

Produkt leczniczy **EVENTITY®**
(romosozumab) w leczeniu
ciężkiej osteoporozy u kobiet po
pomenopauzie, ze złamaniem
– analiza problemu decyzyjnego

Institut Arcana a Certara Company
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, marzec 2023

© Copyright by Institut Arcana Sp. z o.o.

SPIS TREŚCI

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY	4
INDEKS SKRÓTÓW	5
1. Cel i metodyka	6
2. Problem zdrowotny	7
2.1. Wnioskowane wskazanie	7
2.2. Definicja problemu zdrowotnego	8
2.3. Etiologia i patogeneza	9
2.4. Rozpoznawanie	12
2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	13
2.6. Leczenie	15
2.6.1. Leki pobudzające kościotworzenie i uwapnienie kości	16
2.6.1.1. Romosozumab	16
2.6.1.2. Teryparatyd	16
2.6.1.3. Abaloparatyd	17
2.6.1.4. Ranelinian strontu	17
2.6.1.5. Raloksyfen	17
2.6.1.6. Kalcytonina	18
2.6.2. Leki hamujące resorpcję kości	18
2.6.2.1. Bisfosfoniany	18
2.6.2.2. Denosumab	19
2.6.3. Hormonalna terapia zastępcza	19
2.6.4. Selektywne modulatory receptora estrogenowego	19
2.7. <i>Compliance</i> leczenia osteoporotycznego	20
2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą	22
2.8.1. Dane epidemiologiczne	22
2.8.2. Wielkość populacji docelowej	27
2.8.3. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby zdrowotne	28
2.9. Aktualne postępowanie medyczne	30
2.9.1. Praktyka kliniczna w Polsce	30
2.9.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej	39
3. Interwencja	54
3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją	54
3.2. Substancja czynna i mechanizm działania	55
3.2.1. Wskazanie do stosowania	55
3.2.2. Dawkowanie i sposób podania	55
3.2.2.1. Dawkowanie we wnioskowanym wskazaniu	55
3.2.2.2. Sposób podawania	55
3.2.3. Przeciwwskazania i specjalne środki ostrożności	56
3.3. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego EVENTITY®	56

4.	Komparator.....	60
4.1.	Uzasadnienie wyboru komparatora.....	60
4.2.	Charakterystyka komparatorów.....	62
5.	Efekty zdrowotne.....	69
6.	Rodzaj i jakość dowodów.....	71
7.	Zakres i kierunki analiz oceny technologii medycznej.....	72
7.1.	Analiza kliniczna.....	72
7.2.	Analiza ekonomiczna.....	72
7.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	73
8.	Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego APD – PICO(S).....	74
9.	Załączniki.....	75
9.1.	Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce 75	
10.	Piśmiennictwo.....	78
11.	Spis tabel.....	82
12.	Spis rysunków.....	83

LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W OPRACOWANIE ANALIZY

ZLECENIODAWCA	Amgen Biotechnologia sp. z o.o.	ul. Puławska 145, 02-715 Warszawa Tel: +48 22 581 30 00 www.amgen.pl
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	marzec 2023 r.	

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę *Amgen Biotechnologia sp. z o.o.*

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

INDEKS SKRÓTÓW

ALN	Alendronian, kwas alendronowy (ang. <i>Alendronate alendronic acid</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
Bd	Brak danych
bkku	Blizszego końca kości udowej
BMD	Gęstość mineralna kości (ang. <i>Bone Mineral Density</i>)
BMI	Wskaźnik masy ciała (ang. <i>Body Mass Index</i>)
BRZ	Bezwzględne ryzyko złamań
CADTH	Kanadyjska Agencja HTA (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
DENO	Denosumab
Dz	Dzień
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HAS	Francuska Agencja HTA (ang. <i>French National Authority for Health</i>)
HTA	Ocena Technologii Medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
IBAN	Kwas ibandronowy (ang. <i>Ibandronic Acid</i>)
IOF	Międzynarodowa Fundacja Osteoporozy (ang. <i>International Osteoporosis Foundation</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska Agencja HTA (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NOGG	Brytyjska grupa specjalistów tworząca wytyczne postępowania w profilaktyce i leczeniu osteoporozy (ang. <i>National Osteoporosis Guideline Group</i>)
OP	Osteoporoza (ang. <i>Osteoporosis</i>)
PBAC	Australijska Agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
PL	Program Lekowy
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
RANKL	Aktywator receptora aktywującego jądrocy czynnik NF-κB (ang. <i>Receptor Activator of Nuclear Factor NF-κB-Ligand</i>)
RCT	Badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
ROMO	Romosozumab
SMC	Szkocka agencja HTA (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
T score	Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej
TRPD	Teryparatyd (ang. <i>Teriparatide</i>)
URPLWiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Z-score	Współczynnik stosowany w ocenie ubytku tkanki kostnej
ZUS	Zakład Ubezpieczeń Zdrowotnych
YLL	Utracane lata życia (ang. <i>Years of lost life</i>)

1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analizy HTA, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **EVENTY[®]**.

