



Rekomendacja nr 89/2026

z dnia 3 lipca 2026 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Izamby (denosumab) we wskazaniu:

leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T-score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego)

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Izamby (denosumab) we wskazaniu: leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T-score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego).

Uzasadnienie

Oceniany wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań refundacyjnych dla produktu leczniczego Izamby (denosumab, DEN), aktualnie objętego refundacją we wskazaniach: osteoporoza pomenopauzalna (T-score $\leq -2,5$ mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania; oraz osteoporoza (T-score $\leq -2,5$ mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania. Zmiany wskazania refundacyjnego dotyczą zatem zniesienia kryterium wieku oraz niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania, co skutkuje rozszerzeniem populacji objętej refundacją i możliwość stosowania denosumabu w ramach I linii leczenia osteoporozy, jak również u pacjentów ≤ 60 r.ż., od II linii leczenia, w przypadku niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.

Produkt leczniczy Izamby jest lekiem biopodobnym do leku referencyjnego Prolia. Aktualnie w refundacji we wskazaniu zgodnym z dotychczas obowiązującym dla Izamby, dostępnych jest łącznie 9 produktów leczniczych zawierających denosumab. Ponadto, w leczeniu osteoporozy w refundacji aptecznej finansowane są również bisfosfoniany doustne tj. alendronian (ALN) i ryzedronian (RIS).

Zgodnie z wytycznymi, najczęściej rekomendowaną opcję terapeutyczną w I linii leczenia kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań (T score $\leq -2,5$) są doustne bisfosfoniany (ALN i RIS). Zidentyfikowane wytyczne nie wskazują jednoznacznie miejsca denosumabu w ścieżce terapeutycznej osteoporozy. Część wytycznych nie różnicuje kolejności stosowania terapii bisfosfonianami i denosumabem (wytyczne polskie oraz międzynarodowe), jednak wskazują, że DEN może być stosowany zwłaszcza w przypadku braku tolerancji leków doustnych (wytyczne polskie). Pozostałe wytyczne wskazują, że w grupie wysokiego ryzyka złamań DEN powinien stanowić II linię leczenia lub alternatywę dla doustnych bisfosfonianów w przypadku ich nietolerancji. Dodatkowo, większość analizowanych dokumentów podkreśla konieczność wdrożenia leczenia antyresorpcyjnego 6 miesięcy po zakończeniu terapii DEN, co identyfikuje się jako trudności związane z zakończeniem leczenia. W konsekwencji wytyczne brytyjskie oraz międzynarodowe zalecają szczegółowe rozważenie decyzji o inicjacji leczenia DEN u młodszych kobiet po menopauzie oraz u młodszych mężczyzn.

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii wskazał doustne bisfosfoniany – alendronian oraz ryzedronian, co uznano za zasadne i zgodne z wytycznymi klinicznymi.

Analizę kliniczną wnioskodawcy dla DEN oparto głównie na wynikach: badania z randomizacją (RCT) DIRECT (vs ALN), porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej (NMA) wykonanego przez wnioskodawcę (vs ALN, vs RIS), jak również sześciu retrospektywnych badań RWE (vs ALN, vs RIS, vs ALN i/lub RIS). Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących DEN z RIS. Wyniki analizy

skuteczności wskazują na istotne korzyści wynikające ze stosowania DEN względem doustnych bisfosfonianów w zakresie m.in. złamań kręgowych oraz złamań pozakręgowych, jednak populacja badań przedstawionych w ramach analizy klinicznej nie odpowiada adekwatnej populacji tj. odpowiadającej wyłącznie wskazaniu rozszerzanemu (I linia leczenia bez względu na wiek oraz od II linii leczenia ≤ 60 r.ż.). W konsekwencji dane przedstawione są zbiorczo, dla szeroko określonej populacji, uwzględniającej również pacjentów, dla których DEN jest już objęty refundacją. Dodatkowo, jedyne badanie efektywności klinicznej umożliwiające bezpośrednie porównanie DEN z komparatorem (vs ALN) obejmowało wyłącznie populację azjatycką, a pacjenci w grupie ALN otrzymywali mniejszą dawkę leku (35 mg/tydz.) w stosunku do dawki zgodnej z ChPL (70 mg/tydz.). Nieznana jest możliwość uogólnienia wyników tego badania na populację polską, tym samym badanie to nie stanowi właściwego porównania DEN z komparatorem refundowanym w warunkach polskich. W związku z powyższym, znaczne ograniczenia analizy klinicznej uniemożliwiają wiarygodne, jednoznaczne wnioskowanie o skuteczności DEN względem komparatorów w populacji wnioskowanej, która nie jest aktualnie objęta refundacją.

