



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**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**

OT.422.0.37.2025

Data ukończenia: 9 lipca 2025 r.

## 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).

**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.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Amgen Europe B.V..

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem 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).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Amgen Europe B.V.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja, AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BC</b>	analiza podstawowa (ang. base case)
<b>BIP</b>	Biuletyn Informacji Publicznej
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DGL</b>	Departament Gospodarki Lekami
<b>ECOG</b>	Eastern Cooperative Oncology Group
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych – wersja 10 (ang. International Statistical Classification Of Diseases and Related Health Problems – 10th revision)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2024 r. poz. 686)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>Ustawa o refundacji</b>	Ustawa 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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	6
<b>3. Wytyczne praktyki klinicznej .....</b>	<b>8</b>
<b>4. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>12</b>
<b>5. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>13</b>
1.4. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	13
1.1.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy .....	13
<b>6. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL .....</b>	<b>15</b>
<b>7. Analiza wpływu na budżet .....</b>	<b>17</b>
7.1. Aktualne wydatki .....	17
7.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej.....	17
7.2.1. Dane wejściowe .....	18
7.2.1.1. Populacja .....	18
7.2.2. Wyniki .....	19
7.2.2.1. Analiza podstawowa .....	19
7.2.3. Analiza wrażliwości .....	20
7.2.4. Ograniczenia .....	20
<b>8. Podsumowanie .....</b>	<b>21</b>
<b>9. Źródła.....</b>	<b>22</b>
<b>10. Załączniki.....</b>	<b>23</b>
10.1. Załącznik 1 .....	23
10.3. Załącznik 2 .....	25

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD.MM.RRRR)  
i znak pisma zlecającego

24.03.2025  
PLR2.4504.89.2025.3.PR

---

*Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):*

Przygotowanie materiałów analitycznych, dotyczących przeniesienia substancji czynnej denosumabu 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 na podstawie projektu załącznika przekazanego w załączeniu oraz na ich podstawie wydanie opinii Rady Przejrzystości w przedmiotowym zakresie.

---

*Typ zlecenia:* art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)  
– realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia*
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej*

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.89.2025.3.PR z dnia 24.03.2025 r. (data wpływu do AOTMiT 24.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesienia substancji czynnej denosumabu 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.

W załączeniu przekazano propozycję nowych załączników dla katalogu chemioterapii (w tabelach poniżej).

#### Treść proponowanych załączników dla katalogu chemioterapii:

Załącznik C.XXX.

#### DENOSUMAB

*Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości we wskazaniach zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10 oraz:*

- *w przebiegu nowotworu łitego (potwierdzonego histologicznie lub cytologicznie) – uogólniony proces nowotworowy (IV stopień zaawansowania) i nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów,*
- *w przebiegu szpiczaka plazmocytozy i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych – obecność co najmniej jednej zmiany osteolitycznej lub zmiany naciekającej kości oraz nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów lub stwierdzenie zaburzeń funkcji nerek.*

**Tabela 1. Propozycja nowego załącznika dla katalogu chemioterapii – zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości**

Lp.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeżeli dotyczy, droga podania	KOD ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	DENOSUMAB	C00	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY WARGI
2.	DENOSUMAB	C01	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NASADY JĘZYKA
3.	DENOSUMAB	C02	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI JĘZYKA
4.	DENOSUMAB	C03	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY DZIAŚŁA
5.	DENOSUMAB	C04	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY DNA JAMY USTNEJ
6.	DENOSUMAB	C05	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PODNIEBIENIA
7.	DENOSUMAB	C06	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH CZĘŚCI JAMY USTNEJ
8.	DENOSUMAB	C07	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŚLINIANKI PRZYUSZNEJ
9.	DENOSUMAB	C08	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY INNYCH I NIEOKREŚLONYCH DUŻYCH GRUCZOŁÓW ŚLINOWYCH
10.	DENOSUMAB	C09	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY MIGDAŁKA
11.	DENOSUMAB	C10	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI USTNEJ GARDŁA
12.	DENOSUMAB	C11	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI NOSOWEJ GARDŁA
13.	DENOSUMAB	C12	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZACHYŁKA GRUSZKOWATEGO
14.	DENOSUMAB	C13	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY CZĘŚCI KRTANIOWEJ GARDŁA
15.	DENOSUMAB	C14	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY O INNYM I NIEOKREŚLONYM UMIEJSCOWIENIU W OBRĘBIE WARGI, JAMY USTNEJ I GARDŁA

16.	DENOSUMAB	C15	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PRZĘŁYKU
17.	DENOSUMAB	C16	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA
18.	DENOSUMAB	C18	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO
19.	DENOSUMAB	C19	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO
20.	DENOSUMAB	C20	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICY
21.	DENOSUMAB	C25	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZUSTKI
22.	DENOSUMAB	C30	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JAMY NOSOWEJ I UCHA ŚRODKOWEGO
23.	DENOSUMAB	C31	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZATOK PRZYNOSOWYCH
24.	DENOSUMAB	C32	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KRTANI
25.	DENOSUMAB	C33	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TCHAWICY
26.	DENOSUMAB	C34	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY OSKRZELA I PŁUCA
27.	DENOSUMAB	C43	CZERNIAK ZŁOŚLIWY SKÓRY
28.	DENOSUMAB	C49	NOWOTWORY ZŁOŚLIWE TKANKI ŁĄCZNEJ I INNYCH TKANEK MIĘKKICH
29.	DENOSUMAB	C50	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PIERSI
30.	DENOSUMAB	C53	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY SZYJKI MACICY
31.	DENOSUMAB	C54	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZONU MACICY
32.	DENOSUMAB	C56	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JAJNIKA
33.	DENOSUMAB	C61	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY GRUCZOŁU KROKOWEGO
34.	DENOSUMAB	C64	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY NERKI Z WYJĄTKIEM MIEDNICZKI NERKOWEJ
35.	DENOSUMAB	C67	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY PĘCZERZA MOCZOWEGO
36.	DENOSUMAB	C73	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TARCZYCY
37.	DENOSUMAB	C79.5	WTÓRNY NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY KOŚCI I SZPIKU KOSTNEGO
38.	DENOSUMAB	C90	SZPICZAK PLAZMOCYTOWY I NOWOTWORY ZŁOŚLIWE Z KOMÓREK PLAZMATYCZNYCH

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK; <https://ptok.pl/>);
- European Society for Medical Oncology (ESMO; <https://www.esmo.org/>);
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN; <https://www.nccn.org/>);
- bazę danych medycznych PubMed;
- <https://www.tripdatabase.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.06.2025 r. W ramach wyszukiwania odnaleziono cztery dokumenty: PTOK 2022, NCCN 2025 (rak kości oraz szpiczak mnogi) oraz ESMO 2020 dotyczące leczenia wtórnych nowotworów kości.