Substancją czynną wnioskowanego produktu jest romosozumab podawany we wstrzyknięciu podskórnym, zaś zarejestrowanym wskazaniem jest zastosowanie produktu leczniczego **EVENTY[®]** w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie, z wysokim ryzykiem występowania złamań [2].

Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego **EVENTY[®]**: lek dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego. Zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji do programu lekowego włączone będą kobiety w wieku powyżej 60 lat ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, spełniające jedno z poniższych kryteriów:

- Udokumentowany T-score < -3,0 (bliższy koniec kości udowej lub w części lędźwiowej kręgosłupa) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej¹.
- Udokumentowane świeże (<12 mies.)² złamanie (bliższy koniec kości udowej, kręgow) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej [3].

Oceniana interwencja – romosozumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne (IgG2), które wiąże i hamuje aktywność sklerostyny, wzmagając w ten sposób proces kościotworzenia w związku z aktywowaniem komórek wyściółki kości, wzmagając wytwarzanie macierzy międzykomórkowej kości przez osteoblasty i rekrutowanie komórek osteoprogenitorowych. Ponadto romosozumab zmienia ekspresję mediatorów tworzenia osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości. Rezultatem tego podwójnego efektu procesu kościotworzenia i zmniejszania resorpcji kości jest szybki wzrost w masie kości bełczkowatych i korowych oraz poprawa struktury i wytrzymałości kości [2].

Ten odmienny mechanizm działania romosozumabu sprawia, że ze względu na możliwość osiągnięcia szybkiego wzrostu wytrzymałości kości (ok 6 miesięcy) lek ten stanowi zalecane przez wytyczne kliniczne postępowanie terapeutyczne wśród chorych z **bardzo dużym ryzykiem złamania (w tym chorych ze świeżymi złamaniami)**. Leczenie lekami antyresorpcyjnymi (m.in. bisfosfoniany) z uwagi na ich wolniejsze działanie (umocnienie struktury kości obserwowane po 12 miesiącach) **nie jest zalecane przez wytyczne w tej szczególnej grupie chorych z uwagi na brak możliwości zabezpieczenia najciężej chorych pacjentów przed wystąpieniem kolejnego złamania, stąd nie jest ono zalecane jako leczenie z wyboru w tej grupie chorych.**

Problem decyzyjny zdefiniowano w zgodzie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], w schemacie PICOS (populacja, interwencja, komparator, oceniane efekty zdrowotne, rodzaj włączanych badań). Określając poszczególne elementy PICOS zgodnie z wytycznymi HTA przedstawiono opis problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opis opcjonalnych technologii medycznych oraz dokonano wyboru technologii opcjonalnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd najważniejszych i aktualnych wytycznych praktyki klinicznej, dotyczących leczenia osteoporozy pomenopauzalnej jak również przegląd produktów leczniczych finansowanych w Polsce oraz innych stosowanych w praktyce klinicznej w leczeniu analizowanego stanu zdrowotnego.

Analiza została przygotowana na zlecenie firmy *Amgen Biotechnologia sp. z o.o.*

¹ - Złamanie niskoenergetyczne definiowane jest jako złamanie osteoporotyczne, które nastąpiło pod działaniem siły, która nie uszkodziłaby zdrowej kości, powstające najczęściej w wyniku upadku z własnej wysokości. Do złamań w lokalizacji głównej są zaliczane niskoenergetyczne złamanie takie jak: złamanie bliższego końca kości udowej (w tym złamanie szyjki kości udowej), złamanie dalszego końca kości promieniowej, złamanie bliższego końca kości ramiennej i złamania trzonów kręgowych.