Wyniki wskazują na brak IS różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa pomiędzy DEN a ALN. Wśród AEs specjalnego zainteresowania IS różnicę na niekorzyść DEN odnotowano w zakresie ryzyka występowania zaburzeń układu sercowo-naczyniowego oraz bakteryjnego zapalenia tkanki łącznej.

W ramach oceny ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA), w dożywnym horyzoncie czasowym. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DEN w porównaniu z ALN oraz z RIS jest droższe oraz wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowane wartości ICUR dla ww. porównań znajdują się znacznie poniżej progu opłacalności. Należy jednak podkreślić, że analiza ekonomiczna wnioskodawcy obejmuje wyłącznie część populacji wnioskowanej – pacjentów z osteoporozą leczonych w I linii, nie uwzględniono podgrupy pacjentów ≤ 60 r.ż., u których DEN mógłby być stosowany od II linii leczenia, co stanowi ograniczenie analizy.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy w wariancie z RSS dla wariantu nieuwzględniającego refundacji w ramach wykazu D2, wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego – o [] w I roku oraz [] w II roku refundacji.

Uwzględniając niepewności przeprowadzonych analiz, szczególnie ograniczenia analizy klinicznej, uniemożliwiające jednoznaczne i wiarygodne wnioskowanie o skuteczności DEN względem komparatorów w populacji wnioskowanej (rozszerzanej, nieobjętej dotychczas refundacją), biorąc pod uwagę nieugruntowaną pozycję terapii denosumabem w I linii leczenia osteoporozy w populacji ze zwiększonym ryzykiem złamań oraz trudności z zakończeniem leczenia (tzw. efekt odbicia), Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Izamby.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Izamby (denosumab), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/ml, 1 amp.-strz. po 1 ml., GTIN: 08436596260207; proponowana cena zbytu netto: [].

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: 30%, w refundacji aptecznej (dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym), w ramach istniejącej grupy limitowej (231.0, Leki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne – denosumab).

Problem zdrowotny

Osteoporoza (ICD-10: M80-M82) jest chorobą szkieletu charakteryzującą się ubytkiem masy kostnej, zaburzeniami mikroarchitektury kości oraz pogorszeniem jakości tkanki kostnej. Prowadzi to do osłabienia ich wytrzymałości i w następstwie do złamań pod wpływem niewielkich tzw. niskoenergetycznych urazów.

Według danych NFZ, estymowana liczba osób chorych na osteoporozę w Polsce w roku 2024 wyniosła 2,25 mln osób z czego 1,83 mln (81%) stanowiły kobiety.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparator dla ocenianej technologii, wskazał: doustne bisfosfoniany – alendronian oraz ryzedronian, które są dostępne obecnie w leczeniu osteoporozy w refundacji aptecznej (z 30% poziomem odpłatności). Wybór uznano za zasadny, zgodny z wytycznymi klinicznymi.

Opis wnioskowanego świadczenia

Denosumab to ludzkie przeciwciało monoklonalne (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z tym ligandem, zapobiegając aktywacji jego

receptora, RANK, na powierzchni prekursorów osteoklastów i osteoklastów. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości korowej i beleczkowej.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Izamby, lek wskazany jest m.in. do stosowania w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 czerwca 2025 r.). Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne z rejestracyjnym, natomiast doprecyzowuje zwiększone ryzyko złamań jako T-score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego.

Zalecana dawka denosumabu we wstrzyknięciu podskórnym wynosi 60 mg raz na 6 miesięcy w udo, brzuch lub ramię. Optymalny całkowity czas leczenia antyresorpcyjnego osteoporozy (w tym zarówno denosumabem, jak i bisfosfonianami) nie został ustalony.

Potrzeba kontynuacji leczenia powinna być oceniana okresowo na podstawie stosunku korzyści do ryzyka stosowania denosumabu u poszczególnych pacjentów, szczególnie po 5 lub więcej latach stosowania. Po zakończeniu stosowania denosumabu spodziewane jest zmniejszenie gęstości mineralnej kości (BMD), co prowadzi do zwiększonego ryzyka złamań. Dlatego zaleca się monitorowanie BMD oraz rozważenie alternatywnego leczenia zgodnie z wytycznymi klinicznymi.

