

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**

### **ZASTOSOWANIE DENOSUMABU W LECZENIU OSTEOPOROZY U KOBIET PO MENOPAUZIE ORAZ U MĘŻCZYŹN**

Wersja 2.0



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## SPIS TREŚCI

<b>1. WSTĘP</b> .....	<b>8</b>
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....	8
1.2. Uzasadnienie celu analiz .....	8
<b>2. PROBLEM ZDROWOTNY</b> .....	<b>10</b>
2.1. Definicja .....	10
2.2. Epidemiologia.....	10
2.3. Budowa kości .....	11
2.4. Etiologia choroby.....	12
2.5. Rozpoznanie .....	15
2.6. Przebieg choroby i rokowanie .....	17
2.7. Jakość życia pacjentów z osteoporozą.....	18
2.8. Profilaktyka osteoporozy i złamań .....	19
2.9. Leczenie osteoporozy .....	19
2.9.1. Leczenie nefarmakologiczne .....	20
2.9.2. Leczenie farmakologiczne.....	20
2.9.3. Leki antyresorpcyjne .....	21
2.9.4. Leki anaboliczne .....	23
2.9.5. Leki mieszane .....	23
2.10. Stosowanie się do zasad terapii (współpraca pacjenta) .....	23
<b>3. ANALIZA WYTYCZNYCH</b> .....	<b>26</b>
3.1. Zalecenia ogólne .....	27
3.2. Zalecenia szczegółowe .....	27
3.2.1. Zalecenia polskie .....	27
3.2.2. Zalecenia zagraniczne .....	30
3.3. Podsumowanie.....	43
<b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH</b> .....	<b>45</b>
4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce.....	45
4.2. Rekomendacje agencji HTA .....	47
<b>5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW</b> .....	<b>51</b>
5.1. Terapia standardowa .....	51
5.1.1. Witamina D .....	51
5.1.2. Wapń.....	54

5.2. Interwencja .....	56
5.2.1. Denosumab .....	56
5.3. Potencjalne komparatory .....	59
5.3.1. Kwas zoledronowy .....	59
5.3.2. Kwas ibandronowy .....	61
5.3.3. Ranelinian strontu .....	63
5.3.4. Raloksyfen .....	66
5.3.5. Parathormon i jego analogi .....	67
5.3.6. Kalcytonina .....	69
<b>6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA .....</b>	<b>72</b>
6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej .....	72
6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej .....	72
<b>7. ANALIZA KOSZTÓW .....</b>	<b>76</b>
7.1. Dawkowanie .....	76
7.2. Ceny leków .....	77
7.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych .....	77
<b>8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW .....</b>	<b>80</b>
<b>9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>	<b>83</b>
9.1. Populacja docelowa .....	83
9.2. Interwencja .....	85
9.3. Komparator/y .....	85
9.4. Punkty końcowe .....	85
<b>10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ .....</b>	<b>86</b>
10.1. Analiza kliniczna .....	86
10.2. Analiza ekonomiczna .....	86
10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia .....	87
<b>11. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>88</b>
<b>12. SPIS TABEL .....</b>	<b>96</b>
<b>13. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW .....</b>	<b>97</b>
<b>14. ANEKS .....</b>	<b>98</b>
14.1. Szczegółowe rekomendacje finansowe .....	98

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>ALN</b>	Alendronian, kwas alendronowy ( <i>Alendronate alendronic acid</i> )
<b>AOTMiTIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ATC</b>	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>bd</b>	Brak danych
<b>BMD</b>	Gęstość mineralna kości ( <i>Bone Mineral Density</i> )
<b>BMI</b>	Wskaźnik masy ciała ( <i>Body Mass Index</i> )
<b>CADTH</b>	Kanadyjska Agencja HTA ( <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
<b>CHMP</b>	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi ( <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
<b>d</b>	Dzień
<b>DENO</b>	Denosumab
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>ESCEO</b>	Europejskie stowarzyszenie zajmujące się klinicznymi i ekonomicznymi aspektami osteoporozy i osteoartrozy ( <i>European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis</i> )
<b>FDA</b>	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>HAS</b>	Francuska Agencja HTA ( <i>French National Authority for Health</i> )
<b>HTA</b>	Ocena Technologii Medycznych ( <i>Health Technology Assessment</i> )
<b>HTZ</b>	Hormonalna terapia zastępcza ( <i>Hormone Replacement Therapy</i> )
<b>IBAND</b>	Kwas ibandronowy ( <i>Ibandronic Acid</i> )
<b>i.v.</b>	Dożylne podanie leku ( <i>Intravenous</i> )
<b>ICSI</b>	Niezależna organizacja działająca na rzecz poprawy systemu zdrowia ( <i>Institute for Clinical Systems Improvement</i> )

<b>IOF</b>	Międzynarodowa Fundacja Osteoporozy ( <i>International Osteoporosis Foundation</i> )
<b>I° PK</b>	Pierwszorzędowy punkt końcowy
<b>IU (j.m.)</b>	Jednostka miary; jednostka międzynarodowa
<b>K</b>	Komparator
<b>MHRA</b>	Brytyjska agencja odpowiedzialna za regulacje dotyczące leków produktów ochrony zdrowia ( <i>Medicine and Healthcare Products Regulatory Agency</i> )
<b>N</b>	Liczba pacjentów
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia ( <i>National Health Fund</i> )
<b>NICE</b>	Brytyjska Agencja HTA ( <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
<b>NOF</b>	Amerykańska Narodowa Fundacja Osteoporozy ( <i>National Osteoporosis Foundation</i> )
<b>NOGG</b>	Brytyjska grupa specjalistów tworząca wytyczne postępowania w profilaktyce i leczeniu osteoporozy ( <i>National Osteoporosis Guideline Group</i> )
<b>OPM</b>	Osteoporoza pomenopauzalna
<b>p.o.</b>	Doustne podanie leku ( <i>Per Os</i> )
<b>PBAC</b>	Australijska Agencja HTA ( <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
<b>PLC</b>	Placebo
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>RANK</b>	Receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-κB ( <i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB</i> )
<b>RANK-L (RANK-L)</b>	Aktywator receptora aktywującego jądrowy czynnik NF-κB ( <i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB-Ligand</i> )
<b>RCT</b>	Badanie randomizowane ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>r.ż.</b>	Rok życia
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard Deviation</i> )
<b>SERM</b>	Selektywny modulator receptora estrogenowego ( <i>Selective Estrogen Receptor Modulator</i> )
<b>SMC</b>	Szkocka agencja HTA ( <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
<b>T</b>	Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej (wskaźnik T, T-score) ( <i>T-score</i> )

- TRD** Teryparatyd  
(*Teriparatide*)
- URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia  
(*World Health Organization*)
- Z** Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej  
(*Z-score*)

# 1. WSTĘP

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o poszerzenie finansowania denosumabu (Prolia®) do stosowania we wskazaniu: „osteoporoza po 55 roku życia u kobiet po menopauzie i u mężczyzn:

- po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.”

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) we wskazaniu leczenia osteoporozy w Polsce i na świecie,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego denosumabu oraz poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
4. analizę rekomendacji dotyczących finansowania denosumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych, wydanych przez agencje HTA w Polsce i na świecie,
5. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
6. wstępną ocenę kliniczną denosumabu oraz pozostałych opcji terapeutycznych,
7. przedstawienie kosztów terapii denosumabem oraz pozostałymi opcjami terapeutycznymi w warunkach polskich,
8. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać denosumab w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
9. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie denosumabu w populacji docelowej ze środków publicznych.

## 1.2. Uzasadnienie celu analiz

Najczęściej stosowaną opcją terapeutyczną pierwszego rzutu w terapii osteoporozy jest alendronian. Jego dostępność jest wysoka, ponieważ jest on refundowany w 70% przez Narodowy Fundusz Zdrowia, dzięki czemu odpłatność pacjentów mieści się w przedziale od 2,95 zł do 27,58 zł w zależności od rodzaju preparatu. Jedynym skutecznym lekiem refundowanym w przypadku niepowodzenia doustnych bisfosfonianów (alendronianem lub ryzedronianem) jest denosumab. Aczkolwiek dostęp do tej formy terapii jest obecnie ograniczony tylko do ściśle określonej grupy kobiet z „osteoporozą pomenopauzalną (Tscore mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) w wieku



powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.”

W celu zwiększenia dostępności pacjentów do leczenia drugiej linii proponujemy zmianę obecnych kryteriów refundacyjnych dla leku denosumab poprzez poszerzenie wskazania w populacji kobiet (m.in. obniżenie kryterium wiekowego) oraz objęcie refundacją również populacji mężczyzn z osteoporozą na analogicznych zasadach, jak zaproponowane dla kobiet (Tabela 1). Oznacza to, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej, denosumab finansowany byłby u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną oraz u mężczyzn z osteoporozą:

- w wieku powyżej 55 lat,
- po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
Populacja wnioskowana o objęcie refundacją denosumabu w terapii osteoporozy

Kryterium	Populacja obecnie objęta refundacją	Populacja wnioskowana o objęcie refundacją	
<b>Płeć</b>	Kobiety	Kobiety	Mężczyźni
<b>Osteoporoza</b>	Osteoporoza pomenopauzalna (Tscore mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem osteoporotycznym	Osteoporoza po menopauzie	Osteoporoza
<b>Wiek</b>	Powyżej 60 roku życia	Powyżej 55 roku życia	
<b>Niepowodzenie leczenia doustnymi bisfosfonianami</b>	TAK	TAK	
<b>LUB</b>			
<b>Nietolerancja leczenia doustnymi bisfosfonianami</b>	TAK	TAK	
<b>LUB</b>			
<b>P-wskazania do doustnych bisfosfonianów</b>	TAK	TAK	

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Definicja

Osteoporoza, wg definicji WHO, jest chorobą układową szkieletu, charakteryzującą się niską masą kości, upośledzeniem mikroarchitektury tkanki kostnej i w konsekwencji zwiększoną podatnością kości na złamanie. [1]

Szczegółowe kryteria stosowane do rozpoznania osteoporozy przedstawiono w Rozdziale 2.5.

### 2.2. Epidemiologia

Na osteoporozę choruje około 200 milionów kobiet na całym świecie. Schorzenie to dotyka:

- 1/10 kobiet w wieku 60 lat,
- 1/5 w wieku 70 lat,
- 2/5 kobiet w wieku 80 lat
- oraz aż 2/3 kobiet w wieku 90 lat. [2]

Występowanie osteoporozy u mężczyzn jest mniej przebadane niż u kobiet. Szacuje się, że wśród mężczyzn w wieku 50 lat, 1/5 doświadczy złamania osteoporotycznego w przyszłości. Prawie 1/3 wszystkich złamań biodra występuje u mężczyzn. Mężczyźni w wieku 50 lat obarczeni są 27% ryzykiem wystąpienia złamania osteoporotycznego względem 11% ryzyka rozwoju raka prostaty. Złamania osteoporotyczne stanowią u mężczyzn istotną przyczynę zwiększenia śmiertelności ogólnej. Z nieznanych przyczyn śmiertelność po złamaniu bliższego końca kości udowej, kręgow i po innych zdarzeniach osteoporotycznych jest u mężczyzn około 2-krotnie większa niż u kobiet. [2–4]

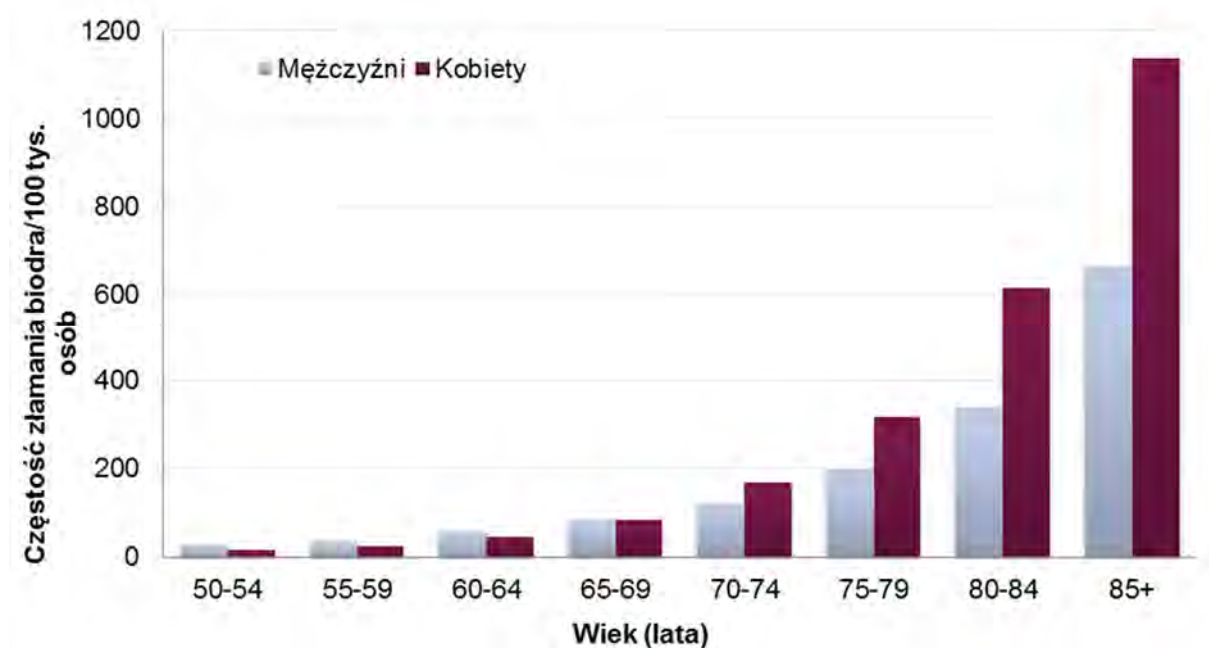
Na świecie osteoporoza powoduje więcej niż 9 milionów złamań kości rocznie, co oznacza pojawienie się nowego złamania co 3 sekundy (w roku 2000, 3,5 miliona złamań dotyczyło mężczyzn). Aż 51% złamań występuje w Europie i obu Amerykach. Do roku 2050 spodziewany jest około 2,5-krotny wzrost częstości złamań osteoporotycznych u kobiet oraz ponad 3-krotny wzrost u mężczyzn. Ponadto, około 50% osób z historią złamania prawdopodobnie ponownie doświadczy złamania kości. [2, 3, 5]

Dostępne dane epidemiologiczne dla Polski są niepełne i fragmentaryczne. Szacuje się, że w Polsce z osteoporozą żyje około 1,5 miliona kobiet i około 340 tys. mężczyzn w wieku powyżej 50 lat. Na podstawie badania EVOS (*European Study of Vertebral Osteoporosis*) stwierdzono, że częstość występowania osteoporozy u mieszkanek Warszawy wynosi 21%, a Szczecina 27%, natomiast w populacji mężczyzn odpowiednio 28% oraz 13%. [6] W Polsce w ciągu roku odnotowuje się 167 tys. złamań osteoporotycznych, w tym 27 600 złamań bliższego końca kości udowej, 26 400 złamań

kręgosłupa, 28 200 złamań kości promieniowej oraz 85 400 złamań w innych lokalizacjach. [7] Analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia związanych ze świadczeniami dotyczącymi złamań biodra wykazała, że w roku 2005 doszło do 165 złamań w przeliczeniu na 100 tys. kobiet i 89 złamań w przeliczeniu na 100 tys. mężczyzn w populacji wiekowej powyżej 50 lat (Wykres 1). [8] W roku 2010 w populacji osób w wieku powyżej 50 lat doszło do ponad 2 milionów złamań osteoporotycznych u kobiet i 463 tys. u mężczyzn. [9] Przez wzgląd na starzenie się społeczeństwa szacuje się, że liczba ta może wzrosnąć do 3 milionów 240 tys. w 2025 roku oraz 4 milionów 100 tys. w 2035 roku. [10]

Wykres 1.

Częstość złamań biodra/100 tys. osób u kobiet i mężczyzn w grupach wiekowych w populacji Polski w roku 2005 [8, 9]



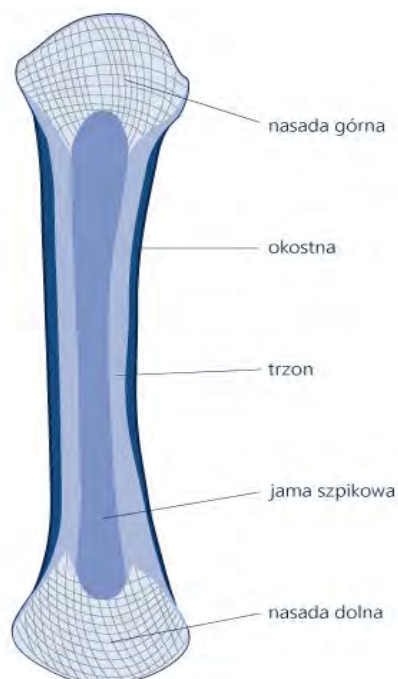
### 2.3. Budowa kości

Układ szkieletowy stanowi średnio 15–20% masy ciała. Kość nie ma budowy jednolitej, w pewnych miejscach tworzy tkankę zbitą (istota zbita), w innych miejscach tworzy układy krzyżujących się beleczek (istota gąbczasta):

- istota zbita tworzy kość twardą, składającą się na warstwę zewnętrzną kości, czyli korę; zbudowane są z niej trzony kości długich oraz powierzchnia niektórych innych kości (np. czaszki); tkanka ta stanowi o odporności mechanicznej kości i jest stosunkowo mało aktywna metabolicznie,
- istota gąbczasta (beleczkowa) ma znacznie mniejszy ciężar właściwy i regularnie ułożony system delikatnych, elastycznych połączeń, nazwanych beleczkami kostnymi; taka budowa pozwala na równomierny rozkład sił działających na kości i odciążenie szkieletu; istota gąbczasta jest bardzo aktywna metabolicznie, a proces osteoporozy dotyczy głównie tej tkanki. [11]

Rysunek 1 przedstawia schematyczną budowę kości długiej. Nasady górna oraz dolna kości są zbudowane z istoty gąbczastej (beleczkowej), natomiast trzon kości z istoty zbitiej.

**Rysunek 1.**  
**Budowa kości długiej [12, 13]**



Niezależnie od rodzaju kości można w niej wyróżnić trzy podstawowe elementy:

- szkielet nieorganiczny, który jest głównym składnikiem kości, a jego podstawowym budulcem są związki wapnia i fosforu, występujące w postaci uwodnionych kryształów (hydroksyapatytów); niedobór wapnia upośledza tworzenie się hydroksyapatytów, co prowadzi do zaburzenia struktury beleczek kostnych, a w konsekwencji do osteoporozy,
- włókna kolagenowe, które nadają kości elastyczność i w większości przypadków osteoporozy są uszkodzone,
- komórki kostne, wśród których wyróżniamy:
  - osteoblasty – komórki kościotwórcze, produkujące kolagen i macierz kostną; sterują również czynnościami osteoklastów; odpowiadają na sygnały hormonalne, a po okresie dużej aktywności przekształcają się w osteocyty,
  - osteocyty – dojrzałe komórki kostne,
  - osteoklasty – komórki kościogubne, odpowiedzialne za trawienie składników kości. [11]

## 2.4. Etiologia choroby

Przyczyną osteoporozy jest niska szczytowa masa kostna, którą organizm osiąga w okresie dojrzałości, lub też szybka utrata masy kostnej. [14]

W rozwoju masy kostnej wyróżnia się 3 główne okresy:

- wzrostu – do ok. 17–18 r.ż.,
- konsolidacji – pomiędzy 20 a 35 r.ż.,
- inwolucji – po 45 r.ż. [15]

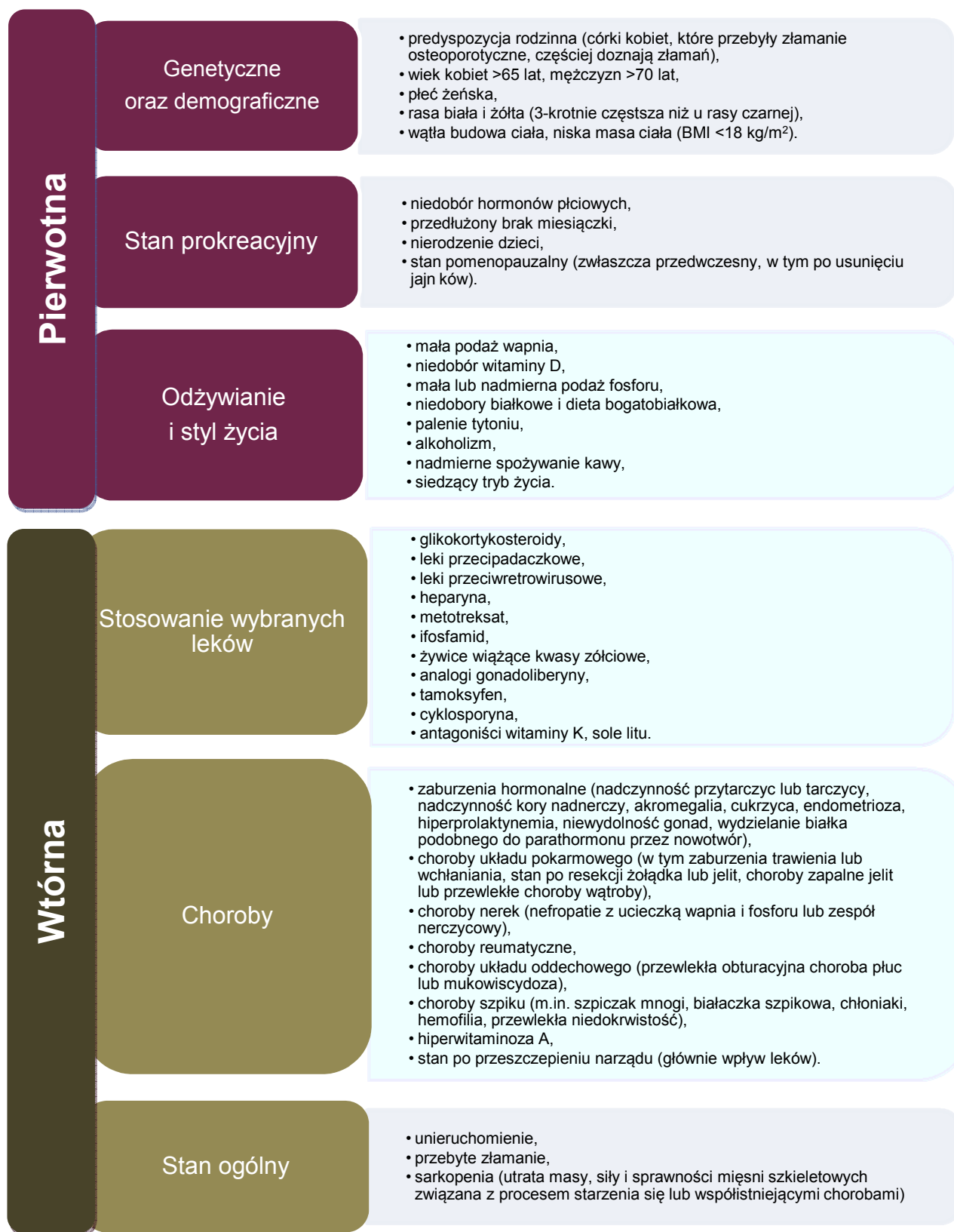
Każdy wiek ma swoją normę gęstości kości. Szczytowa masa kostna jest osiągnięta w drugiej połowie okresu konsolidacji (pomiędzy 30 a 39 r.ż.). Od 39 r.ż. u kobiet zaczyna się stopniowy proces zmniejszania gęstości kości, który przyspiesza wyraźnie po menopauzie i osiąga średni spadek 1,2-2% rocznie do 50–59 roku życia, po czym zwalnia do 0,9% rocznie. Niekorzystny wpływ menopauzy na masę kostną spowodowany jest obniżeniem poziomu steroidów jajników, zwłaszcza estrogenów. Mężczyźni tracą masę kostną wolniej i nie doświadczają przyspieszonego ubytku po 50 roku życia. [14, 15]

Wytrzymałość kości zależy od masy (gęstości mineralnej kości – BMD, *Bone Mineral Density*) i jakości tkanki kostnej. Naturalną konsekwencją zmniejszenia gęstości kości są ich złamania. Ze względu na różne proporcje części beleczkowej i zbitnej w poszczególnych kościach, złamania w osteoporozie dotyczą w pierwszej kolejności przedramienia przy nasadzie dalszej, a następnie kręgow. Dopiero w dalszej kolejności, przy osteoporozie starczej, duże ryzyko złamań wiąże się z bliższym odcinkiem kości udowej. Największe ryzyko złamań związane jest z małą szczytową masą kostną oraz szybką jej utratą. [15]

**Osteoporoza pierwotna** rozwija się zwykle u kobiet po menopauzie i u mężczyzn w podeszłym wieku. [16] **Osteoporoza wtórna** jest wynikiem określonych stanów patologicznych bądź zażywania niektórych leków i występuje z częstością zależną od przyczyny. [17]

Najczęściej identyfikowanymi czynnikami etiologicznymi prowadzącymi do osteoporozy niezależnie od płci są: hipogonadyzm, leczenie glikokortykosteroidami, choroby przewodu pokarmowego, niedobór witaminy D, leczenie lekami przeciwdrgawkowymi oraz nadużywanie alkoholu. [10] Rysunek 2 szczegółowo przedstawia główne czynniki ryzyka zarówno osteoporozy pierwotnej, jak i wtórnej zidentyfikowane zarówno dla kobiet, jak i mężczyzn. [17]

Rysunek 2.  
Czynniki ryzyka osteoporozy pierwotnej i wtórnej [16]



## 2.5. Rozpoznanie

Stwierdzenie złamaniaiskoenergetycznego u osoby po 50 r.ż. w praktyce oznacza rozpoznanie osteoporozy, z niewielkimi wyjątkami, tzn. złamaniami patologicznymi, spowodowanymi chorobami takimi jak np. szpiczak mnogi, nadczynność przytarczyc czy zmiany nowotworowe. W diagnostyce różnicowej należy wykonać badania podstawowe: OB, morfologię, badanie moczu, oznaczyć w surowicy poziom wapnia (ponieważ istnieje ryzyko obniżenia jego poziomu przez leki antyresorpcyjne, a z kolei podwyższony poziom może wskazywać na obecność choroby nowotworowej), fosforu, kreatyniny i witaminy D, oraz inne badania diagnostyczne w zależności od danych z wywiadu (fosfataza alkaliczna, fosfataza kwaśna, PTH i inne). [18]

**Zdjęcie rentgenowskie** układu kostnego umożliwia rozpoznanie osteoporozy jedynie w zaawansowanych przypadkach, kiedy wystąpi podstawowy objaw, jakim jest zmniejszenie gęstości kości o około 40% (zwiększenie przejrzystości kości, ścieńczenie warstwy korowej, zaakcentowanie beleczek kostnych o przebiegu pionowym przy jednoczesnym zaniku beleczek o przebiegu poziomym, zdwojenie obrysów warstwy korowej w panewkach stawowych). Osteoporozie możliwej do zdiagnozowania za pomocą zdjęcia rentgenowskiego towarzyszą już przeważnie współistniejące złamania, dlatego też do wcześniejszego rozpoznania osteoporozy stosuje się badania densytometryczne. Udowodniono istnienie ujemnej korelacji między ilością masy kostnej a częstotliwością występowania złamań. [14]

Zgodnie z zaleceniami WHO kryteria rozpoznania oraz monitorowania osteoporozy zostały opracowane w oparciu o **metodę densytometryczną**, którą jest DXA (*Dual Energy X-ray Absorptiometry*; dwuwiązkowa absorpcjometria rentgenowska). Jest to metoda pozwalająca na ocenę gęstości mineralnej kości (BMD). Uzyskany wynik pozwala na wyznaczenie **wskaźnika T** wyrażanego jako liczba odchyłeń standardowych od normy, gdzie punkt odniesienia stanowi szczytowa masa kostna:

- $T > -1$  SD – wartość prawidłowa,
- $T$  od  $-1$  do  $-2,5$  SD – osteopenia,
- $< -2,5$  SD – osteoporoza,
- $< -2,5$  SD i złamanie osteoporotyczne – osteoporoza zaawansowana. [4, 16]

U młodych dorosłych i dzieci należy dodatkowo uwzględniać wskaźnik Z (punkt odniesienia, którym jest grupa rówieśników). [4]

Obecnie wyniki badania densytometrycznego traktuje się tylko jako jeden z czynników ryzyka złamania. Opisane powyżej kryterium rozpoznania osteoporozy (wskaźnik  $T < -2,5$ ) jest zawodne. Niska wartość tego wskaźnika świadczy o zwiększonym ryzyku wystąpienia złamania, ale jego prawidłowa wartość nie wyklucza go. W wielu badaniach wykazano, że ok. 70% złamań występuje u osób z prawidłowymi wartościami densytometrycznymi. [18]

Zasady WHO jako podstawę decyzji terapeutycznej wskazują obecnie także obliczenie bezwzględnego ryzyka złamania, opartego o czynniki ryzyka osteoporozy, m.in. wiek, BMD, wskaźnik masy ciała, wcześniej przebyte złamania. U każdej kobiety po 65. r.ż. lub mężczyzny powyżej 70. r.ż., a także u każdego pacjenta obciążonego co najmniej jednym klinicznym czynnikiem ryzyka złamania należy ocenić **10-letnie ryzyko złamań** za pomocą kalkulatora ryzyka **FRAX** (*Fracture Risk Assessment Tool*). Algorytm ten służy do określania ryzyka złamań głównych (złamania trzonów kręgowych, biodra, złamania bliższej części kości ramiennej oraz dalszej części przedramienia) oraz oddzielnie ryzyka złamania biodra. FRAX jest zalecanym sposobem postępowania w praktyce lekarskiej pierwszego kontaktu. Za ryzyko wysokie, równoważne z progami interwencji terapeutycznej (farmakologicznej), uznaje się wartości:

- $\geq 10$ -procentowe ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek złamania,
- $> 3$ -procentowe ryzyko wystąpienia złamania bliższego końca kości udowej. [10, 18, 19]

Kryteriami wprowadzenia leczenia farmakologicznego w osteoporozie są:

- przebyte niskoenergetyczne złamanie osteoporotyczne bliższego końca kości udowej lub kręgu, włączając bezobjawowe kliniczne złamanie kręgu potwierdzone radiologicznie, densytometrycznie lub morfometrycznie,
- duże ( $> 10\%$ ) bezwzględne ryzyko złamania w ciągu kolejnych 10 lat. [4]

10-letnie ryzyko złamania jest zależne od wieku, płci pacjenta i wzrasta w miarę starzenia. Ryzyko to jest również tym większe, im niższe wartości osiąga wskaźnik T. Tabela 2 przedstawia zależność 10-letniego ryzyka złamań od wieku, wskaźnika T i płci chorego. [4]

**Tabela 2.**  
10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego w Polsce wg FRAX w zależności od wieku i wskaźnika T (bez innych czynników ryzyka; BMI 24 kg/m<sup>2</sup>) [4]

Wiek (lata)	Wskaźnik T						
	$> -2,0$	-2,0 do -2,5	-2,5 do -3,0	-3,0 do -3,5	-3,5 do -4,0	-4,0 do -4,5	$< -4,5$
<b>Kobiety</b>							
50-55	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
55-60	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
60-65	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
65-70	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
70-75	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
75-80	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
80-85	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
$> 85$	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
<b>Mężczyźni</b>							
50-55	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
55-60	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
60-65	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie
65-70	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie
70-75	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie
75-80	Niskie	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie
80-85	Niskie	Średnie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie
$> 85$	Średnie	Średnie	Średnie	Średnie	Wysokie	Wysokie	Wysokie

Ryzyko niskie  $< 5\%$ ; ryzyko średnie 5–10%; ryzyko wysokie  $> 10\%$ .