² Za świeże złamanie uznaje się takie złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

2. PROBLEM ZDROWOTNY

2.1. Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z oceną zasadności finansowania ze środków publicznych produkt leczniczy **EVENTITY®** (substancja czynna: romosozumab; roztwór do wstrzykiwań) dla którego zostaną opracowane analizy HTA będzie finansowany w ramach programu lekowego z uwzględnieniem następujących kryteriów kwalifikacji. Kobiety w wieku powyżej 60 lat ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, spełniające jedno z poniższych kryteriów:

- Udokumentowany T-score < -3,0 (bliższy koniec kości udowej lub w części lędźwiowej kręgosłupa) oraz ≥1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej³.
- Udokumentowane świeże⁴ (<12 mies.) złamanie (bliższy koniec kości udowej, kręgow) oraz ≥1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej [3].

Kryteria uniemożliwiające włączenie do programu:

- Nadwrażliwość na romosozumab lub którąkolwiek substancję pomocniczą, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie do programu;
- Przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu;
- Ciężka, nieleczona hipokalcemia w chwili włączenia do programu [3].

Biorąc pod uwagę kryteria włączenia należy zauważyć, że **wnioskowane wskazanie obejmuje kobiety jedynie z bardzo wysokim ryzykiem złamań**. Jak wskazano w wytycznych zatwierdzonych przez IOF i ESCEO [59], gdzie zaproponowano nową strategię leczenia, uzależnioną właśnie od stopnia ryzyka złamań, do grupy o bardzo dużym ryzyku złamań włącza się chorych z osteoporozą, u których „obliczone 10 letnie ryzyko złamania jest 1,2 krotnie wyższe od progu terapeutycznego” zgodnie z FRAX lub przy uwzględnieniu innych czynników ryzyka (wiek, wcześniejsze złamanie, stosowanie leków szkodliwych dla metabolizmu kostnego, poziom T-score).

W wytycznych American Association of Clinical Endocrinology (AACE) i American College of Endocrinology (ACE) z 2020 r. [67], które także jako jedne z pierwszych wskazały na konieczność uzależnienia strategii leczenia od ryzyka złamania, do grupy o bardzo dużym ryzyku złamań kwalifikuje się pacjentki spełniające jedno z poniższych kryteriów:

- 1) ze złamaniem – świeżym (w ostatnich 12 mies.) lub podczas leczenia osteoporozy lub wielokrotnym lub podczas przewlekłego przyjmowania leków szkodliwych dla metabolizmu kostnego (np. GKS);
- 2) z bardzo niskim wskaźnikiem tj. $T < -3,0$ SD;
- 3) obciążone zwiększonym ryzykiem upadków;
- 4) z >30% ryzykiem złamań głównych lub >4,5% ryzykiem złamania BKKU według FRAX (prog w USA).

Niedawno opublikowane zaktualizowane polskie wytyczne wskazują, że do grupy o bardzo wysokim ryzyku złamań kwalifikuje się pacjentki spełniające jedno z poniższych kryteriów:

- świeże złamanie (zdiagnozowane w ciągu ostatnich 12 mies.) oraz wskaźnik T-score ≤ -1 ,
- wielokrotne złamanie (≥ 2),
- złamanie podczas przyjmowania leków szkodliwych dla metabolizmu kostnego (np. glikokortykosteroidy, inhibitory aromatazy, inne),
- i/lub z T-score ≤ -3.0

³ - Złamanie niskoenergetyczne definiowane jest jako złamanie osteoporotyczne, które nastąpiło po działaniu siły, która nie uszkodziłaby zdrowej kości powstające najczęściej w wyniku upadku z własnej wysokości.

- Do złamań w lokalizacji głównej są zaliczane niskoenergetyczne złamania takie jak: złamanie bliższego końca kości udowej (w tym złamanie szyjki kości udowej), złamanie dalszego końca kości promieniowej, złamanie bliższego końca kości ramiennej i złamania trzonów kręgowych.

⁴ Za świeże złamanie uznaje się takie złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

- i/lub >15% ryzykiem złamania MOF (ang. major osteoporotic fracture, złamania w lokalizacji głównej) lub >4.5% ryzykiem złamania BKKU według FRAX [18].

W związku z powyższym, należy zauważyć, iż proponowane wskazane refundacyjne zostało zawężone względem wskazania rejestracyjnego a także względem wytycznych określających kryteria „bardzo wysokiego ryzyka złamań” w sposób mający na celu uwzględnić grupę chorych, którzy najbardziej wymagają leczenia romosozumabem i najbardziej skorzystają z tej terapii. Ostateczny kształt populacji docelowej został wybrany w drodze konsensusu opracowanego przez ekspertów klinicznych zajmujących się leczeniem osteoporozy w Polsce w ramach przeprowadzonego *Advisory Board*.