Zgodnie z ChPL, pacjenci leczeni produktem leczniczym Izamby muszą otrzymywać odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D.

Produkt leczniczy Izamby jest lekiem biopodobnym, lekiem referencyjnym jest produkt leczniczy Prolia.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Analizę kliniczną wnioskodawcy dla denosumabu oparto głównie na wynikach: jednego RCT – DIRECT (vs ALN), porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej (NMA) wykonanego przez wnioskodawcę (vs ALN, vs RIS), jak również sześciu badań RWE (vs ALN i/lub RIS: Behanova 2019, Tai 2023; vs ALN: Curtis 2024, Everts-Graber 2023, Pedersen 2019, Imai 2023; vs RIS: Imai 2023). Należy jednak podkreślić, iż wnioskodawca określając kryteria selekcji badań nie wyodrębnił populacji stanowiącej wnioskowane rozszerzenie wskazania refundacyjnego, przez co nie ukierunkował analizy klinicznej na przedstawienie danych dla adekwatnych subpopulacji pacjentów.

Skuteczność

DEN vs ALN – RCT DIRECT, NMA wnioskodawcy

Wyniki RCT DIRECT wskazują IS różnice na korzyść DEN dla złożonego punktu końcowego: nowe złamania kręgow lub pogorszenia istniejących (HR=0,466; 95%CI: 0,236; 0,923; p=0,0251) oraz nowych złamań kręgow (HR=0,416; 95%CI: 0,180; 0,962; p=0,0344]. Nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianymi grupami w zakresie nowych złamań pozakręgowych. Dodatkowo, w grupie DEN odnotowano większą procentową zmianę gęstości mineralnej kości (BMD) dla wszystkich obszarów pomiaru – największą różnicę wykazano w zakresie procentowej zmiany BMD w ocenie kręgołupa lędźwiowego (MD=1,60; 95% CI: 0,88; 2,32).

Wyniki porównania pośredniego wnioskodawcy z użyciem modelu fixed wykazały IS redukcję ryzyka wystąpienia złamań kręgow na korzyść DEN (HR=0,62; 95% CrI: 0,44; 0,88). Nie wykazano IS różnic pomiędzy ocenianą interwencją a komparatorem w zakresie ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych oraz złamań biodra, niezależnie od wykorzystanego modelu statystycznego.

DEN vs RIS – NMA wnioskodawcy

Wyniki porównania pośredniego z użyciem modelu fixed wykazały IS redukcję ryzyka wystąpienia złamań kręgow na korzyść DEN (HR=0,53; 95% CrI: 0,37; 0,73). Nie odnotowano natomiast IS różnic w zakresie ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych oraz złamań biodra, niezależnie od wykorzystanego modelu statystycznego.

Skuteczność praktyczna

DEN vs ALN

W badaniach RWE wskazano na IS różnice na korzyść DEN w zakresie m.in.: poważnych złamań osteoporotycznych (Curtis 2024), złamań pozakręgowych (Curtis 2024; Everts-Graber 2023), złamań biodra (Everts-Graber 2023; brak IS różnic: Pedersen 2019), złamań kręgow (Everts-Graber 2023), złamań ogółem (Everts-Graber 2023; brak IS różnic: Pedersen 2019) oraz złamanie trzonu kości udowej (Everts-Graber 2023). W badaniu Imai 2023 wykazano IS różnice na niekorzyść DEN w zakresie wszystkich złamań kości udowej.

DEN vs RIS

W badaniu Imai 2023 wykazano IS różnice na niekorzyść DEN w zakresie złamań trzonu kości udowej oraz wszystkich złamań kości udowej.

DEN vs ALN i/lub RIS

W badaniu Tai 2023 odnotowano IS redukcję ryzyka zgonu pacjentów z osteoporozą i złamaniami kręgów na korzyść DEN. Natomiast w badaniu Behanova 2019 nie wykazano IS różnic między ocenianymi interwencjami w zakresie ryzyka zgonu oraz wystąpienia kolejnych złamań biodra.