Wydane w 2014 roku przez National Bone Health Alliance (NBHA), jedną z najbardziej opiniotwórczych organizacji w kwestiach osteoporozy, stanowisko „Kliniczne rozpoznanie osteoporozy” zmienia podejście odnośnie do diagnozowania osteoporozy, odchodząc od diagnozowania osteoporozy jedynie na podstawie BMD i wskaźnika T określonego metodą DXA. Najnowsze, w tym polskie, kryteria diagnostyki osteoporozy uwzględniają wszystkie aspekty opisane powyżej (występowanie złamań, metodą DXA, BMD i wskaźnik T, a także ryzyko złamań określone kalkulatorem FRAX) i zalecają, by diagnozować osteoporozę, gdy wykaże się zwiększone ryzyko wystąpienia złamania. Rozpoznanie osteoporozy po 50. roku życia u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn powinno być upoważnione na podstawie któregośkolwiek z poniższych kryteriów:

- uzyskany metodą DXA wskaźnik T  $< -2,5$ , niezależnie od obecności złamań,
- wystąpienie złamania niskoenergetycznego bliższego końca kości udowej, bez konieczności oznaczenia BMD i wskaźnika T metodą DXA,
- wystąpienie złamania niskoenergetycznego kręgu, bliższego końca kości ramiennej, miednicy i – w niektórych przypadkach – dalszego końca kości promieniowej, przy wykazaniu osteopenii lub osteoporozy metodą DXA (pomiar BMD kręgosłupa lub szyjki kości udowej),
- określenie 10-letniego ryzyka złamań (niezależnie od obecności złamań) z użyciem kalkulatora FRAX na poziomie  $>10\%$ . [20, 21]

Kość jest tkanką bardzo aktywną metabolicznie, która podlega ciągłej przebudowie wewnętrznej. Biochemicznym odzwierciedleniem metabolizmu kości są białka lub enzymy uwalniane do krwi, tzw. **markery obrotu kostnego**. W związku z tym określanie stężenia lub aktywności odpowiednich markerów jest pewnego stopnia miarą tempa obrotu kostnego, co może być przydatne w ocenie szybkości ubytku gęstości mineralnej, w monitorowaniu leczenia i ocenie ryzyka złamań. [22] W diagnostyce osteoporozy markery obrotu kostnego mają niewielkie zastosowanie ze względu na ich olbrzymią zmienność oraz koszty, stąd nie są zalecane w celu rozpoznawania choroby. Mogą jednak stanowić pomoc w dodatkowej ocenie ryzyka złamania czy monitorowania efektów leczenia. [17] W praktyce są one natomiast wykorzystywane w badaniach klinicznych w ocenie skuteczności nowych leków. [23]

## 2.6. Przebieg choroby i rokowanie

Charakterystyczną cechą osteoporozy są złamania kości. [16] W przebiegu osteoporozy około 40% kobiet 50-letnich doznaje do końca życia przynajmniej jednego złamania. Najbardziej powszechnie występują złamania osteoporotyczne kręgow. Mimo, że tylko 25–30% spośród nich objawia się klinicznie w postaci ostrego zespołu bólowego, to wszystkie mogą prowadzić do obniżenia wzrostu, deformacji sylwetki z pogłębieniem kifozy piersiowej, ograniczenia pojemności płuc, utrudnienia powrotu żylnego z dolnej połowy ciała i zwiększenia śmiertelności (w badaniu EVOS umieralność z powodu złamania kręgu wyniosła od 1%–4%, do 20% w ciągu 5 lat). Ryzyko wystąpienia złamań u mężczyzn 50-letnich jest mniejsze i wynosi 13–22%. [4, 16, 24]

Osteoporoza bardzo często przebiega bez żadnych objawów klinicznych, a ujawnia się dopiero złamaniem kości. Występujące bóle kostne nasilają się podczas siedzenia i chodzenia. Jeśli dojdzie do złamania kręgow, mogą pojawić się objawy neurologiczne obejmujące zaburzenia czucia i niedowłady mięśniowe, spowodowane uciskiem na nerwy międzykręgowe bądź rdzeń kręgowy. [25]

Osteoporoza jest chorobą przewlekłą wynikającą ze starzenia się organizmu (osteoporoza pierwotna), o długim okresie utajenia poprzedzającym wystąpienie objawów klinicznych i powikłań. Złamania kręgow są bolesne i powodują deformację kręgosłupa, ale to złamania kości długich są najczęstszą przyczyną śmierci oraz trwałego inwalidztwa. [14] Najgroźniejszą konsekwencją osteoporozy są złamania biodra, wskutek których ponad 50% poszkodowanych traci zdolność do samodzielnego poruszania się, a co piąta kobieta i co trzeci mężczyzna umiera w pierwszym roku po złamaniu. [4] Często nierozpoznane złamanie trzonu kręgowego prowadzi do zgonu co 5 chorego w ciągu 5 lat. W przypadku osteoporozy wtórnej możliwość spowolnienia lub ewentualnego wyleczenia zależy od choroby podstawowej. [26]

Wystąpienie złamania w sposób znaczący zwiększa ryzyko pojawienia się kolejnych złamań:

- po złamaniu kręgosłupa następuje:
  - 11-krotny wzrost ryzyka następnego złamania kręgosłupa,
  - ponad 2-krotny wzrost ryzyka złamania biodra,
- po złamaniu dalszego odcinka kości przedramienia następuje:
  - 2-krotny wzrost ryzyka złamania biodra,
- po złamaniu biodra następuje:
  - 6-krotny wzrost ryzyka złamania drugiego biodra. [23]

## 2.7. Jakość życia pacjentów z osteoporozą

Osteoporoza jest chorobą powodującą obniżenie jakości życia. Jakość życia chorego różni się w zależności od typu złamań, ich liczby, czasu ich pojawienia oraz stopnia ich ciężkości. Niektóre aspekty jakości życia są obniżone nawet u pacjentów z bezobjawowymi złamaniami kręgow, które przekładają się jedynie na obniżenie wzrostu chorego. [15] Złamania biodra powodują ostry ból, utratę niezależnego funkcjonowania i w większości przypadków wymagają hospitalizacji. Rekonwalescencja jest powolna, a rehabilitacja często niepełna. Po złamaniu biodra jedynie 25% osób wraca do wcześniejszych codziennych aktywności, takich jak gotowanie czy chodzenie po zakupy. Utrata samodzielności, związana z brakiem możliwości poruszania się, spowodowanym zarówno ograniczeniami funkcjonowania jak i strachem przed upadkiem, jest główną konsekwencją złamania biodra. Paradoksalnie, brak aktywności wśród chorych po złamaniu zwiększa ryzyko upadku i następnego złamania. W konsekwencji wielu pacjentów wymaga stałej opieki. [27, 28]

Także złamania kręgow mogą nieść za sobą obniżenie zdolności pacjentów do wykonywania codziennych czynności i zajmowania się sobą, co skutkuje narastaniem strachu przed upadkiem, a także podnosi ryzyko wystąpienia nowych złamań. Złamania kręgow są silnie związane z bólem

części lędźwiowej kręgosłupa i ograniczeniami codziennego funkcjonowania. Liczne złamania w obrębie kręgosłupa powodują przewlekły ból kręgosłupa, hiperkifozę, obniżenie wzrostu, ból głowy i karku, ból brzucha, zaparcie. [15, 28]

Obok bólu i ograniczenia fizycznej sprawności, złamania mają też psychologiczne następstwa w postaci niepokoju, lęku, depresji, obniżenia poczucia własnej wartości i obniżenia aktywności społeczno-towarzyskiej. [27]

## 2.8. Profilaktyka osteoporozy i złamań

Profilaktykę osteoporozy (prewencja pierwotna) należy zastosować w szczególności u osób z co najmniej średnim 10-letnim ryzykiem złamania (5%–10%). Profilaktyka ta obejmuje przede wszystkim zmianę stylu życia, w tym zadbanie o właściwe odżywianie, ograniczenie ryzyka upadków (Rysunek 3) oraz poprawę ogólnej sprawności narządu ruchu poprzez odpowiednie postępowanie rehabilitacyjne. [4] Ważnym aspektem profilaktyki osteoporozy jest unikanie szkodliwych dla metabolizmu kości czynników, takich jak palenie tytoniu czy nadmierne picie alkoholu. [14]

**Rysunek 3.**  
Profilaktyka osteoporozy [4]

### Właściwe odżywianie:

- spożycie białka w ilości ok. 1,2 g/kg masy ciała, co zmniejsza ryzyko złamań bliższego końca kości udowej oraz skraca czas rehabilitacji po złamaniu,
- dzienna dawka potasu >3500 mg,
- dzienna dawka magnezu >300 mg,
- dzienna dawka wapnia >1100 mg (osoby >60r.ż.), w przeliczeniu na wapń elementarny; głównym źródłem wapnia w diecie powinno być mleko i jego przetwory,
- spożycie witaminy D (800–1000 IU/dzień), a w razie niedoboru jej suplementacja

### Zmniejszenie ryzyka upadków:

- odpowiednia do wieku i możliwości aktywność fizyczna, rehabilitacja ruchowa (ćwiczenia równowagi, trening siłowy i wytrzymałościowy),
- odstawienie, jeśli możliwe, leków o działaniu psychotropowym, stosowanie leków długo działających o stabilnym mechanizmie działania,
- usunięcie środowiskowych czynników ryzyka (maty antypoślizgowe, uchwyty, poręcze, stabilne meble, oświetlenie),
- edukacja i porady dotyczące bezpiecznego zachowania (np. w hipotensji ortostatycznej), wykonywania codziennych czynności (ograniczenie zgięcia i obrotu kręgosłupa, bezpieczny upadek).

## 2.9. Leczenie osteoporozy

Głównym celem leczenia osteoporozy jest uniknięcie złamań kości, dlatego stosuje się interwencje o sprawdzonej skuteczności w tym zakresie. [15] Skuteczne leczenie osteoporozy powoduje wzrost BMD, co z kolei wpływa na zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań kości. [29]

Leczenie osteoporozy ma charakter kompleksowy. Obejmuje ono zarówno postępowanie dietetyczne, poprawę sprawności fizycznej, zapobieganie upadkom, jak i leczenie farmakologiczne. [30]

### 2.9.1. Leczenie nefarmakologiczne

Niefarmakologiczne leczenie osteoporozy obejmuje podobne założenia do tych opisanych w przypadku prewencji tej choroby. Profilaktyka powinna objąć zmianę stylu życia, zapobieganie upadkom, a także poprawę ogólnej sprawności narządu ruchu poprzez odpowiednie postępowanie rehabilitacyjne oraz żywieniowe. Jednym z kluczowych aspektów jest wdrożenie diety bogatej w wapń i fosfor, najlepiej obfitującej w mleko i jego przetwory, które są bogatym źródłem obu tych składników. Należy za to ograniczać produkty utrudniające wchłanianie wapnia, takie jak szpinak i inne warzywa zawierające kwas szczawiowy, ziarna zbóż posiadające kwas fitynowy; prawdopodobnie także herbata utrudnia wchłanianie wapnia. W razie niemożliwości pokrycia zapotrzebowania na wapń samą dietą, zaleca się jego dodatkową suplementację. Odpowiednie spożycie białka jest niezbędne do podtrzymania sprawności układu mięśniowo-szkieletowego, a także usprawnia gojenie się złamań. W ramach leczenia osteoporozy zaleca się również ekspozycję na promieniowanie słoneczne (około 20 minut dziennie) oraz suplementację witaminy D. [10, 15, 16]

### 2.9.2. Leczenie farmakologiczne

W leczeniu osteoporozy zaleca się suplementację wapnia i witaminy D. Preparaty wapnia (w postaci węglanu wapnia lub innych związków takich jak: glukonian, glukonolaktonian, laktoglukonian wapnia) uzupełniają jego niedobory w diecie, tym samym zapobiegają uwalnianiu tego pierwiastka z kości. Przyjmuje się je równoległe z posiłkami w dawce dobowej 1,0–1,4 g. Witaminę D suplementuje się codzienną dawką 800–2000 IU lub większą w razie zapotrzebowania. Najczęściej stosowane preparaty witaminy D to cholekalcyferol lub jego analogi, takie jak alfakalcydol, kalcyfediol oraz kalcytriol. [15]

Dopuszczenie do stosowania poszczególnych terapii farmakologicznych oparto na wynikach wieloośrodkowych badań klinicznych, przy czym do leczenia zostały wprowadzone tylko te leki, dla których wykazano efekt przeciwlamaniowy. Efekt ten może dotyczyć kręgosłupa lub złamań pozakręgowych. [30]

Leki stosowane w leczeniu osteoporozy dzieli się na:

- antykataboliczne/antyresorpcyjne – bisfosfoniany, denosumab, hormonalne terapie zastępcze (HTZ), selektywne modulatory receptorów estrogenowych (SERM), kalcytonina,
- anaboliczne – teryparatyd, parathormon (PTH),
- o mieszanym (antyresorpcyjno-anabolicznym) mechanizmie działania – ranelinian strontu. [4, 16]

## 2.9.3. Leki antyresorpcyjne

### 2.9.3.1. Bisfosfoniany

Bisfosfoniany, a zwłaszcza alendronian, są obecnie najczęściej stosowanymi lekami w terapii osteoporozy. Leki te wykazały zmniejszenie o około 50% częstości złamań kręgosłupa i złamań pozakręgowych. Skuteczność przeciwwłamaniową bisfosfonianów udokumentowano u chorych ze wskaźnikiem T <-2,0 SD (kręgi) i <-2,5 SD (biodro), a także przy prawidłowym zaopatrzeniu w witaminę D. Dlatego właśnie przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami zaleca się ocenę BMD i wyrównanie niedoboru witaminy D. [4, 23]

Bisfosfoniany podawane doustnie są wskazane w leczeniu osteoporozy pierwotnej u kobiet po menopauzie, osteoporozy u mężczyzn i osteoporozy związanej ze stosowaniem glikokortykosteroidów. Podczas terapii tymi lekami niezwykle ważne jest aby pamiętać o rygorze doustnego ich przyjmowania. W związku z ryzykiem powikłań ze strony układu pokarmowego oraz bardzo złym wchłanianiem tych leków, chory jest zobowiązany przyjmować leki na czczo i nie kłaść się przez minimum godzinę po ich przyjęciu. W razie przeciwwskazań do podawania bisfosfonianów doustnie można rozważyć zastosowanie wlewu dożylnego<sup>1</sup> zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Przeciwwskazania te obejmują niemożliwość utrzymania pozycji pionowej, hipokalcemię, przepuklinę rozworu przełykowego, refluksowe zapalenie przełyku lub inne schorzenia opóźniające opróżnianie przełyku oraz czynną chorobę wrzodową. Poszczególne rodzaje bisfosfonianów różnią się między sobą sposobem dawkowania oraz zakresem działania (Tabela 3). [15, 23, 31, 32]

**Tabela 3.**  
Dawkowanie i działanie poszczególnych bisfosfonianów [4]

Lek	Sposób podawania	Efekt przeciwwłamaniowy		
		Kręgosłup	Biodro	Pozakręgowy
Alendronian	p.o. 1 x tydz.	+	+	+
Ryzedronian	p.o. 1 x tydz.	+	+ <sup>a</sup>	-
Kwas ibandronowy	p.o. 1 x mies., i.v. 1 x 3 mies.	+	-	+ <sup>a</sup>
Kwas zoledronowy	i.v. 1 x rok	+	+	+

p.o. – podanie doustne; i.v. – podanie dożylnie  
a) W grupie wysokiego ryzyka.

### 2.9.3.2. Denosumab

Denosumab jest ludzkim monoklonalnym przeciwciałem skierowanym przeciwko RANKL, które zapobiega aktywacji receptora RANK na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. Hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając tym samym resorpcję warstwy korowej kości i tkanki gąbczastej. Wykazuje szybkie i silne działanie antyresorpcyjne

<sup>1</sup> Kwas ibandronowy jest dostępny w postaci doustnej i dożylnej, natomiast kwas zoledronowy tylko w postaci dożylnej, pozostałe bisfosfoniany są dostępne tylko w postaci doustnej.

(silniejsze niż bisfosfoniany), dzięki czemu znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra u kobiet z po menopauzie oraz u mężczyzn z osteoporozą w szerokim przedziale wiekowym. Innym jego wskazaniem jest utrata masy kostnej u mężczyzn w trakcie terapii antyandrogenowej z powodu raka gruczołu krokowego. Denosumab podawany jest podskórnie raz na 6 miesięcy. Może być stosowany również u chorych, którzy uprzednio stosowali bisfosfoniany, jak również u chorych leżących oraz tych z niewydolnością nerek. [4, 15, 23]

### **2.9.3.3. Hormonalne terapie zastępcze**

Obecność receptorów dla estrogenu została potwierdzona w obrębie osteoblastów i osteoklastów. Podawanie egzogennych estrogenów lub estrogenów wraz z gestagenami jest skuteczne w utrzymywaniu gęstości mineralnej tkanki kostnej, niezależnie od czasu rozpoczęcia terapii po wystąpieniu deficytu estrogenów w organizmie. Podawanie estrogenów zmniejsza stopień przebudowy kości do poziomu z okresu przedmenopauzalnego i w ten sposób redukuje współczynnik utraty tkanki kostnej, który to efekt utrzymuje się do czasu odstawienia estrogenów. [14]

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) u kobiet może zapobiegać rozwojowi osteoporozy i złamaniom po menopauzie, jednakże zwiększa także ryzyko żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej oraz przede wszystkim raka piersi i raka macicy, w związku z czym wiele wytycznych nie zaleca stosowania tej metody. [15]

### **2.9.3.4. Kalcytonina**

Kalcytonina stosowana donosowo zarejestrowana we wskazaniu osteoporoza pomenopauzalna (OPM) została wycofana z obrotu z uwagi na ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych przy długotrwałym jej stosowaniu. Dostępne są preparaty kalcytoniny w postaci roztworu do wstrzykiwań i wlewów dożylnych zarejestrowane we wskazaniu OPM, jak i w prewencji spadku masy kostnej. W zapobieganiu nagłej utracie masy kostnej podczas unieruchomienia związanego z złamaniami w następstwie osteoporozy, korzyści z przyjmowania kalcytoniny przewyższają ryzyko w przypadku krótkotrwałego stosowania. [33, 34]

### **2.9.3.5. Raloksyfen**

Raloksyfen należy do selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM). Selektywnie aktywuje lub blokuje receptor estrogenowy, w zależności od lokalizacji tkankowej. Raloksyfen posiada unikalne właściwości farmakologiczne, które odróżniają go od estrogenów. Lek ten zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa, jednakże nie wpływa na ryzyko złamań pozakręgowych. Zaletą tej terapii jest dodatkowe działanie pozaszkieletowe – kardioprotekcyjne – oraz zmniejszenie ryzyka nowotworu gruczołu piersiowego. Dodatkowym atutem jest fakt, iż nie wywiera on wpływu na śluzówkę żołądka. Raloksyfen zarejestrowany jest do stosowania w leczeniu i zapobieganiu osteoporozy u kobiet po menopauzie. [4, 14, 15, 23, 35]

#### 2.9.4. Leki anaboliczne

Peptydy parathormonu (PTH) mają działanie anaboliczne na szkielet, w wyniku czego stymulują proces tworzenia kości. [36]

Rekombinowany ludzki PTH (1–84) z uwagi na udowodnioną skuteczność w zmniejszaniu ryzyka złamań kręgosłupa był zarejestrowany w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie z grupy dużego ryzyka wystąpienia złamań. Jednak w roku 2014 utracił on (produkt Preotact) dopuszczenie do obrotu na terenie UE w tym wskazaniu. [37, 38]

Teryparatyd, to rekombinowany fragment cząsteczki PTH (fragment N-końcowy, 1–34) wykazujący taką aktywność jak PTH. Teryparatyd pobudza tworzenie kości poprzez wpływ na osteoblasty, zwiększa wchłanianie wapnia w jelitach, wchłanianie zwrotne wapnia w cewkach nerkowych oraz wydalanie fosforanów. Podaje się go w formie codziennych wstrzyknięć dootrzewnowych, a długość terapii jest limitowana do 24 miesięcy, po którym to czasie zaleca się stosowanie bisfosfonianów. Teryparatyd znajduje zastosowanie u kobiet z OPM oraz mężczyzn wysokim ryzykiem złamań osteoporotycznych. Wpływa on zarówno na zmniejszenie ryzyka złamań pozakręgowych, jak i złamań kręgosłupa. [4, 23, 36]

#### 2.9.5. Leki mieszane

Przykładem terapii o mieszanym mechanizmie działania jest ranelinian strontu. Ranelinian strontu pobudza tworzenie kości oraz zmniejsza ich resorpcję. Ze względu na liczne przeciwwskazania do stosowania, jest opcją terapeutyczną rozważaną u kobiet po menopauzie i u mężczyzn z osteoporozą, u których leczenie innymi produktami leczniczymi zatwierdzonymi w rozpoznaniu osteoporoza nie jest możliwe. Ranelinian strontu należy przyjmować doustnie każdego dnia. [4, 15, 39]

### 2.10. Stosowanie się do zasad terapii (współpraca pacjenta)

Na stopień współpracy pacjenta (*compliance*) podczas terapii składa się zakres, w jakim pacjent przestrzega dawki i czasu przyjęcia leku zgodnie z zaleconym schematem (zgodność, *adherence*) oraz długość czasu, przez który chory przyjmuje leki (wytrwałość, *persistence*). Stopień *compliance* w przypadku terapii osteoporozy jest stosunkowo niski, szczególnie w przypadku przyjmowania bisfosfonianów.

W przeglądzie systematycznym Vieira 2013, do którego włączone zostały badania traktujące na temat stopnia współpracy pacjentów z osteoporozą, zarówno kobiet jak i mężczyzn, podczas terapii bisfosfonianami, zawarto informacje, że poziom tej współpracy jest wciąż niewystarczający. Tylko jedno badanie przeprowadzone w Singapurze, oraz jedno przeprowadzone w Bułgarii wskazywały na wysoką zgodność i wytrwałość pacjentów podczas terapii. Dawkowanie raz na miesiąc okazało się

być związane z wyższym stopniem współpracy pacjenta podczas terapii w porównaniu ze stosowaniem leku raz na tydzień. [40]

W innym przeglądzie systematycznym (Kothawala 2007), w którym oceniano stopień współpracy pacjentek leczonych głównie bisfosfonianami, wykazano że 1/3 do 1/2 chorych nie przyjmuje leku zgodnie z zaleceniami i to zjawisko obserwuje się już w początkowym stadium podjętego leczenia. Stopień współpracy pacjentek spadał w miarę czasu trwania leczenia i wynosił 53% dla terapii trwającej 1–6 miesięcy oraz 43% w przypadku terapii trwających dłużej niż 6 miesięcy (od 7 do 24 miesięcy). Wytrwałość pacjentek w przyjmowaniu leków spadała wraz ze czasem trwania terapii (52% w przypadku terapii trwającej 1–6 miesięcy, 50% w przypadku terapii trwającej 7–12 miesięcy i 42% dla terapii trwającej 13–24 miesięcy, natomiast wzrastał ponownie do 52% w przypadku terapii trwającej ponad 24 miesiące). W pracy nie oceniano wpływu współpracy pacjentki podczas terapii na poziom skuteczności leczenia ani na ryzyko wystąpienia złamania kości. [41]

Retrospektywne badanie GRAND zostało zaprojektowane celem analizy stopnia współpracy (*compliance*) oraz wytrwałości pacjentek (*persistence*) w czasie terapii oraz oceny wpływu tych czynników na ryzyko wystąpienia złamań kości u pacjentek z osteoporozą leczonych bisfosfonianami podawanymi doustnie. Do badania włączonych zostało 4147 kobiet. Współpraca pacjentek podczas leczenia wynosiła odpowiednio 27,9% po 1. roku i 12,9% po 2. roku leczenia. Około 66% kobiet przestrzegało zaleceń lekarskich co do częstości przyjmowania i dawki leku. Nie wystąpiły istotne różnice pod względem stopnia współpracy pomiędzy pacjentkami przyjmującymi leki w dawce raz na tydzień i dawce raz na miesiąc (odpowiednio 28,6% i 29,4%), podczas gdy odsetek pacjentek współpracujących (przyjmujących leki codziennie) osiągnął tylko 7,2%. Po 24 miesiącach terapii kobiety stosujące się do zaleceń lekarskich miały mniej złamań niż kobiety nie stosujące się do tych zaleceń ( $p = 0,0147$ ). [42]

Randomizowane badanie DAPS miało na celu ocenę *adherence* 250 pacjentek stosujących denosumab oraz alendronian. Badanie trwało 2 lata i miało charakter cross-over, w efekcie czego połowa z pacjentek stosowała denosumab 60 mg raz na 6 mies. a potem alendronian 70 mg raz na tydzień, natomiast druga połowa stosowała oba leki w odwrotnej kolejności. Po 2-letniej obserwacji stwierdzono, że zarówno w pierwszym, jak i drugim roku stosowania terapii pacjentki wykazywały większy poziom *non-adherence* w przypadku alendronianu porównanego z denosumabem (odpowiednio po 1 roku 23,4% vs 11,9% oraz po 2 roku 36,5% vs 7,5%). Ponadto, 92,4% pacjentek preferowało opcję stosowania podskórnej terapii raz na pół roku w porównaniu z cotygodniową terapią doustną. [43]

W badaniu Bryl 2012 przeprowadzonym na grupie Polek z osteoporozą oceniano wpływ kompetencji społecznych (w 3 wymiarach – intymność, ekspozycja społeczna oraz asertywność) lekarza prowadzącego na stopień współpracy pacjentek podczas terapii alendronianem. Okazało się, że akceptacja choroby i metod leczenia jest niezwykle istotnym elementem decydującym o efektywności terapii (56% pacjentek w grupie lepiej współpracującej z lekarzem akceptowała chorobę i leczenie, w porównaniu z 33% kobiet w grupie gorzej współpracującej z lekarzem). Istotny wpływ mają także



zdolności interpersonalne i umiejętność nawiązania bliskiego kontaktu z chorym, która podnosi zaufanie pacjentek do lekarza, a także eliminuje w znacznej mierze obawy związane z chorobą. Wysoki stopień zaufania do lekarza pozytywnie wpływa na stopień współpracy pacjentek. [44]

Przegląd systematyczny (Mikyas 2014) przeprowadzony w celu oceny stopnia współpracy mężczyzn z osteoporozą podczas stosowania farmakoterapii opartej na bisfosfonianach wykazał, że pomiędzy 32% a 64% pacjentów nie przestrzega zaleceń (np. stosuje obniżoną dawkę leku) w początkowych 12 miesiącach leczenia. Dostępny, ograniczony materiał dowodowy sugeruje, że taka postawa prowadzi do wzrostu ryzyka złamania u mężczyzn. [45]

### 3. ANALIZA WYTYCZNYCH

W drodze przeszukania literatury zidentyfikowano i uznano za aktualne 15 źródeł rekomendacji i zaleceń (17 publikacji) dotyczących farmakologicznego leczenia osteoporozy u kobiet i mężczyzn. Zestawienie odnalezionych dokumentów wraz z datą ich publikacji oraz wskazaniem analizowanych obszarów tematycznych przedstawiono poniżej (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w farmakologicznym leczeniu osteoporozy

Nazwa towarzystwa/organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
<b>Zalecenia polskie</b>			
Krajowy Konsultant w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezes Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego (PTOiT)	Diagnostyka, profilaktyka i leczenie osteoporozy	2012	[23]
Polska Grupa Robocza <i>International Family Medicine Club</i> (PGR IFMC)	Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze dotyczące osteoporozy. Wytyczne dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ)	2012	[19]
Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013	Diagnostyka, profilaktyka i leczenie osteoporozy	2013	[4]
<b>Zalecenia zagraniczne</b>			
American Association of Clinical Endocrinologists (AACE)	Zalecenia postępowania dotyczące prewencji, diagnostyki i leczenia OPM	2010	[46]
National Institute for Clinical Excellence (NICE)	Zalecenia postępowania w pierwotnej i wtórnej profilaktyce złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie	2010, 2011	[47–49]
European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) i Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF)	Europejskie wytyczne dotyczące diagnostyki i terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie	2012	[50]
Endocrine Society (ES)	Zalecenia postępowania w osteoporozie u mężczyzn	2012	[51]
National Osteoporosis Foundation (NOF)	Diagnostyka, profilaktyka i leczenie osteoporozy	2013	[52]
Institute for Clinical System Improvement (ICSI)	Diagnostyka, profilaktyka i leczenie osteoporozy	2013	[53]
National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)	Diagnostyka i leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn w wieku $\geq 50$ lat	2014	[36]
The Menopause and Osteoporosis Working Group / The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)	Zalecenia postępowania dotyczące prewencji, diagnostyki i leczenia OPM	2014	[54]
Dachverband Osteologie (DVO)	Zalecenia postępowania dotyczące profilaktyki, diagnostyki oraz leczenia OPM oraz osteoporozy u mężczyzn $\geq 65$ r.ż.	2014	[55]
American Family Physician (AFP)	Diagnostyka i leczenie osteoporozy	2015	[56]
NHS: Herts Vallys' Clinical Commissioning Group, and East and North Hertfordshire Clinical Commissioning Group	Zalecenia postępowania dotyczące diagnostyki i leczenia osteoporozy	2015	[57]
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)	Zalecenia postępowania dotyczące prewencji i leczenia osteoporozy	2015	[58]

OPM – osteoporoza pomenopauzalna

### 3.1. Zalecenia ogólne

Celem leczenia osteoporozy jest uniknięcie pierwszego złamania, a u chorych z przebyłym złamaniem – niedopuszczenie do kolejnego. Leczenie osteoporozy powinno uwzględniać:

- poprawę sprawności i stanu ogólnego chorego,
- zmianę dotychczasowego trybu życia i eliminację czynników ryzyka złamań,
- suplementację wapnia i witaminy D,
- stosowanie leków modyfikujących metabolizm kostny (antyresorpcyjne i stymulujące tworzenie tkanki kostnej). [23]

W leczeniu farmakologicznym osteoporozy najczęściej stosuje się bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian, kwasy ibandronowy i zoledronowy), raloksyfen, parathormon i analogi parathormonu (teryparatyd) oraz ranelinian strontu, a w ostatnim czasie także denosumab. Wykazano, że wszystkie te interwencje zmniejszają ryzyko złamań kręgowych, jeśli są stosowane łącznie z suplementacją wapnia i witaminy D. Niektóre zmniejszają też ryzyko złamań pozakręgowych. [4, 23, 36, 47–50, 52, 53]

### 3.2. Zalecenia szczegółowe

#### 3.2.1. Zalecenia polskie

##### 3.2.1.1. Wytyczne Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego (2012)

Polskie zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporetycznych złamań kości, opublikowane na stronie Krajowego Konsultanta w Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego i Traumatologicznego w 2012 roku, sformułowane zostały na podstawie zaleceń Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), Międzynarodowej Fundacji Osteoporozy (IOF), Europejskiej Federacji Towarzystw Ortopedycznych (EFORT), Brytyjskiego Stowarzyszenia Ortopedów (BOA), Amerykańskiej Akademii Chirurgów Ortopedycznych (AAOS) oraz współczesnego piśmiennictwa. [23]

Poza leczeniem farmakologicznym, terapia osteoporozy powinna obejmować suplementację wapnia (dziennie dawki 800–1200 mg) i witaminy D (dziennie do 1000 IU). [23]

Do leków modyfikujących metabolizm kostny o skuteczności działania potwierdzonej w badaniach klinicznych zaliczono:

- bisfosfoniany – doustnie alendronian, ryzedronian, kwas ibandronowy, a także kwas zoledronowy stosowany dożylnie; bisfosfoniany są obecnie najczęściej stosowanymi lekami

w terapii osteoporozy (w szczególności dawka tygodniowa alendronianu 70 mg lub rizedronianu 35 mg); należy pamiętać o przestrzeganiu rygoru dawkowania przy zażywaniu tych leków doustnie,

- ranelinian strontu – zażywany codziennie (doustnie); ma działanie antyresorpcyjne i kościotwórcze,
- denosumab – podawany podskórnie, raz na 6 miesięcy, w porównaniu do bisfosfonianów ma silniejsze działanie antyresorpcyjne; może być podawany również po bisfosfonianach, oraz u chorych leżących i z niewydolnością nerek,
- teryparatyd/PTH – podawany podskórnie, jest zalecany w zaawansowanej osteoporozie; prowadząc do odbudowy kości wpływa na zmniejszenie ryzyka złamań zarówno kręgosłupa, jak i obwodowych, z wyłączeniem biodra,
- kalcytonina – rzadko stosowana w leczeniu osteoporozy, ponieważ nie zapobiega złamaniom pozakręgowym; zaletą terapii jest możliwość podawania donosowego, u osób u których istnieją przeciwwskazania do terapii doustnej (np. bisfosfonianami); ma też udowodnione działanie przeciwbólowe,
- raloksyfen – zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa; ma dodatkowe działanie pozaszkieletowe (kardioprotekcyjne, zmniejszenie ryzyka nowotworów gruczołu piersiowego, brak wpływu na śluzówkę żołądka),
- (u kobiet) HTZ – nie jest leczeniem typowo przeciwzłamaniowym, ma natomiast swoje zastosowanie w leczeniu powikłań menopauzy; oceny zasadności stosowania HTZ powinien dokonywać ginekolog. [23]

### 3.2.1.2. Wytyczne Polskiej Grupy Roboczej *International Family Medicine Club (PGR IFMC 2012)*

Celem leczenia osteoporozy jest zmniejszenie ryzyka złamania kości. Leczenie osteoporozy zawsze obejmuje postępowanie niefarmakologiczne. Farmakoterapię należy niezwłocznie wdrożyć w następujących przypadkach:

- wystąpienia złamania osteoporotycznego trzonu kręgowego, bliższego końca kości udowej lub innej dużej kości,
- u chorego, u którego bezwzględne 10-letnie ryzyko złamania obliczone za pomocą kalkulatora FRAX dla populacji polskiej wynosi co najmniej 10% dla złamania głównego (ang. *major fracture*, należą do nich złamania trzonów kręgowych, bliższego końca kości udowej, bliższej części kości ramiennej lub dystalnej części przedramienia) i/lub co najmniej 3% dla złamania bliższego końca kości udowej. [19]

W populacji dorosłych w wieku  $\geq 65$  lat należy prowadzić suplementację witaminy D i wapnia. [19]

Leczenie I rzutu obejmuje:

- bisfosfoniany doustne, które stanowią leczenie z wyboru w zapobieganiu złamaniom:
  - u kobiet z OPM (alendronian, rizedronian, ibandronian),

- u mężczyzn z osteoporozą (alendronian, ryzedronian),
- bisfosfoniany (kwas zoledronowy, ibandronian) podawane dożylnie przeznaczone do leczenia chorych z przeciwwskazaniami lub nietolerancją doustnych bisfosfonianów,
- ranelinian strontu jako alternatywną opcję terapeutyczną u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn z osteoporozą; postępowanie z wyboru u kobiet z:
  - niską aktywnością markerów obrotu kostnego,
  - wartością BMD odpowiadającą osteopenii (wskaźnik T w zakresie od -1,0 do -2,5),
  - po 80 r.ż.,
- denosumab jako alternatywną opcję terapeutyczną u kobiet po menopauzie, niezależnie od wyjściowej aktywności markerów obrotu kostnego. [19]

W leczeniu II rzutu jest zalecany:

- raloksyfen, który zapobiega wyłącznie złamaniom trzonów kręgow,
- kalcytonina, która zapobiega wyłącznie złamaniom trzonów kręgow,
- teryparatyd, który wykazuje wysoką skuteczność w redukcji ryzyka złamań osteoporotycznych u kobiet i mężczyzn z ciężką osteoporozą; ze względów bezpieczeństwa czas stosowania ograniczono do 24 mies. (EMA); w celu utrzymania uzyskanego efektu terapeutycznego konieczne jest kontynuowanie leczenia bisfosfonianem. [19]

### 3.2.1.3. Polskie zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie (2013)

Wskazaniem do leczenia jest duże (>10%) bezwzględne ryzyko złamania w ciągu kolejnych 10 lat. **Do zapewnienia skuteczności leczenia osteoporozy niezbędne jest podawanie preparatów wapnia (ok. 1000 mg/d w przeliczeniu na wapń elementarny) i witaminy D (800–1000 IU/d).** [4]