W ramach najnowszego z dokumentów wytycznych leczenia guzów kości (NCCN 2025) denosumab jest preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z nieresekcyjnymi przerzutami do kości oraz guzami olbrzymiokomórkowymi. Zaleca się jego stosowanie również u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min). Leczenie należy kontynuować do 2 lat, a po jego przerwaniu rekomenduje się podanie bisfosfonianu w celu ograniczenia ryzyka osteolizy z odbicia.

W ramach wytycznych PTOK 2022 denosumab stanowi standard leczenia zaawansowanych, nieresekcyjnych guzów olbrzymiokomórkowych kości. W części przypadków leczenie neoadjuwantowe denosumabem umożliwia przeprowadzenie radykalnego zabiegu chirurgicznego z zachowaniem kończyny. Zalecenie to oparto na dowodach II poziomu i wysokim konsensusie ekspertów (2A).

Wytyczne ESMO 2020 również rekomendują denosumab (lub zoledronian) u pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka piersi, płuca, nerki oraz innych nowotworów litych, niezależnie od obecności objawów. Denosumab należy podawać co 4 tygodnie, a jego odstawienie wymaga zastosowania bisfosfonianu w celu zapobiegania osteolizie z odbicia.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2022 (aktualizacja)	<p><b>Postępowanie diagnostyczno- terapeutyczne u chorych na mięsaki kości</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Wszyscy chorzy z pierwotnymi, złośliwymi nowotworami kości powinni być leczeni w wyspecjalizowanych zespołach wielodyscyplinarnych, gdyż ponad 70% występujących mięsaków kości wymaga leczenia skojarzonego (zwłaszcza mięsaki kościopochodne i mięsaki drobnokomórkowe) głównie za pomocą chirurgii i chemioterapii. Podstawowym elementem terapii pozostaje zapewnienie miejscowej kontroli mięsaka poprzez właściwe radykalne postępowanie chirurgiczne. Decyzję o zakresie leczenia operacyjnego należy podejmować przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego. W każdym przypadku należy ustalić plan leczenia w ramach konsylium wielodyscyplinarnego (III, 1). —</li><li>• Warunkiem rozpoczęcia leczenia jest uzyskanie wiarygodnego rozpoznania histopatologicznego zgodnie z klasyfikacją WHO (IV, 1).</li><li>• W przypadku podejrzenia mięsaka kości każdy chory winien mieć wykonane: a. badanie RTG kości — zakres w zależności od lokalizacji nowotworu; b. badanie MR uzupełnione ewentualnie o badanie TK guza zakres w zależności od lokalizacji nowotworu); c. RTG lub TK klatki piersiowej; d. Scyntyografię kości; e. Biopsję otwartą lub gruboigłową/trepanobiosję pod kontrolą USG/TK.</li><li>• Wszyscy chorzy na mięsaki kościopochodne i mięsaki Ewinga (niezależnie od lokalizacji) wymagają leczenia skojarzonego z zastosowaniem chemioterapii wielolekowej okołoperacyjnej w ramach ustalonych protokołów terapeutycznych, ponieważ są nowotworami o wysokiej złośliwości histologicznej (wyniki leczenia wyłącznie chirurgicznego są złe — poniżej 20% 5-letnich przeżyć) (I, 1). Wyjątkiem jest przykostny mięsak kościopochodny (parosteal osteosarcoma) i mięsak kościopochodny centralny o niskim stopniu złośliwości leczone wyłącznie chirurgicznie (IV, 2A). Postępowanie u chorych z rzadko wstępującymi pierwotnymi pleomorficznymi mięsakami kości o dużej złośliwości jest na ogół podobne jak u chorych z mięsakiem kościopochodnym i wykorzystywane są zarówno chemioterapia jak i chirurgia. Należy pamiętać, że schematy chemioterapii okołoperacyjnej były ocenione przede wszystkim u dzieci i młodych dorosłych z mięsakiem kościopochodnym, dlatego leczenie osób powyżej 40.–50. roku życia</li></ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>może wymagać indywidualizacji postępowania i ostrożności w doborze schematu chemioterapii. Jeżeli jest to możliwe, należy włączać wszystkich tych chorych do prospektywnych badań klinicznych.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W leczeniu radykalnym chorych na mięsaka kościopochodnego standardowo nie ma zastosowania radioterapia (RTH, radiotherapy) choć protonoterapia znajduje zastosowanie w terapii zaawansowanych miejscowo mięsaków w lokalizacji osiowej (IV, 2A). Radioterapia okołoperacyjna znajduje zastosowanie w leczeniu miejscowo zaawansowanych mięsaków Ewinga (II, 1) oraz stanowi metodę miejscowego leczenia radykalnego w przypadkach nieresekcyjnych (II, 1). Dla struniaków i chrzęstniakomięsaków w lokalizacji osiowej radioterapia (w tym protonoterapia) jest metodą, którą należy rozważyć w ocenie konsylium (III, 2A).</li> <li>• Chorzy z resekcyjnymi przerzutami są leczeni według podobnych zasad jak chorzy ze zlokalizowanym nowotworem, choć rokowanie jest istotnie gorsze. W planie leczenia w miarę możliwości należy uwzględnić metastazektomię (II, 2A), zaś u chorych, u których nie jest wykonywana metastazektomia rozległe resekcje pierwotnego nowotworu nie są właściwym postępowaniem.</li> <li>• Chorzy z atypowymi guzami chrzęstnymi mogą być leczeni za pomocą wyłyżeczkowania, zaś w przypadku chrzęstniakomięsaków o wyższym stopniu złośliwości oraz wszystkich zlokalizowanych w obrębie miednicy i szkieletu osiowego należy zastosować szerokie radykalne wycięcie (IV, 2A).</li> <li>• Chorzy z guzami olbrzymiokomórkowymi kości powinni być leczeni za pomocą szerokiego wycięcia (IV, 2A) lub wyłyżeczkowania (IV, 2B) — leczenie powinno być indywidualizowane.</li> <li>• <b>W leczeniu chorych z zaawansowanymi miejscowo nieresekcyjnymi oraz przerzutowymi guzami olbrzymiokomórkowymi kości lekiem z wyboru jest denosumab (II, 2A).</b></li> <li>• Badania kontrolne po leczeniu zależne są od ryzyka nawrotu i lokalizacji ogniska pierwotnego — z reguły obejmują ocenę miejsca po leczeniu ogniska pierwotnego mięsaka i badania obrazowe klatki piersiowej co 3–6 miesięcy przez pierwsze 5 lat (V, 2B).</li> </ul> <p>Najnowsze doniesienia wskazują na wysoką skuteczność (&gt; 95%) przeciwciała monoklonalnego anty-RANKL (denosumab) w leczeniu zaawansowanych guzów olbrzymiokomórkowych kości [74, 75] — denosumab stanowi standard leczenia w przypadkach nieresekcyjnych guzów olbrzymiokomórkowych, u części chorych leczenie neoadjuwantowe denosumabem umożliwia przeprowadzenie radykalnego leczenia chirurgicznego z zaoszczędzeniem kończyny (II, 2A)</p> <p><u>Poziom zaleceń:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>I Dowody z co najmniej jednego dużego kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją (RCT, randomized controlled trial) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędów systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności</i></li> <li>• <i>II Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędów systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością</i></li> <li>• <i>III Prospektywne badania kohortowe</i></li> <li>• <i>IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></li> <li>• <i>V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></li> </ul> <p><u>Siła zaleceń:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>1 Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego</i></li> <li>• <i>2A Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego</i></li> <li>• <i>2B Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego</i></li> <li>• <i>3 Zalecenie oparte na materiale dowodowym na jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego</i></li> </ul>