Bezpieczeństwo

DEN vs ALN – RCT DIRECT

Wyniki wskazują na brak IS różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa pomiędzy DEN a ALN. Wśród AEs specjalnego zainteresowania IS różnicę na niekorzyść DEN odnotowano w zakresie ryzyka występowania zaburzeń układu sercowo-naczyniowego (RR=1,65; 95% CI: 1,04; 2,62; NNH=18) oraz bakteryjnego zapalenia tkanki łącznej (RD=0,01; 95% CI: 0,00; 0,02; NNH=80)¹.

Ograniczenia

Kluczowym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak jej ukierunkowania na przedstawienie danych dla odpowiednich subpopulacji pacjentów, adekwatnych do wskazania ocenianego (I linia leczenia bez względu na wiek oraz II linia leczenia pacjenci ≤60 r.ż). W konsekwencji dowody kliniczne przedstawiono zbiorczo, dla szeroko określonej, mieszanej populacji, w tym uwzględniającej pacjentów, dla których DEN jest już objęty refundacją. Dodatkowo, jedyne badanie efektywności klinicznej umożliwiające bezpośrednie porównanie DEN z komparatorem, dotyczy porównania z ALN wyłącznie w populacji azjatyckiej, gdzie pacjenci otrzymywali mniejszą dawkę ALN (35 mg/tydz.) w stosunku do dawki zalecanej zgodnie z ChPL (70 mg/tydz.). Nieznana jest możliwość uogólnienia przedstawionych wyników na populację polską. Ponadto, porównanie DEN vs ALN miało charakter eksploracyjny i nie było zaplanowane w protokole RCT DIRECT, przeprowadzono je wyłącznie w formie analizy post-hoc. Porównanie pośrednie wnioskodawcy obejmuje natomiast badania heterogeniczne pod względem: charakterystyki pacjentów (wiek, kryteria osteoporozy – gęstość kości / T score, wyjściowe złamanie kręgów), schematu dawkowania oraz dawki komparatora (nieoptymalna dawka ALN), definicji punktów końcowych.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS) polegający na

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził analizy użyteczności kosztów (CUA) z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (NFZ oraz pacjenta), w dożywotnym (50-letnim) horyzoncie czasowym.

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obejmuje populację pacjentów z osteoporozą leczonych w I linii doustnymi bisfosfonianami lub terapią z zastosowaniem DEN. Nie uwzględniono natomiast populacji pacjentów ≤60 r.ż., u których denosumab mógłby zostać zastosowany od II linii leczenia.

Wariant nieuwzględniający refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2 był testowany w ramach analizy scenariuszowej wnioskodawcy, jednak w związku z tym, że wniosek dla produktu leczniczego Izamby dotyczy refundacji aptecznej, został przyjęty przez Agencję jako wariant podstawowy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie DEN w porównaniu z ALN oraz z RIS, jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi (zarówno w populacji kobiet, jak i w mężczyzn).

Oszacowane wartości ICUR z perspektywy NFZ wyniosły:

- DEN vs ALN (odpowiednio w populacji kobiet i mężczyzn):
 - w wariancie z RSS: ,
 - w wariancie bez RSS: 40 131 PLN/QALY i 54 945 PLN/QALY;

¹W odniesieniu do parametru RR różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie.

- DEN vs RIS (odpowiednio w populacji kobiet i mężczyzn):
 - w wariancie z RSS: [REDACTED],
 - w wariancie bez RSS: 14 999 PLN/QALY i 27 012 PLN/QALY.

Wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono w AWA.

Wszystkie oszacowane wartości ICUR (z perspektywy NFZ oraz wspólnej) znajdują się poniżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji.

Ceny progowe produktu leczniczego Izamby z perspektywy NFZ z uwzględnieniem RSS wynoszą:

- DEN vs ALN (odpowiednio w populacji kobiet i mężczyzn):
 - w wariancie z RSS: [REDACTED]
 - w wariancie bez RSS: [REDACTED]
- DEN vs RIS (odpowiednio w populacji kobiet i mężczyzn):
 - w wariancie z RSS: [REDACTED],
 - w wariancie bez RSS: [REDACTED]

[REDACTED]

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED]

Ograniczenia

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy obejmuje populację pacjentów z osteoporozą leczonych w I linii doustnymi bisfosfonianami lub terapią z zastosowaniem DEN. Nie uwzględniono podgrupy pacjentów ≤60 r.ż., u których denosumab mógłby zostać zastosowany od II linii leczenia, co stanowi ograniczenie. Źródłem kluczowych danych dotyczących skuteczności klinicznej DEN oraz komparatorów była metaanaliza sieciowa wnioskodawcy, w związku z czym ograniczenia dotyczące badań klinicznych oraz porównania pośredniego odnoszą się również do analizy ekonomicznej. Dodatkowo przyjęte założenia dotyczące generalizowania wyników leczenia antyresorpcyjnego w populacji kobiet na populację mężczyzn mieć wpływ na wyniki oceny efektywności kosztowej w populacji mężczyzn.