#### Leczenie pierwszego wyboru:

- bisfosfoniany doustne – leczenie z wyboru w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym u kobiet po menopauzie (alendronian, ryzedronian) oraz u mężczyzn z osteoporozą (alendronian, ryzedronian),
- preparaty dożylne bisfosfonianów (kwas ibandronowy, kwas zoledronowy) – mogą umożliwić skuteczną terapię u chorych z przeciwwskazaniami do leczenia doustnego, czyli pacjentom unieruchomionym (bezpośrednio po złamaniu kręgu lub biodra, po udarze mózgu), z chorobami przewodu pokarmowego oraz nietolerującym bisfosfonianów podawanych doustnie,
- denosumab – jest alternatywą u kobiet po menopauzie w szerokim przedziale wieku i niezależnie od wyjściowej aktywności metabolizmu kostnego; wykazuje silne i szybkie działanie antyresorpcyjne, a jego skuteczność jest proporcjonalna do wielkości zagrożenia,
- ranelinian strontu – jest alternatywą u kobiet po menopauzie i u mężczyzn z osteoporozą, niezależnie od wyjściowego stężenia markerów obrotu kostnego, wyjściowych wartości BMD, aktywności metabolizmu kostnego i stopnia zagrożenia złamaniami; może być leczeniem z

wyboru u kobiet z małym stężeniem markerów obrotu kostnego lub z dużym ryzykiem złamania i osteopenią (wskaźnik T od -1 do -2,5 SD) oraz u kobiet po 80. roku życia. [4]

### Leczenie drugiego wyboru

Można zastosować je u chorych, u których leki pierwszego wyboru są przeciwwskazane, którzy są fizycznie niezdolni do przestrzegania zaleceń dotyczących ich przyjmowania lub w razie ich złej tolerancji:

- raloksyfen – zmniejsza ryzyko złamania jedynie trzonów kręgow (zarejestrowany w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie),
- teryparatyd – wykazuje wysoką skuteczność w redukcji złamań osteoporetycznych u kobiet i mężczyzn z ciężką osteoporozą, niezależnie od wyjściowych wartości BMD, aktywności metabolizmu kostnego i stopnia zagrożenia złamaniami; ze względów bezpieczeństwa czas stosowania teryparatydu ograniczono do 24 miesięcy (EMA, FDA); w celu utrzymania uzyskanego efektu terapeutycznego konieczne jest kontynuowanie leczenia bisfosfonianem. [4]

Leki antyresorpcyjne (bisfosfoniany, denosumab, raloksyfen) zapobiegają złamaniom kręgow i złamaniom pozakręgowym u chorych z osteoporozą potwierdzoną densytometrycznie. [4]

Dodatkowo wytyczne odnoszą się do dwóch innych rodzajów terapii, lecz nie zalecają ich stosowania:

- kalcytonina łososiowa może znaleźć doraźne zastosowanie po objawowych (bólowych) złamaniach kręgow i u chorych z zespołami bólowymi w przebiegu innych złamań osteoporetycznych, jednakże ze względu na zwiększanie ryzyka nowotworu złośliwego nie zaleca się stosowania kalcytoniny do przewlekłego leczenia osteoporozy,
- (u kobiet) hormonalna terapia zastępcza (HTZ) może zapobiegać rozwojowi OPM i wystąpieniu złamań, jednakże ze względu na zwiększenie ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej i innych stanów chorobowych, nie jest zalecana w osteoporozie. [4]

## 3.2.2. Zalecenia zagraniczne

### 3.2.2.1. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE 2010)

Wytyczne AACE przedstawiają poparte naukowo zalecenia dotyczące prewencji, diagnostyki oraz leczenia osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet. Według wytycznych diagnostyce powinny zostać poddane wszystkie kobiety  $\geq 65$  r.ż. oraz młodsze kobiety po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamań. Rekomendacje dotyczące leczenia prewencyjnego, niefarmakologicznego oraz farmakologicznego zostały ujęte w poniższej tabeli (Tabela 5). AACE odradza stosowania terapii skojarzonej w leczeniu OPM. [46]

**Tabela 5.**  
**Rekomendacje dotyczące prewencji, leczenia niefarmakologicznego oraz farmakologicznego OPM [46]**

Leczenie	Wskazania	
<b>Prewencja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• suplementacja wapnia;</li> <li>• suplementacja wit. D;</li> <li>• ograniczenie spożycia alkoholu;</li> <li>• ograniczenie spożycia kofeiny;</li> <li>• unikanie palenia tytoniu;</li> <li>• aktywny tryb życia</li> </ul>	
<b>Leczenie niefarmakologiczne</b>	<p style="text-align: center;">Wszystkie powyższe zalecenia oraz dodatkowo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• spożywanie odpowiedniej ilości białka;</li> <li>• właściwa mechanika ciała (postawa stojąca, siedząca, schyłanie się itp.);</li> <li>• stosowanie protektorów bioder u kobiet z dużym ryzykiem upadku;</li> <li>• zmniejszenie ryzyka upadku;</li> <li>• zabiegi fizykoterapeutyczne</li> </ul>	
<b>Leczenie farmakologiczne</b>	<b>I linia leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• alendronian;</li> <li>• ryzedronian;</li> <li>• kwas zoledronowy;</li> <li>• denosumab</li> </ul>
	<b>II linia leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kwas ibandronowy;</li> <li>• raloksyfen</li> </ul>
	<b>III linia leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• raloksyfen</li> </ul>
	<b>Ostatnia linia leczenia</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• kalcytonina</li> </ul>
	<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• teryparatyd (u pacjentek z bardzo wysokim ryzykiem złamań lub opornych na leczenie bisfosfonianami)</li> </ul>

### 3.2.2.2. National Institute for Clinical Excellence (NICE 2010, 2011)

Dotychczasowe wytyczne NICE w zakresie leczenia osteoporozy obejmują populację kobiet. Nie znaleziono wytycznych, które odnosiłyby się do populacji mężczyzn. Wytyczne NICE zakładają, że kobiety otrzymujące leczenie farmakologiczne przeciwko osteoporozie muszą mieć właściwy poziom wapnia i witaminy D w diecie. Póki lekarz nie upewni się, że pacjentka spełnia te kryteria, powinna zostać rozważona dodatkowa suplementacja wapnia i/lub witaminy D. Właściwy poziom wapnia i witaminy D we krwi jest konieczny do uzyskania optymalnych efektów leczenia osteoporozy. [47, 48]

Rekomendacje NICE dotyczące stosowania **bisfosfonianów** w leczeniu osteoporozy zostały przedstawione poniżej (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
**Rekomendacje dotyczące stosowania bisfosfonianów w prewencji pierwotnej i wtórnej osteoporotycznych złamań patologicznych [47, 48]**

Lek	Prewencja pierwotna	Prewencja wtórna
<b>Alendronian</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety w wieku <math>\geq 70</math> lat z niezależnym klinicznym czynnikiem ryzyka złamań<sup>a</sup> lub niskim BMD<sup>b</sup>, oraz zdiagnozowaną osteoporozą (wskaźnik <math>T \leq -2,5</math>),</li> <li>• kobiety w wieku <math>\geq 75</math> lat z dwoma niezależnymi klinicznymi czynnikami ryzyka złamań lub niskim BMD<sup>b</sup> (skan DXA może nie być wymagany),</li> <li>• kobiety w wieku 65–69 lat z niezależnym klinicznym czynnikiem złamania<sup>a</sup> i potwierdzoną osteoporozą (wskaźnik <math>T \leq -2,5</math>),</li> <li>• kobiety po menopauzie w wieku <math>&lt; 65</math> lat z niezależnym klinicznym czynnikiem ryzyka złamań<sup>a</sup> i przynajmniej jednym dodatkowym wskaźnikiem niskiego BMD<sup>b</sup> oraz potwierdzoną osteoporozą (wskaźnik <math>T \leq -2,5</math>),</li> <li>• wybór preparatu powinien być dyktowany najniższą ceną.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety z potwierdzoną osteoporozą (wskaźnik <math>T \leq -2,5</math>),</li> <li>• kobiety w wieku <math>\geq 75</math> lat z osteoporozą (badanie DXA nie jest wymagane),</li> <li>• wybór preparatu powinien być dyktowany najniższą ceną.</li> </ul>
<b>Ryzedronian i etydronian</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety po menopauzie, u których nie jest możliwe przestrzeganie zaleceń dotyczących sposobu stosowania alendronianu lub z nietolerancją alendronianu, oraz przy określonej kombinacji wartości wskaźnika T, wieku oraz liczby niezależnych klinicznych czynników ryzyka złamań<sup>a</sup>.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety po menopauzie, u których nie jest możliwe przestrzeganie zaleceń dotyczących sposobu stosowania alendronianu lub z nietolerancją alendronianu, oraz przy określonej kombinacji wartości wskaźnika T, wieku oraz liczby niezależnych klinicznych czynników ryzyka złamań<sup>a</sup>.</li> </ul>

a) Niezależne kliniczne czynniki ryzyka złamań: występowanie złamań biodra u rodziców, spożycie alkoholu w ilości większej niż 4 jednostki dziennie, reumatoidalne zapalenie stawów.

b) Wskaźniki niskiego BMD: BMI  $< 22$  kg/m<sup>2</sup>, choroby takie jak zeszytywniające zapalenie stawów kręgosłupa, choroba Crohna, stany związane z przedłużonym unieruchomieniem i nieleczonej przedwczesną menopauzą.

**Teryparatyd** jest rekomendowany w prewencji wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet po menopauzie, u których występują przeciwwskazania do stosowania alendronianu, ryzedronianu, etydronianu i ranelinianu strontu, bądź wykazują nietolerancję na te leki. Jest zalecany także tym kobietom, u których uzyskano niezadowalające rezultaty przy stosowaniu bisfosfonianów, oraz spełniającym następujące kryteria: wiek  $\leq 65$  lat i wskaźnik  $T \leq -4,0$  albo  $T \leq -3,5$  i więcej niż dwa złamania, lub wiek 55–64 lata i wskaźnik  $T \leq -4,0$  oraz więcej niż dwa złamania. [48]

**Denosumab** jest rekomendowany jako alternatywna metoda leczenia w prewencji pierwotnej i wtórnej złamań u kobiet w wieku pomenopauzalnym, które nie są w stanie zastosować się do instrukcji przyjmowania alendronianu, ryzedronianu i etydronianu, bądź wykazują nietolerancję na te leki, oraz, w przypadku kwalifikacji do terapii denosumabem w prewencji pierwotnej, u których występuje określona kombinacja wartości wskaźnika T, wieku i liczby niezależnych czynników ryzyka złamań. [47–49]

**Ranelinian strontu** jest rekomendowany jako alternatywna metoda leczenia w prewencji pierwotnej i wtórnej złamań u kobiet w wieku pomenopauzalnym, które nie są w stanie zastosować się do instrukcji przyjmowania alendronianu, ryzedronianu i etydronianu, bądź wykazują nietolerancję na te leki, oraz u których występuje określona kombinacja wartości wskaźnika T, wieku i liczby niezależnych czynników ryzyka złamań. [47–49]



**Raloksyfen** może być stosowany jako alternatywna metoda w prewencji wtórnej złamań osteoporotycznych u kobiet niemogących stosować alendronianu, ryzedronianu i etydronianu. Dokonując wyboru pomiędzy ranelinianem strontu a raloksyfenem, lekarze i pacjenci powinni wziąć pod uwagę ich dowiedzioną ogólną efektywność, tolerancję oraz inne efekty pojawiające się u poszczególnych pacjentów. [47–49]

### **3.2.2.3. European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO 2012), International Osteoporosis Foundation (IOF, 2012)**

Zalecenia europejskie opublikowane w 2012 roku, utworzone przez ESCEO we współpracy z IOF, stanowią swego rodzaju dokument roboczy, który należy wykorzystać w celu adaptacji schematów terapii do szczególnych potrzeb danego kraju. Wytyczne odnoszą się jedynie do populacji kobiet z OPM. Nie znaleziono publikacji ESCEO dla mężczyzn z osteoporozą. Poniżej przedstawiono kluczowe informacje dotyczące farmakologicznego leczenia osteoporozy u kobiet:

- dodatkowa suplementacja wapnia powinna być rozważona u pacjentek z wysokim ryzykiem zachorowania na osteoporozę, w przypadku gdy ilość wapnia dostarczana z pożywieniem nie jest wystarczająca; rekomendowana dzienna dawka wapnia dla osób powyżej 50 lat wynosi przynajmniej 1000 mg, a rekomendowana dzienna dawka witaminy D wynosi 800 IU; przyjmowanie wapnia i witaminy D w wymienionych dawkach jest rekomendowane jako główna zasada terapii osteoporozy,
- najczęściej stosowanymi w Europie lekami do leczenia osteoporozy są raloksyfen, bisfosfoniany (alendronian, kwas ibandronowy, ryzedronian i kwas zoledronowy), analogi PTH, denosumab i ranelinian strontu; HTZ również do niedawna była szeroko stosowana,
- raloksyfen jest jedynym szeroko dostępnym selektywnym modulatorem receptorów estrogenowych stosowanym w prewencji i leczeniu osteoporozy; bazedoksyfen jest innym lekiem z tej grupy, jednakże dostępnym jedynie w Niemczech i Hiszpanii,
- alendronian (70 mg raz na tydzień) i ryzedronian (35 mg raz na tydzień) są najczęściej stosowanymi bisfosfonianami; ogólny profil bezpieczeństwa bisfosfonianów jest korzystny, przy czym istnieją przesłanki, że dostępne generyczne preparaty alendronianu są gorzej tolerowane, co może skutkować ich niższą skutecznością,
- ranelinian strontu jest zarejestrowany i dopuszczony do leczenia osteoporozy pomenopauzalnej celem zmniejszenia ryzyka złamania kręgosłupa i biodra,
- efekty terapii denosumabem są szczególnie widoczne u pacjentów z wysokim prawdopodobieństwem wystąpienia złamania,
- kalcytonina powoduje niewielkie zwiększenie gęstości kości w odcinku lędźwiowym kręgosłupa i w przedramieniu; konieczność powtarzania iniekcji oraz wysoki koszt postaci donosowej uniemożliwiają długotrwałe stosowanie kalcytoniny w I linii leczenia osteoporozy,
- wyniki dużych badań obserwacyjnych wskazują, że ryzyko związane ze stosowaniem HTZ przewyższa osiągnane korzyści (sugeruje się, że HTZ może być korzystna jedynie u młodszych kobiet po menopauzie, jednak brak jest badań z kontrolą placebo potwierdzających

długookresowe bezpieczeństwo stosowania tego typu terapii); w większości krajów HTZ jest rekomendowana tylko w leczeniu objawów menopauzy i z zastosowaniem najniższych możliwych dawek przez ograniczony czas,

- etydronian nie jest rekomendowany jako leczenie I linii w terapii osteoporozy w większości krajów europejskich. [50]

#### 3.2.2.4. Endocrine Society (ES 2012)

Wytyczne ES zostały opracowane wyłącznie dla populacji mężczyzn. Zaleca się stosowanie farmakoterapii u mężczyzn z wysokim ryzykiem wystąpienia złamania, włączając m.in.:

- mężczyzn ze złamaniem biodra lub kręgu, bez poważnych urazów,
- mężczyzn, którzy nie doświadczyli złamań w obrębie kręgosłup lub bioder, ale u których wartość BMD tych miejsc jest oddalona od średniej o  $\geq 2,5$  SD,
- w USA, mężczyźni o wskaźniku T w zakresie -1,0 do -2,5 dla kręgosłupa, szyjki kości udowej lub biodra, u których na podstawie kalkulatora FRAX 10-letnie ryzyko wystąpienia dowolnego złamania oceniono na  $\geq 20\%$  lub 10-letnie ryzyko wystąpienia złamania biodra na  $\geq 3\%$ ; dla mężczyzn spoza USA, wytyczne odpowiednie dla regionu powinny zostać określone. [51]

Wśród rozwiązań nefarmakologicznych wlicza się suplementację wapnia i witaminy D. Wytyczne zalecają farmakoterapię u mężczyzn z wysokim ryzykiem wystąpienia złamania z zastosowaniem leków zarejestrowanych przez FDA oraz EMA, jak alendronian, ryzedronian, kwas zoledronowy i teryparatyd. U mężczyzn, u których niedawno doszło do złamania biodra, rekomenduje się kwas zoledronowy. Leki, które dotychczas nie zostały zarejestrowane w leczeniu osteoporozy u mężczyzn (jak kalcytonina, kwas ibandronowy, ranelinian strontu) mogą być dopuszczone w leczeniu, o ile wszystkie inne zarejestrowane dla mężczyzn produkty lecznicze nie mogą zostać zastosowane. [51]

#### 3.2.2.5. National Osteoporosis Foundation (NOF 2013)

NOF zaleca rozpoczęcie farmakologicznego leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn w wieku  $\geq 50$  lat, spełniających następujące kryteria:

- złamanie kręgosłupa (objawowe lub nieujawnione) lub złamanie biodra (prewencja wtórna),
- wynik badania DXA biodra lub odcinka lędźwiowego kręgosłupa (wskaźnik T  $\leq -2,5$ ),
- kryterium dla kobiet po menopauzie: niska masa kości (osteopenia) i 10-letnie ryzyko złamania biodra  $\geq 3\%$  lub 10-letnie ryzyko innych głównych złamań osteoporotycznych  $\geq 20\%$ ; aczkolwiek przy podejmowaniu decyzji o terapii należy wziąć pod uwagę preferencje pacjentki, które mogą przemawiać za wcześniejszym lub późniejszym tj. odpowiednio niższym lub wyższym 10-letnim ryzyku wystąpienia złamania. [52]

Zapewnienie odpowiedniego spożycia wapnia i witaminy D jest rekomendowane dla wszystkich pacjentów z osteoporozą, celem zmniejszenia ryzyka wystąpienia złamań. Zastosowanie suplementów diety może zostać rozważone w przypadku niedoboru zawartości obu substancji

w diecie (zalecana dzienna dawka wapnia: 1200 mg/dzień u kobiet powyżej 51 r.ż. oraz 1000 mg/dzień dla mężczyzn w wieku 50–70 lat, zalecana dzienna dawka witaminy D to 800–1000 IU u osób powyżej 50 r.ż.). [52]

Wytyczne NOF zawierają wskazania do stosowania leków zatwierdzonych przez FDA:

- bisfosfoniary (alendronian, kwas ibandronowy w formie tabletek i dożylnie we wskazaniu OPM, kwas ibandronowy wzbogacony witaminą D, ryzedronian, kwas zoledronowy),
- denosumab,
- kalcytonina w OPM,
- estrogeny (estrogeny lub dwuskładnikowa terapia hormonalna) u kobiet,
- raloksyfen w OPM,
- teryparatyd. [52]

NOF nie opowiada się za stosowaniem leków niezatwierdzonych przez FDA (kalcytriol, genisteina; PTH (1-84), fluorek sodu, ranelinian strontu, tibolon), w tym także niektórych bisfosfonianów (etydronian, pamidronian, tiludronian). [52]

Przeciwwskazania do stosowania bisfosfonianów występują u pacjentów, u których współczynnik przesączania kłębuszkowego jest niższy niż 30–35 ml/min. Ponadto stosowanie kwasu zoledronowego jest niewskazane u pacjentów, u których klirens kreatyniny wynosi poniżej 35 ml/min i u pacjentów z ostrą niewydolnością nerek. HTZ powinna być prowadzona u kobiet przy użyciu najniższych efektywnych dawek leków do leczenia umiarkowanie ciężkich objawów menopauzy. Kiedy terapia ta jest rozważana wyłącznie w celu prewencji osteoporozy, należy najpierw dokładnie prześledzić możliwości zastosowania innych terapii nie opierających się na estrogenie. Leczenie denosumabem jest wskazane w przypadku kobiet w wieku pomenopauzalnym i o wysokim ryzyku wystąpienia złamań. Lek ten jest także wskazany u mężczyzn z wysokim ryzykiem wystąpienia złamań celem zwiększenia masy kostnej. [52]

Preferowana jest terapia sekwencyjna złożona z leczenia anabolicznego oraz następującego po nim leczenia antyresorpcyjnego. Terapia z zastosowaniem teryparatydu i leku antyresorpcyjnego powinna być rozważona w szczególnych przypadkach, u pacjentów z ciężką postacią osteoporozy. Leczenie dwoma lekami antyresorpcyjnymi może być rozważone w ramach krótkotrwałej terapii u kobiet, u których występuje utrata masy kostnej spowodowana przyjmowaniem niskodawkowej HTZ w leczeniu objawów menopauzy lub raloksyfenu w prewencji raka piersi. Nie ma żadnych uniwersalnych wskazań co do długości trwania poszczególnych terapii – decyzja powinna być podejmowana indywidualnie dla każdego pacjenta. [52]

### **3.2.2.6. National Osteoporosis Guideline Group (NOGG 2014), Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI 2013)**

Brytyjskie rekomendacje NOGG oraz amerykańskie rekomendacje ICSI zostały przedstawione razem ze względu na zbieżność zawartych w nich zaleceń (Tabela 7). Rekomendacje dotyczące głównych

metod leczenia osteoporozy oparte są w obu przypadkach na wysokiej jakości dowodach naukowych bazujących na przeglądach systematycznych lub – w razie ich niedostępności – na wynikach randomizowanych badań klinicznych. [36, 53]

Wytyczne NOGG zalecają stosowanie preparatów wapnia i witaminy D w skojarzeniu z farmakologicznym leczeniem osteoporozy. Wytyczne ICSI zalecają spożywanie wapnia i witaminy D zarówno w prewencji, jak i w terapii osteoporozy. [36, 53, 59]

Ze względu na możliwe zdarzenia niepożądane związane z długotrwałym stosowaniem terapii bisfosfonianami, zasadność kontynuowania leczenia powinna być weryfikowana w regularnych odstępach czasowych (co 5 lat w przypadku alendronianu, rizedronianu oraz kwasu ibandronowego, oraz co 3 lata w przypadku kwasu zoledronowego). NOGG nie rekomenduje stosowania kalcytoniny w leczeniu pomenopauzalnej osteoporozy ze względu na wzrost ryzyka rozwoju nowotworu oraz niewielkie korzyści osiągnięte przez pacjentów. Zaznacza się również, że kwestia leczenia osteoporozy u mężczyzn nie została tak dobrze przebadana jak OPM u kobiet. [36]

Główne rekomendacje ICSI dotyczące farmakologicznej terapii osteoporozy są następujące:

- stosowanie bisfosfonianów jest wskazane celem zmniejszenia ryzyka złamań (zarówno kręgowych, jak i pozakręgowych) u kobiet po menopauzie i u mężczyzn,
- wlew dożylny kwasu zoledronowego (do stosowania w schemacie 1 wlew/rok) może być wykonany u kobiet ze złamaniem biodra w ciągu 90 dni od zdarzenia,
- bisfosfoniany, w szczególności kwas zoledronowy, powinny być zalecane u mężczyzn w trakcie terapii antyandrogenowej z powodu raka gruczołu krokowego,
- terapia anaboliczna przy pomocy PTH jest wskazana u chorych z wysokim ryzykiem złamania,
- denosumab obniża łączną częstość nowych złamań kręgosłupa oraz biodra,
- kalcytonina w formie donosowej jest przeznaczona do stosowania w III linii leczenia, ale może być użyteczna w niektórych przypadkach jako terapia krótkoterminowa,
- leczenie raloksyfenem kobiet po menopauzie redukuje ryzyko złamań kręgosłupa i zapobiega rakowi piersi. [53]

Szczegółowe wytyczne NOGG i ICSI zamieszczono poniżej (Tabela 7).

Tabela 7.  
Rekomendacje NOGG i ICSI [36, 53, 59]

Lek	Zapobieganie złamaniom <sup>a</sup>			Wskazania	Przeciwwskazania
	Kręgi	Inne niż kręgi	Biodro		
<b>Alendronian</b>	+++	++	+++	Leczenie i prewencja OPM u kobiet oraz leczenie osteoporozy u mężczyzn	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zaburzenia skutkujące opóźnionym opróżnianiem przełyku,</li> <li>• niezdolność do stania lub siedzenia w pozycji pionowej przez przynajmniej 30 min,</li> <li>• nadwrażliwość,</li> <li>• hipokalcemia,</li> <li>• zaburzenia funkcji nerek (klirens kreatyniny &lt;35 ml/min).</li> </ul>
<b>Etydronian<sup>b</sup></b>		bd		Leczenie i prewencja OPM	bd
<b>Kwas ibandronowy</b>	+++	+	-	Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia złamania. Dwie postaci leku: doustna lub wlew dożylny.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipokalcemia,</li> <li>• niezdolność do stania lub siedzenia w pozycji pionowej<sup>c</sup>; przez przynajmniej 60 min,</li> <li>• nadwrażliwość<sup>c</sup>,</li> <li>• postać doustna tego leku powinna być stosowana z zachowaniem szczególnej ostrożności u osób z chorobą górnej części układu pokarmowego<sup>b</sup>,</li> <li>• w przypadku upośledzenia czynności nerek (osoczowe stężenie kreatyniny &lt;200 μmol/l lub klirens kreatyniny &lt;30 ml/min) należy zachować szczególną ostrożność podczas przyjmowania obydwu postaci leku (wg NOGG, natomiast ICSI nie rekomenduje kwasu ibandronowego w tym przypadku).</li> </ul>
<b>Ryzedronian</b>	+++	++	+++	Prewencja i leczenie OPM celem zmniejszenia ryzyka złamań kręgow oraz bioder. Leczenie osteoporozy u mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipokalcemia,</li> <li>• zaburzenia funkcji nerek (klirens kreatyniny &lt;30 ml/min),</li> <li>• ciąża i laktacja,</li> <li>• niezdolność do stania lub siedzenia w pozycji pionowej przez przynajmniej 30 min,</li> <li>• nadwrażliwość<sup>c</sup>,</li> <li>• należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z chorobą górnej części układu pokarmowego<sup>b</sup>.</li> </ul>
<b>Kwas zoledronowy</b>	+++	++	++	Leczenia osteoporozy u kobiet po menopauzie i ze zwiększonym ryzykiem złamania, oraz tych u których wystąpiło wcześniejsze złamanie. Leczenie osteoporozy u mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań a także przechodzących terapię antyandrogenową w ramach leczenia raka gruczołu krokowego.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipokalcemia,</li> <li>• ciąża i laktacja<sup>b</sup>,</li> <li>• nadwrażliwość<sup>c</sup>.</li> <li>• należy zachować szczególną ostrożność u pacjentów z zaburzeniem funkcji nerek (klirens kreatyniny &lt;35 ml/min).</li> </ul>

Lek	Zapobieganie złamaniom <sup>a</sup>			Wskazania	Przeciwwskazania
	Kręgi	Inne niż kręgi	Biodro		
<b>Denosumab</b>	+++	+	++	Leczenie OPM ze zwiększonym ryzykiem złamania.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipokalcemia,</li> <li>• nadwrażliwość na którykolwiek ze składników leku<sup>b</sup>,</li> <li>• ciąża,</li> <li>• pacjenci ≤18 lat<sup>b</sup>.</li> </ul>
<b>Raloksyfen</b>	+++/ <sup>d</sup>	-	-	Prewencja i leczenie OPM.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kobiety w wieku rozrodczym (także ciąża i laktacja)<sup>b,c</sup>,</li> <li>• żylna choroba zakrzepowo-zatorowa lub niewyjaśnione krwawienia z macicy w wywiadzie<sup>b</sup>,</li> <li>• zaburzenia funkcji wątroby lub nerek<sup>b</sup>,</li> <li>• nadwrażliwość<sup>c</sup>,</li> <li>• należy zachować szczególną ostrożność w przypadku pacjentek po przebytych udarach lub z czynnym ryzykiem udaru<sup>b</sup>.</li> </ul>
<b>Ranelinian strontu<sup>b</sup></b>	Bd (lek niedostępny w USA <sup>c</sup> )			<p>Leczenie OPM celem zmniejszenia ryzyka złamań kręgowych i biodra. Leczenie osteoporozy u mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań. Zalecany tyko w przypadkach ciężkiej osteoporozy, kiedy wyczerpały się inne opcje terapeutyczne.</p> <p>CHMP<sup>e</sup> rekomenduje ten lek do zastosowania tylko w przypadku ciężkiej postaci osteoporozy z wysokim ryzykiem złamań.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lek powinien być stosowany ze szczególną ostrożnością u pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min oraz u pacjentów z czynnym ryzykiem choroby zakrzepowo-zatorowej.</li> <li>• Według CHMP<sup>e</sup> lek nie powinien być stosowany u osób z niekontrolowanym nadciśnieniem, chorobą niedokrwienną serca, chorobą tętnic obwodowych i chorobą naczyń mózgowych.</li> </ul>
<b>Teryparatyd</b>	+++	+++	bd	Leczenie OPM u kobiet oraz osteoporozy u mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamania. Czas trwania leczenia jest ograniczony do 18 miesięcy.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperkalcemia,</li> <li>• metaboliczne choroby kości inne niż osteoporoza,</li> <li>• ciężkie zaburzenia funkcji nerek<sup>b</sup>,</li> <li>• wcześniejsze stosowanie radioterapii układu kostnego, nowotwory złośliwe układu kostnego lub przerzuty nowotworowe do kości,</li> <li>• niewyjaśniony podniesiony poziom fosfatazy zasadowej<sup>c</sup>,</li> <li>• nadwrażliwość<sup>c</sup>,</li> <li>• choroba Pageta<sup>c</sup>,</li> <li>• pacjenci pediatryczni lub przed zakończeniem rozwoju nasad kości długich<sup>c</sup>,</li> <li>• ciąża i karmienie<sup>c</sup>,</li> <li>• szczególną ostrożność należy zachować w przypadku pacjentów ze średnią niewydolnością nerek<sup>b</sup>.</li> </ul>

Lek	Zapobieganie złamaniom <sup>a</sup>			Wskazania	Przeciwwskazania
	Kręgi	Inne niż kręgi	Biodro		
<b>PTH</b>	bd w rekomendacjach ICSI			Leczenie OPM u kobiet ze zwiększonym ryzykiem złamania. Lek ten może być stosowany w pierwszej linii u pacjentów z największym zagrożeniem wystąpienia złamania <sup>c</sup> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperkalcemia,</li> <li>• metaboliczne choroby kości inne niż osteoporoza,</li> <li>• ciężkie zaburzenia funkcji nerek i wątroby,</li> <li>• wcześniejsze stosowanie radioterapii układu kostnego, nowotwory złośliwe układu kostnego lub przerzuty nowotworowe do kości,</li> <li>• szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów z przebytą lub czynną kamicią moczową.</li> </ul>
<b>HTZ (Estrogen<sup>c</sup>)</b>	+++	++	+++	Niektóre spośród HTZ składających się z estrogenu lub estrogenu i progesteronu są rekomendowane w zapobieganiu OPM ze zwiększonym ryzykiem złamania <sup>b</sup> . Nie jest rekomendowany w leczeniu i prewencji osteoporozy w pierwszej linii. Powinien być stosowany w prewencji osteoporozy tylko u kobiet ze znacznym ryzykiem rozwinięcia tej choroby, nie mogących przyjmować innych terapii <sup>c</sup> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zastosowanie ograniczone do młodszych kobiet po menopauzie, u kobiet starszych stosunek ryzyka do korzyści wynikających ze stosowania jest niekorzystny.</li> <li>• zaburzenia zakrzepowo-zatorowe w wywiadzie<sup>c</sup>,</li> <li>• ciąża<sup>c</sup>,</li> <li>• rak piersi (z wyłączeniem wyselekcjonowanych pacjentów leczonych w związku z przerzutami) lub inny nowotwór zależy od estrogenu<sup>c</sup>,</li> <li>• niezdiagnozowane krwawienie z pochwy<sup>c</sup>,</li> <li>• nadwrażliwość<sup>c</sup>,</li> <li>• choroba lub dysfunkcja wątroby w ciągu roku poprzedzającego leczenie<sup>c</sup>,</li> <li>• udar lub zawał serca<sup>c</sup>.</li> </ul>
<b>Kalcytonina</b>	+	-	-	Leczenie osteoporozy u kobiet przynajmniej 5 lat po menopauzie i z niskim wskaźnikiem masy kości w stosunku do zdrowych kobiet przed menopauzą <sup>c</sup> .	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nadwrażliwość<sup>c</sup>;</li> <li>• NOGG nie rekomenduje stosowania kalcytoniny w leczeniu OPM ze względu na zwiększone prawdopodobieństwo rozwinięcia nowotworu oraz niewielkie korzyści osiągnane przez pacjentów leczonych z jej użyciem<sup>b</sup>.</li> </ul>
<b>Kalcytriol</b>	bd w rekomendacjach ICSI			Leczenie OPM.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperkalcemia.</li> </ul>

a) Ocena skuteczności wg ICSI: „+++” - >50% redukcji, „++” - 40–50% redukcji, „+” - <40% redukcji.

b) Dane z wytycznych NOGG.

c) Dane z wytycznych ICSI.

d) Kobiety bez wcześniejszych złamań/kobiety ze złamaniami.

e) Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*).