ESMO 2020	<p><b>Rekomendacje dotyczące terapii w nowotworach kości:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badanie i leczenie pacjentów z przerzutami do kości/zmianami kostnymi powinno być omawiane w ramach zespołu multidyscyplinarnego, który ma dostęp do wszystkich odpowiednich metod terapeutycznych [V, A].</li> <li>• W przypadku bolesnych, niepowikłanych przerzutów do kości zaleca się podanie pojedynczej dawki 8 Gy [I, A].</li> <li>• W celu zminimalizowania nudności/wymioty i nasilenia bólu zaleca się profilaktyczne stosowanie leków przeciwwymiotnych i deksametazonu [II, B].</li> <li>• Pooperacyjna radioterapia powinna być przeprowadzona po ortopedycznym unieruchomieniu kości długiej lub dekompresji kręgosłupa i/lub stabilizacji [III, B].</li> <li>• 223Ra jest cenną opcją terapeutyczną dla pacjentów z mCRPC i objawowymi przerzutami do wielu kości jako dominującym miejscem choroby [I, A].</li> <li>• Obecnie 223Ra należy podawać jako pojedynczy środek [z analogami hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)] po wcześniejszym zastosowaniu i/lub w połączeniu z BTA [III, A].</li> <li>• Strukturalnie istotne zmiany w kości długiej powinny zostać ocenione przez chirurga ortopedę w celu uzyskania porady dotyczącej przydatności zabiegu chirurgicznego [IV, A].</li> <li>• Zabieg profilaktyczny w przypadku grożącego złamania jest generalnie preferowany w stosunku do stabilizacji po złamaniu [III, B].</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Zaleca się rozpoczęcie stosowania zoledronianu lub denosumabu u wszystkich pacjentek z rakiem piersi i przerzutami do kości, niezależnie od tego, czy są one objawowe, czy nie [I, A].</b></li> <li>• BTAs należy rozpocząć w momencie rozpoznania przerzutów do kości i rozważać przez cały czas trwania choroby [III, A].</li> <li>• <b>Zoledronian lub denosumab są zalecane u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuc, rakiem nerki i innymi nowotworami litymi, których oczekiwana długość życia wynosi 3 miesiące i u których występują klinicznie istotne przerzuty do kości [I, B].</b></li> <li>• W przypadku ESPC nie zaleca się leczenia kości innego niż zapobieganie/leczenie utraty masy kostnej wywołanej leczeniem nowotworów (CTIBL) lub istniejącej wcześniej osteoporozy [I, B].</li> <li>• <b>Zoledronian lub denosumab są zalecane u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuc, rakiem nerki i innymi guzami litymi, których oczekiwana długość życia wynosi 3 miesiące i u których występują klinicznie istotne przerzuty do kości [I, B].</b></li> <li>• <b>Zoledronian, pamidronian lub denosumab należy rozpocząć w momencie rozpoznania MM [I, A].</b></li> <li>• <b>Denosumab jest lekiem z wyboru u pacjentów z MM z zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny &lt;60 ml/min) [I, B].</b></li> <li>• Terapia bisfosfonianami może zostać przerwana po 2 latach u pacjentów w remisji [II, B].</li> <li>• Większość pacjentów wybranych do leczenia zoledronianem może bezpiecznie zmniejszyć dawkę tego leku do podawania co 12 tygodni, najlepiej po miesięcznym leczeniu przez 3–6 miesięcy [I, B].</li> <li>• <b>Denosumab należy podawać co 4 tygodnie. Nie można obecnie zalecać wydłużania odstępów między dawkami ponad tę częstotliwość [III, D].</b></li> <li>• Nie zaleca się przerywania leczenia po upływie dowolnego czasu, z wyjątkiem pacjentów z oligoprzeszczepową chorobą kości w remisji [V, D].</li> <li>• Przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami pacjenci powinni przejść badanie stomatologiczne i, jeśli to możliwe, zakończyć inwazyjne leczenie stomatologiczne [III, A].</li> <li>• Zaleca się korektę niedoboru witaminy D i suplementację witaminy D wraz z odpowiednim spożyciem wapnia przez cały okres leczenia w celu utrzymania prawidłowego stężenia wapnia w surowicy [I, A].</li> <li>• <b>W przypadku przerwania stosowania denosumabu na okres dłuższy niż 6 miesięcy zaleca się leczenie bisfosfonianami (np. zoledronianem) w celu zahamowania osteolizy z odbicia [III, B].</b></li> </ul> <p><u>Poziom dowodów naukowych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• I Dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego randomizowanego badania kontrolowanego o dobrej jakości metodologicznej (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.</li> <li>• II Małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z podejrzeniem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność.</li> <li>• III Prospektywne badania kohortowe</li> <li>• IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</li> <li>• V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</li> </ul> <p><u>Kategorie rekomendacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• A Silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną, zdecydowanie zalecane</li> <li>• B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</li> <li>• C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalne</li> <li>• D Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, ogólnie niezalecane</li> <li>• E Silne dowody przeciwko skuteczności lub na niekorzystny wynik, nigdy niezalecane</li> </ul>
<p><b>NCCN 2025 (rak kości)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia raka kości – choroba przerzutowa</b></p> <p>W przypadku pacjentów z przerzutami możliwymi do usunięcia wytyczne zalecają postępowanie z guzem pierwotnym zgodnie z opisem dotyczącym choroby zlokalizowanej. W przypadku przerzutów możliwych do usunięcia można również zastosować wycięcie śródmiąższowe. <b>Denosumab</b> (preferowany), obserwacja i radioterapia są opcjami dla pacjentów z przerzutami niekwalifikującymi się do chirurgicznej resekcji [2A].</p> <p><u>Kategorie dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</li> </ul>
<p><b>NCCN 2025 (szpiczak mnogi)</b></p>	<p><b>Wytyczne dotyczące leczenia szpiczaka mnogiego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wszyscy pacjenci otrzymujący pierwotną terapię szpiczaka powinni otrzymać leczenie ukierunkowane na kości (bisfosfoniany [1] lub <b>denosumab</b> [2A]). <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Zdecydowanie zaleca się wykonanie podstawowego badania stomatologicznego.</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Należy ocenić poziom witaminy D.</li> <li>○ Podczas stosowania terapii bisfosfonianami należy monitorować czynność nerek.</li> <li>○ Należy monitorować występowanie martwicy kości szczęki.</li> <li>○ Leczenie ukierunkowane na kości (bisfosfoniany lub <b>denosumab</b>) należy kontynuować przez okres do 2 lat. Częstotliwość dawkowania (co miesiąc lub co 3 miesiące) zależy od indywidualnych kryteriów pacjenta, odpowiedzi na leczenie i stosowanego środka. Kontynuacja leczenia po upływie 2 lat powinna opierać się na ocenie klinicznej.</li> <li>○ <b><u>Pacjenci otrzymujący denosumab w leczeniu choroby kości, którzy następnie przerywają terapię, powinni otrzymywać denosumab co 6 miesięcy lub pojedynczą dawkę bisfosfonianu w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu osteoporozy.</u></b></li> </ul> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania DEXA nie są przydatne w ocenie chorób kości związanych ze szpiczakiem.</li> <li>• Zalecenia dotyczące radioterapii znajdują się w sekcji Zasady radioterapii (MYEL-D).</li> <li>• W przypadku zbliżających się lub rzeczywistych złamań kości długich, ucisku rdzenia kręgowego lub niestabilności kręgosłupa należy zasięgnąć porady ortopedy.</li> <li>• W przypadku objawowych złamań kompresyjnych kręgow należy rozważyć wertebroplastykę lub kyfoplastykę.</li> </ul> <p><u>Kategorie dowodów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 – oparte na dowodach wysokiej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 2A – oparte na dowodach niższej jakości, jednolity konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 2B – oparte na dowodach niższej jakości, konsensus NCCN, że technologia jest właściwa;</li> <li>• 3 – oparte na jakichkolwiek dowodach, poważne rozbieżności NCCN dotyczące tego, że technologia jest właściwa.</li> </ul>