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

W związku z brakiem RCT dowodzących wyższości denosumabu nad refundowanymi komparatorami tj. bisfosfonianami, w opinii analityków Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Jedynie badanie z randomizacją DIRECT przedstawione w ramach AKL wnioskodawcy dla porównania DEN względem ALN przeprowadzone zostało na populacji azjatyckiej, a dawkowanie ALN było niezgodne z dawkowaniem zgodnym z ChPL i stosowanym w Polsce (35 mg/tydz. w badaniu vs 70 mg/tydz. wg ChPL). Według analityków Agencji należy zatem uznać, że nie jest to badanie porównujące DEN z komparatorem refundowanym w warunkach polskich.

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy nie przedstawiono oszacowań wynikających z okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Zgodnie z obliczeniami Agencji, cena zbytu netto produktu leczniczego Izamby, przy której koszt stosowania DEN nie jest wyższy od kosztu stosowania ALN wynosi [REDACTED] w wariancie z RSS oraz [REDACTED] w wariancie bez RSS.

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Wyniki analizy wpływu na budżet przedstawiono dla wariantu nieuwzględniającego refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDACTED] pacjentów w I roku oraz [REDACTED] w II roku refundacji.

Wyniki analizy z perspektywy NFZ dla wariantu nieuwzględniającego refundacji w ramach wykazu D2, wskazują, że objęcie refundacją leku Izamby spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego:

- w wariancie z RSS:
 - [REDACTED] w I roku refundacji,
 - [REDACTED] w II roku refundacji;
- w wariancie bez RSS:
 - ok. 2,33 mln PLN w I roku refundacji,
 - ok. 2,71 mln PLN w II roku refundacji.

Wyniki z perspektywy wspólnej przedstawiono w AWA.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Izamby w wariancie podstawowym analizy z RSS wynosi [REDACTED] odpowiednio w I i II roku analizy.

Ograniczenia

W AWB wnioskodawcy prognozę udziału produktu leczniczego Izamby w rozszerzonych wskazaniach oparto na planowanej oraz zadeklarowanej wielkości dostaw, przyjmując, że zużycie w nowych wskazaniach stanowi różnicę pomiędzy tymi wartościami. Jednocześnie w dokumencie elektronicznym nie przedstawiono sposobu oszacowania planowanej wielkości dostaw, a udostępniony model nie umożliwia odtworzenia kalkulacji, co stanowi ograniczenie analizy.

W pierwotnie złożonym dokumencie wnioskodawca przedstawił scenariuszową analizę wrażliwości, jednak nie dokonał jej aktualizacji zgodnie z prośbą Agencji, tak aby uwzględnił założenie braku refundacji wnioskowanej technologii w ramach wykazu D2.

Należy mieć na uwadze możliwy znaczny wzrost liczebności populacji docelowej wynikający z przyjętych założeń dotyczących uwzględnionych udziałów w rynku produktów leczniczych zawierających denosumab, co może wpłynąć na większe obciążenie płatnika publicznego niż wskazane w oszacowaniach wariantu podstawowego.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 10 dokumentów wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania – krajowe: polskie – Głuszko 2022, Czerwiński 2022; brytyjskie – NOGG 2024, hiszpańskie – SEIOMM 2022 amerykańskie – ACP 2023/2024, kanadyjskie – Morin 2023 (spójne z amerykańskimi); europejskie – ESCEO 2019, ESCEO 2024; oraz międzynarodowe: Endocrine Society 2020, IMS 2025.

Doustne bisfosfoniany (alendronian i ryzedronian) stanowią najczęściej rekomendowaną opcję terapeutyczną w I linii leczenia kobiet i mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań (T score $\leq$ -2,5).