### 3.2.2.7. The Menopause and Osteoporosis Working Group / The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC 2014)

Wytyczne SOGC zostały opracowane wyłącznie dla populacji kobiet z OPM. Leczenie powinno być zainicjowane w oparciu o wyniki z oceny 10-letniego bezwzględnego ryzyka wystąpienia złamania. [54]

Suplementacja wapnia i witaminy D ma kluczowe znaczenie w zapobieganiu progresywnej utracie masy kostnej. U kobiet po menopauzie zaleca się codzienne przyjmowanie wapnia w dawce 1200 mg, a witaminy D w zakresie 800–2000 IU. Jakkolwiek w przypadku diagnozy osteoporozy, suplementacja jest niewystarczająca w zapobieganiu złamaniom, stąd zaleca się ją równolegle do interwencji farmakologicznej. [54]

Terapia hormonalna jest dopuszczalną opcją łagodzenia objawów menopauzy. Zaleca się podawanie niskich i bardzo niskich dawek estrogenów. Podejście to wykazuje skuteczność w prewencji osteoporozy, natomiast nie ma jeszcze danych określających wpływ tej terapii na redukcję ryzyka złamania. [54]

W leczeniu I rzutu OPM rekomenduje się bisfosfoniany (alendronian, ryzedronian, kwas zoledronowy) z uwagi na ich skuteczność w redukcji ryzyka wystąpienia złamania kręgu, złamania pozakręgowego oraz złamania biodra. Natomiast etydronian wykazuje słabe własności antyresorpcyjne, stąd nie jest zalecany w I rzucie leczenia osteoporozy. [54]

U kobiet z OPM i wysokim ryzykiem wystąpienia złamania zaleca się denosumab jako opcję z wyboru w I rzucie leczenia. [54]

Z kolei raloksyfen jest skuteczny w redukowaniu ryzyka wystąpienia złamań kręgowych, natomiast nie wykazuje skuteczności w zapobieganiu złamaniom biodra lub złamaniom pozakręgowym. [54]

Teryparatyd jest rekomendowany u kobiet z ciężką OPM, gdyż wykazuje zmniejszenie ryzyka wystąpienia złamań pozakręgowych i kręgowych. Powinien być również rozważany do stosowania u kobiet po menopauzie doświadczających spadku masy kostnej lub wystąpienia nowego złamania mimo stosowanej terapii antyresorpcyjnej. [54]

### 3.2.2.8. Dachverband Osteologie (DVO 2014)

Wytyczne DVO zostało opracowane dla populacji kobiet po menopauzie oraz mężczyzn w wieku  $\geq 60$  lat. Pacjenci poddawani pozajelitowej terapii antyresorpcyjnej powinni stosować suplementację wapnia w dawce  $\geq 1000$  mg oraz witaminy D w wystarczającej dawce (nie określono jej wartości). W celu osiągnięcia u kobiet po menopauzie spadku ryzyka wystąpienia:

- złamań kręgu, zaleca się: alendronian, bazedoksyfen, denosumab, kwas ibandronowy, estrogeny, teryparatyd, raloksyfen, ryzedronian, ranelinian strontu oraz kwas zoledronowy,



- złamań pozakręgowych, zaleca się: alendronian, bazedoksyfen (w wybranych przypadkach), denosumab, kwas ibandronowy (w wybranych przypadkach), estrogeny, teryparatyd, ryzedronian, ranelinian strontu oraz kwas zoledronowy. [55]

U kobiet po menopauzie z objawami naczynioruchowymi, ogólnie nie zaleca się stosowania HTZ, za wyjątkiem podawania bardzo niskich dawek. [55]

W leczeniu mężczyzn z osteoporozą dopuszcza się stosowanie takich leków, jak alendronian, ryzedronian, ranelinian strontu, kwas zoledronowy oraz teryparatyd. [55]

### 3.2.2.9. American Family Physician (AFP 2015)

Zaleca się objęcie leczeniem kobiet po menopauzie oraz mężczyzn z:

- przebytym złamaniem biodra lub złamaniem kręgowym,
- wskaźnikiem T  $\leq -2,5$ ,
- niską masą kostną (wskaźnik T w zakresie od -1 do -2,5) oraz 10-letnim ryzykiem wystąpienia złamania biodra na poziomie  $\geq 3\%$  lub ryzykiem dowolnego złamania na poziomie  $\geq 20\%$  obliczonych z użyciem kalkulatora FRAX. [56]

Rekomenduje się suplementację witaminy D u osób  $\geq 65$  r.ż. z zwiększonym ryzykiem upadku, w celu zapobiegania skutkom upadku. Rekomenduje się również zbalansowaną dietę, która uwzględniałaby m.in. białko, witaminę D oraz wapń. [56]

W leczeniu I rzutu osteoporozy zaleca się stosowanie bisfosfonianów. Alendronian i ryzedronian przyjmowane doustnie wykazują redukcję częstości wystąpienia złamań kręgu, zarówno u kobiet jak i mężczyzn. Bisfosfoniany przyjmowane dożylnie, jak kwas zoledronowy i kwas ibandronowy, zalecane są u osób z wysokim ryzykiem wystąpienia złamań z przeciwwskazaniem do terapii doustnej lub niemogących przestrzegać tej formy terapii.

W przypadku braku tolerancji lub braku skuteczności leczenia bisfosfonianami, sugeruje się wprowadzenie do leczenia teryparatydu lub denosumabu, które stanowią skuteczną alternatywę w prewencji złamań. Teryparatyd jest zarejestrowany w populacji kobiet po menopauzie z ciężkim ubytkiem masy kostnej, w populacji mężczyzn z wysokim ryzykiem wystąpienia złamań oraz u osób, których leczenie bisfosfonianami okazało się bezskuteczne. Denosumab wykazuje skuteczność w zmniejszeniu częstości wystąpienia złamań biodra, kręgow lub pozakręgowych i zaleca się go chorym, u których leczenie oparte na bisfosfonianach nie przyniosło korzyści terapeutycznych. U kobiet zaleca się również raloksyfen zarejestrowany w terapii OPM, lecz z uwagi na zdarzenia niepożądane nie jest wskazany u kobiet z objawami naczynioruchowymi oraz zakrzepicą żylną. Kalcitonina w formie donosowej została zarejestrowana w terapii OPM, ale nie jest zalecana w leczeniu I rzutu z uwagi na obecność bardziej skutecznych opcji terapeutycznych. Doniesienia z badań nad terapią hormonalną u kobiet nie są jednoznaczne wobec czego nie wydano rekomendacji w tym zakresie. [56]

### 3.2.2.10. NHS: Herts Vallys' Clinical Commissioning Group, and East and North Hertfordshire Clinical Commissioning Group (NHS 2015)

Wśród ogólnych zaleceń dotyczących podstawowego podejścia w przypadku rozpoznania osteoporozy, wymienia się m.in. ocenę ryzyka upadku, utrzymanie sprawności oraz korektę niedoborów żywieniowych uwzględniając odpowiednie spożycie wapnia ( $\geq 1000$  mg/dzień), witaminy D (800 IU) oraz białka (1g/kg mc.). [57]

Do głównych leków rekomendowanych w farmakoterapii osteoporozy zalicza się bisfosfoniany, ranelinian strontu, denosumab, raloksyfen oraz analogi PTH. Z uwagi na niskie koszty oraz szeroki zakres skuteczności, alendronian jest wskazany w leczeniu I rzutu osteoporozy. W przypadku występowania przeciwwskazań do stosowania alendronianu, rekomenduje się leczenie innymi bisfosfonianami, denosumabem lub raloksyfenem. Bisfosfoniany nie powinny być stosowane przez chorych z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością nerek. Pacjentom (kobiety i mężczyźni) z ciężką niewydolnością nerek rekomenduje się denosumab w leczeniu I rzutu. Denosumab zalecany jest również w przypadku niemożności przestrzegania zaleceń dotyczących przyjmowania doustnych bisfosfonianów lub w przypadku istnienia przeciwwskazań/nietolerancji bisfosfonianów w postaci doustnej i dożylniej. Raloksyfen rekomenduje się u kobiet w początkowej fazie OPM, u których występuje ryzyko złamań kręgowych. U kobiet po menopauzie oraz u dorosłych mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań, u których nie jest możliwe stosowanie innych opcji terapeutycznych, zaleca się ranelinian strontu. [57]

### 3.2.2.11. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN 2015)

Poza leczeniem farmakologicznym, terapia osteoporozy powinna zawierać właściwą suplementację wapnia i witaminy D. [58] Dokument SIGN przedstawia schemat leczenia dla populacji kobiet z OPM, według którego w I linii zaleca się bisfosfoniany:

- w przypadku złamań biodra – kwas zoledronowy (gdy są przeciwwskazania do doustnych bisfosfonianów),
- w przypadku złamań kręgu i złamań innego typu – alendronian lub rizedronian.

Przy braku odpowiedzi na leczenie I linii lub nietolerancji terapii, w II linii rekomenduje się kwas zoledronowy lub denosumab. W kolejnych rzutach można stosować ibandronian, etydronian, tybolon lub raloksyfen. Kiedy wszystkie wcześniejsze opcje terapeutyczne są nieskuteczne, dopuszcza się wprowadzenia ranelinianu strontu w leczeniu ciężkiej osteoporozy u osób bez chorób kardiologicznych. Zaznacza się również, że z uwagi na zwiększenie ryzyka nowotworu przy długotrwałym przyjmowaniu kalcytoniny, cofnięto pozwolenie do stosowania tej substancji w Wielkiej Brytanii w leczeniu osteoporozy. Z kolei HTZ może być rozważana w prewencji złamań kręgu, pozakręgowych oraz biodra u młodszych pacjentek z OPM. [58]

W wytycznych zaznacza się, że alendronian jest dopuszczalny w leczeniu osteoporozy u mężczyzn, jednak brak jest wystarczających dowodów naukowych, aby wystawić rekomendację w tym zakresie.

Ryzedronian, kwas zoledronowy oraz ranelinian strontu nie są zalecane w leczeniu osteoporozy u mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań, gdyż odpowiednie aplikacje w tym wskazaniu nie zostały złożone w SMC. Podobnie denosumab nie posiada pozytywnej rekomendacji z powodu braku złożenia odpowiedniego wniosku odnośnie do stosowania tego leku u mężczyzn z grupy wysokiego ryzyka złamań osteoporotycznych. W przypadku teryparatydu, materiał dowodowy był niewystarczający do wystawienia jakiegokolwiek rekomendacji. [58]

### 3.3. Podsumowanie

Wszystkie wytyczne wskazują na konieczność zapewnienia prawidłowego poziomu wapnia i witaminy D w organizmie zarówno w prewencji jak i podczas terapii osteoporozy. W przypadku niewystarczającej zawartości wapnia i witaminy D w codziennej diecie zaleca się dodatkową suplementację tych substancji. Właściwy poziom wapnia i witaminy D we krwi jest konieczny do uzyskania optymalnych efektów leczenia osteoporozy.

W przypadku istnienia przeciwwskazań do stosowania doustnych bisfosfonianów lub ich nietolerancji zaleca się:

- u kobiet:
  - denosumab,
  - raloksyfen,
  - PTH/teryparatyd,
  - kwas zoledronowy lub ibandronowy do stosowania dożylnego,
  - ranelinian strontu, przy czym w najnowsze zalecenia ograniczają jego stosowanie wyłącznie dla pacjentek, które nie mogą już przyjmować innych dostępnych opcji farmakologicznych,
- u mężczyzn:
  - denosumab,
  - teryparatyd,
  - kwas zoledronowy do stosowania dożylnego,
  - ranelinian strontu lub kalcytonina w przypadku wyczerpania się innych dostępnych opcji terapeutycznych (Tabela 8). [50]

Tabela 8.  
Podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym i u mężczyzn

Lek	Wytyczne polskie			Wytyczne zagraniczne											
	Krajowy konsultant 2012	PGR 2012	Polskie zalecenia 2013	AACE 2010	NICE 2010, 2011	ESCEO 2012, IOF 2012	NOGG 2014	ICSI 2013	NOF 2013	SOGC 2014	ES 2012	AFP 2015	DVO 2014	NHS 2015	SIGN 2015
<b>Bisfosfoniary</b>															
Alendronian	x	TAK (I)	x	TAK (I)	TAK <sup>h,i</sup>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK (I)	TAK	TAK (I)	TAK	TAK (I)	TAK
Ryzedronian	x	TAK (I)	x	TAK (I)	TAK <sup>h,i</sup>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK (I)	TAK	TAK (I)	TAK	TAK	TAK
Kwas zoledronowy	TAK <sup>a</sup>	TAK <sup>a,c</sup>	TAK <sup>a,c</sup>	TAK (I)	x	TAK	TAK <sup>g</sup>	TAK <sup>g</sup>	TAK	TAK (I)	TAK	TAK <sup>a,d</sup>	TAK	TAK	TAK <sup>c</sup>
Kwas ibandronowy	TAK <sup>b</sup>	TAK <sup>a,c</sup>	TAK <sup>a,c</sup>	TAK (II)	x	TAK	TAK	TAK	TAK	x	TAK <sup>l</sup>	TAK <sup>a,d</sup>	TAK	TAK	x
<b>Inne terapie</b>															
Denosumab	TAK	TAK <sup>g</sup>	TAK <sup>f,g</sup>	TAK (I)	TAK <sup>c,d,h,i</sup>	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK (I)	TAK <sup>g</sup>	TAK (≥II) <sup>d</sup>	TAK <sup>g</sup>	TAK <sup>d,f</sup>	TAK <sup>c</sup>
Raloksyfen	TAK	TAK (≥II)	TAK (≥II)	TAK (II / III)	TAK <sup>c,d,h,i</sup>	TAK	TAK	TAK	TAK	x		TAK	TAK	TAK <sup>d</sup>	TAK <sup>l</sup>
PTH <sup>e</sup>	TAK	TAK (≥II)	TAK (≥II)	TAK <sup>n</sup>	TAK <sup>c,d,h,i</sup>	TAK	TAK (I)	TAK <sup>e</sup>	TAK <sup>e</sup>	TAK	TAK <sup>e</sup>	TAK (≥II) <sup>e,d</sup>	TAK <sup>e</sup>	TAK	TAK <sup>e</sup>
Ranelinian strontu	TAK	TAK	TAK	x	TAK <sup>c,d,h,i</sup>	TAK	TAK <sup>l</sup>	x	NIE	x	TAK <sup>l</sup>	x	TAK	TAK <sup>l</sup>	TAK <sup>l</sup>
Kalcytonina	TAK <sup>c</sup>	TAK (≥II)	NIE	TAK (>III)	x	TAK	NIE <sup>m</sup>	TAK (III)	TAK	x	TAK <sup>l</sup>	TAK (≥II)	x	x	NIE
HTZ	NIE	x	NIE	x	x	TAK <sup>l</sup>	TAK <sup>l</sup>	TAK <sup>l</sup>	TAK <sup>k</sup>	TAK <sup>l</sup>	x	Brak	TAK <sup>l</sup>	x	TAK
<b>Terapia standardowa – suplementacja diety</b>															
Wapń	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Witamina D	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

TAK – zalecenie niezależnie od płci; TAK – zalecenie dla kobiet; TAK – zalecenie dla mężczyzn; (I), (II), (III) – kolejno: leczenie I rzutu, II rzutu, III rzutu; x – brak danych; NIE – leczenie niezalecane  
a) Podawany dożylnie. b) Postać doustna lub do wstrzyknięć. c) U osób z przeciwwskazaniem do terapii doustnej (np. bisfosfoniarami). d) U chorych z przeciwwskazaniami do leczenia doustnego lub nietolerujących bisfosfoniarnów podawanych doustnie. e) PTH lub jego analog – teryparatyd. f) U osób z niewydolnością nerek. g) U mężczyzn leczonych na raka gruczołu krokowego. h) Prewencja pierwotna złamań osteoporotycznych. i) Prewencja wtórna złamań osteoporotycznych. j) U osób niemogących przyjmować innych dostępnych terapii. k) Kiedy HTZ jest rozważana do zastosowania wyłącznie w celu prewencji osteoporozy, należy najpierw dokładnie rozważyć możliwości zastosowania innych terapii nieopartych na estrogenie. l) W leczeniu objawów menopauzy i z zastosowaniem najniższych możliwych dawek. m) Dotyczy populacji kobiet. n) U kobiet z bardzo wysokim ryzykiem złamań lub opornych na leczenie bisfosfoniarnami.

## 4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH

### 4.1. Aktualny status rejestracyjny i refundacyjny w Polsce

W Polsce alendronian, ryzedronian oraz kalcytonina<sup>2</sup> objęte są refundacją na poziomie odpłatności 30% we wskazaniu osteoporoza u kobiet po menopauzie. Mężczyźni z osteoporozą z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia złamania mają dostęp do ryzedronianu oraz alendronianu finansowanych ze środków publicznych na poziomie odpłatności 30%. Refundacja denosumabu na poziomie odpłatności 30% obejmuje populację kobiet z OPM, natomiast lek ten jest bezpłatnie dostępny w rozpoznaniu D48.0 (guz olbrzymiokomórkowy kości) dla dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny, lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie. [60]

Pozostałe leki przeznaczone do leczenia osteoporozy (kwas zoledronowy, kwas ibandronowy, raloksyfen, teryparatyd, ranelinian strontu) są dopuszczone do obrotu na terenie Polski, jednakże nie są obecnie refundowane. Należy zwrócić uwagę, że we wskazaniach rejestracyjnych 3 spośród wyżej wymienionych preparatów (kwas ibandronowy, raloksyfen, kalcytonina) nie wymieniono populacji mężczyzn z osteoporozą / wysokim ryzykiem złamań osteoporotycznych. Z kolei PTH został wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej. [37, 60, 61]

Wszyscy pacjenci cierpiący na osteoporozę powinni stosować terapię standardową – suplementację wapnia oraz witaminy D. Preparaty wapnia są stosowane jako suplementy diety i nie są objęte refundacją ze środków publicznych. Preparaty witaminy D stosowane we wskazaniu osteoporoza – kapsułki Alfadiol® (0,25 µg i 1 µg), płyn doustny Devikap® oraz krople Vigantol® – są finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i wydawane po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty ryczałtowej (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku). [23, 60, 61]

Poniżej zestawiono informacje dotyczące statusu rejestracyjnego oraz refundacyjnego poszczególnych produktów leczniczych stosowanych we wskazaniu osteoporoza (Tabela 9).

<sup>2</sup> Wg oceny EMA z 2013, niezalecana w osteoporozie ze względu na zwiększone ryzyko nowotworów i należy ograniczyć jej stosowanie do leczenia utraty kości wynikającej z unieruchomienia. [33]

Tabela 9.  
Status rejestracyjny i refundacyjny w RP leków stosowanych w leczeniu osteoporozy [60, 61]

Substancja czynna	Status w Polsce niezależnie od wskazania		Kategoria dostępności	Status w Polsce w terapii osteoporozy				Produkty lecznicze refundowane w terapii osteoporozy
	Rejestracyjny	Refundacyjny		Rejestracja		Refundacja		
				Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	
<b>Terapia standardowa</b>								
<b>Wapń (p.o.)</b>	WLD	Brak w WLR	Suplement diety	TAK	TAK	NIE	NIE	Brak
<b>Witamina D (p.o.)</b>	WLD	WLR A	Rp	TAK	TAK	TAK	TAK	Alfadiol <sup>®</sup> , Devikap <sup>®</sup> , Vigantol <sup>®</sup>
<b>Pozostałe leki</b>								
<b>Denosumab (s.c.)</b>	WLD	WLR A	Rp	TAK	TAK	TAK <sup>a</sup>	NIE	Prolia <sup>®</sup>
<b>Alendronian (p.o.)</b>	WLD	WLR A	Rp	TAK	TAK	TAK	TAK	Alendran 70, Alendrogen, Alendronat-ratiopharm <sup>®</sup> , Alendronat Aurobindo, Alendronat Bluefish, Alendronate Arrow, Alendronatum 123ra io, Alendronic Acid Genoptim, Ostemax <sup>®</sup> 70, Ostenil <sup>®</sup> 70, Ostolek, Sedron <sup>®</sup> 70
<b>Ryzedronian (p.o.)</b>	WLD	WLR A	Rp	TAK	TAK	TAK	TAK	Risendros <sup>®</sup> 35
<b>Kwas zoledronowy (i.v.)</b>	WLD	WLR A, C	Rp	TAK	TAK	NIE	NIE	Brak
<b>Kwas ibandronowy (p.o., i.v.)</b>	WLD	Brak w WLR	Rp	TAK	NIE	NIE	NIE	Brak
<b>Ranelinian strontu (p.o.)</b>	WLD	Brak w WLR	Rpz	TAK	TAK	NIE	NIE	Brak
<b>Raloksyfen (p.o.)</b>	WLD	Brak w WLR	Rp	TAK	NIE	NIE	NIE	Brak
<b>PTH<sup>b</sup>/teryparatyd (s.c.)</b>	WLD	Brak w WLR	Rp	TAK	TAK	NIE	NIE	Brak
<b>Kalcytonina (s.c.)</b>	WLD	WLR A	Rp	TAK	NIE	TAK	TAK <sup>c</sup>	Calcitonin 100 Jelfa

WLD – wykaz produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium RP; WLR – wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych; Rp – wydawane z przepisu lekarza; Rpz – wydawane z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania; OTC – dostępne bez recepty; p.o. – w postaci doustnej; i.v. – w postaci dożylniej; s.c. – do wstrzykiwań podskórnych  
a) Zakres wskazań objętych refundacją: „Osteoporoza pomenopauzalna (Tscore mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.”

b) PTH nie posiada pozwolenia dopuszczenia do obrotu na terenie Unii Europejskiej. [38]

c) Refundacja dotyczy wskazania rejestracyjnego „osteoporoza”, natomiast w sekcji ChPL refundowanego produktu dot. wskazań do stosowania, uwzględniono jedynie OPM. [62]

## 4.2. Rekomendacje agencji HTA

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA dotyczące finansowania opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn. W tym celu przeszukano strony agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz za granicą, tj.: w Wielkiej Brytanii (NICE, SMC), Australii (PBAC), Francji (HAS) i w Kanadzie (CADTH).

### Denosumab

Wszystkie analizowane agencje pozytywnie rozpatrzyły złożone wnioski o refundację denosumabu u kobiet po menopauzie. Agencje PBAC i CADTH również pozytywnie zaopiniowały lek w leczeniu osteoporozy u mężczyzn. Negatywna rekomendacja dla populacji mężczyzn została wydana przez agencję szkocką (SMC), co jednak wynika z braku złożonej aplikacji umożliwiającej ocenę interwencji w tej grupie chorych.

Na podstawie przeprowadzonej analizy rekomendacji można stwierdzić, że w populacji kobiet po menopauzie wskazują one na zasadność finansowania denosumabu przy spełnieniu następujących warunków:

- w przypadku przeciwwskazań, niemożliwości przyjmowania bądź nieprzestrzegania zaleceń dotyczących terapii opartej na bisfosfonianach (NICE, AOTMiT, SMC, CADTH),
- po nieskuteczności leczenia bisfosfonianami (AOTMiT). [49, 63–68]

Ponadto denosumab jest zalecany u mężczyzn z osteoporozą obciążonych wysokim ryzykiem złamania (PBAC, CADTH), u których dotychczasowa metoda leczenia okazała się nieskuteczna lub nie wystąpiła jej nietolerancja lub przy obecności przeciwwskazań do stosowania bisfosfonianów (CADTH). [69, 70]

### Kwas zoledronowy

AOTMiT, jak również brytyjski NICE nie ustosunkowały się w kwestii zasadności finansowania kwasu zoledronowego w leczeniu osteoporozy. Agencje CADTH i SMC zalecają finansowanie kwasu zoledronowego w przypadku pacjentek, które nie mogą przyjmować bisfosfonianów w formie doustnej. [71, 72] Agencje HAS i PBAC rekomendują finansowanie kwasu zoledronowego u pacjentek z osteoporozą i zwiększonym ryzykiem złamań (HAS) lub u których wystąpiło niskoenergetyczne złamanie (PBAC). [73–76]

W populacji mężczyzn, agencja SMC wydała negatywną rekomendację, gdyż nie otrzymała wniosku pozwalającego na ocenę leku w danym rozpoznaniu. Z kolei agencja HAS zaopiniowała pozytywnie stosowanie kwasu zoledronowego w leczeniu osteoporozy u mężczyzn z wysokim ryzykiem złamań, w szczególności w przypadku przebytego niskoenergetycznego złamania biodra. Agencja PBAC dopuszcza stosowanie leku u mężczyzn w wieku  $\geq 70$  lat, ze wskaźnikiem T  $\leq -3$ , jak i z potwierdzoną osteoporozą z niskoenergetycznym złamaniem biodra. [77, 76, 73, 78]

## **Kwas ibandronowy**

AOTMiT, NICE oraz CADTH nie wydały rekomendacji dla kwasu ibandronowego w żadnej z dostępnych postaci. Kwas ibandronowy stosowany w postaci doustnej uzyskał pozytywną rekomendację dla kobiet z OPM w agencji szkockiej (SMC) oraz australijskiej (dodatkowe kryterium PBAC: występowanie złamań niskoenergetycznych). Agencja HAS negatywnie ustosunkowała się do finansowania kwasu ibandronowego (w postaciach dożylnych i doustnej) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie ze zwiększonym ryzykiem złamania osteoporotycznego, z powodu braku wystarczających dowodów na większą skuteczność kwasu ibandronowego w porównaniu z innymi dostępnymi lekami. [79–81]

## **Ranelinian strontu**

Ranelinian strontu rekomendowany jest przez AOTMiT, NICE i SMC w przypadku pacjentek, u których zaleca się leczenie doustnymi bisfosfonianami, lecz nie mogą być one stosowane ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję. Wymienione agencje podają szczegółowe warunki rekomendacji (określone wartości wskaźnika T oraz występowanie innych czynników ryzyka). Agencja australijska również pozytywnie zaopiniowała finansowanie ranelinianu strontu (w przypadku pacjentek w wieku  $\geq 70$  lat i ze znacząco obniżoną gęstością kości: wskaźnik T  $\leq -3$ ). Agencja HAS, po przeprowadzeniu ponownej oceny leku, wystawiła negatywną rekomendację dla ranelinianu strontu w rozpoznaniu leczenia ciężkiej OPM u kobiet z wysokim ryzykiem złamania, u których terapia innymi środkami zarejestrowanymi dla osteoporozy jest niemożliwa z uwagi na przeciwwskazania bądź nietolerancję. [47, 48, 82–87]

W odniesieniu do populacji mężczyzn, jedynie agencja PBAC opublikowała pozytywną rekomendację dla stosowania ranelinianu strontu u mężczyzn z rozpoznaniem ciężkiej osteoporozy dodatkowo obarczonych wysokim ryzykiem złamań, którzy nie kwalifikują się do innych terapii przeciwosteoporotycznych. Natomiast agencja SMC wystawiła negatywną rekomendację z powodu braku pełnej aplikacji pozwalającej ocenić substancję w rozważanej populacji mężczyzn ze zwiększonym ryzykiem złamań osteoporotycznych. [85, 88, 89]

## **Raloksyfen**

AOTMiT, SMC oraz CADTH nie wydały opinii w sprawie finansowania raloksyfenu. Lek ten uzyskał natomiast pozytywne rekomendacje agencji NICE i HAS. NICE zaleca finansowanie raloksyfenu we wtórnej profilaktyce złamań w przypadku kobiet, u których niemożliwe jest leczenie bisfosfonianami oraz przy określonej wartości wskaźnika T i określonej liczbie dodatkowych czynników ryzyka. Francuska agencja HTA rekomenduje ograniczenie refundacji do populacji kobiet z osteoporozą kręgosłupa i małym ryzykiem złamania szyjki kości udowej, w wieku  $< 70$  lat oraz przy braku czynników ryzyka żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Z kolei agencja PBAC wydała negatywną rekomendację dla stosowania raloksyfenu w terapii osób  $\geq 60$  r.ż. z grupy wysokiego ryzyka wystąpienia złamań



osteoporotycznych (nie określono, czy uwzględnia się populację mężczyzn), aczkolwiek lek jest już refundowany w leczeniu OPM. [47, 48, 90, 91]

### **Teryparatyd**

Agencje NICE, SMC, HAS i PBAC pozytywnie zaopiniowały finansowanie teryparatydu w przypadku ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej. Wytyczne NICE szczegółowo określają warunki rekomendacji (brak możliwości stosowania innych terapii lub ich nieskuteczność, a także konieczność spełnienia innych kryteriów (wiek, T-score, występowanie dodatkowych czynników ryzyka). Polska agencja HTA wydała negatywną rekomendację w sprawie finansowania teryparatydu u pacjentek z ciężką osteoporozą, które wcześniej nieskutecznie leczone były bisfosfonianami. Kanadyjska agencja negatywnie ustosunkowała się w kwestii finansowania teryparatydu ze środków publicznych w populacji kobiet po menopauzie i mężczyzn z ciężką osteoporozą. Druga, pozytywna rekomendacja PBAC odnosi się do leczenia II rzutu u mężczyzn ze diagnozowaną ciężką osteoporozą w grupie dużego ryzyka, u których stosowanie innych opcji terapeutycznych jest niewskazane. Również, agencja HAS zaopiniowała pozytywnie teryparatyd w leczeniu osteoporozy u mężczyzn z wysokim ryzykiem złamania. Natomiast, z uwagi na uznaną za nie do końca solidną analizę ekonomiczną dla teryparatydu (m.in. rozbieżność między populacjami modelowanymi a zdefiniowaną we wskazaniu rejestracyjnym, brak komparatora w analizie pierwotnej prewencji osteoporozy) dostarczoną przez wnioskodawcę, agencja SMC wystawiła negatywną rekomendację w leczeniu osteoporozy u mężczyzn. [47, 48, 92–98]

### **Parathormon**

Finansowanie ze środków publicznych rekombinowanego parathormonu w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie z grupy dużego ryzyka zostało negatywnie zaopiniowane przez agencję AOTMiT. Z kolei, w tym samym rozpoznaniu agencja HAS udzieliła pozytywnej rekomendacji. Natomiast agencja SMC opublikowała oświadczenie agencji EMA z dnia 16 maja 2014 roku informujące, że parathormon utracił pozwolenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej na życzenie podmiotu odpowiedzialnego. [99–101]

### **Kalcytonina**

Żadna z agencji uwzględnionych w analizie nie wydała rekomendacji dotyczących finansowania kalcytoniny w omawianych populacjach docelowych, prawdopodobnie dlatego, że lek ten jest w zastosowaniu już od wielu lat, a jednocześnie jest stosunkowo rzadko stosowany.

Zestawienie odnalezionych rekomendacji przedstawiono poniżej (Tabela 10). Szczegółowe rekomendacje zaprezentowano w Aneksie, Rozdz. 14.1.

Tabela 10.  
 Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie i mężczyzn

Substancja lecznicza	AOTMiT		NICE		SMC		HAS		CADTH		PBAC	
	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M	K	M
<b>Denosumab</b>	PR [63]	Brak	PR [49]	Brak	PR <sup>a</sup> [65]	NR [64]	PR [102]	Brak	PR [66]	PR [70]	PR [67, 68]	PR [69]
<b>Kwas zoledronowy</b>	Brak	Brak	Brak	Brak	PR <sup>c</sup> [71]	NR [78]	PR [73]	PR [73]	PR <sup>a</sup> [72]	Brak	PR [74–76]	PR [76, 77]
<b>Kwas ibandronowy</b>	Brak	Brak	Brak	Brak	PR <sup>d</sup> [79]	Brak	NR <sup>b</sup> [81]	Brak	Brak	Brak	PR [80]	Brak
<b>Ranelinian strontu</b>	PR [82]	Brak	PR <sup>a</sup> [47, 48]	Brak	PR <sup>a</sup> [84]	NR [89]	NR [83]	Brak	Brak	Brak	PR [85–87]	PR [85, 88]
<b>Raloksyfen</b>	Brak	Brak	NR <sup>b</sup> / PR <sup>a</sup> [47, 48]	Brak	Brak	Brak	PR [90]	Brak	Brak	Brak	NR <sup>e</sup> [91]	Brak
<b>Teryparatyd</b>	NR [92]	Brak	PR <sup>a</sup> [47, 48]	Brak	PR [94]	NR [93]	PR [96]	PR [95]	NR [97]	Brak	PR [98]	PR [98]
<b>Parathormon</b>	NR [99]	Brak	Brak	Brak	X [100]		PR [101]	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak
<b>Kalcytonina</b>	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak	Brak

K – kobiety; M – mężczyźni; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja; X – pozwolenie do dopuszczenia do obrotu zostało wycofane

a) U osób z nietolerancją, przeciwwskazaniem, niezdolnych do podjęcia terapii opartej na bisfosfonianach.

b) W pierwotnej prewencji, czyli w profilaktyce złamań osteoporotycznych.

c) U osób z nietolerancją, niezdolnych do przyjmowania terapii doustnej.

d) Postać dożylna.

e) NR w leczeniu wstępnym osób  $\geq 60$  r.ż. z grupy wysokiego ryzyka złamań osteoporotycznych (brak informacji o uwzględnieniu mężczyzn). Raloksyfen jest refundowany w leczeniu OPM. [91]

## 5. CHARAKTERYSTYKA INTERWENCJI I POTENCJALNYCH KOMPARATORÓW

Podczas terapii osteoporozy zaleca się stosowanie suplementacji wapnia oraz witaminy D (terapia standardowa), którą otrzymują wszyscy pacjenci.

Na podstawie analizy odnalezionych wytycznych wyróżniono leki uznane za potencjalne komparatory dla denosumabu, które można stosować po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami lub w przypadku wystąpienia ich nietolerancji lub przeciwwskazań do ich stosowania:

- kwas zoledronowy stosowany dożylnie,
- kwas ibandronowy stosowany dożylnie,
- ranelinian strontu,
- raloksyfen,
- PTH i jego analogi (należy pamiętać, że PTH nie jest już dopuszczony do obrotu; przedstawiono tylko jego analogi),
- kalcytoninę.

### 5.1. Terapia standardowa

Niezależnie od leczenia farmakologicznego, skuteczna terapia osteoporozy powinna uwzględniać poprawę sprawności i stanu ogólnego chorego, zmianę dotychczasowego trybu życia, eliminację czynników ryzyka złamań oraz suplementację wapnia i witaminy D do zalecanej dziennej dawki.

#### 5.1.1. Witamina D

Witamina D występuje w organizmach zwierzęcych w postaci cholekalcyferolu, a jej analogami są między innymi alfakalcydol i kalcyfediol.

#### Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Witamina D i jej analogi (A11CC):

- alfakalcydol (A11CC03), [103]
- cholekalcyferol (A11CC05), [104]
- kalcyfediol (A11CC06). [105]

## Mechanizm działania

Witamina D (cholekalcyferol) ulega w ustroju przekształceniu do aktywnego metabolitu – kalcytriolu. Alfakalcydol i kalcyfediol są pochodnymi witaminy D i również stanowią prekursory kalcytriolu. Kalcytriol jest obok parathormonu i kalcytoniny podstawowym czynnikiem regulującym przemianę wapnia w organizmie. Przy zapewnieniu odpowiedniej podaży wapnia, prowadzi on do intensyfikacji procesu wbudowywania tego pierwiastka w strukturę tkanki kostnej. Receptor dla aktywnej metabolicznie witaminy D występuje w komórkach wielu tkanek, natomiast podstawowymi narządami, w których ujawnia się jej działanie są: jelita, kości i nerki. Kalcytriol uruchamia procesy, prowadzące do podwyższenia stężenia wapnia w surowicy poprzez nasilenie syntezy białka transportującego wapń ze światła przewodu pokarmowego do krwi oraz nasilenie resorpcji zwrotnej wapnia w kanalikach nerkowych. [103–105]

## Postać farmaceutyczna

Z zależności od preparatu witamina D jest dostępna w różnych postaciach farmaceutycznych, np. w postaci miękkich kapsułek czy też kropeł lub płynu doustnego. [103–105]

## Wskazania do stosowania

- Osteoporoza pomenopauzalna i starcza z jednoczesnym niedoborem witaminy D lub jej czynnych metabolitów (brak tego wskazania w przypadku kalcyfediolu),
- hipokalcemia, zwłaszcza u pacjentów ze schorzeniami prowadzącymi do upośledzenia hydroksylacji witaminy D w nerkach,
- krzywica i osteomalacja odporne na witaminę D, towarzyszące przewlekłym chorobom wątroby lub występujące jako powikłania długotrwałego leczenia przeciwpadaczkowego i korytkoterapii,
- niedoczynność przytarczyc,
- zaburzenia gospodarki wapniowej u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek,
- zespoły nerczycowe u dzieci po długotrwałym leczeniu glikokortykosteroidami,
- wybrane przypadki rodzinnej krzywicy hipofosfatemicznej,
- osteodystrofia nerkowa. [103, 105]

## Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Dawki preparatu należy ustalić indywidualnie, biorąc pod uwagę ilość jednocześnie przyjmowanego wapnia (zarówno w diecie, jak i w postaci produktów leczniczych). [104]

Przeciętne dawkowanie alfakalcydolu w osteoporozie starczej i postmenopauzalnej wynosi:

- dorośli o masie ciała powyżej 40 kg: 0,5 do 1 µg 1 raz na dobę. [103]

Dopasowanie dawki kalcyfediolu wymaga oznaczania stężenia wapnia w surowicy (i ewentualnie wydalania wapnia w moczu) co 1-2 tyg. przez okres 3 miesięcy. Potem stężenie wapnia należy

kontrolować nie rzadziej niż co 3 miesiące. Dawkowanie u dorosłych wynosi, zależnie od schorzenia, 50 do 75 µg dziennie. [105]

Dawka cholekalcyferolu zależy od celu przyjmowania preparatu. Przy zapobieganiu niedoborom, dorośli powinni przyjmować 1 kroplę na dobę (500 j.m.), natomiast w przypadku niedoborów dawkę jest ustalana indywidualnie przez lekarza. [104]

### Zdarzenia niepożądane

Praktycznie nie występują przy podawaniu w zalecanych dawkach. W przypadku rzadko występującej nadwrażliwości na witaminę D lub przy stosowaniu zbyt dużych dawek przez dłuższy czas może dojść do zatrucia określanego jako hiperwitaminoza D. Objawy hiperwitaminozy obejmują:

- zaburzenia serca: zaburzenia rytmu serca,
- zaburzenia układu nerwowego: bóle głowy, letarg,
- zaburzenia oka: zapalenie spojówek, światłowstręt,
- zaburzenia żołądka i jelit: utrata łaknienia, nudności, wymioty, zaparcia,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych: mocznica, wielomocz,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: bóle mięśni i stawów, osłabienie mięśniowe,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hipercholesterolemia, ubytek masy ciała, nadmierne pragnienie, obfite pocenie, zapalenie trzustki,
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: świąd skóry,
- zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: podwyższona aktywność aminotransferaz,
- zaburzenia psychiczne: obniżone libido, depresje, zaburzenia psychotyczne. [104]

Mogą również wystąpić: wodnisty wyciek z nosa, hipertermia, suchość w jamie ustnej, zwiększenie stężenia wapnia we krwi i (lub) w moczu, kamica nerkowa i zwapnienia tkanek. [104]

### Status rejestracyjny

- 29 czerwca 1990 roku firma GlaxoSmithKline Pharmaceuticals Spółka Akcyjna uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Alfadiol® (alfakalcydol) do obrotu. [103] W Polsce dostępny jest także preparat One-Alpha® w postaci roztworu do wstrzykiwań, jednakże zarejestrowany jest on we wskazaniach nie dotyczących osteoporozy. [61]
- 7 września 1986 roku firma Medana Pharma SA uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Devikap® (cholekalcyferol) do obrotu. [104] W Polsce zarejestrowane są także preparaty Juvit D3, Vigantol®, Vigantolekten® 500 i 1000. [61]
- 6 grudnia 1985 roku firma CHEMA-ELEKTROMET uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Devisol-25 (kalcyfediol) do obrotu. Preparat ten nie jest jednak zarejestrowany do leczenia osteoporozy. [105]

## Status refundacyjny w Polsce

Preparaty Alfadiol® (kapsułki 0,25 µg i 1 µg), Devikap® (płyn doustny, 15000 j.m./ml) oraz Vigantol® (krople doustne 20000 j.m./ml) są finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i wydawane po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty ryczałtowej (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku). Preparaty Devisol-25 i Juvit D3 są finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i wydawane po wniesieniu przed świadczeniobiorcą opłaty ryczałtowej, jednakże osteoporoza nie pojawia się w ich wskazaniach rejestracyjnych. [60, 105, 106]

### 5.1.2. Wapń

#### Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Związki wapnia (A12AA) oraz mieszaniny wapnia z innymi lekami (A12AX). [107]

#### Mechanizm działania

Wapń jest podstawowym składnikiem mineralnym organizmu, który współtworzy tkankę kostną; odgrywa ogromną rolę w utrzymaniu prawidłowej czynności wielu mechanizmów regulacyjnych, wpływa na działanie licznych enzymów, jest przekaźnikiem informacji wewnątrzkomórkowej, a także niezbędnym elementem procesu krzepnięcia krwi. Wpływa też na przewodnictwo nerwowe i kurczliwość mięśni poprzecznie prążkowanych, jak również zmniejsza przepuszczalność ścian naczyń krwionośnych, dzięki czemu wykazuje działanie przeciwwysiękowe, przeciwobrzękowe, przeciwalergiczne i przeciwzapalne. Homeostaza wapnia podlega ścisłej kontroli hormonalnej (zwiększanie stężenia się pod wpływem parathormonu i czynnej postaci witaminy D, zmniejszanie pod wpływem kalcytoniny). Po podaniu p.o. ok. 30% wapnia wchłania się w jelicie cienkim; w dwunastnicy dominuje transport aktywny, zależny od 1,25-dihydroksylocholekalcyferolu, który pobudza syntezę białka wiążącego wapń. W bardziej dystalnych odcinkach jelita cienkiego większość wapnia ulega wchłanianiu na skutek dyfuzji ułatwionej lub biernej. Następnie wapń przenika do płynu zewnątrz- i wewnątrzkomórkowego, jednak zdecydowana jego większość zostaje wbudowana do tkanki kostnej. 50% wapnia we krwi znajduje się w postaci zjonizowanej (odsetek ten zależy od pH krwi), 45% związane jest z białkami osocza, głównie albuminami, a 5% występuje w postaci cytrynianów, fosforanów, mleczanów i innych soli. Między stężeniem wapnia a fosforanów we krwi zachodzi zależność odwrotnie proporcjonalna. Wapń wydalany jest z moczem, kałem i potem. Ponad 99% przesączonego w kłębuszkach nerkowych wapnia zjonizowanego i znajdującego się w kompleksach jonowych ulega wchłanianiu zwrotnemu. [107]

## Postać farmaceutyczna

Preparaty wapnia są dostępne pod różnymi postaciami, np. kapsułki twarde, tabletki musujące, tabletki powlekane, syrop. Preparaty te często łączą w swoim składzie związki wapnia (np. węglan wapnia) z innymi substancjami, takimi jak związki magnezu lub witamina D. [61]

## Wskazania do stosowania

- Niedobory wapnia będące wynikiem zaburzeń wchłaniania, długotrwałego odżywiania pozajelitowego, nieprawidłowej diety, nadmiernego odkładania się soli wapnia w tkance kostnej, przetaczania krwi,
- okresy zwiększonego zapotrzebowania na wapń – okres intensywnego wzrostu dzieci i młodzieży, ciąża, okres karmienia piersią, rekonwalescencja,
- leczenie tężyczki, krzywicy, złamań kości, demineralizacji kości,
- profilaktyka i leczenie osteoporozy,
- leczenie hiperfosfatemii w celu zmniejszenia stężenia fosforanów we krwi,
- w leczeniu wspomagającym chorób alergicznych i stanów zapalnych, w zatruciach solami metali ciężkich, czterochlorkiem węgla, solami magnezu i fluoru,
- związki wapnia (najczęściej węglan wapnia) wchodzi w skład preparatów zobojętniających sok żołądkowy. [107]

Preparaty wapnia łączące w swoim składzie związki wapnia i witaminę D są wskazane do: zapobiegania i leczenia niedoborów tych związków u osób w podeszłym wieku oraz ich suplementacji jako uzupełnienia swoistego leczenia osteoporozy u tych pacjentów, u których występuje ryzyko niedoboru tych związków. [108]

## Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

- W leczeniu osteoporozy u dorosłych p.o. 500–2000 mg/d. [107]

## Zdarzenia niepożądane

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wzdęcia, odbijania, nudności, ból w nadbrzuszu). Stosowanie dawek znacznie przekraczających dawki terapeutyczne może prowadzić do znacznego zwiększenia stężenia jonów wapnia we krwi. Lek stosowany zgodnie z zaleceniami nie wpływa na sprawność psychofizyczną i zdolność prowadzenia pojazdów oraz obsługę maszyn. [109]

## Status rejestracyjny

W Polsce dopuszczonych jest do obrotu bardzo wiele preparatów wapnia, różniących się składem i postacią farmaceutyczną, między innymi tabletek musujących (np. Calcium-Sandoz® Forte), twardych kapsułek (np. Calperos 500) lub syropu (np. Calcium Aflofarm). [61]

Dostępne są również preparaty łączące w swoim składzie związek wapnia oraz witaminę D, np. Calcilac® (tabletki do rozgryzania i żucia). [108]

### Status refundacyjny w Polsce

Preparaty wapnia są stosowane jako suplementy diety i nie są objęte refundacją ze środków publicznych. [60]

## 5.2. Interwencja

### 5.2.1. Denosumab

#### Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Leki stosowane w chorobach kości: inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości (M05BX04). [110, 111]

#### Mechanizm działania

Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z RANKL, 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 warstwy korowej kości i kości bełczkowej. [110, 111]

#### Postać farmaceutyczna

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Klarowny roztwór, w kolorze bezbarwnym do lekko żółtego. [110, 111] Roztwór może zawierać śladowe ilości półprzezroczystych do białych cząstek białkowych. [111]

Prolia: Każda ampułkostrzykawka zawiera 60 mg denosumabu w 1 ml roztworu (60 mg/ml). [110]

Xgeva: Każda fiolka zawiera 120 mg denosumabu w 1,7 ml roztworu (70 mg/ml). [111]

#### Wskazania do stosowania

- leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie i u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań; u kobiet po menopauzie Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgowych, złamań pozakręgowych oraz biodra, [110]
- leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości; u mężczyzn z rakiem



gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną Prolia® znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow, [110]

- zapobieganie powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, konieczność napromieniania kości, ucisk rdzenia kręgowego lub konieczność wykonywania zabiegów operacyjnych kości) u dorosłych z przerzutami guzów litych do kości, [111]
- leczenie dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje nieoperacyjny guz olbrzymiokomórkowy kości lub, u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie. [111]

### Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Denosumab stosowany jest w postaci pojedynczych wstrzyknięć podskórnych w udo, brzuch lub ramię, w dawce 60 mg raz na 6 miesięcy. Pacjenci leczeni denosumabem muszą przyjmować odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D. Nie ma konieczności dostosowywania dawki w grupie osób w wieku  $\geq 65$  lat oraz u osób z zaburzeniami czynności nerek. Denosumab nie jest zalecany do stosowania u dzieci ( $< 18$  lat), ponieważ nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego u tych pacjentów. [110]

### Zdarzenia niepożądane

Tabela 11 zawiera najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu.

**Tabela 11.**  
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu (preparat Prolia®) [110]

Częstość występowania			
Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ i $< 1/10$ )	Niezbyt często ( $\geq 1/1000$ do $< 1/100$ )	Rzadko ( $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$ )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ból kończyn,</li> <li>• bóle mięśniowo-szkieletowe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenie układu moczowego,</li> <li>• zakażenie górnych dróg oddechowych,</li> <li>• rwa kulszowa,</li> <li>• zaćma,</li> <li>• zaparcie,</li> <li>• dolegliwości brzuszne,</li> <li>• wysypka,</li> <li>• wyprysk.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zapalenie uchyłka jelita grubego,</li> <li>• zapalenie tkanki łącznej,</li> <li>• zakażenie ucha.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nadwrażliwość,</li> <li>• reakcja anafilaktyczna,</li> <li>• hipokalcemia,</li> <li>• martwica kości szczęki,</li> <li>• atypowe złamania kości udowej.</li> </ul>

### Status rejestracyjny

26 maja 2010 roku firma Amgen Europe B.V. uzyskała pozwolenie na dopuszczenie produktu Prolia® do obrotu wydane przez Komisję Europejską, które zostało ostatnio przedłużone 15 stycznia 2015 roku. [110]

## Status refundacyjny w Polsce

Preparat Prolia® jest finansowany ze środków publicznych przy poziomie odpłatności 30% w ramach wykazu leków refundowanych dla populacji pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (wskaźnik T mniejszy lub równy -2,5 mierzony metodą DXA) w wieku powyżej 60 lat ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do ich stosowania na podstawie na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku). [60] Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 26 marca 2015 roku, niepowodzenie terapii bisfosfonianami w postaci doustnej (alendronianem lub ryzedronianem, lub ibandronianem) należy interpretować jako wystąpienie w okresie leczenia terapeutycznymi dawkami bisfosfonianów, trwającym dłużej niż 12 miesięcy, nowego złamania niskoenergetycznego lub obniżenia wartości BMD w badaniu kontrolnym po 12 miesiącach terapii, w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany (4,5% – w przypadku kości udowej lub 3,4% w przypadku kręgow łędźwiowych), mierzonej w tym samym miejscu i tą samą techniką DXA. Z kolei, przeciwwskazania do leczenia bisfosfonianami doustnymi należy interpretować jako występowanie czynnej choroby wrzodowej żołądka, zaburzenia połykania, czynnej choroby refluksowej, resekcji żołądka, niezdolności do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut, uczulenia na lek lub innego stanu pacjenta, uniemożliwiającego regularne przyjmowanie doustnych bisfosfonianów oraz inne przeciwwskazania wymienione w ChPL. Natomiast, nietolerancję leczenia bisfosfonianami należy interpretować jako występowanie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, wystarczająco poważnych, by podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. [112]

Preparat Xgeva® jest objęty refundacją we wskazaniu D48.0 (guz olbrzymiokomórkowy kości) w populacji chorych dorosłych i młodzieży z dojrzałym układem kostnym, u których występuje guz nieoperacyjny lub u których zabieg chirurgiczny może spowodować ciężkie okaleczenie (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku). [60]

## 5.3. Potencjalne komparatory

### 5.3.1. Kwas zoledronowy

#### Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Bisfosfoniany (kod ATC: M05BA08). [113]

#### Mechanizm działania

Kwas zoledronowy należy do grupy bisfosfonianów zawierających azot i działa głównie na kości. Jest inhibitorem zależnej od osteoklastów resorpcji kości. [113]

#### Postać farmaceutyczna

Przejrzysty i bezbarwny roztwór do infuzji. [113]

#### Wskazania do stosowania

- Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie oraz u mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań kości, w tym tych, którzy przebyli ostatnio niskoenergetyczne złamanie szyjki kości udowej, [113]
- leczenie osteoporozy związane z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo u kobiet po menopauzie i u dorosłych mężczyzn, u których występuje zwiększone ryzyko złamań, [113]
- leczenie choroby Pageta kości u dorosłych, [113]
- zapobiegania powikłaniom kostnym (złamania patologiczne, złamania kompresyjne kręgow, napromienianie lub operacje kości, lub hiperkalcemia wywołana chorobą nowotworową),
- leczenie hiperkalcemii wywołanej chorobą nowotworową, (ang. *tumor-induced hypercalcaemia*) u dorosłych pacjentów. [114]

#### Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

W leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, osteoporozy u mężczyzn oraz w leczeniu osteoporozy związanej z długotrwałą terapią glikokortykosteroidami stosowanymi ogólnoustrojowo, zalecana dawka leku to podawana raz na rok, pojedyncza infuzja dożylna 5 mg produktu. Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii. U pacjentów z ostatnio przebytym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej zaleca się podanie infuzji produktu po co najmniej 2 tygodniach od wygojenia złamania szyjki kości udowej. U pacjentów z

ostatnio przebyłym niskoenergetycznym złamaniem szyjki kości udowej zaleca się podanie doustnie lub domięśniowo nasycającej dawki witaminy D wynoszącej od 50000 do 125000 j.m. przed pierwszą infuzją produktu. [113]

Kwas zoledronowy należy podawać przez zestaw do powolnej infuzji, który wyposażony jest w otwór wentylacyjny. Czas infuzji nie powinien być krótszy niż 15 minut. Należy zachować stałą szybkość infuzji. [113]

### **Zdarzenia niepożądane**

Bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występującym zdarzeniem niepożądanym jest gorączka. Często ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$  przypadków) występujące zdarzenia niepożądane to:

- hipokalcemia,
- ból głowy, zawroty,
- przekrwienie oka,
- migotanie przedsionków,
- nudności, wymioty, biegunka,
- ból mięśni, ból stawów, ból kości, ból pleców, ból kończyn,
- objawy grypopodobne, dreszcze,
- uczucie zmęczenia, osłabienie,
- ból, złe samopoczucie, reakcje w miejscu podania,
- zwiększone stężenie białka C-reaktywnego. [113]

### **Status rejestracyjny**

15 kwietnia 2005 roku firma Novartis Europharm Limited uzyskała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Aclasta® na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone dnia 19 kwietnia 2015 roku. [113]

Inne preparaty kwasu zoledronowego dostępne w Polsce to: Desinobon, Fayton, Ospiril®, Symblasta, Symdronic, Zendractin, Zerlinda, Zolako, Zoledronic acid Agila, Zoledronic acid Farmaprojects, Zoledronic acid Neogen, Zoledronic acid Noridem, Zoledronic acid Pfizer, Zometa®, Acidum Zoledronicum Medac, Zoledronic Acid Mylan, Zoledric Acid Teva, Teva Pharma, Teva Generics, Zoledronic acid Fresenius Kabi, Zoledronic acid Polpharma, Zoledronic acid Sandoz, Zoledronic acid Strides, Zoledronic acid Zentiva, Zoledronic Fair-Med, Zoledronic Acid Actavis, Zomikos®, Zoledronic Acid Hospira. [61]

### **Status refundacyjny w Polsce**

Na wykazie leków refundowanych znalazły się następujące preparaty dostępne po uiszczeniu przez świadczeniobiorcę opłaty ryczałtowej na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia

28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku:

- we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji: Acidum Zoledronicum Medac, Desinobon, Fayton, Osporil®, Symdronic, Zendractin, Zerlinda, Zoledronic Acid Teva, Zoledronic acid Accord, Zoledronic acid Actavis, Zoledronic acid Sandoz, Zoledronic acid Zentiva, Zomikos®,
- w prewencji powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym: Zoledronic Acid Fresenius Kabi. [60]

Wszystkie powyższe preparaty stosowane w ramach chemioterapii dostępne są nieodpłatnie zgodnie z załącznikiem C.68.a i b do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku. [60]

Żaden z wyżej wymienionych preparatów nie jest refundowany we wskazaniu do terapii osteoporozy. [60]

### 5.3.2. Kwas ibandronowy

#### Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób kości, bisfosfoniany (kod ATC: M05BA06). [115, 116]

#### Mechanizm działania

Kwas ibandronowy jest silnie działającą substancją, należącą do grupy bisfosfonianów zawierających azot. Lek działa wybiórczo na tkankę kostną, selektywnie hamując aktywność osteoklastów bez wywierania bezpośredniego wpływu na proces syntezy kostnej. Nie wpływa również na mobilizację osteoklastów. U kobiet po menopauzie kwas ibandronowy powoduje wzmocnienie struktury masy kostnej i zmniejszenie częstości złamań, dzięki zahamowaniu obrotu metabolicznego kości do poziomu sprzed menopauzy. [115]

Resorpcja kości spowodowana chorobą nowotworową charakteryzuje się nasiloną resorpcją kości, która nie jest zrównoważona odpowiednim kościotworzeniem. Kwas ibandronowy selektywnie hamuje aktywność osteoklastów, zmniejszając resorpcję kości i tym samym zmniejszając powikłania kostne choroby nowotworowej. [116]

## Postać farmaceutyczna

Tabletki powlekane w kolorze białym do prawie białego o podłużnym kształcie, oznakowane na jednej stronie „BNVA”, na drugiej stronie „150”<sup>3</sup>. [115]

Przezroczysty, bezbarwny roztwór do wstrzykiwań. [115]

Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. Klarowny, bezbarwny roztwór. [116]

## Wskazania do stosowania

Leczenie osteoporozy u kobiet po menopauzie, ze zwiększonym ryzykiem złamań. Wykazano zmniejszenie ryzyka złamań kręgow; skuteczność w zapobieganiu złamaniom szyjki kości udowej nie została ustalona. [115]

Zapobieganie zdarzeniom kostnym (złamania patologiczne, powikłania kostne wymagające napromieniania lub leczenia chirurgicznego) u dorosłych chorych na raka piersi z przerzutami do kości. [116]

Leczenie hiperkalcemii u dorosłych spowodowanej chorobą nowotworową z przerzutami lub bez. [116]

## Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Zalecana dawka roztworu do wstrzykiwań to 3 mg we wstrzyknięciu dożylnym (trwającym 15-30 sekund) co 3 miesiące. Kolejne wstrzyknięcia należy planować dokładnie co 3 miesiące od daty ostatniej iniekcji. Podczas terapii kwasem ibandronowym należy stosować preparaty wapnia i witaminy D, jeżeli ich podaż w diecie jest niewystarczająca. Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu Bonviva, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii. [115]

## Zdarzenia niepożądane

Często występujące ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$  przypadków) zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem kwasu ibandronowego w postaci roztworu do wstrzykiwań:

- ból głowy,
- zapalenie błony śluzowej żołądka,
- dyspepsja,
- biegunka, ból brzucha,
- nudności,
- zaparcia,

<sup>3</sup> Ta postać nie jest przedmiotem niniejszej analizy i nie będzie szerzej omawiana w niniejszym rozdziale.

- wysypka,
- ból stawów, ból mięśni, ból mięśniowo-szkieletowy, ból pleców,
- objawy grypopodobne,
- zmęczenie. [115]

## Rejestracja

25 czerwca 1996 roku firma Roche Registration Limited uzyskała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Bondronat® (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg) na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone 25 czerwca 2006 roku. [116]

W Polsce zarejestrowane są następujące preparaty kwasu ibandronowego: Bonefurbit, Kwas ibandronowy Liconsal, Nucodran, Osagrand® (roztwór do wstrzykiwań i tabletki), Ossica® (tabletki, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji i roztwór do wstrzykiwań), Ostone, Quodixor, Ibandronat Apotex, Ibandronat Polpharma (tabletki 50 mg i 150 mg), Ibandronate Bluefish, Ibandronian Actavis (koncentrat i roztwór), Ibandronic acid Alvogen, Ibandronic Acid Mylan, Ibandronic acid Sandoz (tabletki, koncentrat i roztwór), Ibandronic acid Stada, Ibandronic acid Teva Pharma (tabletki, koncentrat i roztwór), Ibandronic acid Accord, Acid ibandronicum Strides (roztwór do wstrzykiwań), Ibandronic Acid Noridem, Ibandronic acid Synthron, Bondronat®, lasibon (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, tabletki), Kefort. [61]

## Sposób finansowania

Lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [60]

### 5.3.3. Ranelinian strontu

#### Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Leki stosowane w leczeniu chorób kości – inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości (kod ATC: M05BX03). [39, 117]

#### Mechanizm działania

W badaniach *in vitro* i *in vivo* stwierdzono podwójny mechanizm działania leku. Ranelinian strontu zwiększa odbudowę kości w hodowlach komórek tkanki kostnej jak również zwiększa replikację prekursorów osteoblastów oraz syntezę kolagenu w hodowlach komórek kostnych; zmniejsza resorpcję kości przez zmniejszenie różnicowania się osteoklastów i zmniejszenie ich aktywności resorpcyjnej. Powoduje to przywrócenie równowagi obrotu kostnego na korzyść procesu odbudowy kości. [39, 117]

## Postać farmaceutyczna

Granulat (koloru żółtego) do sporządzania zawiesiny doustnej. [39, 117]

## Wskazania do stosowania

Leczenie ciężkiej osteoporozy:

- u kobiet po menopauzie,
- u dorosłych mężczyzn,

z dużym ryzykiem złamań, u których leczenie innymi produktami leczniczymi zatwierdzonymi w leczeniu osteoporozy nie jest możliwe, np. z powodu przeciwwskazań lub nietolerancji. U kobiet po menopauzie ranelinian strontu zmniejsza ryzyko złamań kręgosłupa i biodra. Decyzja o przepisaniu ranelinianu strontu powinna być oparta na ocenie całkowitego ryzyka dla indywidualnego pacjenta.. [39, 117]

Przeciwwskazaniami do stosowania ranelinianu strontu są:

- czynna lub przebyta żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE, ang. *Venous thromboembolism events*), w tym zakrzepica żył głębokich i zatorowość płucna,
- tymczasowe lub stałe unieruchomienie pacjenta spowodowane np. rekonwalescencją po przebytym zabiegu chirurgicznym lub długotrwałe pozostawanie pacjenta w pozycji leżącej,
- czynna lub w wywiadzie zdiagnozowana choroba niedokrwienności serca, choroba tętnic obwodowych i (lub) choroba naczyń mózgowych,
- niekontrolowane nadciśnienie tętnicze. [39]

## Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Ranelinian strontu stosowany jest doustnie w postaci zawiesiny i z uwagi na przebieg leczonej choroby, przeznaczony jest do leczenia długotrwałego. Zalecaną dawką dobową jest jedna saszetka 2 g raz na dobę. Podczas terapii ranelinianem strontu należy stosować preparaty wapnia i witaminy D, jeżeli ich podaż w diecie jest niewystarczająca. [39]

Lek należy stosować pomiędzy posiłkami, gdyż jego wchłanianie może być zmniejszone przez pokarm, mleko i produkty mleczne. Aby zapewnić powolną absorpcję, ranelinian strontu powinien być stosowany wieczorem, przed snem, przynajmniej 2 godziny po jedzeniu. Granulat z saszetek musi być przyjmowany w postaci zawiesiny przygotowanej w szklance wody. Zaleca się wypicie zawiesiny natychmiast po sporządzeniu. [39]

## Zdarzenia niepożądane

Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach klinicznych i/lub badaniach po wprowadzeniu ranelinianu strontu do obrotu zostały zestawione w poniższej tabeli.



Tabela 12

Bardzo często i często występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ranelinianu strontu [39]

Bardzo często ( $\geq 1/10$ )	Często ( $\geq 1/100$ do $< 1/10$ )
Skórne reakcje nadwrażliwości (wysypka, świąd, pokrzywka, obrzęk naczynioruchowy), ból mięśniowo-szkieletowy (skurcz mięśni, bóle mięśni i kości, bóle stawów i kończyn).	Hipercholesterolemia, bezsenność, bóle głowy, zaburzenia świadomości, utrata pamięci, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezje, zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, zawał mięśnia sercowego, żylna choroba zakrzepowo-zatorowa (VTE), nadreaktywność oskrzeli, nudności, biegunka i luźne stolce, wymioty, ból brzucha, ból żołądka i jelit, refluks żołądkowo-jelitowy, niestrawność, zaparcia, wzdęcia z oddawaniem gazów, zapalenie wątroby, egzema, obrzęk obwodowy, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej (CPK) we krwi.

### Status rejestracyjny

21 września 2004 roku firma Les Laboratoires Servier uzyskała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Protelos<sup>®</sup> oraz Osseor<sup>®</sup> ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone dnia 21 września 2014 roku. [39, 117]

15 marca 2012 roku oraz 25 kwietnia 2013 roku EMA wraz z CHMP opublikowały ograniczenia odnośnie do stosowania ranelinianu strontu. Według tych dokumentów ranelinian strontu nie powinien być stosowany u osób:

- z aktualną lub wcześniej przebytą chorobą niedokrwinną serca, chorobą naczyń obwodowych, chorobą naczyń mózgowych i z niekontrolowanym nadciśnieniem,
- u osób z aktualną lub wcześniej przebytą chorobą zakrzepowo-zatorową i u pacjentów tymczasowo lub stale unieruchomionych. [118, 119]

W roku 2014, agencja EMA ograniczyła populację docelowych pacjentów dla ranelinianu strontu do chorych, którym wyczerpały się opcje terapeutyczne oraz bez historii chorób serca. [120]

Preparat ranelinianu strontu dostępny w Polsce to Osseor<sup>®</sup>. [61]

Ranelinian strontu nie został dopuszczony przez FDA do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych.

### Status refundacyjny w Polsce

Lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [60]

8 kwietnia 2013 roku Prezes AOTMiT wydał pozytywną rekomendację w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Protelos<sup>®</sup> we wskazaniu: leczenie osteoporozy u pacjentek w wieku powyżej 65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (wskaźnik T mniejszy lub równy -2,5, mierzony metodą DXA), ze złamaniem kręgowym biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów. [121]

### 5.3.4. Raloksyfen

#### Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)

Selektywny modulator receptora estrogenowego (kod ATC: G03XC01) [35]

#### Mechanizm działania

Raloksyfen (chlorowodorek raloksyfenu) jest selektywnym modulatorem receptora estrogenowego (SERM), dlatego wykazuje selektywne działanie agonistyczne lub antagonistyczne w stosunku do tkanek wrażliwych na estrogeny. Jako agonista działa na kości i częściowo na metabolizm cholesterolu (zmniejszenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL cholesterolu), natomiast nie wykazuje działania agonistycznego na podwzgórze, macicę ani tkanki sutka. [35]

#### Postać farmaceutyczna

Tabletka powlekana. Tabletki o eliptycznym kształcie i białej barwie, z nadrukowanym kodem „4165”. [35]

#### Wskazania do stosowania

Produkt Evista® jest wskazany w leczeniu i zapobieganiu osteoporozie u kobiet w okresie po menopauzie. Wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow, nie wykazano natomiast zmniejszenia częstości występowania złamań szyjki kości udowej. Przed podjęciem decyzji o zastosowaniu u kobiet w okresie po menopauzie produktu Evista®, jak również innych rodzajów terapii, włącznie z podawaniem estrogenów, należy wziąć pod uwagę objawy pomenopauzalne, wpływ produktu na macicę i sutek oraz rozważyć ryzyko i korzyści związane z oddziaływaniem produktu na układ sercowo-naczyniowy.[35]

#### Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Raloksyfen stosowany jest doustnie w postaci tabletki powlekanej. Zalecana dawka to 1 tabletka na dobę (60 mg), przyjmowana o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków. Podczas terapii raloksyfenem należy stosować preparaty wapnia i witaminy D, jeżeli ich podaż w diecie jest niewystarczająca. [35]

#### Zdarzenia niepożądane

Najczęstsze zdarzenia niepożądane:

- bóle głowy, w tym migrenowe bóle głowy,
- objawy żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, ból brzucha, niestrawność),
- rozszerzenie naczyń (uderzenia gorąca),

- kurcze mięśni kończyn dolnych,
- objawy grypopodobne,
- obrzęki obwodowe,
- wysypka,
- łagodne dolegliwości w obrębie piersi, takie jak ból, powiększenie i tkliwość,
- zwiększone ciśnienie tętnicze krwi. [35]

### **Status rejestracyjny**

5 sierpnia 1998 roku firma Daiichi Sankyo Europe GmbH uzyskała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Evista® ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone 8 sierpnia 2008 roku. [35]

Inne preparaty raloksyfenu dopuszczone do obrotu na terenie Polski to Optruma® i Raloxifene Teva. [61]

### **Status refundacyjny w Polsce**

Lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [60]

### **5.3.5. Parathormon i jego analogi**

W Polsce wg danych Ministerstwa Zdrowia z tej grupy leków aktualnie zarejestrowany jest teryparatyd. [61, 122]

### **Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)**

Leki wpływające na homeostazę wapnia, hormony przytarczyc i ich analogi (kod ATC: H05AA02) [123]

### **Mechanizm działania**

Endogeny parathormon (PTH) zbudowany z 84 aminokwasów jest głównym czynnikiem regulującym metabolizm wapnia i fosforanów w tkance kostnej i w nerkach. Teryparatyd (rhPTH(1-34)) jest aktywnym fragmentem (1-34) endogenego ludzkiego parathormonu. Działanie fizjologiczne PTH obejmuje pobudzanie procesu tworzenia kości wpływając bezpośrednio na komórki kościotwórcze (osteoblasty), pośrednio powodując zwiększenie wchłaniania wapnia w jelitach oraz zwiększanie zwrotnego wchłaniania wapnia w kanalikach nerkowych i wydalania fosforanów przez nerki. [123]

### **Postać farmaceutyczna**

Bezbarwny, przezroczysty roztwór do wstrzykiwań. [123]

## Wskazania do stosowania

Teryparatyd jest wskazany dla dorosłych w:

- leczeniu osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym i u mężczyzn z podwyższonym ryzykiem złamań; u kobiet w okresie pomenopauzalnym wykazano znaczące zmniejszenie częstości występowania złamań kręgow oraz złamań pozakręgowych, nie dotyczy to jednak szyjki kości udowej,
- leczeniu osteoporozy spowodowanej długotrwałym stosowaniem glikokortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym u kobiet i mężczyzn z podwyższonym ryzykiem złamań. [123]

## Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Zalecaną dawką teryparatydu jest 20 mikrogramów, podawane raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym w udo lub brzuch. Całkowity maksymalny czas leczenia teryparatydem wynosi 24 miesiące. Podczas terapii teryparatydem należy stosować preparaty wapnia i witaminy D, jeżeli ich podaż w diecie jest niewystarczająca. Po zakończeniu terapii, pacjenci mogą stosować inne metody leczenia osteoporozy. [123]

## Zdarzenia niepożądane

Tabela 13 przedstawia najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem teryparatydu.

**Tabela 13.**  
**Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem teryparatydu [37, 123]**

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)
Ból kończyn	niedokrwistość, hipercholesterolemia, depresja, zawroty i bóle głowy, rwa kulszowa, omdlenie, zawroty głowy (spowodowane zaburzeniami błędnika), kołatanie serca, niedociśnienie, duszność, nudności, wymioty, przepuklina rozworu przełykowego, choroba refluksowa przełyku, zwiększona potliwość, kurcze mięśni, zmęczenie, ból w klatce piersiowej, osłabienie, łagodny i przemierny objawy w miejscu podania (w tym ból, obrzęk, rumień, miejscowe zasinienie, świąd i niewiekie krwawienie w miejscu wstrzyknięcia).