MM – multiple myeloma

## 4. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano jedną odpowiedź, którą przedstawiono w poniżej.

Tabela 3. Opinie ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr n. med. Emila Filipczyk-Cisarż Konsultantka Wojewódzka z dziedziny onkologii klinicznej, Dolnośląskie Centrum Onkologii Pulmonologii Hematologii																														
Uprzejmie proszę o wskazanie u jakiego odsetka (lub u jakiej liczby pacjentów) z rozszerzonej listy wskazań (Populacja C w tabeli powyżej) w Państwa opinii będzie można zastosować denosumab.	U ok 40%																														
Proszę podać technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących.	<p><i>UWAGA: Jeżeli jedną z opcji postępowania jest brak aktywnego leczenia lub technologie nierefundowane, proszę takie postępowanie uwzględnić w odpowiedzi i określić odsetek pacjentów, w przypadku których ma ono zastosowanie</i></p> <p><b>Tabela 4. Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących</b></p> <table border="1" data-bbox="470 869 1406 1460"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Aktualnie stosowane technologie medyczne</th> <th colspan="2">Odsetek pacjentów stosujących</th> <th rowspan="2">Technologia najtańsza</th> <th rowspan="2">Technologia najskuteczniejsza</th> <th rowspan="2">Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne</th> </tr> <tr> <th>aktualnie</th> <th>w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w rozszerzonym wskazaniu</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kwas Zoledronowy</td> <td>85%</td> <td>57%</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>Vide p.3 Lepsza skuteczność Denosumabu</td> </tr> <tr> <td>Denosumab</td> <td>12%</td> <td>40%</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;">X<input type="checkbox"/></td> <td>Vide p.3 Lepsza skuteczność Denosumabu</td> </tr> <tr> <td>Bonefos</td> <td>3%</td> <td>3%</td> <td style="text-align: center;">X<input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td>Vide p.3 Lepsza skuteczność Denosumabu</td> </tr> </tbody> </table>					Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w rozszerzonym wskazaniu	Kwas Zoledronowy	85%	57%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vide p.3 Lepsza skuteczność Denosumabu	Denosumab	12%	40%	<input type="checkbox"/>	X <input type="checkbox"/>	Vide p.3 Lepsza skuteczność Denosumabu	Bonefos	3%	3%	X <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vide p.3 Lepsza skuteczność Denosumabu
Aktualnie stosowane technologie medyczne	Odsetek pacjentów stosujących		Technologia najtańsza	Technologia najskuteczniejsza	Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne																										
	aktualnie	w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii w rozszerzonym wskazaniu																													
Kwas Zoledronowy	85%	57%	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vide p.3 Lepsza skuteczność Denosumabu																										
Denosumab	12%	40%	<input type="checkbox"/>	X <input type="checkbox"/>	Vide p.3 Lepsza skuteczność Denosumabu																										
Bonefos	3%	3%	X <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Vide p.3 Lepsza skuteczność Denosumabu																										

## 5. Wskazanie dowodów naukowych

### 1.4. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili przegląd systematyczny w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających denosumab w leczeniu pacjentów z wtórnym nowotworem kości. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 4 lipca 2025 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** pacjenci z wtórnym nowotworem kości

**Interwencja:** denosumab

**Komparator:** bez ograniczeń

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania denosumabu w analizowanych populacjach pacjentów

**Typ badań:** przeglądy systematyczne oraz przeglądy systematyczne z metaanalizami

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 1 do niniejszego opracowania.

#### 1.1.1. Opis i wyniki badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 metaanalizy randomizowanych badań z grupą kontrolną (Jiang 2021, oraz Chen 2020). Do obu metaanaliz włączono 4 randomizowane badania z grupą kontrolną (Stopeck 2010, Fizazi 2011, Henry 2014, Raje 2018) w których porównano skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu względem zoledronianu. Nie odnaleziono badań porównujących denosumab z innym komparatorem.

Charakterystykę i wyniki włączonego do analizy przeglądu systematycznego przedstawiono poniżej.

Tabela 5. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Jiang 2021	Metaanaliza 4 randomizowanych badań klinicznych (RCT), przeszukiwanie baz: Cochrane, MEDLINE, EMBASE, Web of Science do marca 2019. <u>Włączone badania:</u> <ul style="list-style-type: none"><li>Stopeck 2010</li><li>Fizazi 2011</li><li>Henry 2014</li><li>Raje 2018</li></ul>	Pacjenci z nowotworem kości wtórnym do zaawansowanego guza litego lub szpiczaka mnogiego. Łączna wielkość populacji: 7201 pacjentów: 3605 – denosumab 3596 – kwas zoledronowy	<ul style="list-style-type: none"><li>Czas do pierwszego powikłania kostnego (SRE)</li><li>Czas do pierwszego i kolejnych SRE</li><li>Przeżycie całkowite (OS)</li><li>Progresja choroby</li><li>Ból i jakość życia</li><li>Działania niepożądane (m.in. hipokalcemia, osteonekozja żuchwy [ONJ], toksyczność nerek, reakcje ostrej fazy).</li></ul>
Chen 2020		We włączonych badaniach oceniano przerzuty następujących guzów pierwotnych: <ul style="list-style-type: none"><li>Rak piersi (Stopeck 2010)</li><li>Rak prostaty (Fizazi 2011)</li><li>Szpiczak mnogi (Raje 2018)</li><li>Guzy lite (Henry 2014)</li></ul>	