Zidentyfikowane wytyczne nie są zgodne w zakresie umiejscowienia denosumabu w ścieżce terapeutycznej osteoporozy. Wytyczne polskie Głuszko 2022, Czerwiński 2022 pozycjonują denosumab zarówno jako lek I, jak i II linii leczenia, przy czym w publikacji Głuszko 2022 dodatkowo wskazano, że denosumab może być podawany zwłaszcza w przypadku braku tolerancji leków doustnych. Natomiast wytyczne amerykańskie ACP 2023/2024 oraz wytyczne europejskie dla mężczyzn ESCEO 2024 wskazują, że w grupie wysokiego ryzyka złamań, denosumab powinien stanowić II linię leczenia. Wytyczne SEIOMM 2022, ESCEO 2019 (dla kobiet po menopauzie) podkreślają podobnie, iż denosumab stanowi alternatywę dla doustnych bisfosfonianów w przypadku ich nietolerancji przez pacjentów. Z kolei najnowsze międzynarodowe wytyczne dotyczące kobiet IMS 2025 nie różnicują kolejności terapii bisfosfonianami i denosumabem w grupie pacjentek z wysokim ryzykiem złamań.

Dodatkowo, większość analizowanych wytycznych podkreśla trudności z zakończeniem leczenia DEN (tzw. efekt odbicia) i konieczność wdrożenia innego leczenia antyresorpcyjnego 6 miesięcy po zakończeniu

terapii denosumabem. Ze względu na trudności związane z zakończeniem leczenia denosumabem brytyjskie wytyczne NOGG 2024 zalecają szczególnie szczegółowe rozważenie decyzji o inicjacji leczenia tą substancją czynną u młodszych kobiet po menopauzie oraz u młodszych mężczyzn. Również w wytycznych międzynarodowych IMS 2025 zaleca się dokładną ocenę wskazań do rozpoczęcia leczenia denosumabem, szczególnie u młodszych pacjentek.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacji refundacyjnych dla denosumabu: francuską (HAS 2020), dwie rekomendacje kanadyjskie (CADTH 2015 i 2016), rekomendację brytyjską (NICE 2010).

Zarówno rekomendacja HAS 2020, CADTH 2016, jak i NICE 2010 zawierają pozytywne opinie dotyczące refundacji denosumabu w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet, niemniej jednak we wszystkich zdefiniowano dodatkowe kryteria kwalifikacji, w tym umiejscowienia terapii denosumabem w algorytmie postępowania terapeutycznego. Rekomendacja HAS 2020 ogranicza stosowanie denosumabu wyłącznie jako terapii drugiej linii, tj. jako leczenia następczego po bisfosfonianach, a rekomendacja CADTH 2016 do przypadków pacjentek mających przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów. W rekomendacji NICE 2010 rekomendację pozytywną zawężono do pacjentów, którzy nie są w stanie przestrzegać szczególnych zaleceń dotyczących przyjmowania alendronianu oraz ryzedronianu lub etidronianu, jak i tych wykazujących nietolerancję lub mających przeciwwskazania do stosowania terapii tymi lekami. Rekomendacja pozytywna CADTH 2015 dotycząca denosumabu w populacji mężczyzn z osteoporozą również ogranicza populację do pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania doustnych bisfosfonianów. Podsumowując, wszystkie zidentyfikowane rekomendacje refundacyjne innych krajów dotyczą populacji węższej niż wnioskowana populacja refundacyjna na rzecz niniejszej oceny.

Ponadto, zidentyfikowano raport niemieckiej agencji IQWiG (IQWiG 2022) z porównawczej oceny korzyści wynikających ze stosowania bisfosfonianów, teriparatydu oraz denosumabu w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, w którym nie stwierdzono przesłanek wskazujących na większą lub mniejszą korzyść ani szkodliwość leczenia denosumabem w porównaniu z zoledronianem.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Izamby (denosumab) jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA na 30 wskazanych. Należy jednak zwrócić uwagę, że nie jest możliwe określenie zgodności wskazań refundacyjnych w innych krajach z ocenianym wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym (brak jednoznacznego określenia wskazań refundacyjnych w innych krajach przez wnioskodawcę).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.03.2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.331.2026.3.ZLE), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Izamby (denosumab), we wskazaniu: leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T-score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 83/2026.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2026.
2. Wniosek o objęcie refundacją Izamby (denosumab) we wskazaniu: leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań (definiowane jako T-score mniejsze lub równe -2,5 lub wystąpienie złamania osteoporotycznego). Analiza weryfikacyjna OTAD.4130.1.2026. Data ukończenia: 18 czerwca 2026 r.