## Status rejestracyjny

10 czerwca 2003 roku firma Eli Lilly Nederland B.V. uzyskała pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Forsteo® (teryparatyd) ważne na terenie Unii Europejskiej, które zostało ostatnio przedłużone 10 czerwca 2013 roku. [123]

Preparat Preotact® będący rekombinowanym ludzkim PTH utracił pozwolenie do obrotu na życzenie podmiotu odpowiedzialnego (NPS Pharma Holdings Limited) w 2014 roku. [38]

## Status refundacyjny w Polsce

Lek nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. [60]

30 maja 2008 roku Rada Konsultacyjna AOTMiTIT wydała rekomendację o niefinansowaniu teryparatydu (Forsteo®) w leczeniu zaawansowanej osteoporozy pomenopauzalnej u pacjentów leczonych wcześniej nieskutecznie bisfosfonianami, w ramach wykazów leków refundowanych. [92]

6 września 2010 roku Rada Konsultacyjna AOTMiTIT wydała rekomendację o niefinansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych, parathormonu (Preotact®) w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie z grupy dużego ryzyka wystąpienia złamań.[99]

### **5.3.6. Kalcytonina**

#### **Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)**

Leki wpływające na homeostazę wapnia (H05BA01). [62]

#### **Mechanizm działania**

Kalcytonina hamuje uwalnianie wapnia z kości przez zmniejszenie aktywności osteoklastów oraz przez zmniejszenie liczby osteoklastów na skutek hamowania przekształcania prekursorów osteoklastów w osteoklasty. Zmniejsza stężenie wapnia we krwi u osób z hiperkalcemią, a także sprzyja odkładaniu wapnia w kościach. Ułatwia mineralizację kości i chrząstki poprzez hamowanie demineralizacji kości w stanach unieruchomienia kości i podczas stosowania glikokortykosteroidów oraz przyspiesza gojenie się złamań kości. Zwiększa także wydalanie wapnia, magnezu, sodu, potasu, chloru, wody i w nerkach i zmniejsza resorpcję zwrotną fosforanów. Kalcytonina pobudza nerkową produkcję kalcytriolu. Zmniejsza wydzielanie kwasu solnego, pepsyny i enzymów trzustkowych. W ośrodkowym układzie nerwowym wywiera działanie przeciwbólowe poprzez wzrost stężenia beta-endorfin, bezpośrednie działanie na receptory ośrodkowego układu nerwowego. i wpływ na transport błonowy wapnia w neuronach. [62]

#### **Postać farmaceutyczna**

Klarowny płyn do wstrzykiwań. [62] Roztwór do wstrzykiwań lub wlewów w ampułkach. [34]

Miacalcic® Nasal 200: aerozol donosowy w butelkach z pompką dozującą, dostarczającą co najmniej 14 dawek po 200 j.m. kalcytoniny łososiowej. [124]

#### **Wskazania do stosowania**

- Choroba Pageta,
- hiperkalcemia,
- osteoporoza pomenopauzalna,
- zapobieganie nagłej utracie masy kostnej w wyniku unieruchomienia, np. u pacjentów ze świeżo przebytymi złamaniami w następstwie osteoporozy. [34, 62]

## Dawkowanie i sposób podawania w leczeniu osteoporozy

Kalcytoninę stosuje się w postaci iniekcji podskórnej lub domięśniowej, albo donosowo (aerozol). [62, 124]

Leczenie rozpoczyna się zwykle od podawania podskórnie lub domięśniowo 100 j.m. kalcytoniny 10sosiowej na dobę. Lekarz może dodatkowo zalecić pacjentowi stosowanie witaminy D (400 j.m. na dobę) oraz preparatów wapnia (zwykle 1,5 g węglanu wapnia na dobę). Minimalna dawka kalcytoniny w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej nie została ustalona. W celu określenia minimalnej dawki skutecznej, należy u pacjenta wykonywać okresowo ocenę wskaźników resorpcji kości (pomiar w moczu porannym stosunku hydroksyproliny do kreatyniny) i oznaczać gęstość mineralną kości. Jeżeli objętość podawanego jednorazowo preparatu Calcitonin 100 Jelfa przekracza 2 ml, zaleca się stosowanie domięśniowe i zmienianie miejsca podania. [62]

Zalecany czas leczenia w zapobieganiu nagłej utracie masy kostnej w wyniku unieruchomienia to 2 tygodnie i w żadnym wypadku nie powinno ono trwać dłużej niż 4 tygodnie, ze względu na związek między zwiększonym ryzykiem nowotworów złośliwych, a długotrwałym stosowaniem kalcytoniny. [34]

Aerozol donosowy należy stosować w dawce 200 j.m. na dobę (preparat Miacalcic® Nasal 200). [125]

## Zdarzenia niepożądane

Tabela 14 przedstawia najczęściej występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem preparatów kalcytoniny o różnym sposobie podania.

**Tabela 14.**  
Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w przypadku stosowania różnych preparatów kalcytoniny [62, 124]

Calcitonin 100 Jelfa (iniekcje)	Miacalcic® Nasal 200 (podanie donosowe)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nudności,</li> <li>• wymioty,</li> <li>• bóle brzucha,</li> <li>• biegunki,</li> <li>• pogorszenie apetytu,</li> <li>• nietypowy smak w ustach,</li> <li>• zwiększona częstość oddawania moczu,</li> <li>• bóle i zawroty głowy,</li> <li>• napadowe zaczerwienienie twarzy z uczuciem gorąca,</li> <li>• bóle mięśniowe,</li> <li>• bóle stawowe.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nieprzyjemne odczucia w obrębie nosa,</li> <li>• przekrwienie błony śluzowej nosa,</li> <li>• obrzęk błony śluzowej nosa,</li> <li>• kichanie, nieżyt nosa,</li> <li>• suchość śluzówek nosa,</li> <li>• alergiczny nieżyt nosa,</li> <li>• podrażnienie nosa,</li> <li>• nieprzyjemny zapach z nosa,</li> <li>• rumień śluzówki nosa,</li> <li>• otarcie śluzówki nosa,</li> <li>• krwawienie z nosa,</li> <li>• zapalenie zatok,</li> <li>• nieżyt wrzodziejący,</li> <li>• zapalenie gardła,</li> <li>• ból głowy, zawroty głowy, zaburzenia smaku,</li> <li>• nagle zaczerwienienie twarzy,</li> <li>• nudności, biegunka, ból brzucha,</li> <li>• ból stawów,</li> <li>• zmęczenie.</li> </ul>

## Status rejestracyjny

20 kwietnia 1984 roku oraz 28 lutego 1991 roku firma Novartis Pharma AG uzyskała pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Miacalcic® (odpowiednio: 100 j.m./ml oraz 50j.m./ml roztwory do wstrzykiwań) na terytorium Polski, natomiast dnia 22 września 1998 roku uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla preparatu Miacalcic® Nasal 200 (200 j.m. aerozol donosowy). Pozwolenia zostały ostatnio przedłużone kolejno 31 maja 2013 roku (roztwory do wstrzykiwań) oraz 29 maja 2015 roku (aerozol donosowy). [126, 34, 124, 62]

Preparaty kalcytoniny obecnie dopuszczone do obrotu w Polsce to Calcitonin 100 Jelfa (roztwór do wstrzykiwań) oraz Miacalcic® (roztwór do wstrzykiwań 50 j.m./ml oraz 100 j.m./ml i aerozol donosowy). [61]

W sierpniu 2012 roku firma Novartis wydała komunikat o wycofaniu z obrotu formy donosowej kalcytoniny, ze względu na zwiększone ryzyko występowania nowotworów po długotrwałym stosowaniu tego leku. Nie zaleca się stosowania kalcytoniny w terapii osteoporozy. [33]

W dniu 19 lipca 2012 roku EMA dokonała ponownej oceny korzyści i ryzyka stosowania leków zawierających kalcytoninę, stwierdzając, że istnieją dane potwierdzające niewielkie podwyższenie ryzyka wystąpienia raka w przypadku długotrwałego stosowania tych leków. Działający przy EMA Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) zalecił zatwierdzanie tych leków wyłącznie do krótkotrwałego stosowania w leczeniu choroby Pageta, ostrej utraty masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem oraz hiperkalcemii wywołanej przez raka. Według stanowiska CHMP, korzyści ze stosowania leków zawierających kalcytoninę nie przewyższają ryzyka w leczeniu osteoporozy, zatem kalcytonina nie powinna być dłużej stosowana w leczeniu tego schorzenia. Komisja Europejska wydała tę decyzję 13 lutego 2013 roku. [127]

## Status refundacyjny w Polsce

Preparat Calcitonin Jelfa 100 (roztwór do wstrzykiwań) jest finansowany ze środków publicznych w ramach wykazu leków refundowanych i wydawany w leczeniu osteoporozy po wniesieniu przed świadczeniobiorcę opłaty w wysokości 30% ceny leku (na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 roku) [60]

## 6. WSTĘPNA ANALIZA KLINICZNA

### 6.1. Cel wstępnej analizy klinicznej

Celem wstępnej analizy klinicznej było przedstawienie aktualnego stanu wiedzy oraz ilości i jakości dostępnych badań randomizowanych (RCT) na temat skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji (denosumabu).

### 6.2. Wyniki wstępnej analizy klinicznej

W pierwszej kolejności przeprowadzono niesystematyczne przeszukanie baz informacji medycznej w celu zidentyfikowania przeglądów systematycznych dotyczących oceny denosumabu w terapii osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym oraz w terapii osteoporozy u mężczyzn. Odnaleziono 15 opracowań, które uznano za najbardziej aktualne:

- w populacji kobiet:
  - 7 przeglądów systematycznych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa wszystkich lub większości interwencji zalecanych w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej: Freemantle 2014 [128], Zhou 2014 [129], Migliore 2013 [130], Gauthier 2012 [131], Hopkins 2011 [132], Bolland 2010 [133], Gallacher 2010 [134],
  - 8 przeglądów systematycznych dotyczących porównania skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu względem alendronianu (ALN) lub placebo (PLC) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej: Crandall 2014 [135], Josse 2013 [136], Silva-Fernandez 2013 [137], Lin 2012 [138], Sutton 2012 [131], Bridgeman 2011 [139], von Keyserlingk 2011 [140], Anastasilakis 2009 [141],
- w populacji mężczyzn:
  - 1 przegląd systematyczny dotyczący porównania skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu względem placebo (PLC): Crandall 2014 [135].

Na podstawie ww. przeglądów systematycznych oraz niesystematycznego doszukania badań od daty ukazania się najnowszego przeglądu zidentyfikowano badania RCT, które następnie uwzględniono we wstępnej analizie klinicznej dla denosumabu. Za niespełniające kryteriów włączenia do wstępnej analizy klinicznej uznano badania dotyczące innych aspektów niż skuteczność i bezpieczeństwo denosumabu.

Odnaleziono 12 badań RCT dla denosumabu, w tym:

- 4 badania porównujące denosumab z PLC (DEFEND, FREEDOM, ADAMO, Nakamura 2012),
- 2 badania porównujące denosumab z ALN (DECIDE, STAND),
- 3 badania porównujące denosumab z PLC i ALN (Seeman 2010, McClung 2006, DIRECT),



- 1 badanie porównujące denosumab z IBAND zażywany doustnie (Recknor 2013),
- 1 badanie porównujące denosumab z RIS (Roux 2013),
- 1 badanie porównujące denosumab z TRD oraz ze schematem DENO+TRD (Tsai 2013, Tabela 15).

Odnalezione badania obejmowały populację mężczyzn oraz kobiet w wieku pomenopauzalnym z osteoporozą lub osteopenią. Odnaleziono również badania przeprowadzone na populacji azjatyckiej. Okres obserwacji w poszczególnych badaniach mieścił się w przedziale od 12 do 36 miesięcy. Liczebność pacjentów włączonych do badań była stosunkowo wysoka (247–7868 chorych), z wyjątkiem badania Tsai 2013 przeprowadzonego na grupie 100 chorych.

W większości odnalezionych badań wykazano przewagę denosumabu nad IBAND, RIS, ALN oraz PLC pod względem zmiany BMD. Badanie FREEDOM wykazało przewagę denosumabu nad PLC pod względem redukcji liczby nowych złamań kręgowych, pozakręgowych i biodra. Badanie Nakamura 2012 przeprowadzone na azjatyckiej populacji kobiet po menopauzie, również wykazało przewagę denosumabu nad PLC pod względem wzrostu BMD, jak również pod względem zmniejszenia aktywności poziomu markerów obrotu kostnego. Badanie ADAMO dotyczyło populacji mężczyzn z niską gęstością mineralną kości (BMD). W badaniu tym wykazano przewagę denosumabu nad PLC pod względem wzrostu BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, jak również w pozostałych miejscach kośćca, w których dokonywano pomiaru (Tabela 15).

Tabela 15.  
Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównań DENO vs ALN, IBAND, TRD, RIS oraz PLC

Badanie [ref]	Cel badania	N	OB	K	Populacja	I° PK	Wnioski
<b>Bone 2008 [142] (DEFEND)</b>	Określenie zdolności DENO do zwiększania BMD i obniżania obrotu kostnego.	322	24	PLC	T pomiędzy -1,0 a -2,5	Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (%)	Przewaga DENO pod względem zwiększania wartości BMD (odcinek lędźwiowy, biodro i całe ciało).
<b>Brown 2009 (DECIDE) [143]</b>	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DENO i ALN.	1189	12	ALN	T ≤ -2,0 w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w biodrze	Zmiana BMD w biodrze (%)	Przewaga DENO pod względem przyrostu BMD. Profil bezpieczeństwa DENO jest zbliżony do ALN.
<b>Cummings 2009 [144] (FREEDOM)</b>	Ocena przydatności DENO w leczeniu osteoporozy.	7868	36	PLC	Wiek 60–90 lat, T od -2,5 do -4,0, mierzony w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub biodrze	Nowe złamania kręgosłupa	Przewaga DENO pod względem obniżania ryzyka wystąpienia złamań kręgowych, pozakręgowych i biodra.
<b>Kendler 2010 (STAND) [145]</b>	Ocena wpływu zastąpienia ALN przez DENO na bezpieczeństwo, BMD i przebudowę kości.	504	12	ALN	Wiek ≥55 lat, T pomiędzy -2,0 a -4,0, terapia ALN przez przynajmniej 6 miesięcy	Zmiana BMD w biodrze (%)	Przewaga DENO nad ALN pod względem przyrostu BMD we wszystkich analizowanych miejscach w szkielecie. Profil bezpieczeństwa DENO i ALN jest podobny.
<b>McClung 2006 [146]</b>	Ocena efektywności i bezpieczeństwa stosowania DENO.	412	24	ALN, PLC	Osteopenia lub osteoporoza. Wskaźnik T od -1,8 do -4,0 w odcinku lędźwiowym lub od -1,8 do -3,5 w bliższym końcu kości udowej	Zmiana BMD (%) w odcinku lędźwiowym	Przewaga DENO lub zbliżone wyniki uzyskiwane przez pacjentów przyjmujących DENO lub ALN pod względem zwiększania BMD (w zależności od miejsca pomiaru BMD). Podobny profil bezpieczeństwa we wszystkich grupach.
<b>Recknor 2013 [147]</b>	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DENO i IBAND.	833	12	IBAND p.o.	Wiek ≥55 lat, wskaźnik T od -2 do -4 w biodrze, lub odcinku lędźwiowym kręgosłupa, próba podjęcia leczenia bisfosfonianami przynajmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania (przerwanie terapii lub niewystarczająca współpraca)	Zmiana BMD w biodrze	Przewaga DENO pod względem przyrostu BMD we wszystkich badanych miejscach. Brak nowych działań niepożądanych, profil bezpieczeństwa obu substancji jest podobny.
<b>Roux 2013</b>	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania DENO i RIS.	870	12	RIS p.o.	Wiek ≥55 lat, leczenie ALN przynajmniej 1 miesiąc przed włączeniem do badania przy niewystarczającej współpracy lub przerwaniu terapii ALN.	Zmiana BMD	Przewaga DENO nad RIS pod względem przyrostu BMD. Profil bezpieczeństwa DENO podobny do tego stwierdzonego w innych badaniach.
<b>Seeman 2010 [148]</b>	Porównanie wpływu DENO i ALN na mikroarchitekturę korową i gąbczastą kości promieniowej i piszczelowej.	247	12	ALN, PLC	Wiek 50–70 lat, wskaźnik T w odcinku lędźwiowym lub biodrze od -2,0 do -3,0	Zmiana mikroarchitektury kości (w tym vBMD) oraz poziomu markerów obrotu kostnego <sup>a</sup>	Przewaga DENO nad komparatorami pod względem zwiększania BMD i zapobiegania strukturalnemu niszczeniu kości spowodowanemu przebudową i zwiększaniem ich kruchości.

Badanie [ref]	Cel badania	N	OB	K	Populacja	I° PK	Wnioski
<b>Tsai 2013 (DATA) [149]</b>	Ocena czy terapia DENO+TRD ma dodatkowy wpływ na wartości BMD w stosunku do każdej z tych terapii stosowanych pojedynczo.	100 <sup>b</sup>	12	TRD, DENO+TRD	Wiek $\geq 45$ lat, przynajmniej 36 miesięcy po ostatniej miesiączce, wskaźnik T $\leq -2,5$ w kręgosłupie, biodrze lub szyjce kości udowej lub wskaźnik T $\leq -2,0$ i przynajmniej jeden niezależny czynnik ryzyka: (złamanie biodra u rodzica po 50 r.ż, nadczynność tarczycy, niezdolność do wstania z krzesła z podniesionymi rękami, palenie) lub wskaźnik T $\leq -1,0$ i złamanie patologiczne	Zmiana BMD w kręgosłupie	We wszystkich grupach zaobserwowano wzrost BMD, ale widoczna była przewaga schematu DENO + TRD nad monoterapią każdego z nich. Stwierdzono znamienne przewagę DENO nad TRD pod względem zwiększania BMD w całym biodrze.
<b>Nakamura 2012 [150]</b>	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa DENO vs PLC w populacji japońskich kobiet z osteoporozą.	226	12	PLC	Japońskie kobiety po menopauzie, w wieku $< 80$ roku życia, z osteoporozą, z niskim BMD ze wskaźnikiem T od $-2,5$ do $-4,5$ w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub od $-2,5$ do $-3,5$ w szyjce kości udowej lub w stawie biodrowym.	Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (%)	DENO w porównaniu do PLC istotnie statystycznie wpływa na wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, w stawie biodrowym oraz w 1/3 dystalnego odcinka kości promieniowej. DENO statystycznie istotnie zmniejsza ilość markerów obrotu kostnego (CTX-I, NTX-I/Cr oraz frakcję kostną ALP) w porównaniu z PLC. Profil bezpieczeństwa DENO i PLC jest podobny.
<b>Nakamura 2014 (DIRECT)<sup>c</sup> [151]</b>	Ocena profilu bezpieczeństwa i skuteczności przeciwzłamaniowej DENO względem PLC w populacji japońskich pacjentów z osteoporozą.	1262	24	ALN, PLC	Japońscy pacjenci (mężczyźni i kobiety po menopauzie) $\geq 50$ roku życia z osteoporozą, ze złamaniami kręgosłupa (w ilości 1–4), z niską BMD ze wskaźnikiem T $< -1,7$ w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub $< -1,6$ w stawie biodrowym	24-miesięczny wskaźnik nowych i pogarszających się złamań kręgosłupa	Wykazano statystycznie istotną przewagę DENO nad PLC pod względem redukcji ryzyka wystąpienia złamań kręgowych w 24 miesiącu badania w populacji kobiet, przewaga w populacji męskiej nie była istotna statystycznie (prawdopodobnie z powodu małej próby badanej). Profil bezpieczeństwa DENO, ALN i PLC jest podobny.
<b>Orwoll 2012 (ADAMO) [152]</b>	Ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa DENO vs PLC.	242	12	PLC	Mężczyźni w wieku 30–85 lat, z niskim BMD, ze wskaźnikiem T $\leq -2,0$ lub $\geq -3,5$ w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w szyjce kości udowej lub mający uprzednio poważne złamania osteoporotyczne i wskaźnik T $\leq -1,0$ lub $\geq -3,5$ w odcinku lędźwiowym kręgosłupa lub w szyjce kości udowej	Zmiana BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa (%)	DENO w porównaniu do PLC istotnie statystycznie wpływa na wzrost BMD w odcinku lędźwiowym kręgosłupa oraz w innych badanych miejscach kości. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych i śmiertelnych zdarzeń niepożądanych była porównywalna dla obydwu grup.

N – liczba pacjentów, OB – okres obserwacji (średnia) w miesiącach, K – komparator, I PK – pierwszorzędowy punkt końcowy; p.o. – doustnie (per os); T – wskaźnik T; CTX-I – C-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I (ang. *C-terminal crosslinking telopeptide of type 1 collagen*); NTX-I/Cr – N-końcowy usieciowany telopeptyd kolagenu typu I (ang. *N-terminal crosslinking telopeptide of type I collagen/urinary creatinine*); ALP – fosfataza alkaliczna (ang. *alkaline phosphatase*); vBMD – ca kowite wolumetryczne BMD

a) Brak wyraźnego wskazania punktu pierwszorzędowego.

b) 94 włączono do analizy.

c) Wskaźnik T podano wg wytycznych japońskich.

## 7. ANALIZA KOSZTÓW

W poniższej rozdziale przedstawiono koszty potencjalnych komparatorów dla denosumabu uwzględniających leki, które można zastosować po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami (alendronianu lub ryzedronianu), z wykluczeniem kosztów suplementacji wapnia i witaminy D, ze względu na fakt, iż koszty te należałoby dodać do każdej z ocenianych interwencji. Zatem pominięcie kosztów tej terapii nie ma wpływu na wnioskowanie.

### 7.1. Dawkowanie

Dawkowanie leków wykorzystywanych w leczeniu osteoporozy menopauzalnej i osteoporozy u mężczyzn określono na podstawie obowiązujących charakterystyk produktów leczniczych (ChPL). Szczegółowe zestawienie możliwych schematów dawkowania poszczególnych opcji terapeutycznych zawiera Tabela 16.

**Tabela 16.**  
Dawkowanie w osteoporozie opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie

Lek	Populacja we wskazaniu	Sposób dawkowania	Źródło [ref]
<b>Denosumab</b>	Kobiety po menopauzie	Pojedyncze wstrzyknięcie podskórne, 60 mg raz na 6 miesięcy	ChPL [110]
	Mężczyźni z zwiększonym ryzykiem złamania		
<b>Kwas zoledronowy</b>	Kobiety po menopauzie	Infuzja dożylna 5 mg preparatu raz na rok	ChPL [113]
	Mężczyźni		
<b>Kwas ibandronowy</b>	Kobiety po menopauzie	3 mg we wstrzyknięciu dożylnym (trwającym 15-30 sekund) co 3 miesiące	ChPL [153]
<b>Ranelinian strontu</b>	Kobiety po menopauzie	Jedna saszetka 2 g raz na dobę	ChPL [39]
	Mężczyźni		
<b>Raloksyfen</b>	Kobiety po menopauzie	Jedna tabletkę na dobę (60 mg)	ChPL [35]
<b>Teryparatyd<sup>a,b</sup></b>	Kobiety po menopauzie	20 mikrogramów raz na dobę we wstrzyknięciu podskórnym	ChPL [123]
	Mężczyźni z zwiększonym ryzykiem złamania		
<b>Kalcytonina</b>	Kobiety po menopauzie	Podskórnie lub domięśniowo – 100 j.m na dobę	ChPL [62]

a) Całkowity maksymalny czas leczenia teryparatydem wynosi 24 miesiące.

b) PTH nie został uwzględniony w analizie kosztów z uwagi na wycofanie pozwolenia dopuszczenia do obrotu na terenie Unii Europejskiej (produkt Preotact). [38]

## 7.2. Ceny leków

Ceny leków refundowanych ustalono w oparciu o dane opublikowane w systemie IKARpro, a w przypadku leków nierefundowanych na Portalu Medycyna Praktycznej. Ceny poszczególnych opcji terapeutycznych zawiera Tabela 17.

Tabela 17.  
Ceny opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów [zł]

Lek	Produkt leczniczy <sup>a</sup>	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Odpłatność pacjenta	Źródło danych [ref]
<b>Denosumab</b>	Prolia® roztwór do wstrzykiwań 60 mg/1ml 1 amp.-strz. a 1 ml	773,96	845,48	845,48	253,64	IKARpro [154]
<b>Kwas zoledronowy</b>	Aclasta® 0,05 mg/ml (5 mg/100 ml) 100 ml	x	2543,88	x	2443,53	Portal Medycyna Praktyczna [155]
<b>Kwas ibandronowy</b>	Osagrand® 1 mg/ml (3 mg/3 ml) 1 ampulka 3 ml	x	134,04	x	134,04	Portal Medycyna Praktyczna [156]
<b>Ranelinian strontu</b>	Protelos® 2 g 28 saşetek	x	160,77	x	160,77	Portal Medycyna Praktyczna [157]
<b>Raloksyfen</b>	Evista® 60 mg 28 tabl.	x	189,56	x	189,56	Portal Medycyna Praktyczna [158]
<b>Teryparatyd</b>	Forsteo® 250 µg/ml (20 µg/0,08 ml) 1 wstrzykiwacz 2,4 ml [28 dawek]	x	2851,52	x	2851,52	Portal Medycyna Praktyczna [159]
<b>Kalcytonina</b>	CALCITONIN 100 JELFA płyn do wstrzykiwań 100 j.m./ml 5 amp. a 1 ml	20,52	27,28	27,28	8,18	IKAR Pro [160]

a) Uwzględniono najtańszy preparat zawierający daną substancję czynną.

## 7.3. Koszty poszczególnych opcji terapeutycznych

Przy wyznaczaniu orientacyjnych kosztów leczenia osteoporozy z użyciem poszczególnych opcji terapeutycznych w pierwszej kolejności rozważano koszty produktów leczniczych refundowanych. Według informacji znajdujących się w Obwieszczeniu Ministra Zdrowia obowiązującym od 1 listopada 2015 roku, jedynie denosumab w wąskim wskazaniu („osteoporoza pomenopauzalna (Tscore mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.”) i kalcytonina we wskazaniu rejestracyjnym osteoporoza objęte są częściową refundacją NFZ, przy czym opcje te dostępne są w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie, ale nie w populacji mężczyzn z osteoporozą. [60]

Biorąc pod uwagę całkowity dobowy i półroczny koszt terapii, leczenie kwasem ibandronowym podawanym dożylnie jest najtańsze (odpowiednio 1,47 zł/24 h i 268,08 zł/6 mies.). Żaden spośród

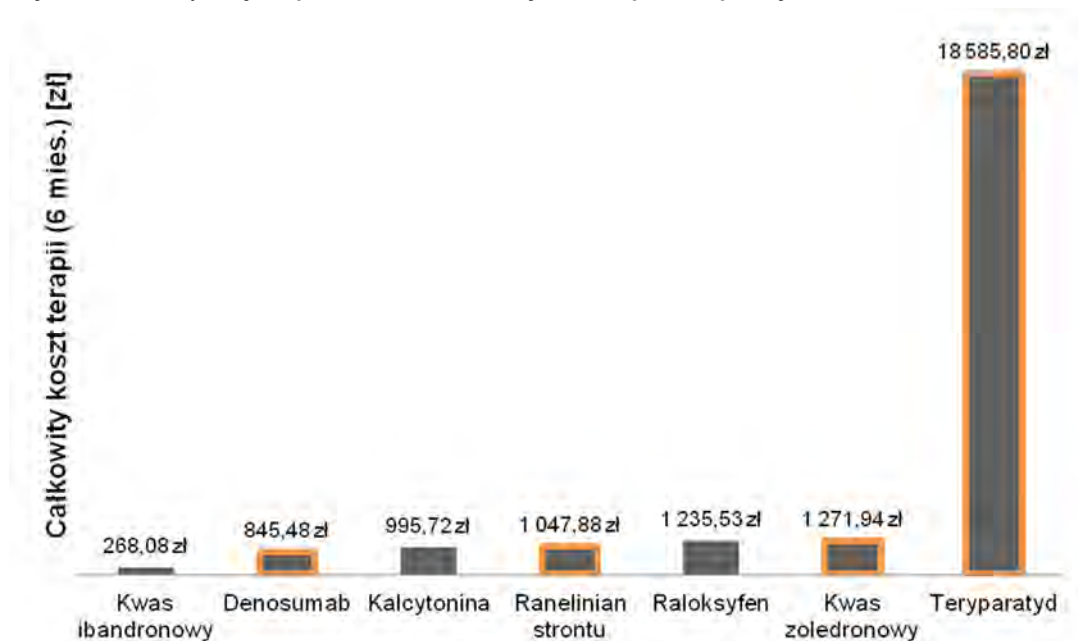
preparatów kwasu ibandronowego nie znajduje się jednak aktualnie na liście leków objętych refundacją. Drugim w kolejności najtańszym lekiem jest denosumab (całkowity koszt terapii odpowiednio 4,63 zł/24 h, 845,48 zł/6 mies.). Koszt ponoszony przez pacjenta stosującego denosumab wynosi 1,39 zł/4 h i 253,64 zł/6 mies., a pozostała część refundowana jest ze środków publicznych (Rysunek 4).

Kalcytonina w formie do wstrzykiwań jest drugą, obok denosumabu, refundowaną opcją terapeutyczną, rozważaną w ramach niniejszej analizy. Całkowity koszt tej terapii jest wyższy niż dla denosumabu i wynosi odpowiednio 5,46 zł/4 h i 995,72 zł/6 mies. Koszt ponoszony przez pacjenta wynosi 1,64 zł na dobę (298,57 zł na pół roku), a pozostała część kosztów jest pokrywana ze środków publicznych (Rysunek 4). Należy jednak podkreślić, że kalcytonina jest odradzana w leczeniu OPM, natomiast w zapobieganiu nagłej utraty masy kostnej w wyniku nagłego unieruchomienia zaleca się ograniczenia czasu leczenia do 2–4 tyg. [33]

Droższe od wyżej wymienionych są terapie ranelinianem strontu oraz raloksyfenem, natomiast najdroższym spośród analizowanych opcji terapeutycznych jest teryparatyd (całkowity koszt terapii 101,84 zł/24 h, 18 585,80 zł/6 mies.). W przypadku tego preparatu pacjent ponosi pełną (100%) odpłatność ponieważ nie jest to lek objęty finansowaniem ze środków publicznych (Rysunek 4).

Pod względem kosztów ponoszonych przez pacjenta najtańszy jest kolejno denosumab, kwas ibandronowy stosowany dożylnie oraz kalcytonina, natomiast najdroższe jest leczenie teryparatydem. Wśród analizowanych leków rejestrację w leczeniu osteoporozy u mężczyzn posiadają denosumab, ranelinian strontu, kwas zoledronowy oraz teryparatyd. Rozważając tylko tę grupę pacjentów, najtańszym rozwiązaniem, zarówno pod kątem całkowitych kosztów 6 mies. terapii, jak i kosztów ponoszonych przez pacjenta, jest denosumab, a w dalszej kolejności: ranelinian strontu, kwas zoledronowy i teryparatyd. Zestawienie orientacyjnych kosztów całkowitych poszczególnych terapii zawiera Tabela 18.

Rysunek 4.  
Całkowity koszt 6-miesięcznej terapii dla leków stosowanych w terapii osteoporozy



Kolorem pomarańczowym oznaczono opcje terapeutyczne zarejestrowane również we wskazaniu osteoporoza u mężczyzn.

Tabela 18.  
Koszty opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów [zł]

Lek	Produkt leczniczy <sup>a</sup>	Całkowity koszt terapii		Koszt pacjenta		Koszt refundacji	
		24 h <sup>b</sup>	6 mies.	24 h <sup>b</sup>	6 mies.	24 h <sup>b</sup>	6 mies.
Denosumab	Prolia® roztwór do wstrzykiwań 60 mg/1ml 1 amp.-strz. 1 ml	4,63	845,48	1,39	253,64	3,24	591,84
Kwas zoledronowy	Aclasta® 0,05 mg/ml (5 mg/100 ml) 100 ml	6,97	1271,94	6,97	1271,94	0,00	0,00
Kwas ibandronowy	Osagrand® 1 mg/ml (3 mg/3 ml) 1 ampułka 3 ml	1,47	268,08	1,47	268,08	0,00	0,00
Ranelinian strontu	Protelos® 2 g 28 saszetek	5,74	1047,88	5,74	1047,88	0,00	0,00
Raloksyfen	Evista® 60 mg 28 tabl.	6,77	1235,53	6,77	1235,53	0,00	0,00
Teryparatyd	Forsteo® 250 µg/ml (20 µg/0,08 ml) 1 wstrzykiwacz 2,4 ml [28 dawek]	101,84	18585,80	101,84	18585,80	0,00	0,00
Kalcytonina	CALCITONIN 100 JELFA płyn do wstrzykiwań 100 j.m./ml 5 amp. a 1 ml	5,46	995,72	1,64	298,57	3,82	697,15

a) Uwzględniono najtańszy preparat zawierający daną substancję czynną.

b) Przy założeniu, że 6 miesięcy to 182,5 dnia.

## 8. UZASADNIENIE WYBORU KOMPARATORÓW

Komparatorami w analizach oceny technologii medycznych powinny być przede wszystkim interwencje, które w praktyce klinicznej mogą zostać zastąpione przez denosumab. W populacji ocenianej, czyli kobiet i mężczyzn w wieku ponad 55 lat, z pierwotną osteoporozą, niepowodzeniem terapii doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do ich stosowania, zgodnie z zaleceniem wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniana interwencja powinna zostać porównana z interwencją (lub interwencjami) spełniającą następujące cechy:

- najczęściej stosowana,
- najtańsza,
- najskuteczniejsza,
- zgodna ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego. [161]

Ponadto wytyczne AOTMiT wskazują, że komparatory powinny odpowiadać warunkom polskim. [161]

Wszystkie wytyczne wskazują na konieczność zapewnienia prawidłowego poziomu wapnia i witaminy D w organizmie zarówno w prewencji jak i podczas terapii osteoporozy. W przypadku niewystarczającej zawartości wapnia i witaminy D w codziennej diecie, zaleca się dodatkową (niezależnie od stosowanych innych leków przeciwosteoporotycznych) suplementację tych substancji. Właściwy poziom wapnia i witaminy D we krwi jest konieczny do uzyskania optymalnych efektów leczenia osteoporozy. [4, 23, 36, 47, 48, 52, 53]

W leczeniu farmakologicznym osteoporozy wytyczne rekomendują doustne stosowanie bisfosfonianów, a także wykorzystanie innych dostępnych na rynku technologii: denosumabu, a także **raloksyfenu, teryparatydu, ranelinianu strontu, kalcytoniny lub bisfosfonianów stosowanych dożylnie – kwasu ibandronowego lub kwasu zoledronowego**. Wykazano, że wszystkie te interwencje są skuteczne w terapii osteoporozy, jeśli są stosowane łącznie z suplementacją wapnia i witaminy D. Leki te, stosowane wraz z suplementacją wapnia i witaminy D, zakwalifikowano jako potencjalne komparatory dla denosumabu stosowanego wraz z preparatami wapnia i witaminy D. Na etapie analizy zaleceń przedstawionych w polskich i zagranicznych wytycznych, z dalszej analizy w ramach APD wykluczono HTZ, niezalecaną w Polsce ze względu na ryzyko powikłań nowotworowych i sercowo-naczyniowych.

