskazań przeprowadzono prace analityczne obejmujące kilka obszarów:

- I. Przegląd systematyczny dowodów naukowych w zakresie nowych wskazań.
- II. Rozpatrzenie aktualnego oraz proponowanego brzmienia wskazań pod kątem zgodności z Charakterystyką Produktu Leczniczego oraz wytycznymi klinicznymi.
- III. Analiza danych płatnika publicznego w odniesieniu do PL B.134.
- IV. Prognoza zmian w zakresie liczebności populacji i wynikający z niej wpływ na wydatki płatnika publicznego.

Podsumowanie wytycznych klinicznych

W amerykańskich wytycznych NCCN 2025 denosumab jest preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z neresekcyjnymi przerzutami do kości oraz guzami olbrzymiokomórkowymi. Zaleca się jego stosowanie również u pacjentów ze szpiczakiem mnogim. W dokumencie wskazano również, że leczenie należy kontynuować do 2 lat, a po jego przerwaniu

rekomenduje się podanie bisfosfonianu w celu ograniczenia ryzyka osteolizy z odbicia. Europejskie wytyczne ESMO 2020 wskazują na zasadność wykorzystania denosumabu u pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka piersi, płuca, nerki oraz innych nowotworów litych, niezależnie od obecności objawów. W polskich wytycznych PTOK 2022 denosumab stanowi standard leczenia zaawansowanych, nieresekcyjnych guzów olbrzymiokomórkowych kości.

Podsumowanie dowodów naukowych

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w szerokim zakresie, w szczególności pod kątem identyfikacji dowodów naukowych dla zapobiegania powikłaniom kostnym zaawansowanych nowotworów pierwotnych zlokalizowanych zgodnie z zaproponowanym zakresem, z przerzutami w kościach. W wyniku systematycznego przeglądu dowodów naukowych odnaleziono dwie metaanalizy (Jiang 2021, Chen 2020) o zbliżonym zakresie informacji, obejmujące dane pochodzące z czterech badań rejestracyjnych. Wszystkie badania zostały przeprowadzone w zaślepieniu z losowym przydziałem pacjentów do grup. Komparatorem było aktywne leczenie z wykorzystaniem kwasu zoledronowego. W badaniach potwierdzono wyższość denosumabu w wydłużaniu czasu do wystąpienia jednego lub więcej powikłań kostnych (HR 0,86; 95% CI: 0,80; 0,93). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla czasu do progresji choroby podstawowej, czy czasu przeżycia całkowitego. W zakresie bezpieczeństwa wykazano na niekorzyść denosumabu istotnie wyższe ryzyko wystąpienia hipokalcemii [RR 1,68 (1,45; 1,95)] oraz martwicy kości żuchwy [RR 1,43 (1,03; 1,97)]. Na korzyść odnotowano również istotnie statystycznie zmniejszenie ryzyka wystąpienia reakcji ostrej fazy [RR 0,47 (0,38; 0,56)] oraz toksyczności nerek [RR 0,70 (0,53; 0,88)].

Oceny Agencji

Produkt leczniczy Xgeva był przedmiotem oceny Agencji w 20121 roku. Prezes Agencji zarekomendował finansowanie tej technologii ze środków publicznych pod warunkiem pogłębienia instrumentu podziału ryzyka. W ocenie skuteczności wzięto pod uwagę dane z 7 opracowań wtórnych oraz 14 badań pierwotnych. W ograniczeniach wskazano, że w żadnym z badań nie wyodrębniono wyników dla populacji w pełni zgodnej z wnioskowaną, tj. dorosłych chorych z co najmniej jedną zmianą przerzutową do kości z guzów litych w stadium uogólnienia, w przypadku nietolerancji lub przeciwwskazań do zastosowania bisfosfonianów.

Aktualny i proponowany zakres refundacji denosumabu

Leki dostępne w programach lekowych są refundowane w oparciu o załącznik określający szczegółowo kryteria włączenia, wyłączenia oraz zakres badań diagnostycznych. Proponowany załącznik do chemioterapii zawiera katalog rozpoznań wg klasyfikacji ICD-10 wraz z syntetycznym opisem kryteriów kwalifikacji, zbieżną z zakresem programu.