Tabela 6. Wyniki włączonych badań

Punkt końcowy	Chen 2020	Jiang 2021
Czas do pierwszego SRE	HR = 0.86 (0.80–0.93)	HR = 0.86 (0.80–0.93)
Czas do pierwszego i kolejnych SRE	RR = 0.87 (0.77–0.98)	RR = 0.87 (0.81–0.93)
Progresja choroby	HR = 0.99 (0.94–1.06)	HR = 0.98 (0.93–1.05)
Przeżycie całkowite	HR = 0.97 (0.90–1.05)	HR = 0.96 (0.89–1.04)

<b>Hipokalcemia</b>	RR = 1.68 (1.45–1.95)	RR = 1.78 (1.33–2.38)
<b>Osteonekoza żuchwy</b>	RR = 1.43 (1.03–1.97)	RR = 1.41 (1.01–1.95)
<b>Reakcje ostrej fazy</b>	RR = 0.47 (0.38–0.56)	RR = 0.47 (0.38–0.56)
<b>Toksyczność nerek</b>	RR = 0.70 (0.53–0.88)	RR = 0.69 (0.54–0.87)

**Tabela 7. Podsumowanie wyników włączonych badań**

<b>Bada nie</b>	<b>Wnioski autorów</b>
<b>Chen 2020</b>	Denosumab jest skuteczniejszy niż ZA w opóźnieniu SRE i poprawie jakości życia u pacjentów z przerzutami do kości. Mimo wyższego ryzyka hipokalcemii i ONJ, działania te są możliwe do opanowania.
<b>Jiang 2021</b>	Denosumab wydaje się obiecującą alternatywą dla ZA w leczeniu przerzutów do kości w zaawansowanych nowotworach. Potrzebne są jednak dalsze badania, szczególnie w kontekście ONJ i długoterminowego bezpieczeństwa.

Metaanalizy dostarczają dowody na skuteczność denosumabu względem kwasu zoledronowego w leczeniu nowotworów kości wtórnych do: raka piersi, raka prostaty, szpiczaka mnogiego, niedrobnokomórkowego raka płuca oraz innych guzów litych (w publikacji Henry 2014 wskazano że 56% pacjentów w badaniu miało nowotwór inny niż nie drobnokomórkowy rak płuca – wskazano ponad 20 różnych nowotworów).

## 6. Zestawienie proponowanych zmian z zapisami PL

W tabeli poniżej zestawiono wybrane zapisy programu lekowego z PL 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), z zaproponowanymi zapisami katalogu chemioterapii.

Tabela 8. Zapisy programu lekowego B134 oraz zaproponowane zapisy katalogu chemioterapii

Kategoria	Zapisy PL B 134	Treść proponowanego załącznika dla katalogu chemioterapii	Komentarz analityków AOTMiT
Wskazanie do stosowania	C18, C19, C20, C34, C50, C61, C64, C67, C79.5, C90.0	C00, C01, C02, C03, C04, C05, C06, C07, C08, C09, C10, C11, C12, C13, C14, C15, C16, C18, C19, C20, C25, C30, C31, C32, C33, C34, C43, C49, C50, C53, C54, C56, C61, C64, C67, C73, C79.5, C90	<p>Rozszerzono wskazania do stosowania denosumabu o przerzuty z nowotworów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• C00–C17</li> <li>• C25</li> <li>• C30–C33</li> <li>• C43</li> <li>• C49</li> <li>• C53</li> <li>• C54</li> <li>• C56</li> <li>• C73</li> <li>• C90</li> </ul> <p>Rozszerzona lista została wskazana przez konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej.</p> <p>Uogólnienie C90.0 do C90 zostało wskazane przez konsultanta krajowego w dziedzinie hematologii.</p> <p>Zgodnie z ChPL Xgeva, denosumab zarejestrowany jest w zapobieganiu powikłaniom kostnym u dorosłych z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości bez wskazania typu guza pierwotnego.</p>
Kryteria kwalifikacji	<p>1) wiek 18 lat i powyżej;</p> <p>2) stan sprawności wg ECOG 0-2;</p> <p>3) rozpoznanie:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) uogólniony proces nowotworowy (IV stopień zaawansowania) – potwierdzony histologicznie lub cytologicznie nowotwór lity</p> <p style="margin-left: 20px;">lub</p> <p style="margin-left: 20px;">b) szpiczak plazmocytowy;</p> <p>4) potwierdzona w badaniu obrazowym obecność:</p> <p style="margin-left: 20px;">a) w przypadku nowotworów litych – co najmniej jednej zmiany przerzutowej do kości;</p> <p style="margin-left: 20px;">lub</p> <p style="margin-left: 20px;">b) w przypadku szpiczaka plazmocytozy – co najmniej jednej zmiany</p>	<p><i>Zapobieganie powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości we wskazaniach zakwalifikowanych do poniższych rozpoznań wg ICD-10 oraz:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <i>w przebiegu nowotworu łitego (potwierzonego histologicznie lub cytologicznie) – uogólniony proces nowotworowy (IV stopień zaawansowania) i nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów,</i></li> <li>– <i>w przebiegu szpiczaka plazmocytozy i nowotworów złośliwych z komórek plazmatycznych – obecność co najmniej jednej zmiany osteolitycznej lub zmiany naciekającej kości oraz nietolerancja lub</i></li> </ul>	<p>W proponowanych zapisach do katalogu chemioterapii nie znalazł się zapis dot. stanu sprawności wg. ECOG.</p> <p>Pozostałe zapisy są tożsame z aktualnie obowiązującym Programem Lekowym.</p>

	<p>osteolitycznej lub zmiany naciekającej kości;</p> <p>5) a) w przypadku pacjentów z przerzutami do kości z nowotworów litych: nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów</p> <p>lub</p> <p>b) w przypadku pacjentów ze szpiczakiem plazmocytowym: nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów lub stwierdzenie zaburzeń funkcji nerek.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p><i>przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów lub stwierdzenie zaburzeń funkcji nerek.</i></p>	
<p><b>Kryteria wyłączenia</b></p>	<p>1) objawy nadwrażliwości na denosumabu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą preparatu;</p> <p>2) ciąża, planowanie ciąży, karmienie piersią;</p> <p>3) wystąpienie martwicy kości szczęki;</p> <p>4) wystąpienie atypowego złamania kości udowej;</p> <p>5) progresja bólu kostnego niezależna od progresji choroby podstawowej (w przypadku nowotworów litych), lub niebędąca konsekwencją terapii podstawowej (np. polineuropatii w przypadku szpiczaka plazmocytowego), zdefiniowana jako konieczność włączenia silnych opioidów lub podwojenia dawek podawanych silnych opioidów;</p> <p>6) terminalne stadium choroby zdefiniowane jako przewidywana długość życia nieprzekraczająca 3 miesięcy;</p> <p>7) utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności do stopnia 3. lub 4. wg ECOG.</p>	<p>Brak</p>	<p>W proponowanym załączniku do katalogu chemioterapii nie zawarto kryteriów wyłączenia.</p> <p>Kryteria nr 1), 2), 3), i 4) z PL znajdują odniesienie w ChPL Xgeva.</p> <p>Ad 6) wytyczne ESMO 2020 r rekomendują denosumab są u pacjentów z zaawansowanym rakiem płuc, rakiem nerki i innymi nowotworami litymi, których oczekiwana długość życia wynosi 3 miesiące i u których występują klinicznie istotne przerzuty do kości.</p>

## 7. Analiza wpływu na budżet

### 7.1. Aktualne wydatki

W tabeli poniżej przedstawiono wydatki poniesione w latach 2022-2025 w programie lekowym B.134 w podziale na zakres oraz świadczenia.

