



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 83/2026 z dnia 29 czerwca 2026 roku
w sprawie oceny leku Izamby (denosumabum) we wskazaniu
dot. leczenia osteoporozy

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Izamby (denosumabum), roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/ml, 1 amp.-strz. po 1 ml., GTIN: 08436596260207, 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), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową 30%, pod warunkiem pogłębienia instrumentu dzielenia ryzyka.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Wniosek dotyczy rozszerzenia wskazania refundacyjnego dla leku Izamby względem obecnie występujących zapisów polegającego na:

- zniesieniu kryterium wieku oraz niepowodzenia leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania.*

Aktualnie lek Izamby (denosumab) jest refundowany z poziomem odpłatności 30%, w ramach wykazu A1 (Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym), we wskazaniach:

- osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -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;*

- *osteoporoza (T-score mniejsze lub równe -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.*

Osteoporoza 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.iskoenergetycznych 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%) stanowią kobiety.

Alternatywnymi technologiami stosowanymi w leczeniu osteoporozy, zgodnie z opiniami ekspertów i wytycznymi towarzystw naukowych, są: alendronian, ryzedronian, ibandronian, kwas zoledronowy, teryparatyd, abaloparatyd i romosuzomab. Ibandronian, teryparatyd oraz abaloparatyd nie są w Polsce objęte refundacją ze środków publicznych, a kwas zoledronowy nie jest objęty refundacją we wskazaniu zgodnym z przedmiotem oceny. Romosozumab jest aktualnie finansowany w ramach programu lekowego B.160. Dlatego alendronian i ryzedronian stanowią właściwy komparator dla ocenianej interwencji.

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (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.

Bisfosfoniany są prostymi związkami chemicznymi, pochodnymi kwasu pirofosforowego. Są one wydalane są przez nerki, zatem (zwłaszcza dożylne) nie mogą być stosowane w niewydolności nerek (GFR< 30ml/min dla ibandronianu i GFR< 40ml/min dla zoledronianu). Kluczowym elementem działania bisfosfonianów jest ich fizyko-chemiczne powinowactwo do hydroksyapatytu kości. Powodują one zmniejszenie jego rozpuszczalności, co utrudnia adhezję i następnie resorpcję kości przez osteoklasty. Aktywność osteoklastów jest obniżona wtórnie, gdy bisfosfonian jest resorbowany z hydroksyapatytem kości. Powoduje to trwałe uszkodzenie metabolizmu komórkowego osteoklasta.

Denosumab podawany jest podskórnie a bifosfoniany najczęściej stosuje się doustnie, co wiąże się z ryzykiem powikłań ze strony przewodu pokarmowego.

Dowody naukowe

Analiza skuteczności klinicznej denosumabu w ramach AKL wnioskodawcy została oparta na wynikach jednego badania RCT, sześciu badań RWE, porównania pośredniego metodą metaanalizy sieciowej (NMA) wykonanego przez wnioskodawcę oraz wynikach 8 przeglądów systematycznych.

Porównanie bezpośrednie DEN vs ALN (badanie DIRECT) – populacja kobiet i mężczyzn

W ramach AKL wnioskodawca przedstawił wyniki badania RCT wyłącznie dla bezpośredniego porównania skuteczności leczenia denosumabem vs alendronianem. Dodatkowo w badaniu DIRECT pacjenci otrzymywali mniejszą dawkę alendronianu (35 mg/tygodniowo) w stosunku do dawki zalecanej w Polsce (70 mg/tygodniowo), a jego populacja obejmowała wyłącznie pacjentów japońskich, co ograniczona możliwość uogólnienia wyników na populację polską. Ponadto projekt badania zakładał porównanie DEN vs ALN wyłącznie w formie analizy post-hoc. Porównanie DEN vs ALN miało charakter eksploracyjny i nie było zaplanowane w protokole.

W zakresie punktów końcowych dotyczących złamań, IS różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano dla złamań kręgow nowych 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]. Dla punktów końcowych dotyczącego nowych złamań pozakręgowych, zarówno dużych, jak i niedużych nie wykazano IS różnicy dla porównania DEN vs ALN.

Jednym z dodatkowych punktów końcowych ocenianych w badaniu była zmiana gęstości mineralnej kości (BMD). Większą procentową zmianę BMD dla wszystkich obszarów pomiaru odnotowano w grupie pacjentów stosujących terapię denosumabem względem grupy pacjentów stosujących alendronian. Największą różnicę na korzyść ocenianej interwencji wykazano w zakresie procentowej zmiany BMD w ocenie kręgołupa lędźwiowego [MD=1,60 (95% CI: 0,88; 2,32)].

Wyniki badania DIRECT wskazują na brak IS różnic w ogólnym profilu bezpieczeństwa terapii denosumabem względem stosowania alendronianu.