Wszystkie potencjalne komparatory dla denosumabu są dopuszczone do obrotu na terenie Polski. W populacji kobiet zarejestrowane do stosowania w terapii osteoporozy pomenopauzalnej są: kwas ibandronowy, kwas zoledronowy, raloksyfen, teryparatyd, ranelinian strontu, kalcytonina. Natomiast w populacji mężczyzn zarejestrowane do stosowania w terapii osteoporozy są: kwas zoledronowy, teryparatyd i ranelinian strontu. Spośród wspomnianych powyżej potencjalnych komparatorów refundacją objęta jest tylko kalcytonina w populacji kobiet z osteoporozą. Pozostałe preparaty albo w



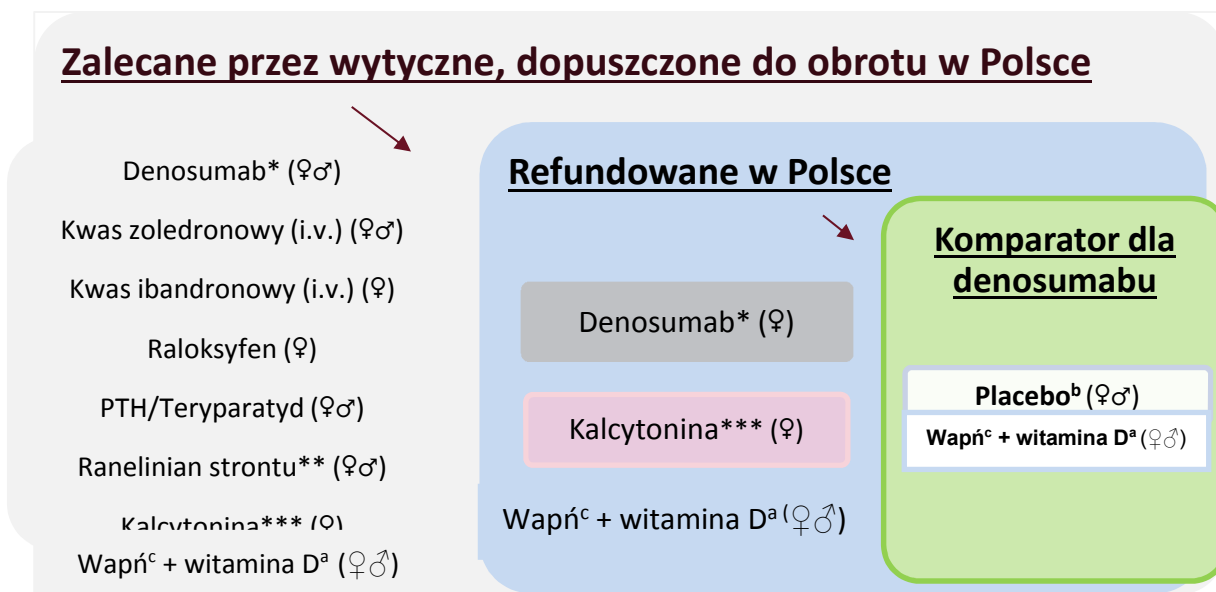
ogóle nie znajdują się na wykazie leków refundowanych lub finansowane są w innych wskazaniach (np. kwas zoledronowy refundowany w terapii powikłań kostnych u pacjentów z zaawansowanym hormonoopornym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami do kości).

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT komparatory dla ocenianej interwencji powinny odpowiadać warunkom polskim. Tymczasem, ze względu na brak refundacji w Polsce większości ocenianych substancji, jedynym potencjalnym komparatorem dla denosumabu dodanego do suplementacji witaminy D i wapnia w populacji docelowej wydaje się być kalcytonina dodana do suplementacji witaminy D i wapnia, a także sama suplementacja preparatami witaminy D oraz wapnia (Rysunek 5). W 2013 roku EMA wydała komunikat, w którym zaprezentowano wyniki ponownej oceny korzyści i ryzyka stosowania leków zawierających kalcytoninę, stwierdzając, że istnieją dane potwierdzające niewielkie podwyższenie ryzyka wystąpienia raka w przypadku długotrwałego stosowania tych leków. Zalecono zatwierdzenie tych leków wyłącznie do krótkotrwałego stosowania w leczeniu choroby Pageta, ostrej utraty masy kostnej spowodowanej unieruchomieniem oraz hiperkalcemii wywołanej przez raka. Uznano, że korzyści ze stosowania leków zawierających kalcytoninę nie przewyższają ryzyka w leczeniu osteoporozy, zatem leki te nie powinny być dłużej stosowane w leczeniu tego schorzenia. [127] Wobec powyższego kalcytonina nie może być stosowana w długotrwałej terapii osteoporozy, a zatem nie stanowi komparatora dla denosumabu. Pozostałe preparaty ze względu na wysokie koszty oraz brak refundacji są stosowane niezwykle rzadko u pacjentów z osteoporozą, a więc nie odpowiadają warunkom polskim.

Podsumowując, w warunkach polskich jednym komparatorem dla denosumabu dodanego do suplementacji witaminy D i wapnia, stosowanego w populacji pacjentów z pierwotną osteoporozą, z przeciwwskazaniami, nietolerancją lub po niepowodzeniu terapii doustnymi bisfosfonianami jest placebo wraz z suplementacją witaminy D oraz wapnia (terapia standardowa, Rysunek 5).

**Rysunek 5.**

**Podsumowanie wyboru komparatora dla denosumabu we wskazaniu osteoporoza po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami**



♀ – zarejestrowane do stosowania w populacji kobiet; ♂ – zarejestrowane do stosowania w populacji mężczyzn

a) Wytyczne zalecają stosowanie suplementacji witaminy D oraz wapnia w celu zapewnienia odpowiedniego poziomu tych substancji w organizmie.

b) Placebo stosowane wraz z suplementacją wapnia i witaminy D.

c) Refundacją objęta jest wit. D, wapń jest traktowany jako suplement diety, nie jest ujmowany na liście leków refundowanych.

i.v. – podanie dożylnie

\* oceniana interwencja.

\*\* istnieją znaczne ograniczenia w stosowaniu.

\*\*\* w lutym 2013 roku EMA zaleciła, by nie stosować kalcytoniny w terapii osteoporozy ze względu na zwiększanie ryzyka występowania nowotworów; w Polsce lek w postaci donosowej jest wycofany

## 9. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO

### 9.1. Populacja docelowa

Proponowane wskazanie refundacyjne obejmuje osteoporozę po 55 roku życia u mężczyzn oraz kobiet po menopauzie:

- po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
- z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.

Biorąc jednak pod uwagę, że aktualnie denosumab jest refundowany w węższej populacji, częściowo pokrywającej się z wyżej wymienioną<sup>4</sup> (Rozdz. 4.1), należy stwierdzić, że populację docelową analiz HTA stanowią:

- Kobiety w wieku od 55 do 60 roku życia z osteoporozą pomenopauzalną:
  - po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
  - z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
  - z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.
- Kobiety w wieku po 60 roku życia z osteoporozą pomenopauzalną, u których
  - nie stwierdzono złamań osteoporotycznych, ale stwierdzono niepowodzenie leczenia doustnymi bisfosfonianami,
  - z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
  - z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.
- Mężczyźni po 55 roku życia z osteoporozą:
  - po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
  - z nietolerancją leczenia doustnymi bisfosfonianami lub
  - z przeciwwskazaniami do doustnych bisfosfonianów.

<sup>4</sup> : „Osteoporoza pomenopauzalna (Tscore mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, ze złamaniem osteoporotycznym, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.”

**Tabela 19.**  
**Populacja refundowana, wnioskowana o objęcie refundacją denosumabu w terapii osteoporozy oraz populacja będąca przedmiotem analiz HTA**

Kryterium	Populacja obecnie objęta refundacją	Populacja wnioskowana o objęcie refundacją		Populacja będąca przedmiotem analiz HTA		
		Kobiety	Mężczyźni	Mężczyźni	Kobiety	Kobiety
<b>Płeć</b>	Kobiety	Kobiety	Mężczyźni	Mężczyźni		Kobiety
<b>Osteoporoza</b>	Osteoporoza pomenopauzalna (Tscore mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA), ze złamaniem osteoporotycznym	Osteoporoza po menopauzie	Osteoporoza	Osteoporoza	Osteoporoza po menopauzie	Osteoporoza po menopauzie, bez złamań osteoporotycznych
<b>Wiek</b>	Powyżej 60 roku życia	Powyżej 55 roku życia		Powyżej 55 roku życia	Od 55 lat do 60 lat	Powyżej 60 roku życia
<b>Niepowodzenie leczenia doustnymi bisfosfonianami</b>	TAK <sup>a</sup>			TAK		TAK <sup>b</sup>
<b><u>LUB</u></b>						
<b>Nietolerancja leczenia doustnymi bisfosfonianami</b>	TAK <sup>a</sup>		TAK	TAK	TAK	TAK
<b><u>LUB</u></b>						
<b>Przeciwwskazania do doustnych bisfosfonianów</b>	TAK <sup>a</sup>		TAK	TAK	TAK	TAK

a) Zgodnie z komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 26 marca 2015 roku, niepowodzenie terapii bisfosfonianami w postaci doustnej (alendronianem lub ryzedronianem, lub ibandronianem) należy interpretować jako wystąpienie w okresie leczenia terapeutycznymi dawkami bisfosfonianów, trwającym dłużej niż 12 miesięcy, nowego złamaniaiskoenergetycznego lub obniżenia wartości BMD w badaniu kontrolnym po 12 miesiącach terapii, w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany (4,5% – w przypadku kości udowej lub 3,4% w przypadku kręgow lędźwiowych), mierzonej w tym samym miejscu i tą samą techniką DXA. Z kolei, przeciwwskazania do leczenia bisfosfonianami doustnymi należy interpretować jako występowanie czynnej choroby wrzodowej żołądka, zaburzenia połykania, czynnej choroby refluksowej, resekcji żołądka, niezdolności do utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez co najmniej 60 minut, uczulenia na lek lub innego stanu pacjenta, uniemożliwiającego regularne przyjmowanie doustnych bisfosfonianów oraz inne przeciwwskazania wymienione w ChPL. Natomiast, nietolerancję leczenia bisfosfonianami należy interpretować jako występowanie zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, wystarczająco poważnych, by podjąć decyzję o przerwaniu leczenia. [112]

b) Niepowodzenie terapii bisfosfonianami bez wystąpienia złamaniaiskoenergetycznego – obecnie wystąpienie złamania umożliwia kwalifikację do refundacji DENO.

## 9.2. Interwencja

- Denosumab w dawce zgodnej ze wskazaniem rejestracyjnym (60 mg w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy).

## 9.3. Komparator/y

- Placebo.

## 9.4. Punkty końcowe

- Zgony,
- złamania kości ogółem oraz z uwzględnieniem rodzaju złamania,
- działania niepożądane ogółem,
- ciężkie działania niepożądane,
- działania niepożądane będące przyczyną utraty z badania,
- gęstość mineralna kości (BMD).

## 10. ZAKRES ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 10.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL), strony internetowe towarzystw naukowych oraz inne źródła wymienione w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. [161]

Celem analizy klinicznej będzie ocena skuteczności i bezpieczeństwa denosumabu w populacji docelowej (Rozdz. 9.1).

Wstępna analiza kliniczna wykazała, że możliwe będzie bezpośrednie porównanie denosumabu z placebo w populacji kobiet z osteoporozą pomenopauzalną – odnaleziono 6 badań randomizowanych umożliwiających dokonanie takiego porównania. Możliwe będzie także bezpośrednie porównanie denosumabu z placebo w populacji mężczyzn – odnaleziono jedno takie badanie randomizowane.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa zostanie przeprowadzona w oparciu o wyniki badań z randomizacją spełniające kryteria włączenia do analizy, a także będzie dodatkowo uzupełniona o przedłużenia włączonych badań randomizowanych. Analiza bezpieczeństwa zostanie poszerzona o alerty i komunikaty ze stron EMA, FDA, MHR oraz URPL.

### 10.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest porównanie kosztów i efektów zdrowotnych (QALY) denosumabu w porównaniu z wybranymi opcjami terapeutycznymi w prewencji złamań osteoporotycznych u pacjentów z osteoporozą – kobiet w wieku pomenopauzalnym oraz mężczyzn. W ramach analizy ekonomicznej powinny być uwzględnione te same opcje terapeutyczne, które będą oceniane w ramach analizy klinicznej.

Analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy płatnika (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjenta). Dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zostaną określone na podstawie dostępnej literatury. Dane kosztowe były zidentyfikowane na podstawie badania ankietowego wśród specjalistów stosujących terapię osteoporozy (opinia ekspertów), a także na podstawie danych z katalogu NFZ, listy leków refundowanych oraz innych źródeł. Wynikiem analizy będzie wyznaczenie kosztu uzyskania jednej dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego (QALY) oraz prawdopodobieństwo opłacalności terapii denosumabem w zależności od przyjętego progu

opłacalności. Koszty i korzyści zdrowotne będą poddane dyskontowaniu zgodnie z wytycznymi AOTMiT.

### **10.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o poszerzeniu wskazań refundacyjnych denosumabu w prewencji wtórnej złamań osteoporotycznych u pacjentek po menopauzie z osteoporozą oraz u mężczyzn z osteoporozą.

Analiza powinna być przeprowadzona z perspektywy płatnika (NFZ) oraz z poszerzonej perspektywy płatnika (NFZ + pacjent) w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Analiza wpływu na budżet płatnika zostanie przeprowadzona metodą populacyjną. Przy szacowaniu liczebności populacji docelowej uwzględnione zostaną dane epidemiologiczne oraz dane o zużyciu bisfosfonianów w Polsce świadczące o liczbie leczonych pacjentów z osteoporozą.

W ramach analizy przedstawione zostaną wydatki ponoszone aktualnie na wszystkie metody leczenia osteoporozy u pacjentów w populacji docelowej (scenariusz istniejący) oraz prognozowane wydatki po podjęciu decyzji o finansowaniu denosumabu w szerszej populacji (scenariusz nowy).

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. WHO | 5. Population nutrient intake goals for preventing diet-related chronic diseases. Dostęp: [http://www.who.int/nutrition/topics/5\\_population\\_nutrient/en/print.html](http://www.who.int/nutrition/topics/5_population_nutrient/en/print.html) (3.10.2013).
2. International Osteoporosis Foundation (IOF). Facts and Statistics. Dostęp: <http://www.iofbonehealth.org/facts-statistics>.
3. (2014) International Osteoporosis Foundation (IOF). Osteoporosis in men - why change needs to happen. Dostęp: <http://share.iofbonehealth.org/WOD/2014/thematic-report/WOD14-Report.pdf> (29.10.2015).
4. Lorenc R, Głuszko P, Karczmarewicz E, Misiowski W, Księżopolska-Orłowska K. (2013) Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie. Aktualizacja 2013. *Reumatologia (Medycyna Praktyczna), Wydział specjalne* (1):1–44.
5. Kanis JA. (2006) An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* Dostęp: <http://www.cof.org.cn/pdf/2007/1/An%20estimate%20of%20the%20worldwide.pdf>.
6. Anna Sobczuk. (2000) Osteoporoza pomenopauzalna. *Sluzba Zdrowia* nr 18-19. 2000. Dostęp: [http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artukul.php?numer\\_wydania=2911&art=5](http://www.sluzbazdrowia.com.pl/artukul.php?numer_wydania=2911&art=5).
7. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, McCloskey EV, Jönsson B, Kanis JA. (2013) Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos* 8(1-2):
8. Czerwiński E, Kanis JA, Trybulec B, Johansson H, Borowy P, Osieleniec J. (2009) The incidence and risk of hip fracture in Poland. *Osteoporos Int* 20(8):1363–1367.
9. Czerwiński E, Boczoń K, Kumorek A. (2012) Epidemiologia złamań osteoporotycznych. *Postępy Nauk Medycznych* 3:206–212.
10. Czerwiński E, Amarowicz J, Badurski J., Berwecka M. *Osteoporoza. Problem interdyscyplinarny*. Warszawa 2015.
11. Kazmirowicz M. Budowa i funkcje tkanki kostnej. Dostęp: [http://www.zdrowie.med.pl/osteoporoza/osteoporoza\\_3.html](http://www.zdrowie.med.pl/osteoporoza/osteoporoza_3.html).
12. Opracowania.pl: Ruch - Układ szkieletowy człowieka. Biologia. Opracowania.pl Dostęp: [http://biologia.opracowania.pl/ruch/uk%C5%82ad\\_szkieletowy\\_cz%C5%82owieka/](http://biologia.opracowania.pl/ruch/uk%C5%82ad_szkieletowy_cz%C5%82owieka/).
13. Opracowania.pl:Przekrój przez kość długą. Dostęp: [http://static.opracowania.pl/images/187031/przekr%C3%B3j\\_przez\\_ko%C5%9B%C4%87\\_d%C5%82ug%C4%85.jpg](http://static.opracowania.pl/images/187031/przekr%C3%B3j_przez_ko%C5%9B%C4%87_d%C5%82ug%C4%85.jpg).
14. Stetkiewicz T. (2004) Osteoporoza – diagnostyka i terapia. Dostęp: <http://www.termedia.pl/Osteoporoza-8211-diagnostyka-i-terapia,4,2170,1,0.html>.
15. Szczeklik A, Gajewski P. *Interna Szczeklika-Podręcznik chorób wewnętrznych 2015. VII I Osteoporoza s. 2014*. 2015.
16. Szczeklik A. (2011) Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011. VII H. Osteoporoza s.1828. *Medycyna Praktyczna*.
17. *Medycyna Praktyczna. Podręcznik Interna. Osteoporoza*. Dostęp: <http://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.16.17>. (29.10.2015).
18. Czerwiński E. (2012) Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. *Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja* 1(6):95–101.
19. Buczkowski K, Chlabicz S, Horst-Sikorska W, Jaroszyński A, Siebert J, Tałałaj M, Ignaszak-Szczepaniak M, Kardas P. (2012) Wytyczne Polskiej Grupy Roboczej. Osteoporoza. Postępowanie profilaktyczne, diagnostyczne i lecznicze. Wytyczne dla lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. *Forum Medycyny Rodzinnej* 6(4):153–160.
20. Marcinkowska-Suchowierska E, Głuszko P, Badurski J, Czerwiński E, Księżopolska-Orłowska K, Lorenc R, Marczyński W, Bolanowski M, Jabłoński M. (2015) Leczenie farmakologiczne osteoporozy w Polsce - dostępność, przyczyny braku jego wdrażania. *Postępy Nauk Medycznych* XXVIII(12):
21. Siris ES, Adler R, Bilezikian J, Bolognese M, Dawson-Hughes B, Favus MJ, Harris ST, Jan de Beur SM, Khosla S, Lane NE, Lindsay R, Nana AD, Orwoll ES, Saag K, Silverman S, i in. (2014) The clinical diagnosis of osteoporosis: a position statement from the National Bone Health Alliance Working Group. *Osteoporos Int* 25(5):1439–1443.
22. Lewandowski B, Kita K, Kita J, Jafiszow U, Klimiuk PA, Sierakowski S, Zarzycki W, Domysławska I. Osteoporosis – part 3. Usefulness of biochemical markers of bone remodeling and the perspectives in diagnosis of the osteoporosis. *Nowa Medycyna*.
23. (2012) Wytyczne Krajowego Konsultanta W Dziedzinie Ortopedii i Traumatologii Narządu Ruchu i Prezesa Polskiego Towarzystwa Ortopedycznego. Dostęp: [http://www.osteoporoza.pl/attachments/1665\\_Zasady\\_OTR\\_1\\_2012.pdf](http://www.osteoporoza.pl/attachments/1665_Zasady_OTR_1_2012.pdf).



24. Bogna Drozdowska. (2009) Złamania osteoporotyczne. *Endokrynologia Polska* 60(6.):
25. Jarosz M. Osteoporoza. Objawy kliniczne i rozpoznanie. Wydawnictwo Lekarskie PZWL Dostęp: <http://www.wydawnictwopzwl.pl/download/226360100.pdf>.
26. Guła Z, Korkosz M. Medycyna Praktyczna: Lekarze pacjentom. Osteoporoza - Choroby reumatyczne. Dostęp: <http://reumatologia.mp.pl/choroby/64948,osteoporoza> (29.10.2015).
27. Lips P, van Schoor NM. (2005) Quality of life in patients with osteoporosis. *Osteoporos Int* 16(5):447–455.
28. Madureira M, Ciconelli RM, Pereira RM. (2012) Quality of life measurements in patients with osteoporosis and fractures. 2012. *Clinics* 67(11):1315–1320.
29. Austin M, Yang Y-C, Vittinghoff E, Adami S, Boonen S, Bauer DC, Bianchi G, Bolognese MA, Christiansen C, Eastell R, Grauer A, Hawkins F, Kendler DL, Oliveri B, McClung MR, i in. (2012) Relationship between bone mineral density changes with denosumab treatment and risk reduction for vertebral and nonvertebral fractures. *J. Bone Miner. Res.* 27(3):687–693.
30. Przedklacki J. (2012) Współczesne zasady postępowania w osteoporozie. *Nefrologia i Dializoterapia Polska* Dostęp: [http://www.wple.net/nefrologia/nef\\_numery-2012/a-nefro-4-2012/187-189.pdf](http://www.wple.net/nefrologia/nef_numery-2012/a-nefro-4-2012/187-189.pdf).
31. Marciniowska-Suchowierska E. (2009) Leczenie farmakologiczne osteoporozy. *Postępy Nauk Medycznych* Dostęp: <http://www.pnmedycznych.pl/spnm.php?ktory=460>.
32. ChPL Ostolek (alendronian). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/OSTOLEK\\_70.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/OSTOLEK_70.pdf).
33. (2012) Komunikat dot. występowania nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem kalcytoniny - 14.08.2012 Komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący występowania nowotworów złośliwych w związku ze stosowaniem kalcytoniny - nowe ograniczenia dotyczące stosowania oraz informacje nt. wycofania aerozolu donosowego z obrotu. Dostęp: <http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/14/kalcytonina.pdf>.
34. ChPL Miacalcic 100 (kalcytonina łososiowa). Dostęp: [http://novartis.pl/products/Miacalcic/2015\\_01\\_Miacalcic\\_100amp\\_ChPL.pdf](http://novartis.pl/products/Miacalcic/2015_01_Miacalcic_100amp_ChPL.pdf).
35. ChPL Evista (raloksyfen). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000184/WC500031011.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000184/WC500031011.pdf).
36. (2014) Wytyczne NOGG (Executive Summary). Osteoporosis - clinical guideline for prevention and treatment. Dostęp: [http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG\\_Executive\\_Summary.pdf](http://www.shef.ac.uk/NOGG/NOGG_Executive_Summary.pdf).
37. ChPL Preatact (parathormon). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000659/WC500041343.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000659/WC500041343.pdf).
38. EMA. Public statement on Preatact (PTH). Withdrawal of the marketing authorization in the European Union. 2014. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Public\\_statement/2014/07/WC500169775.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2014/07/WC500169775.pdf) (3.11.2015).
39. ChPL Protelos (ranelinian strontu). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000560/WC500045525.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000560/WC500045525.pdf).
40. Vieira HP, Leite IA, Sampaio TMA, Paula J dos A de, Andrade A do N, Abreu LC de, Valenti VE, Goulart FC, Adami F. (2013) Bisphosphonates adherence for treatment of osteoporosis. *International Archives of Medicine* 6(1):24.
41. Kothawala P, Badamgarav E, Ryu S, Miller RM, Halbert RJ. (2007) Systematic Review and Meta-analysis of Real-World Adherence to Drug Therapy for Osteoporosis. *Mayo Clinic Proceedings* 82(12):1493–1501.
42. Hadji P, Claus V, Ziller V, Intorcchia M, Kostev K, Steinle T. (2012) GRAND: the German retrospective cohort analysis on compliance and persistence and the associated risk of fractures in osteoporotic women treated with oral bisphosphonates. *Osteoporos Int* 23(1):223–231.
43. Freemantle N, Satram-Hoang S, Tang E-T, Kaur P, Macarios D, Siddhanti S, Borenstein J, Kendler DL, DAPS Investigators. (2012) Final results of the DAPS (Denosumab Adherence Preference Satisfaction) study: a 24-month, randomized, crossover comparison with alendronate in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 23(1):317–326.
44. Bryl N, Horst-Sikorska W, Ignaszak-Szczepaniak M, Marcinkowska M, Michalak M, Sewerynek E. (2012) Influence of social competence of physicians on patient compliance with osteoporosis medications--a study on Polish postmenopausal women. *Ginekol. Pol.* 83(7):511–516.
45. Mikyas Y, Agodoa I, Yurgin N. (2014) A systematic review of osteoporosis medication adherence and osteoporosis-related fracture costs in men. *Appl Health Econ Health Policy* 12(3):267–277.
46. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL. (2010) Wytyczne AACE. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Practice* 16(Suppl 3):1–37.
47. (2011) Wytyczne NICE. Osteoporosis - alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (TA160). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta160/resources/alendronate-etidronate-risedronate-raloxifene-and->

- strontium-ranelate-for-the-primary-prevention-of-osteoporotic-fragility-fractures-in-postmenopausal-women-amended-82598368491205.
48. (2011) Wytyczne NICE. Osteoporosis - alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene, strontium ranelate and teriparatide for the secondary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women (TA161). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta161/resources/alendronate-etidronate-risedronate-raloxifene-strontium-ranelate-and-teriparatide-for-the-secondary-prevention-of-osteoporotic-fragility-fractures-in-postmenopausal-women-amended-82598370170821>.
  49. (2010) Wytyczne NICE. Osteoporosis - Denosumab for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women (TA204). Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/ta204/resources/denosumab-for-the-prevention-of-osteoporotic-fractures-in-postmenopausal-women-82600189194949>.
  50. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster J-Y, Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). (2013) Wytyczne ESCEO. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 24(1):23–57.
  51. Watts NB, Adler RA, Bilezikian JP, Drake MT, Eastell R, Orwoll ES, Finkelstein JS, Endocrine Society. (2012) Wytyczne ES. Osteoporosis in men: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97(6):1802–1822.
  52. Cosman F, de Beur J, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. (2013) Wytyczne NOF. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporosis International* 25(10):2359–2381.
  53. (2013) Wytyczne ICSI (Edycja 8). Health Care Guideline - Diagnosis and treatment of osteoporosis. Dostęp: [https://www.icsi.org/\\_asset/vnw0c3/Osteo-Interactive0711.pdf](https://www.icsi.org/_asset/vnw0c3/Osteo-Interactive0711.pdf).
  54. Wytyczne SOGC. Osteoporosis in Menopause. 2014. Dostęp: [http://sogc.org/wp-content/uploads/2014/09/JOGC-Sept2014-CPG-312\\_Eng\\_Online-Complete.pdf](http://sogc.org/wp-content/uploads/2014/09/JOGC-Sept2014-CPG-312_Eng_Online-Complete.pdf) (23.10.2015).
  55. (2014) Wytyczne DVO. Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr (Kitteltaschenversion). Dostęp: <http://www.dv-osteologie.org/uploads/Leitlinie%202014/DVO-Leitlinie%20Osteoporose%202014%20Kitteltaschenversion%2015.12.2014.pdf> (23.10.2015).
  56. Jeremiah M, Unwin B, Greenawald M, Casiano V. (2015) Wytyczne AFP. Diagnosis and Management of Osteoporosis. *American Family Physician* 92(4):261–268.
  57. Wytyczne NHS. Hertfordshire Guidelines on Management of Osteoporosis. 2015. Dostęp: [http://hertsvalleysccg.nhs.uk/uploads/file/Pharmacy/Local%20Decisions/Osteoporosis%20guidelines\\_\(Herts\)\\_201502\\_Long.pdf](http://hertsvalleysccg.nhs.uk/uploads/file/Pharmacy/Local%20Decisions/Osteoporosis%20guidelines_(Herts)_201502_Long.pdf) (23.10.2015).
  58. Wytyczne SIGN. Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures. March 2015. Dostęp: <http://sign.ac.uk/pdf/SIGN142.pdf> (23.10.2015).
  59. Wytyczne NOGG (handbook). Guideline for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and men from the age of 50 years in the UK.
  60. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 października 2015 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2015 r. (Załącznik do obwieszczenia). Dostęp: [http://www.bip.mz.gov.pl/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/36366/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf](http://www.bip.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0006/36366/Zalacznik-do-obwieszczenia.pdf).
  61. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 13 marca 2015 r w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2015/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2015/15/akt.pdf).
  62. ChPL Calcitonin 100 Jelfa (kalcytonina łososiowa). Dostęp: [http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/calcitonin100Jelfa\\_spc.pdf](http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/calcitonin100Jelfa_spc.pdf).
  63. (2011) Rekomendacja AOTM w sprawie objęcia finansowania preparatu Prolia (denosumab). 2014. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2014/044/REK/RP\\_122\\_2014\\_Prolia.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2014/044/REK/RP_122_2014_Prolia.pdf).
  64. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Prolia (denosumab) w leczeniu osteoporozy u mężczyzn. 2014. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/denosumab\\_Prolia\\_Non\\_Sub\\_FINAL\\_Oct\\_2014\\_for\\_website\\_e.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/denosumab_Prolia_Non_Sub_FINAL_Oct_2014_for_website_e.pdf) (27.10.2015).
  65. (2010) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Prolia (denosumab). 2010. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/denosumab\\_Prolia\\_FINAL\\_November\\_2010\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/denosumab_Prolia_FINAL_November_2010_for_website.pdf) (7.10.2013).
  66. (2011) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Prolia (denosumab) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet. 2011. Dostęp: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Prolia\\_April-1-11.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Prolia_April-1-11.pdf) (7.10.2013).