Program lekowy B.134

Zgodnie z zapisami denosumab jest dostępny w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym, wtórnym procesem nowotworowym obejmującym kości (C79.5), o pierwotnym pochodzeniu z: jelita grubego (C18-20), płuc (C34), piersi (C50), gruczołu krokowego (C61), nerki (C64), pęcherza moczowego (C67) lub szpiczaka mnogiego (C90.0). W zakresie szczegółowych kryteriów doprecyzowano, że wymagana jest potwierdzona co najmniej jednej zmiany przerzutowej do kości lub w przypadku szpiczaka plazmocytozy – co najmniej jednej zmiany osteolitycznej lub zmiany naciekającej kości. Dodatkowo wskazano na występującą nietolerancję lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów¹. W kryteriach odniesiono się również do stanu sprawności ECOG, kryterium stanowi stan określony w zakresie 0-2. Kryteria uniemożliwiające udział pacjenta w programie stanowią: ciężka, nieleczona hipokalcemia; niezagojone rany w jamie ustnej; martwica

¹ Dostępne w Polsce są: kwas alendronowy (Ostenil, Ostolek, Alendronat), kwas ryzedronowy (Risendros), kwas ibandronowy (Bonviva, Ibandronic Acid), kwas zoledronowy (Zometa, Aclasta) oraz kwas klodronowy (Bonefos, Sindronat).

lub zapalenie kości szczęki w wywiadzie; równoczesne leczenie bisfosfonianami lub innymi produktami leczniczymi zawierającymi denosumab.

Leczenie denosumabem u pacjentów ze zmianami w kościach wtórnymi do procesów nowotworowych w postaci guzów litych z założenia ma trwać do czasu podjęcia decyzji o zakończeniu leczenia w oparciu o objawy nadwrażliwości; okres ciąży; wystąpienia martwicy szczęki lub atypowego złamania kości udowej; progresji bólu kostnego; pogorszenia stanu sprawności wg ECOG lub wystąpienia stanu przewidywanej długości życia nieprzekraczającej 3 miesięcy. W przypadku pacjentów ze szpiczakiem leczenie trwa do osiągnięcia co najmniej bardzo dobrej częściowej remisji po dwóch latach leczenia. Wówczas denosumab można odstawić i po pół roku podać bisfosfoniany albo w oparciu o analizę ryzyka osteoporotycznego kontynuować terapię denosumabem co pół roku.

W programie wskazano również zakres badań niezbędnych do kwalifikacji pacjenta oraz monitorowania. Monitorowanie prowadzone w oparciu o oznaczenia stężenia wapnia w surowicy po 2 tyg. od pierwszej dawki oraz w sytuacji wystąpienia objawów hipokalcemii.

Proponowany załącznik do chemioterapii

Denosumab miałby być stosowany w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości w dwóch przypadkach. Dla subpopulacji pacjentów ze zmianami w przebiegu nowotworu łitego (potwierzonego histologicznie lub cytologicznie) kryterium będzie stanowić uogólniony proces nowotworowy (IV stopień zaawansowania) i nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów. W przypadku rozpoznania szpiczaka plazmacytowego i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych kryterium ma obejmować obecność co najmniej jednej zmiany osteolitycznej lub zmiany naciekającej kości oraz nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów lub stwierdzenie zaburzeń funkcji nerek. Zakres kwalifikujących się rozpoznań wg ICD-10, poza dotychczasowym, ujętym w programie obejmuje lokalizacje pierwotnych nowotworów zaproponowane przez konsultanta, czyli: głowy i szyi (C00-14, C30-33), przełyku (C15), żołądka (C16), trzustki (C25), czerniaka (C43), tkanek miękkich (C49), jajnika (C56), macicy (C53-54) lub tarczycy (C73).

Charakterystyka Produktu Leczniczego [ChPL] Xgeva

Wskazania do stosowania określono jako zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości.

Dodatkowo w dalszej części ChPL wskazano, że przed rozpoczęciem leczenia konieczne jest skorygowanie hipokalcemii. Hipokalcemia może pojawić się w każdym momencie leczenia. Kontrolowanie stężenia wapnia należy prowadzić przed podaniem pierwszej dawki, w okresie 2 tyg. po podaniu pierwszej dawki oraz każdorazowo jeśli wystąpią objawy wskazujące na hipokalcemię. Dodatkową kontrolę stężenia wapnia należy rozważyć także podczas leczenia pacjentów z czynnikami ryzyka rozwoju hipokalcemii lub jeżeli wymaga tego stan pacjenta. Rozpoczęcie leczenia lub nowego cyklu powinno zostać odroczone u pacjentów z niewyleczonymi, otwartymi uszkodzeniami tkanek miękkich w jamie ustnej, ze względu na ryzyko martwicy kości szczęki. U pacjentów leczonych denosumabem, u których doszło do atypowego złamania kości udowej, należy rozważyć przerwanie leczenia do czasu określenia stosunku korzyści do ryzyka.

Skuteczność i bezpieczeństwo porównano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badaniach klinicznych, kontrolowanych aktywnym leczeniem. Do badań włączono dorosłych z rakiem piersi, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, innymi guzami litymi² lub szpiczakiem plazmacytowym.