Wśród AEs specjalnego zainteresowania najczęściej występującym były zakażenia, które wystąpiły u zbliżonego odsetka pacjentów stosujących denosumab (60,2%) i alendronian (54,1%). Istotną statystycznie różnicę

na niekorzyść ocenianej interwencji odnotowano jedynie w zakresie ryzyka występowania zaburzeń układu sercowo-naczyniowego [RR = 1,65 (95% CI: 1,04; 2,62), RD = 0,06 (95% CI: 0,01; 0,10), NNH = 18 (95% CI: 10; 112)] oraz bakteryjnego zapalenia tkanki łącznej [RD = 0,01 (95% CI: 0,00; 0,02); NNH = 80 (95% CI: 41; 1333), natomiast w odniesieniu do parametru RR różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie].

Ciężkie zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania wystąpiły u mniej niż 2% pacjentów w obu ramionach badania. Nie odnotowano również IS różnic w ryzyku ich wystąpienia wśród pacjentów leczonych DEN vs ALN.

Porównanie bezpośrednie DEN vs ALN/RIS (badania RWE)

Spośród 6 badań RWE zidentyfikowanych przez wnioskodawcę trzy dotyczyły porównania skuteczności leczenia DEN vs ALN (Curtis 2024, Everts-Graber 2023, Pedersen 2019), jedno porównywało skuteczność DEN vs ALN oraz DEN vs RIS (Imai 2023), a dwa porównywały skuteczność stosowania denosumabu vs doustne bisfosfoniany (DEN vs ALN i/lub RIS) (Tai 2023, Behanova 2019).

• Porównanie DEN vs ALN

Badanie Curtis 2024 wykazało IS różnice na korzyść ocenianej interwencji, we wszystkich analizowanych okresach obserwacji dla następujących punktów końcowych: poważne złamania osteoporotyczne, złamania pozakręgowie oraz złamania pozakręgowie z wyłączeniem biodra. Redukcja ryzyka wystąpienia poważnego złamania osteoporotycznego, złamania pozakręgowego i złamania pozakręgowego z wyłączeniem biodra wyniosła odpowiednio dla najdłuższego okresu obserwacji 39% [RR = 0,61 (95%CI: 0,48; 0,74), $p < 0,05$], 43% [RR = 0,57 (95%CI: 0,48; 0,74), $p < 0,05$] oraz 32% [RR = 0,68 (95%CI: 0,57; 0,78), $p < 0,05$]. Dla punktu końcowego dotyczącego złamań kręgów wymagających hospitalizacji oraz złamań biodra IS różnica na korzyść ocenianej interwencji nie została wykazana dla wszystkich okresów obserwacji.

W badaniu Everts-Graber 2023 w analizie z użyciem metody IPTW istotną statystycznie przewagę DEN względem ALN odnotowano dla punktu końcowego dotyczącego złamania pozakręgowego [HR = 0,38 (95%CI: 0,29; 0,50)], złamania biodra [HR = 0,54 (95%CI: 0,29; 0,98)], złamania kręgów [HR = 0,37 (95%CI: 0,28; 0,49)] oraz złamania ogółem [HR = 0,38 (95%CI: 0,31; 0,47)]. Natomiast w badaniu Pedersen 2019 analiza w zakresie ryzyka wystąpienia złamań biodra oraz złamań ogółem, z wykorzystaniem metody IPTW, nie wykazała IS różnic wśród pacjentów stosujących DEN vs ALN.

Dodatkowo, badanie Imai 2023 wskazuje na IS mniejszą częstość występowania złamań trzonu kości udowej dla porównania DEN vs ALN [IRR = 0,86 (95%CI: 0,77; 0,96)], ale także zwiększoną częstość występowania wszystkich złamań kości udowej [IRR = 1,15 (95%CI: 1,11; 1,18)].

- *Porównanie DEN vs RIS*

Badanie Imai 2023 wskazuje na IS częstsze występowanie złamań trzonu kości udowej oraz wszystkich złamań kości udowej wśród pacjentów stosujących denosumab względem pacjentów stosujących ryzedronian.

- *Porównanie DEN vs ALN i/lub RIS*

W badaniu Tai 2023 odnotowano IS redukcję ryzyka zgonu pacjentów z osteoporozą i złamaniami kręgow, stosujących denosumab, zarówno w populacji ogólnej, jak i populacji z wykluczeniem pacjentów, u których zgon nastąpił w ciągu 2 lat po złamaniu, względem populacji chorych stosujących doustne bisfosfoniany.

Natomiast w badaniu Behanova 2019 nie wykazano IS różnic dla porównania DEN vs ALN i/lub RIS w zakresie ryzyka zgonu oraz wystąpienia kolejnych złamań biodra, zarówno w populacji ogólnej, jak i analizowanych osobno populacjach kobiet i mężczyzn.

Wytyczne kliniczne

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 i 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 dla kobiet IMS 2025 nie różnicują kolejności terapii bisfosfonianami i denosumabem w grupie pacjentek z wysokim ryzykiem złamań. Dodatkowo większość analizowanych wytycznych, podkreśla zagrożenia płynące z opóźniania przyjęcia denosumabu lub niekontrolowanego przerwania leczenia tą substancją czynną oraz konieczności ponownego wdrożenia leczenia antyresorpcyjnego, 6 miesięcy po zakończeniu terapii denosumabem. Ze względu na trudności związane z zakończeniem leczenia denosumabem, brytyjskie wytyczne NOGG 2024 zalecają szczególnie starannie

rozważenie decyzji o inicjacji leczenia tą substancją czynną u młodszych kobiet po menopauzie oraz u młodszych mężczyzn.