67. (2010) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Prolia (denosumab) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej i osteoporozy u kobiet powyżej 70 r.ż. 2010. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2010-07/Denosumab.pdf> (7.10.2013).
68. (2012) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Prolia (denosumab) d w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet powyżej 70 r.ż. 2012. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-03/denosumab.pdf> (7.10.2013).
69. (2013) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowaniapreparatu Prolia (denosumab) w leczeniu osteoporozy u mężczyzn. 2013. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/denosumab-psd-07-2013.pdf> (27.10.2015).
70. (2015) Rekomendacja dotycząca CADTH w sprawie finansowania preparatu Prolia (denosumab) w leczeniu osteoporozy u mezczyzn. Dostęp: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0414\\_cdr\\_complete\\_Prolia-Men\\_Sept-21-15-e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0414_cdr_complete_Prolia-Men_Sept-21-15-e.pdf) (27.10.2015).
71. (2008) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Aclasta (zoledronian). 2008. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/zoledronic\\_acid\\_5mg\\_solution\\_for\\_infusion\\_\\_Aclasta\\_\\_FINAL\\_Feb\\_2008.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/zoledronic_acid_5mg_solution_for_infusion__Aclasta__FINAL_Feb_2008.doc_for_website.pdf) (10.10.2013).
72. (2011) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania praeparatu Aclasta (zoledronian). 2011. Dostęp: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Aclasta-RFA\\_Nov-18-11\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Aclasta-RFA_Nov-18-11_e.pdf) (10.10.2013).
73. (2009) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Aclasta ( Zoledronian).2009. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/aclasta\\_ct\\_6147.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-11/aclasta_ct_6147.pdf) (10.10.2013).
74. (2008) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Aclasta (kwas zoledronowy) w populacji kobiet z wysokim ryzykiem złamania (pierwotna prewencja) oraz u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (wtórna prewencja). 2008. Dostęp: [http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-11/pbac-psd-zoledronic\\_acid-nov08.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-11/pbac-psd-zoledronic_acid-nov08.pdf) (27.10.2015).
75. (2008) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Aclasta (kwas zoledronowy) w leczeniu osteoporozy u osób ze złamaniem w biodrze oraz u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną (wtórna prewencja). 2008. Dostęp: [http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/Zoledronic\\_acid\\_Final\\_PSD\\_Novartis.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/Zoledronic_acid_Final_PSD_Novartis.pdf) (27.10.2015).
76. (2012) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Aclasta (kwas zoledronowy) w leczeniu osteoporozy u osób od 70 r.ż. 2012. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-11/zoledronic-acid.pdf> (27.10.2015).
77. (2009) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Aclasta (kwas zoledronowy) w leczeniu osteoporozy u mężczyzn. 2009. Dostęp: [http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Zoledronic\\_acid\\_112009.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-11/Zoledronic_acid_112009.pdf) (27.10.2015).
78. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania Zoledronic acid for the treatment of osteoporosis in men at increased risk of fracture. Rekomendacja nr 535/08. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/zoledronic\\_acid\\_\\_Aclasta\\_\\_Non\\_Submission\\_FINAL\\_DEC\\_08\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/zoledronic_acid__Aclasta__Non_Submission_FINAL_DEC_08_for_website.pdf) (27.10.2015).
79. (2006) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Bonviva (Ibandronian).2006. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ibandronic\\_acid\\_\\_Bonviva\\_\\_228-05\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/ibandronic_acid__Bonviva__228-05_.pdf) (10.10.2013).
80. (2007) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preaparatu Bonviva (ibandronian) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet ze złamaniami na skutek małego urazu. 2007. Dostęp: [http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/ibandronic\\_acid.pdf](http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2007-03/ibandronic_acid.pdf) (27.10.2015).
81. (2010) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Bonviva (ibandronian). 2010. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/bonviva\\_ct\\_8848.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/bonviva_ct_8848.pdf) (10.10.2013).
82. (2013) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Protelos (Ranelinian strontu). 2013. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/016/SRP/U\\_9\\_151\\_130408\\_stanowisko\\_60\\_Protelos.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/016/SRP/U_9_151_130408_stanowisko_60_Protelos.pdf) (10.10.2013).
83. Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Protelos (ranelinian strontu) w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet. 2014. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/protelos\\_en\\_ct12966.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/protelos_en_ct12966.pdf) (27.10.2015).
84. (2005) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Protelos (ranelinian strontu). 2005. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/strontium\\_ranelate\\_\\_Protelos\\_\\_178-05\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/strontium_ranelate__Protelos__178-05_.pdf) (10.10.2013).
85. (2014) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Protos (ranelinian strontu) w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet (osteoporoza pomenopauzalna) i u mężczyzn z zwiększonym ryzykiem złamań. 2014. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/strontium-ranelate-psd-07-2014.pdf> (27.10.2015).
86. Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparau Protos (ranelinian strontu) w terapii anty-resorpcyjnej u kobiet od 70 r.ż. 2007. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac->

- meetings/psd/2007-07/Strontium%20Protos%20PSD%204.1%20Servier%20Aug%202007%20final.pdf (27.10.2015).
87. (2005) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Protos (ranelinian strontu) w leczeniu kobiet z osteoporozą pomenopauzalną. 2005. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2005-07/strontium> (27.10.2015).
  88. (2012) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Protos (ranelinian strontu) w leczeniu pierwotnej i wtórnej osteoporozy u mężczyzn. 2012. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2012-07/strontium.pdf> (27.10.2015).
  89. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Protelos (ranelinian strontu) w leczeniu osteoporozy u mężczyzn z dużym ryzykiem złamań. Rekomendacja nr 816/12. 2012. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/strontium\\_ranelate\\_Protelos.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/strontium_ranelate_Protelos.pdf) (27.10.2015).
  90. (2012) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Evista (Raloksyfen). 2012. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/evista\\_ct\\_9951.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/evista_ct_9951.pdf) (10.10.2013).
  91. (2005) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Evista (Raloksyfen). 2005. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/2005-03-pbac-outcomes-subsequent.pdf> (11.10.2013).
  92. Uchwała AOTM w sprawie finansowania Teryparatydu. Uchwała nr 24/07/2008 z dnia 30 maja 2008 r. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala\\_rk\\_aotm\\_24\\_07\\_2008\\_teryparatyd\\_Forsteo.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/uchwala_rk_aotm_24_07_2008_teryparatyd_Forsteo.pdf).
  93. (2008) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania Forsteo (teryparatyd) w leczeniu osteoporozy u mężczyzn z dużym ryzykiem złamania. Rekomendacja nr 490/08. 2008. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/teriparatide\\_\\_Forsteo\\_\\_FINAL\\_July\\_2008.doc\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/teriparatide__Forsteo__FINAL_July_2008.doc_for_website.pdf) (27.10.2015).
  94. (2003) Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Forsteo (teryparatyd). 2003. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Teriparatide\\_\\_Forsteo\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/Teriparatide__Forsteo_.pdf) (10.10.2013).
  95. (2008) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Forsteo (teryparatyd) w leczeniu osteoporozy u mężczyzn. 2008. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/forsteo\\_ct\\_5200.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/forsteo_ct_5200.pdf) (27.10.2015).
  96. (2009) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Forsteo (teryparatyd). 2009. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/forsteo\\_-\\_ct-\\_6739.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-10/forsteo_-_ct-_6739.pdf) (10.10.2013).
  97. (2010) Rekomendacja CADTH w sprawie finansowania preparatu Forteo (teryparatyd). 2010. Dostęp: [http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Forteo-ACP\\_March-17-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Forteo-ACP_March-17-2010.pdf) (10.10.2013).
  98. (2008) Rekomendacja PBAC w sprawie finansowania preparatu Forteo (teryparatyd). 2008. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-11/pbac-psd-teriparatide-nov08.pdf> (10.10.2013).
  99. (2010) Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Preotact (parathormon). 2010. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/Stanowisko\\_RK\\_AOTM\\_60\\_18\\_2010\\_parathormon\\_Preotact.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/assets/files/rada/Stanowisko_RK_AOTM_60_18_2010_parathormon_Preotact.pdf) (14.10.2013).
  100. Rekomendacja NHS Scotland w sprawie finansowania preparatu Preotact (parathormon) w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej. 2014. Dostęp: [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/parathyroid\\_hormone\\_powder\\_for\\_injection\\_\\_Preotact\\_\\_356-07\\_/parathyroid\\_hormone\\_\\_Preotact\\_\\_356-07\\_](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/parathyroid_hormone_powder_for_injection__Preotact__356-07_/parathyroid_hormone__Preotact__356-07_) (27.10.2015).
  101. (2006) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Preotact (Parathormon). 2006. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct\\_3683\\_preotact\\_ang.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3683_preotact_ang.pdf) (14.10.2013).
  102. (2011) Rekomendacja HAS w sprawie finansowania preparatu Prolia (Denosumab). 2011. Dostęp: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/prolia\\_ct\\_10890.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-11/prolia_ct_10890.pdf) (7.10.2013).
  103. ChPL Alfadiol (alfakalcydol). Dostęp: <http://www.gsk.com.pl/DownloadProductResource.aspx?ID=270>.
  104. ChPL Devikap (cholekalcyferol). Dostęp: <http://leki.urpl.gov.pl/files/Devikap.pdf>.
  105. ChPL Devisol-25 (kalcyfediol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/Devisol25\\_krople\\_150mcgml.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/Devisol25_krople_150mcgml.pdf).
  106. ChPL Juvit D3 (cholekalcyferol). Dostęp: [http://leki.urpl.gov.pl/files/JUVIT\\_D\\_3\\_20000.pdf](http://leki.urpl.gov.pl/files/JUVIT_D_3_20000.pdf) (2.11.2015).
  107. Medycyna praktyczna. Wapń (opis profesjonalny). Medycyna Praktyczna Dostęp: [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=3632](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=3632).
  108. ChPL Calcilac (węglan wapnia plus cholekalcyferol). Dostęp: [http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/Calcilac\\_chpl.pdf](http://leki-informacje.pl/jamnik/img/galeriaplikow/3/Calcilac_chpl.pdf).
  109. Ulotka leku. Calperos (Calcii carbonas) - zastosowanie i działanie lecznicze. Dostęp: <http://www.doz.pl/leki/p1822-Calperos>.
  110. ChPL Prolia (denosumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001120/WC500093526.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001120/WC500093526.pdf).
  111. ChPL Xgeva (denosumab). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002173/WC500110381.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002173/WC500110381.pdf) (2.11.2015).

112. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie refundacji denosumabu. 2015. Dostęp: [http://www.mz.gov.pl/\\_data/assets/pdf\\_file/0019/29314/Zaakceptowany-przez-Ministra-Zdrowia-Komunikat-w-sprawie-refundacji-denosumabu.-1.pdf](http://www.mz.gov.pl/_data/assets/pdf_file/0019/29314/Zaakceptowany-przez-Ministra-Zdrowia-Komunikat-w-sprawie-refundacji-denosumabu.-1.pdf) (17.11.2015).
113. ChPL Aclasta (kwas zoledronowy). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000595/WC500020940.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000595/WC500020940.pdf).
114. ChPL Zomikos (kwas zoledronowy). Dostęp: <http://www.vipharm.com.pl/new/web/uploads/assets/Charakterystyka%20Produktu%20Leczniczego%20Zomikos%281%29.pdf>.
115. ChPL Bonviva (kwas ibandronowy). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000501/WC500052652.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000501/WC500052652.pdf).
116. ChPL Bondronat (kwas ibandronowy). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000101/WC500053178.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000101/WC500053178.pdf) (3.11.2015).
117. ChPL Osseor (ranelinian strontu). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000561/WC500051121.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000561/WC500051121.pdf) (3.11.2015).
118. EMA. Recommendation to restrict the use of Protelos/Osseor (strontium ranelate). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2013/04/WC500142507.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/04/WC500142507.pdf).
119. EMA. Questions and answers on the review of Protelos and Osseor (strontium ranelate). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Medicine\\_QA/2012/03/WC500124208.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/03/WC500124208.pdf).
120. EMA (ranelinian strontu). European Medicines Agency recommends that Protelos/Osseor remain available but with further restrictions. 2014. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Press\\_release/2014/02/WC500161971.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/02/WC500161971.pdf) (3.11.2015).
121. Rekomendacja AOTM w sprawie finansowania preparatu Protelos (ranelinian strontu). Rekomendacja nr 41/2013). 2013. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia\\_mz/2013/016/REK/RP\\_41\\_2013\\_Protelos.pdf](http://www.aotm.gov.pl/bip/assets/files/zlecenia_mz/2013/016/REK/RP_41_2013_Protelos.pdf).
122. Teryparatyd (opis profesjonalny). Medycyna Praktyczna Dostęp: [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor\\_subst.html?id=4389](http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=4389).
123. ChPL Forsteo (teryparatyd). Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000425/WC500027994.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000425/WC500027994.pdf).
124. ChPL Miacalcic Nasal 200 (kalcytonina łososiowa). Dostęp: [http://novartis.pl/products/MiacalcicNasal200/2015\\_09\\_MiacalcicNasal200\\_ChPL.pdf](http://novartis.pl/products/MiacalcicNasal200/2015_09_MiacalcicNasal200_ChPL.pdf).
125. FDA Approved Drug Products. Miacalcin Nasal. Dostęp: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails> (8.10.2013).
126. ChPL Miacalcic 50 (kalcytonina łososiowa). Dostęp: [http://novartis.pl/products/Miacalcic/2015\\_01\\_Miacalcic\\_50amp\\_ChPL.pdf](http://novartis.pl/products/Miacalcic/2015_01_Miacalcic_50amp_ChPL.pdf).
127. (2013) EMA. Pytania i odpowiedzi dotyczące ponownej oceny leków zawierających kalcytoninę. Wynik procedury na mocy art. 31 dyrektywy 2001/83/WE. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/Referrals\\_document/Calcitonin\\_31/WC500146171.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Calcitonin_31/WC500146171.pdf).
128. Freemantle N, Cooper C, Diez-Perez A, Gitlin M M, Radcliffe H, Shepherd S, Roux C. (2013) Results of Indirect and Mixed Treatment Comparison of Fracture Efficacy for Osteoporosis Treatments: a Meta-Analysis. *Osteoporos Int* 24(1):209–217.
129. Zhou Z, Chen C, Zhang J, Ji X, Liu L, Zhang G, Cao X, Wang P. (2014) Safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis or low bone mineral density: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Pathol* 7(5):2113–2122.
130. Migliore A. Ranking antireabsorptive agents to prevent vertebral fractures in postmenopausal osteoporosis by mixed treatment comparison meta-analysis. Dostęp: <http://www.europeanreview.org/article/3443> (15.10.2013).
131. Sutton EE, Riche DM. (2012) Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for postmenopausal women with osteoporosis. *Ann Pharmacother* 46(7-8):1000–1009.
132. Hopkins RB, Goeree R, Pullenayegum E, Adachi JD, Papaioannou A, Xie F, Thabane L. (2011) The relative efficacy of nine osteoporosis medications for reducing the rate of fractures in post-menopausal women. *BMC Musculoskeletal Disorders* 12(1):209.
133. Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. (2010) Effect of Osteoporosis Treatment on Mortality: A Meta-Analysis. *JCEM* 95(3):1174–1181.

134. Gallacher SJ, Dixon T. (2010) Impact of treatments for postmenopausal osteoporosis (bisphosphonates, parathyroid hormone, strontium ranelate, and denosumab) on bone quality: a systematic review. *Calcif. Tissue Int.* 87(6):469–484.
135. Crandall CJ, Newberry SJ, Diamant A, Lim Y-W, Gellad WF, Booth MJ, Motala A, Shekelle PG. (2014) Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. *Ann. Intern. Med.* 161(10):711–723.
136. Josse R, Khan A, Ngui D, Shapiro M. (2013) Denosumab, a new pharmacotherapy option for postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 29(3):205–216.
137. Silva-Fernández L, Rosario MP, Martínez-López JA, Carmona L, Loza E. (2013) Denosumab for the treatment of osteoporosis: a systematic literature review. *Reumatol Clin* 9(1):42–52.
138. Lin T, Wang C, Cai X-Z, Zhao X, Shi M-M, Ying Z-M, Yuan F-Z, Guo C, Yan S-G. (2012) Comparison of clinical efficacy and safety between denosumab and alendronate in postmenopausal women with osteoporosis: a meta-analysis. *Int. J. Clin. Pract.* 66(4):399–408.
139. Bridgeman MB, Pathak R. (2011) Denosumab for the reduction of bone loss in postmenopausal osteoporosis: a review. *Clin Ther* 33(11):1547–1559.
140. von Keyserlingk C, Hopkins R, Anastasilakis A, Toulis K, Goeree R, Tarride J-E, Xie F. (2011) Clinical Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density and Osteoporosis: A Meta-Analysis. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 41(2):178–186.
141. Anastasilakis AD, Toulis KA, Goulis DG, Polyzos SA, Delaroudis S, Giomisi A, Terpos E. (2009) Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Osteopenia or Osteoporosis: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Hormone and Metabolic Research* 41(10):721–729.
142. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J. (2008) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 93(6):2149–2157.
143. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, de Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, Austin M, Wagman RB, Newmark R, Libanati C, San Martin J, i in. (2009) Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *J. Bone Miner. Res.* 24(1):153–161.
144. Cummings SR, San Martin J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, Delmas P, Zoog HB, Austin M, Wang A, Kutilek S, Adami S, Zanchetta J, Libanati C, Siddhanti S, i in. (2009) Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N. Engl. J. Med.* 361(8):756–765.
145. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, Man H-S, San Martin J, Bone HG. (2010) Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *J. Bone Miner. Res.* 25(1):72–81.
146. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Peterson MC, i in. (2006) Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N. Engl. J. Med.* 354(8):821–831.
147. Recknor C, Czerwinski E, Bone HG, Bonnick SL, Binkley N, Palacios S, Moffett A, Siddhanti S, Ferreira I, Ghelani P, Wagman RB, Hall JW, Bolognese MA, Benhamou C-L. (2013) Denosumab compared with ibandronate in postmenopausal women previously treated with bisphosphonate therapy: a randomized open-label trial. *Obstet Gynecol* 121(6):1291–1299.
148. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, Kearns A, Thomas T, Boyd SK, Boutroy S, Bogado C, Majumdar S, Fan M, Libanati C, Zanchetta J. (2010) Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. *J. Bone Miner. Res.* 25(8):1886–1894.
149. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila-Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie S-AM, Neer RM, Leder BZ. (2013) Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomised trial. *The Lancet* 382(9886):50–56.
150. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T, Shiraki M. (2012) Dose-response study of denosumab on bone mineral density and bone turnover markers in Japanese postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int* 23(3):1131–1140.
151. Nakamura T, Matsumoto T, Sugimoto T. (2012) Effects of Denosumab on Fracture Risk in Japanese Patients with Osteoporosis - Results of 2-year Data from the Denosumab fracture Intervention RandomizEd placebo Controlled Trial (DIRECT), Session: Concurrent Oral Session 17: Osteoporosis - Treatment (Clinical), Oral Presentations, Presentation Number: 1098.
152. Orwoll E, Teglbjærg CS, Langdahl BL, Chapurlat R, Czerwinski E, Kendler DL, Reginster J-Y, Kivitz A, Lewiecki EM, Miller PD, Bolognese MA, McClung MR, Bone HG, Ljunggren Ö, Abrahamsen B, i in. (2012) A randomized, placebo-controlled study of the effects of denosumab for the treatment of men with low bone mineral density. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97(9):3161–3169.
153. ChPL Osagrand (ibandronian). Dostęp: <http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26695> (13.11.2015).

154. Cena preparatu Prolia (Denosumab). Ikar Pro (03.11.2015). Dostęp: [http://ikarpro.pl/wykaz\\_otwarty/opakowanie?id\\_pomw=5235&obw\\_id\\_arg=24](http://ikarpro.pl/wykaz_otwarty/opakowanie?id_pomw=5235&obw_id_arg=24).
155. Cena preparatu Aclasta (Zoledronian). Medycyna Praktyczna (03.11.2015). Dostęp: [http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item\\_id=64265&id=24847](http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item_id=64265&id=24847).
156. Cena preparatu Osagrand (Ibandronian). Medycyna Praktyczna (03.11.2015). Dostęp: <http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=29093>.
157. Cena preparatu Protelos (Ranelinian strontu). Medycyna Praktyczna (03.11.2015). Dostęp: [http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item\\_id=59330&id=22885](http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item_id=59330&id=22885).
158. Cena preparatu Evista (Raloksyfen). Medycyna Praktyczna (03.11.2015). Dostęp: [http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item\\_id=49614&id=11379](http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item_id=49614&id=11379).
159. Cena preparatu Forsteo (Teryparatyd). Medycyna Praktyczna (03.11.2015). Dostęp: [http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item\\_id=57939&id=22332](http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?item_id=57939&id=22332).
160. Cena preparatu Calcitonin 100 Jelfa (Kalcytonina). Ikar Pro (03.11.2015). Dostęp: [http://ikarpro.pl/wykaz\\_otwarty/opakowanie?id\\_pomw=5235&obw\\_id\\_arg=12](http://ikarpro.pl/wykaz_otwarty/opakowanie?id_pomw=5235&obw_id_arg=12).
161. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA). Kwiecien 2009. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne\\_hta/2009/09.05.29\\_wytyczne\\_HTA\\_pl\\_MS.pdf](http://www.aotm.gov.pl/assets/files/wytyczne_hta/2009/09.05.29_wytyczne_HTA_pl_MS.pdf).

## 12. SPIS TABEL

Tabela 1.	Populacja wnioskowana o objęcie refundacją denosumabu w terapii osteoporozy.....	9
Tabela 2.	10-letnie ryzyko złamania osteoporotycznego w Polsce wg FRAX w zależności od wieku i wskaźnika T (bez innych czynników ryzyka; BMI 24 kg/m <sup>2</sup> ) [4].....	16
Tabela 3.	Dawkowanie i działanie poszczególnych bisfosfonianów [4].....	21
Tabela 4.	Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej w farmakologicznym leczeniu osteoporozy .....	26
Tabela 5.	Rekomendacje dotyczące prewencji, leczenia niefarmakologicznego oraz farmakologicznego OPM [46].....	31
Tabela 6.	Rekomendacje dotyczące stosowania bisfosfonianów w prewencji pierwotnej i wtórnej osteoporotycznych złamań patologicznych [47, 48].....	32
Tabela 7.	Rekomendacje NOGG i ICSI [36, 53, 59].....	37
Tabela 8.	Podsumowanie wytycznych dotyczących leczenia osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym i u mężczyzn .....	44
Tabela 9.	Status rejestracyjny i refundacyjny w RP leków stosowanych w leczeniu osteoporozy [60, 61].....	46
Tabela 10.	Rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie i mężczyzn.....	50
Tabela 11.	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane wynikające ze stosowania denosumabu (preparat Prolia®) [110].....	57
Tabela 12.	Bardzo często i często występujące zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem ranelinianu strontu [39].....	65
Tabela 13.	Zdarzenia niepożądane związane ze stosowaniem teryparatydu [37, 123].....	68
Tabela 14.	Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane w przypadku stosowania różnych preparatów kalcitoniny [62, 124].....	70
Tabela 15.	Szczegółowe dane dotyczące odnalezionych badań RCT dla porównań DENO vs ALN, IBAND, TRD, RIS oraz PLC .....	74
Tabela 16.	Dawkowanie w osteoporozie opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie.....	76
Tabela 17.	Ceny opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów [zł].....	77
Tabela 18.	Koszty opcji terapeutycznych uwzględnionych w analizie kosztów [zł].....	79
Tabela 19.	Populacja refundowana, wnioskowana o objęcie refundacją denosumabu w terapii osteoporozy oraz populacja będąca przedmiotem analiz HTA .....	84
Tabela 20.	Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie i mężczyzn .....	98



## 13. SPIS RYSUNKÓW I WYKRESÓW

Rysunek 1. Budowa kości długiej [12, 13].....	12
Rysunek 2. Czynniki ryzyka osteoporozy pierwotnej i wtórnej [16] .....	14
Rysunek 3. Profilaktyka osteoporozy [4] .....	19
Rysunek 4. Całkowity koszt 6-miesięcznej terapii dla leków stosowanych w terapii osteoporozy.....	79
Rysunek 5. Podsumowanie wyboru komparatora dla denosumabu we wskazaniu osteoporoza po niepowodzeniu terapii bisfosfonianami.....	82
Wykres 1. Częstość złamań biodra/100 tys. osób u kobiet i mężczyzn w grupach wiekowych w populacji Polski w roku 2005 [8, 9].....	11

## 14. ANEKS

### 14.1. Szczegółowe rekomendacje finansowe

Tabela 20.

Szczegółowe rekomendacje agencji HTA w sprawie finansowania leków stosowanych w terapii osteoporozy u kobiet po menopauzie i mężczyzn

Agencja	Rekomendacja	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
<b>Denosumab</b>		
AOTMiT	PR [63]	Leczenie pacjentek w wieku >65 lat ze stwierdzoną pierwotną OPM (T-score $\leq -2,5$ mierzone metodą DXA) ze złamaniem kręgowym lub ze złamaniem szyjki kości udowej, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.
NICE	PR [49]	Profilaktyka pierwotna u pacjentek z osteoporozą, w okresie pomenopauzalnym ze zwiększonym ryzykiem złamań (poszczególne kombinacje wartości T-score, wieku oraz liczby dodatkowych czynników ryzyka: złamanie szyjki kości udowej u rodzica, konsumpcja alkoholu w ilości $\geq 4$ jednostki/dzień, reumatoidalne zapalenie stawów, kwalifikujące do leczenia denosumabem, przestawione są w wytycznych NICE 2010), i u których niemożliwe jest zastosowanie alendronianu, ryzedronianu lub etydronianu, z powodu przeciwwskazania, nietolerancji, lub braku możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania bisfosfonianów. Profilaktyka wtórna złamań u pacjentek z osteoporozą, w okresie pomenopauzalnym ze zwiększonym ryzykiem złamań i u których niemożliwe jest zastosowanie alendronianu, ryzedronianu lub etydronianu, z powodu przeciwwskazania, nietolerancji, lub braku możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania bisfosfonianów.
SMC	PR [65]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną, spełniających następujące warunki: T-score wynosi od $< -2,5$ do $\geq -4,0$ , brak możliwości stosowania doustnych bisfosfonianów z powodu: przeciwwskazania, nietolerancji lub niemożliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania doustnych bisfosfonianów.
	NR [64]	Brak aplikacji ze strony podmiotu posiadającego pozwolenie na obrót w zakresie leczenia osteoporozy u mężczyzn.
HAS	PR [102]	Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej u pacjentek z podwyższonym ryzykiem złamań, jako druga linia leczenia po zastosowaniu terapii z użyciem bisfosfonianów, u których wystąpiło złamanie z powodu kruchości kości, lub obecne są inne czynniki ryzyka: znaczące obniżenie gęstości kości: T score $< -3$ , albo T score $\leq -2,5$ oraz ogólnoustrojowe stosowanie kortykosteroidów w dawce odpowiadającej $\geq 7,5$ mg/dzień prednizonu, wiek $> 60$ lat, BMI $< 19$ kg/m <sup>2</sup> , złamanie szyjki kości udowej u matki, wczesna menopauza (przed 40 rokiem życia).
CADTH	PR [66]	Leczenie pacjentek z OPM i wskazaniami do leczenia doustnymi bisfosfonianami, które nie mogą przyjmować takiej terapii, ze względu na nadwrażliwość na bisfosfoniany, zaburzenia anatomiczne lub funkcjonalne przełyku (zwięźlenie przełyku, achalazja), jak również spełniają dwa spośród następujących trzech kryteriów: wiek $> 75$ lat, uprzednie złamanie z powodu kruchości kości, T-score $\leq -2,5$ .
	PR [70]	Leczenie pacjentów z osteoporozą z grupy wysokiego ryzyka złamania, którzy nie tolerują lub wcześniejsze leczenie okazało się nieskuteczne. Kryteria kliniczne włączenia sprecyzowane są następująco: <ul style="list-style-type: none"> <li>wysokie ryzyko złamania definiowane jako: umiarkowane 10-letnie ryzyko złamania (10% do 20%) z historią złamania niskoenergetycznego lub wysokie 10-letnie ryzyko złamania (<math>\geq 20\%</math>) oszacowane według narzędzi <i>Canadian Association of Radiologists and Osteoporosis Canada</i> (CAROC) lub FRAX,</li> <li>przeciwwskazania do ustnych bisfosfonianów.</li> </ul>
PBAC	PR [67, 68]	Leczenie pacjentek z osteoporozą, w wieku $\geq 70$ lat, z niską gęstością mineralną kości (T-score $\leq -2,5$ ), a także u pacjentek ze stwierdzoną osteoporozą pomenopauzalną i złamaniem kości z powodu niewielkiego urazu.
	PR [69]	Leczenie pacjentów z osteoporozą w wieku $\geq 70$ lat z wskaźnikiem T $\leq -2,5$ oraz terapia w przypadku pacjentów z rozpoznaną osteoporozą ze złamaniem wynikającym z niewielkiego urazu.
<b>Kwas zoledronowy</b>		
AOTMiT	B	x

Agencja	Rekomendacja	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
NICE	B	x
SMC	PR [71]	Leczenie pacjentek z OPM i zwiększonym ryzykiem złamań, które jednocześnie nie mogą przyjmować doustnych leków stosowanych w terapii osteoporozy.
	NR [78]	Podmiot posiadający pozwolenie do obrotu nie przesłał aplikacji do agencji w zakresie leczenia osteoporozy u mężczyzn.
HAS	PR [73]	Leczenie pacjentek z OPM i zwiększonym ryzykiem złamań.
	PR [73]	Leczenie pacjentów z osteoporozą z grupy wysokiego ryzyka, w szczególności chorzy, którzy ostatnio doświadczyli złamania niskoenergetycznego.
CADTH	PR [72]	Leczenie pacjentek z OPM i wskazaniami do leczenia doustnymi bisfosfonianami, które nie mogą przyjmować takiej terapii, ze względu na nadwrażliwość na bisfosfoniany, zaburzenia anatomiczne lub funkcjonalne przełyku (zwężenie przełyku, achalazja), jak również spełniają dwa spośród następujących trzech kryteriów: wiek > 75 lat, uprzednie złamanie z powodu kruchości kości, T-score ≤-2,5.
PBAC	PR [74–76]	Leczenie pacjentek w wieku ≥70 lat ze stwierdzoną osteoporozą (T-score ≤-2,5) lub u których wystąpiło złamanie z powodu niewielkiego urazu.
	PR [76, 77]	Leczenie pacjentów z udokumentowaną osteoporozą, którzy doświadczyli złamań niskoenergetycznych innych niż złamania biodra oraz leczenie mężczyzn w wieku ≥70 lat z wskaźnikiem T ≤-2,5.
<b>Kwas ibandronowy</b>		
AOTMiT	B	x
NICE	B	x
SMC	PR [79]	Pozytywna rekomendacja dotycząca preparatu kwasu ibandronowego do stosowania 1x/miesiąc (postać doustna) w celu prewencji złamań kręgosłupa u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.
HAS	NR [81]	Negatywna rekomendacja dotycząca finansowania ze środków publicznych kwasu bandronowego w przypadku stosowania u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i zwiększonym ryzykiem złamań (postać doustna i dożylna).
CADTH	B	x
PBAC	PR [80]	Leczenie OPM u pacjentek ze złamaniem z powodu niewielkiego urazu (postać doustna).
<b>Ranelinian strontu</b>		
AOTMiT	PR [82]	Leczenie pacjentek w wieku >65 lat ze stwierdzoną pierwotną osteoporozą pomenopauzalną (T-score ≤-2,5), ze złamaniem kręgowym lub złamaniem biodra, po niepowodzeniu leczenia bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancją) do stosowania doustnych bisfosfonianów.
NICE	PR [48]	Stosowanie leku w ramach wtórnej profilaktyki złamań u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (T-score ≤-2,5), w przypadku braku możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania bisfosfonianów lub przeciwwskazania do ich stosowania (a bo nietolerancji) i jednocześnie występowania określonej kombinacji wartości T-score i liczby niezależnych czynników ryzyka złamań (szczegółowo przedstawione w wytycznych NICE).
SMC	PR [84]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną, w przypadku gdy bisfosfoniany nie mogą być stosowane ze względu na przeciwwskazania lub nietolerancję, tyko u kobiet w wieku >75 lat z uprzednim złamaniem i T-score <-2,4 lub u kobiet z porównywalnym ryzykiem złamań.
	NR [89]	Podmiot posiadający pozwolenie do obrotu nie przesłał aplikacji do agencji w zakresie leczenia osteoporozy u mężczyzn.
HAS	NR [83]	Negatywna rekomendacja dotycząca stosowania ranelinianu strontu w leczeniu OPM u kobiet z grupy wysokiego ryzyka z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do innych opcji terapeutycznych.
CADTH	B	x
PBAC	PR [85–87]	Leczenie pacjentek z OPM lub w wieku ≥70 lat oraz ze znacząco obniżoną gęstością kości (T-score ≤-3).
	PR [85, 88]	Leczenie pacjentów z ciężką osteoporozą z grupy wysokiego ryzyka złamania w przypadku, kiedy inne opcje leczenia są niewłaściwe z uwagi na nietolerancję lub przeciwwskazania. Ponadto, leczenie pacjentów z osteoporozą w wieku ≥70 lat oraz ze znacząco obniżoną gęstością kości (T-score ≤-3).

Agencja	Rekomendacja	Szczegółowe wskazania/ograniczenia rekomendacji
<b>Raloksyfen</b>		
AOTMiT	B	x
NICE	PR [9]	Stosowanie leku w ramach wtórnej profilaktyki złamań u pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (T-score $\leq -2,5$ ), w przypadku braku możliwości przestrzegania zaleceń dotyczących sposobu podawania bisfosfonianów lub przeciwwskazania do ich stosowania (a bo nietolerancji) i jednocześnie występowania określonej kombinacji wartości T-score i liczby niezależnych czynników ryzyka złamań (szczegółowo przedstawione w wytycznych NICE).
SMC	B	x
HAS	PR [90]	Leczenie pacjentek z osteoporozą kręgosłupa i małym ryzykiem złamania szyjki kości udowej, w wieku $<70$ lat i bez czynników ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (brak incydentów zakrzepowo-zatorowych w wywiadzie lub w wywiadzie rodzinnym), oraz które otrzymują suplementację wapnia.
CADTH	B	x
PBAC	PR [91]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (T-score $\leq -2,5$ ).
<b>Teryparatyd</b>		
AOTMiT	NR [92]	Negatywna rekomendacja dotycząca stosowania leku u pacjentek z ciężką osteoporozą pomenopauzalną, po wcześniejszej nieskutecznej terapii z zastosowaniem bisfosfonianu.
NICE	PR [9]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną w przypadku przeciwwskazań (lub nietolerancji) do stosowania bisfosfonianów lub ranelinianu strontu, a bo gdy terapia z zastosowaniem bisfosfonianów nie była wystarczająco skuteczna, oraz spełniające następujące kryteria: wiek $\geq 65$ lat i T-score $\leq -4$ lub T-score $\leq -3,5$ i więcej niż dwa czynniki ryzyka złamań, a bo wiek 55–64 lat, T-score $\leq -4$ i więcej niż dwa złamania.
	PR [94]	Leczenie pacjentek z ciężką osteoporozą pomenopauzalną.
SMC	NR [93]	Negatywna rekomendacja dotycząca leczenia teryparatydem osteoporozy u mężczyzn z grupy wysokiego ryzyka. Agencja zwróciła uwagę, iż teryparatyd wykazuje zwiększenie masy kostnej w kręgosłupie lędźwiowym względem placebo. Jednak podmiot aplikujący nie przedstawił satysfakcjonującej analizy ekonomicznej proponowanej interwencji.
HAS	PR [96]	Leczenie pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną i podwyższonym ryzykiem złamań.
	PR [95]	Leczenie pacjentów z osteoporozą z grupy wysokiego ryzyka.
CADTH	NR [97]	Negatywna rekomendacja dotycząca finansowania leku ze środków publicznych.
PBAC	PR [98]	Leczenie w ramach terapii drugiej linii pacjentek po menopauzie ze stwierdzoną ciężką osteoporozą z grupy bardzo wysokiego ryzyka (historia wystąpienia $\geq 2$ złamań oraz wskaźnik T = $-3,0$ ), u których stosowanie innych opcji terapeutycznych jest niewskazane (przeciwwskazania, nietolerancja, brak skuteczności).
	PR [98]	Leczenie II rzutu pacjentów z stwierdzoną ciężką osteoporozą z grupy bardzo wysokiego ryzyka (osteoporoza idiopatyczna, hypogonadyczna), u których stosowanie innych opcji terapeutycznych jest niewskazane (przeciwwskazania, nietolerancja, brak skuteczności).
<b>Parathormon</b>		
AOTMiT	NR [99]	Negatywna rekomendacja dotycząca stosowania leku w terapii osteoporozy u pacjentek po menopauzie z grupy dużego ryzyka wystąpienia złamań.
NICE	B	x
SMC	NR [100]	Agencja SMC opublikowała informację dotyczącą parathormonu (produkt Preotact) o cofnięciu pozwolenia do obrotu na terenie Unii Europejskiej.
HAS	PR [101]	Leczenie pomenopauzalnej osteoporozy kręgosłupa u pacjentek ze złamaniami spowodowanymi kruchością kości oraz u pacjentek bez złamań spełniających kryteria: T-score $< -3$ lub T-score $< -2,5$ i dodatkowe czynniki ryzyka złamań, a w szczególności: wiek $>60$ lat, aktualne lub uprzednie ogólnoustrojowe leczenie kortykosteroidami (w dawce odpowiadającej $\geq 7,5$ mg/dzień prednizonu), BMI $<19$ kg/m <sup>2</sup> , złamanie szyjki kości udowej w wywiadzie rodzinnym (pokrewieństwo pierwszego stopnia w linii prostej – u matki), wczesna menopauza (przed 50 r.ż.).
CADTH	B	x
PBAC	B	x
<b>Kalcytonina – brak rekomendacji.</b>		

B – brak rekomendacji; NR – negatywna rekomendacja; PR – pozytywna rekomendacja; T-score oznacza to samo, co wskaźnik T.