² niedrobnokomórkowy rak płuc, rak nerki, pęcherza, odbytnicy, okrężnicy – 73% pacjentów, brak danych o innych lokalizacjach pierwotnych nowotworów z badania rejestracyjnego

Podsumowanie zakresu wskazań

Wobec aktualnie funkcjonujących zapisów programu lekowego proponowane brzmienia załącznika do chemioterapii stanowi znaczące uproszczenie oraz rozszerzenie zakresu. W ChPL nie wskazano jednoznacznie dla stosowania w jakich nowotworach denosumab ma udowodnione zastosowanie, niemniej zapisy ujęte w programie wskazują na populację docelową, dla której zakres dowodów naukowych jest najsilniejszy. Uwagę zwraca fakt, że autorzy jednego z badań rejestracyjnych nie wskazali danych umożliwiających na pełną identyfikację charakterystyki badanej populacji pod względem lokalizacji nowotworów.

Zapisy zawarte w rozdziale ChPL ze szczególnymi ostrzeżeniami i środkami bezpieczeństwa produktu leczniczego Xgeva miały pełne odzwierciedlenie w zapisach programu lekowego z czego zrezygnowano w projektowanym załączniku do chemioterapii.

Dane NFZ – Program B.134

Zgodnie z danymi pozyskanymi ze Zintegrowanego Modelu Analitycznego CeZ pacjentów otrzymujących denosumab sprawozdawano od 20 września 2022 roku. W kolejnym pełnym roku sprawozdawczym – 2023 – z programu skorzystało 977 pacjentów, a koszty refundacji wyniosły 5,4 mln zł. W 2024 roku populacja nieznacznie wzrosła do poziomu 1 290 pacjentów a kwota refundacji wyniosła 8,4 mln zł. Do kwietnia 2025 roku podanie denosumabu zostało odnotowane u 949 pacjentów.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Biorąc pod uwagę pozyskane w procesie opinii ekspertów klinicznych aktualnie nie należy oczekiwać znaczącego wzrostu populacji pomimo rozszerzenia katalogu rozpoznań i zmiany kategorii dostępności refundacyjnej. Prawdopodobna populacja inkrementalna może wynieść 115 pacjentów w I roku po dokonaniu zmian oraz 126 pacjentów w II. W analizie wrażliwości uwzględniono zakres wzrostu leczonej populacji do poziomu między 95 a 1 416 pacjentów.

Analiza spodziewanego wpływu wykazała, że szacunkowe roczne koszty związane z dokonaniem przedmiotowych zmian w zakresie dostępności refundacyjnej i modyfikacji zakresu wskazań denosumabu zawarłyby się w zakresie **2,3-10,0 mln zł**. Należy mieć na uwadze, że najbardziej prawdopodobny wariant wskazuje na wynik **2,5 mln zł**.

Podsumowanie

Prezes Agencji biorąc pod uwagę charakterystykę problemu zdrowotnego, odniesienie w dowodach naukowych oraz dokumentach rejestracyjnych **pozytywnie ocenia zasadność** zmiany kategorii dostępności refundacyjnej denosumabu. Jednocześnie proponowany zakres wskazań w odnoszący się do katalogu pierwotnych lokalizacji guza, szczególnie w odniesieniu do nowotworów zlokalizowanych w obrębie głowy i szyi, czy tkanek miękkich rzadko dających przerzuty do kości może zostać uproszczony. W opinii Prezesa Agencji **ograniczenie zakresu rozpoznań do C79.5** wskazujących na wtórny nowotwór złośliwy zlokalizowany w kościach lub szpiku **oraz C90**, czyli rozpoznanie właściwe dla szpiczaka mnogiego byłoby wystarczające.

Jednocześnie wskazuje się, że opis załącznika do katalogu chemioterapii dla denosumabu powinien być uzupełniony o zapisy dotyczące monitorowania poziomu wapnia w związku z ryzykiem hipokalcemii, odroczenia lub zakończenia leczenia w związku z ryzykiem lub wystąpieniem martwicy kości szczęki oraz rekomendowanym czasem leczenia wynoszącym do dwóch lat.

Z wyrazami szacunku

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Załączniki

- Opinia Rady Przejrzystości nr 120/2025 z dnia 14 lipca 2025 roku w sprawie zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej substancji czynnej denosumab oraz objęcie refundacją w nowych wskazaniach
- Raport nr: OT.422.0.37.2025: Opracowanie dotyczące oceny zasadności zmiany kategorii dostępności refundacyjnej substancji czynnej denosumab; Przeniesienie z programu lekowego B.134 „Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu (ICD-10: C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0)” do katalogu leków refundowanych w chemioterapii; data ukończenia: 9 lipca 2025 r.

Do wiadomości

Pan Jerzy Szafranowicz, Podsekretarz Stanu, Ministerstwo Zdrowia