Tabela 9. Wydatki w PL B.134 wg produktu jednostkowego (w latach 2022-2025 [zł])

Nazwa produktu jednostkowego	2022	2023	2024	2025*
<i>Denosumabum</i> - p - pozajelitowo (parenteral) - 1 mg	312 017	5 423 136	8 183 164	977 629
Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	55 966	838 676	690 583	56 040
Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	19 274	306 798	461 735	60 004
Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	62 422	1 358 912	2 098 428	282 708
Diagnostyka w programie zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu - 1 rok terapii	11 933	257 912	299 641	27 377
Diagnostyka w programie zapobiegania powikłaniom kostnym u dorosłych pacjentów z zaawansowanym procesem nowotworowym obejmującym kości z zastosowaniem denosumabu - 2 i kolejny rok terapii	---	1 767	29 192	4 966

\* - data odcięcia: 2025-03-24

### 7.2. Analiza wpływu na budżet w przypadku zmiany kat. refundacyjnej

#### Cel

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku zmiany kategorii dostępności refundacyjnej produktów leczniczych zawierających denosumab

#### Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.

#### Horyzont czasowy analizy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

#### Scenariusze porównywane

Scenariusz istniejący obrazuje sytuację obecną, w której denosumab refundowany jest w ramach programu lekowego B.134 Scenariusz nowy zakłada refundację denosumab w ramach katalogu chemioterapii. Wpływ na budżet płatnika wyznaczony został jako różnica pomiędzy tymi scenariuszami.

#### Analiza wrażliwości

Przeprowadzono deterministyczną analizę wrażliwości. Testowano alternatywne założenia dotyczące szacunków populacji oraz danych wejściowych.

#### Model

Model wpływu na budżet przygotowano z wykorzystaniem R (wersja 4.5.0.).

## 7.2.1. Dane wejściowe

### 7.2.1.1. Populacja

Wartość wejściową do oszacowań populacji wyznaczono na podstawie liczby pacjentów leczonych denosumab w ramach programu lekowego B.134 (tj. u których sprawozdano świadczenie 5.08.09.0000228) w latach 2022-2024. Ze względu na ograniczoną ilość danych (refundację denosumab w B.134 rozpoczęto w 2022 roku) odstąpiono od prognozowania populacji.

Jako roczną wielkość populacji w scenariuszu istniejącym przyjęto ilość pacjentów leczonych denosumab w 2024 roku. Jako wartość wyjściową do oszacowania populacji w scenariuszu nowym wykorzystano ilość pacjentów u których sprawozdano świadczenia z łącznie rozpoznaniem C79.5 oraz z jednym rozpoznaniem wskazanych w zaproponowanym załączniku do katalogu chemioterapii. Celem określenia ilości pacjentów stosujących denosumab wykorzystano odsetek pacjentów stosujących denosumab spośród pacjentów u których sprawozdano świadczenia z ICD-10 C79.5 wraz z rozpoznaniem wskazanym w aktualnie obowiązującym PL B.134.

Ponadto, ze względu na coroczny wzrost wielkości populacji leczonej denosumabem w PL w scenariuszu podstawowym przyjęto coroczny wzrost wielkości populacji o 10%. W analizie wrażliwości testowano brak wzrostu populacji (wariant minimalny).

W opinii udzielonej Agencji dr n. Med. Filipczyk-Cisarż wskazała że spośród pacjentów u aktualnie leczonych z rozpoznaniem C79.5 wraz z jednym z rozpoznań wskazanych w propozycji załącznika do katalogu Chemioterapii, około 40% kwalifikować się będzie do terapii denosumabem. Wartość ta została przyjęta jako maksymalny wariant oszacowań populacji. W scenariuszu istniejącym przyjęto roczny wzrost wielkości populacji o 20%.

**Tabela 10. Wartość wyjściowa do oszacowań populacji**

Rok	Denosumab	C79.5 + ICD-10 z PL*	C79.5 z ICD-10 z CH <sup>^</sup>
2024	1290	6354	6821

\* - liczba pacjentów u których sprawozdano C79.5 wraz z jednym z rozpoznań wskazanych w aktualnie obowiązującym programie lekowym; <sup>^</sup> - liczba pacjentów u których sprawozdano C79.5 wraz z jednym z rozpoznań wskazanych w propozycji załącznika do katalogu chemioterapii.

### Koszty

Uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty leków (denosumab),
- koszty podania,
- koszty diagnostyki i monitorowania.

#### Koszty leku

Kosz leków przyjęto zgodnie ze średnią ceną rozliczoną w 2025 roku. Dawkowanie przyjęto jako medianę rocznej dawki denosumabu w PL. W analizie wrażliwości testowano średnią roczną ilość dawek denosumabu w PL (po 120 mg).

**Tabela 11. Koszt substancji uwzględniony w analizie**

Substancja	Dawka	Cena za mg [zł]
Denosumabum	480	■

#### Koszty podania

Koszty podania w scenariuszu istniejącym przyjęto jako koszty wykonania świadczeń:

- 5.08.07.0000004
- 5.08.07.0000003

W scenariuszu nowym koszty podania leku przyjęto jako:

- 5.08.05.0000173

- 5.08.05.0000175

**Tabela 12. Koszty podania uwzględnione w analizie**

Scenariusz	Parametr	Koszt [zł]
Istniejący	5.08.07.0000003	486.72
Istniejący	5.08.07.0000004	108.16
Nowy	5.08.05.0000175	390.00
Nowy	5.08.05.0000173	313.00

*Koszty diagnostyki i monitorowania*

W scenariuszu istniejącym koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.08.0000179 oraz 5.08.08.0000180 ważony medianą odsetka realizacji w programie lekowym B.134 w latach 2022-2024. W scenariuszu nowym koszt dla każdej interwencji koszt monitorowania przyjęto jako koszt wykonania świadczenia 5.08.05.0000008 raz na trzy miesiące

**Tabela 13. Koszty monitorowania terapii uwzględnione w analizie**

Parametr	Wartość
5.08.08.0000179	0.25 n/rok
5.08.08.0000180	0.17 n/rok
5.08.05.0000008	4 n/rok

## 7.2.2. Wyniki

### 7.2.2.1. Analiza podstawowa

**Tabela 14. Wielkość populacji docelowej**

Scenariusz	Rok 1	Rok 2
Istniejący	1 561 (1 290 – 1 858)	1717 (1 290 – 2 229)
Nowy	1 676 (1 385 -3 274)	1843 (1 385 – 3 274)