Problem ekonomiczny

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA).

W populacji kobiet oszacowany ICUR wyniósł dla porównania DEN vs ALN: z perspektywy NFZ [] w wariancie z RSS i 40 131 zł/QALY w wariancie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [] w wariancie z RSS i 63 934 zł/QALY w wariancie bez RSS. Dla porównania DEN vs RIS oszacowany ICUR wyniósł: z perspektywy NFZ [] w wariancie z RSS i 14 999 zł/QALY w wariancie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [] w wariancie z RSS i 33 340 zł/QALY w wariancie bez RSS. W populacji mężczyzn oszacowany ICUR wyniósł dla porównania DEN vs ALN: z perspektywy NFZ [] w wariancie z RSS i 54 945 zł/QALY w wariancie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [] w wariancie z RSS i 80 388 zł/QALY w wariancie bez RSS. Dla porównania DEN vs RIS oszacowany ICUR wyniósł: z perspektywy NFZ [] w wariancie z RSS i 27 012 zł/QALY w wariancie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [] w wariancie z RSS i 44 321 zł/QALY w wariancie bez RSS. Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość maksymalna ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (244 821 zł/QALY) wynosi w populacji kobiet dla porównania DEN vs ALN: z perspektywy NFZ [] w wariancie z RSS i [] w wariancie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [] w wariancie z RSS i [] w wariancie bez RSS. W populacji kobiet dla porównania DEN vs RIS oszacowane wartości progowe wynoszą: z perspektywy NFZ [] w wariancie z RSS i [] w wariancie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [] w wariancie z RSS i [] w wariancie bez RSS.

W populacji mężczyzn dla porównania DEN vs ALN oszacowane wartości progowe wynoszą: z perspektywy NFZ [] w wariancie z RSS i [] w wariancie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [] w wariancie z RSS i [] w wariancie bez RSS. Dla porównania DEN vs RIS oszacowane wartości progowe wynoszą: z perspektywy NFZ [] w wariancie

z RSS i [REDAKTOWANE] w wariacie bez RSS, a z perspektywy wspólnej [REDAKTOWANE] w wariacie z RSS i [REDAKTOWANE] w wariacie bez RSS.

Analizę wpływu na budżet wykonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) dla 2-letniego horyzontu czasowego. Oszacowania wnioskodawcy w wariacie z uwzględnieniem RSS wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych leku Izamby we wnioskowanym wskazaniu będzie wiązało się ze wzrostem wydatków: z perspektywy NFZ o [REDAKTOWANE] odpowiednio w I i II roku, a z perspektywy wspólnej o [REDAKTOWANE]

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono rekomendację francuską (HAS 2020), dwie rekomendacje kanadyjskie (CADTH 2015 i 2016), rekomendację brytyjską (NICE 2010) oraz raport niemieckiej agencji IQWiG (IQWiG 2022) mający na celu porównawczą ocenę korzyści wynikających ze stosowania bisfosfonianów, teriparatydu oraz denosumabu w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną, z uwzględnieniem punktów końcowych istotnych dla pacjenta. 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 z nich proponuje się dodatkowe kryteria kwalifikacji. Pierwszym z nich jest wystąpienie u pacjentek wysokiego ryzyka złamań. Drugie kryterium odnosi się do 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 uwzględniono natomiast szerzej, zarówno pacjentów, którzy nie są w stanie przestrzegać szczególnych zaleceń dotyczących przyjmowania alendronianu oraz risedronianu lub etidronianu, jak i tych wykazujących nietolerancję lub mających przeciwwskazania do stosowania terapii tymi lekami.

Rekomendacja CADTH 2015 dotycząca refundacji denosumabu w populacji mężczyzn z osteoporozą, jest zgodna, co do wyznaczonych kryteriów, z rekomendacją wydaną dla populacji kobiet (CADTH 2016).

Izamby (denosumab) jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) – stan na dzień 09.03.2026 r.

Główne argumenty decyzji

- *Przewaga skuteczności nad komparatorami w badaniu randomizowanym i badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej;*
- *Rekomendacje i wytyczne towarzystw naukowych;*
- *Rozszerzenie opcji terapeutycznych leczenia osteoporozy w populacji pacjentów nie objętej aktualnie refundacją;*
- *Akceptowalny wpływ rozszerzenia populacji objętej refundacją na budżet płatnika publicznego.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTAD.4130.1.2026 „Wniosek o objęcie refundacją leku Iزامby (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), data ukończenia: 18 czerwca 2026 roku.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakresłone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy EGIS Polska Sp. z o.o.*

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (EGIS Polska Sp. z o.o.) 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 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a 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.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: EGIS Polska Sp. z o.o.