**Tabela 15. Wyniki analizy podstawowej [zł]**

Rok	Koszty leku	Koszty pozostałe	Koszty łączne
<b>Istniejący</b>			
1	████████	████████	7 281 443
2	████████	████████	8 009 587
<b>Nowy</b>			
1	████████	████████	9 537 344
2	████████	████████	10 491 078
<b>Inkrementalne</b>			
1	████████	████████	2 255 901
2	████████	████████	2 481 491

### 7.2.3. Analiza wrażliwości

Tabela 16. Zestawienie wariantów testowanych w analizie wrażliwości

Wariant	Opis wariantu	Wartość w wariancie podstawowym	Wartość w wariancie wrażliwości
MIN	Wzrost populacji - wariant minimalny	Wzrost populacji: 10% rocznie	Brak wzrostu populacji
MAX	Wartość wyjściowa populacji	Zgodnie z oszacowaniami Agencji	Zgodnie z opinią eksperta
SA1	Monitorowanie leczenia - wariant alternatywny	Istniejący: Monitorowanie zgodnie z aktualnie sprawozdanymi świadczeniami Nowy: Świadczenie 5.08.05.0000008 4x/rok	Istniejący Maksymalne wykorzystanie świadczeń 5.08.08.0000179 oraz 5.08.08.0000180 Nowy: Świadczenie 5.08.05.0000008 12x/rok
SA2	Alternatywne dawkowanie	Za medianą rocznej dawki denosumabu w PL	Za średnią ilością dawek denosumabu w PL (7,3 x 120)

Tabela 17. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości [zł]

Rok	Koszty leku	Koszty pozostałe	Koszty łączne
<b>BC - Inkrementalne</b>			
1	████████	████████	2 255 901
2	████████	████████	2 481 491
<b>MIN – Inkrementalne</b>			
1	████████	████████	1 864 381
2	████████	████████	1 864 381
<b>MAX- Inkrementalne</b>			
1	████████	████████	9 967 430
2	████████	████████	8 234 326
<b>SA1 – Inkrementalne</b>			
1	████████	████████	5 583 721
2	████████	████████	6 142 093
<b>SA2 – Inkrementalne</b>			
1	████████	████████	2 624 131
2	████████	████████	2 886 544

### 7.2.4. Ograniczenia

Ograniczenia analizy wpływu na budżet:

- Nie dysponowano wystarczającą ilością danych, aby przeprowadzić wiarygodne modelowanie wielkości populacji. Przyjęto wielkość populacji leczonej denosumabem w 2024 roku z arbitralnie założonym rocznym przyrostem.
- Nie modelowano dawkowania oraz liczby wizyt ambulatoryjnych i hospitalizacji. Zużycie zasobów oraz liczby wizyt przyjęto jako mediany realizacji świadczeń w programie B.134 w latach 2022-2025. Alternatywne wielkości nie były testowane w ramach analizy wrażliwości.

## 8. Podsumowanie

### Przedmiot zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r., o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) pismem znak PLR2.4504.89.2025.3.PR z dnia 24.03.2025 r. (data wpływu do AOTMiT 24.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie materiałów analitycznych, opinii Rady Przejrzystości w przeniesienia substancji czynnej denosumabu z programu lekowego „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.

### Wytyczne praktyki klinicznej

W ramach najnowszego dokumentu wytycznych leczenia guzów kości (NCCN 2025) denosumab jest preferowaną opcją terapeutyczną u pacjentów z nieresekcyjnymi przerzutami do kości oraz guzami olbrzymiokomórkowymi. Zaleca się jego stosowanie również u pacjentów ze szpiczakiem mnogim, szczególnie w przypadku zaburzeń czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min). Leczenie należy kontynuować do 2 lat, a po jego przerwaniu rekomenduje się podanie bisfosfonianu w celu ograniczenia ryzyka osteolizy z odbicia.

W ramach wytycznych PTOK 2022 denosumab stanowi standard leczenia zaawansowanych, nieresekcyjnych guzów olbrzymiokomórkowych kości. W części przypadków leczenie neoadjuwantowe denosumabem umożliwia przeprowadzenie radykalnego zabiegu chirurgicznego z zachowaniem kończyny. Zalecenie to oparto na dowodach II poziomu i wysokim konsensusie ekspertów (2A).

Wytyczne ESMO 2020 również rekomendują denosumab (lub zoledronian) u pacjentów z przerzutami do kości w przebiegu raka piersi, płuca, nerki oraz innych nowotworów litych, niezależnie od obecności objawów. Denosumab należy podawać co 4 tygodnie, a jego odstawienie wymaga zastosowania bisfosfonianu w celu zapobiegania osteolizie z odbicia.

### Wpływ na wydatki płatnika publicznego

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym, obejmującym lata 2026-2027.

Przeniesienie denosumabu do katalogu chemioterapii może wiązać się ze wzrostem populacji do 1676 (1385 – 3274) w pierwszym oraz do 1843 (1385 – 3274) w drugim roku horyzontu.

Prognozowane wydatki płatnika mogą wzrosnąć o 2,256 mln PLN w pierwszym i 2,481 mln PLN w drugim roku horyzontu. Zakres oszacowań w przeprowadzonej analizie wrażliwości wyniósł od 1,864 mln. PLN do 9,967 mln. PLN w pierwszym oraz 1,864 mln. PLN do 8,234 mln. PLN w drugim roku horyzontu.

## 9. Źródła

### Publikacje

<b>Chen 2020</b>	Chen, J., Zhou, L., Liu, X. et al. Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. <i>Int J Clin Pharm</i> 43, 2–10 (2021). <a href="https://doi.org/10.1007/s11096-020-01105-1">https://doi.org/10.1007/s11096-020-01105-1</a>
<b>ChPL Xgeva</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_pl.pdf">https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/xgeva-epar-product-information_pl.pdf</a>
<b>ESMO 2020</b>	R. Coleman, P. Hadji, J.-J. Body, D. Santini, E. Chow, E. Terpos, S. Oudard, Ø. Bruland, P. Flamen, A. Kurth, C. Van Poznak, M. Aapro & K. Jordan, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. Available online 12 August 2020. doi: <a href="https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019">https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.07.019</a> .
<b>Jiang 2021</b>	Jiang, L., Cui, X., Ma, H. et al. Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. <i>J Orthop Surg Res</i> 16, 400 (2021). <a href="https://doi.org/10.1186/s13018-021-02554-8">https://doi.org/10.1186/s13018-021-02554-8</a>
<b>NCCN 2025</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Bone Cancer Version 2.2025 — February 28, 2025
<b>NCCN 2025</b>	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) NCCN Guidelines Index Table of Contents Discussion Multiple Myeloma Version 1.2026 — June 24, 2025
<b>PTOK 2022</b>	Piotr Rutkowski i wsp., Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na mięsaki kości (aktualizacja na dzień 12.12.2022)

## 10. Załączniki

### 10.1. Załącznik 1

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 4.07.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
4	#1 AND #2 AND #3	61
3	("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields]) OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields]) AND ("metastasi"[All Fields] OR "neoplasm metastasis"[MeSH Terms] OR ("neoplasm"[All Fields] AND "metastasis"[All Fields]) OR "neoplasm metastasis"[All Fields] OR "metastasis"[All Fields])	47,299
2	"denosumab"[Supplementary Concept] OR "denosumab"[All Fields] OR "denosumab"[MeSH Terms] OR "denosumab s"[All Fields]	5,39
1	"systematic"[Filter] OR "meta-analysis"[Publication Type] OR "meta-analysis as topic"[MeSH Terms] OR "meta analy*"[Text Word] OR "metanaly*"[Text Word] OR "metaanaly*"[Text Word] OR "met analy*"[Text Word] OR "integrative research"[Title/Abstract] OR "integrative review*"[Title/Abstract] OR "integrative overview*"[Title/Abstract] OR "research integration*"[Title/Abstract] OR "research overview*"[Title/Abstract] OR "collaborative review*"[Title/Abstract] OR "collaborative overview*"[Title/Abstract] OR "systematic review*"[Title/Abstract] OR "systematic reviews as topic"[MeSH Terms] OR "systematic review*"[Title/Abstract] OR "technology assessment*"[Title/Abstract] OR "technology overview*"[Title/Abstract] OR "technology appraisal*"[Title/Abstract] OR "technology assessment, biomedical"[MeSH Terms] OR "HTA"[Title/Abstract] OR "HTAs"[Title/Abstract] OR "comparative efficacy"[Title/Abstract] OR "comparative effectiveness"[Title/Abstract] OR "outcomes research"[Title/Abstract] OR "indirect comparison*"[Title/Abstract] OR "Bayesian comparison"[Title/Abstract] OR ("indirect treatment"[Title/Abstract] OR "mixed-treatment"[Title/Abstract]) AND "comparison*"[Title/Abstract] OR "embase*"[Title/Abstract] OR "cinahl*"[Title/Abstract] OR "systematic overview*"[Title/Abstract] OR "methodological overview*"[Title/Abstract] OR "methodologic overview*"[Title/Abstract] OR "methodological review*"[Title/Abstract] OR "methodologic review*"[Title/Abstract] OR "quantitative review*"[Title/Abstract] OR "quantitative overview*"[Title/Abstract] OR "quantitative syntheses*"[Title/Abstract] OR "pooled analy*"[Title/Abstract] OR "Cochrane"[Title/Abstract] OR "Medline"[Title/Abstract] OR "Pubmed"[Title/Abstract] OR "Medlars"[Title/Abstract] OR "handsearch*"[Title/Abstract] OR "hand search*"[Title/Abstract] OR "meta regression*"[Title/Abstract] OR "metaregression*"[Title/Abstract] OR "data syntheses*"[Title/Abstract] OR "data extraction"[Title/Abstract] OR "data abstraction*"[Title/Abstract] OR "mantel haenszel"[Title/Abstract] OR "peto"[Title/Abstract] OR "der-simonian"[Title/Abstract] OR "dersimonian"[Title/Abstract] OR "fixed effect*"[Title/Abstract] OR "multiple treatment comparison"[Title/Abstract] OR "mixed treatment meta analysis*"[Title/Abstract] OR "umbrella review*"[Title/Abstract] OR ("multiple paramet*"[Title/Abstract] AND "evidence synthesis"[Title/Abstract]) OR ("multi paramet*"[Title/Abstract] AND "evidence synthesis"[Title/Abstract]) OR ("multiparameter*"[Title/Abstract] AND "evidence synthesis"[Title/Abstract]) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester england"[Journal] OR "evid rep technol assess full rep"[Journal] OR "evid rep technol assess summ"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "health technol assess rockv"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]	798,423

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 04.07.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(systematic review or meta-analysis).pt.	382956
2	meta-analysis/ or systematic review/ or systematic reviews as topic/ or meta-analysis as topic/ or "meta-analysis (topic)"/ or "systematic review (topic)"/ or exp technology assessment, biomedical/ or network meta-analysis/	429163
3	((systematic* adj3 (review* or overview*)) or (methodologic* adj3 (review* or overview*))).ti,ab,kf.	424099
4	((quantitative adj3 (review* or overview* or syntheses*)) or (research adj3 (integrati* or overview*))).ti,ab,kf.	20238
5	((integrative adj3 (review* or overview*)) or (collaborative adj3 (review* or overview*)) or (pool* adj3 analy*)).ti,ab,kf.	47313
6	(data syntheses* or data extraction* or data abstraction*).ti,ab,kf.	52522
7	(handsearch* or hand search*).ti,ab,kf.	12109
8	(mantel haenszel or peto or der simonian or dersimonian or fixed effect* or latin square*).ti,ab,kf.	41887
9	(met analy* or metanaly* or technology assessment* or HTA or HTAs or technology overview* or technology appraisal*).ti,ab,kf.	14284
10	(meta regression* or metaregression*).ti,ab,kf.	18823

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
11	(meta-analy* or metaanaly* or systematic review* or biomedical technology assessment* or bio-medical technology assessment*).mp,hw.	583510
12	(medline or cochrane or pubmed or medlars or embase or cinahl).ti,ab,hw.	437003
13	(cochrane or (health adj2 technology assessment) or evidence report).jw.	22743
14	(comparative adj3 (efficacy or effectiveness)).ti,ab,kf.	21653
15	(outcomes research or relative effectiveness).ti,ab,kf.	12448
16	((indirect or indirect treatment or mixed-treatment or bayesian) adj3 comparison*).ti,ab,kf.	5063
17	(multi* adj3 treatment adj3 comparison*).ti,ab,kf.	338
18	(mixed adj3 treatment adj3 (meta-analy* or metaanaly*)).ti,ab,kf.	186
19	umbrella review*.ti,ab,kf.	2845
20	(multi* adj2 paramet* adj2 evidence adj2 synthesis).ti,ab,kf.	15
21	or/1-20	848719
22	denosumab.af. or exp Denosumab/	5388
23	bone.af. or exp "Bone and Bones"/	1586026
24	metastasis.af. or exp Neoplasm Metastasis/	499341
25	21 and 22 and 23 and 24	64

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 04.07.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Denosumab] explode all trees	535
#2	denosumab	1473
#3	MeSH descriptor: [Bone and Bones] explode all trees	19013
#4	bone	78808
#5	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	7711
#6	metastasis	28451
#7	(#1 or #2) and (#3 or #4) and (#5 or #6) in Cochrane Reviews	6

### 10.3. Załącznik 2

Tabela 21. Technologie medyczne zawierające substancję czynną denosumab refundowane w ramach programu lekowego B.134<sup>1</sup>

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
<b>1137.0, Denosumabum</b>					
Xgeva, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	3 fiol.po 1,7 ml	05909990935024	4201,20	4453,27	4453,27

CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; WLF – wysokość limitu finansowania

<sup>1</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. (<https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r>) [dostęp 7.07.2025]