2.2. Definicja problemu zdrowotnego

Osteoporoza (klasyfikacja według ICD-10: M80-85 [9]), jest przewlekłą, postępującą chorobą szkieletu wyróżniającą się niską masą kostną oraz degradacją tkanki kostnej [10,11]. W jej przebiegu dochodzi do zmniejszenia gęstości mineralnej kości oraz jakości tkanki kostnej, skutkujących obniżeniem ich odporności mechanicznej i zwiększeniem ryzyka złamania [13]. Występujące w przebiegu choroby złamania, mogą prowadzić do znacznego obniżenia jakości życia poprzez ograniczenie sprawności, bóle pleców czy zaburzenia oddychania, a także prowadzić do zgonu [10,13]. Osteoporoza zwiększa także ryzyko wystąpienia kolejnego złamania [10]. Schorzenie to dotyka wszystkich kobiet po menopauzie oraz mężczyzn w starszym wieku [13]. Osteoporoza częściej występuje u kobiet, ryzyko wystąpienia złamania osteoporotycznego u kobiety wynosi ok. 30-50%, natomiast u mężczyzny 13-30%. Najczęstszym miejscem złamań są trzony kręgow [13].

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) osteoporoza występuje, gdy wynik T w gęstości mineralnej kości (ang. *bone mineral density*, BMD) jest mniejszy bądź równy 2,5 dla młodych, zdrowych osób [12]. Przedstawiona powyżej definicja ma jednak istotne ograniczenia, ponieważ nie uwzględnia przypadku wystąpienia złamania osteoporotycznego u pacjentów z prawidłowym BMD, a z danych literaturowych wynika, iż 75% złamań osteoporotycznych towarzyszy pacjentom z densytometrycznymi cechami osteopenii [16].

Tabela 1. Klasyfikacja osteoporozy według WHO [12]

Klasyfikacja	Gęstość mineralna kości, wynik T
Norma	-1,0 lub więcej
Niska masa kostna (osteopenia)	-1,0 – 2,5
Osteoporoza	< -2,5
Poważna osteoporoza	< -2,5 z towarzyszącą zwiększoną łamliwością kości

W zależności od etiologii osteoporozy wyróżniamy 2 grupy: osteoporozę pierwotną i wtórną [13]. Osteoporoza pierwotna stanowi 70% przypadków, może być idiopatyczna lub inwolucyjna (typ I - pomenopauzalna lub typ II - starcza).

- Osteoporoza pomenopauzalna jest skutkiem niedoboru estrogenów i zwiększonego wydzielania cytokin prozapalnych, prowadzących do nasilenia procesów resorpcji kości, przede wszystkim beleczkowej. Estrogeny prowadzą do zmniejszenia syntezy ligandu receptora aktywującego czynnik jądrowy κ B (RANKL), sprzyjającego rozwojowi osteoklastów i zwiększenia syntezy osteoprotegeryny, sprzyjającej syntezie kości i hamującej jej resorpcję.
- Osteoporoza starcza dotyczy zarówno kobiet, jak i mężczyzn (z przewagą wśród kobiet) po 70 r.ż. Nadmierna resorpcja dotyczy kości beleczkowej i korowej. Wynika przede wszystkim z niedoboru aktywnej postaci witaminy D, spowodowanego zaburzeniami funkcji nerek i zmniejszeniem syntezy 1 α -hydroksylazy. Wskutek niedoboru witaminy D rozwija się hipokalcemia, która wtórnie prowadzi do nasilenia wydzielania parathormonu i wskutek tego resorpcji kości. Ponadto u osób w starszym wieku często obserwuje się niedostateczną podaż wapnia w diecie. Do zaburzeń gospodarki wapniowej mogą również przyczynić się często występujące u ludzi starszych zaburzenia procesu wchłaniania wapnia

w przewodzie pokarmowym. Zwraca się również uwagę na wpływ obniżającego się wraz z wiekiem stężenia testosteronu i estradiolu u mężczyzn na rozwój osteoporozy [12].

Osteoporoza wtórna stanowiąca 30% przypadków wynika z działania konkretnego czynnika patogenetycznego, osteoporoza wtórna może wystąpić w następstwie leczenia glikokortykosteroidami, lekami immunosupresyjnymi, przeciwpadaczkowymi oraz zmniejszającymi krzepliwość krwi jak również na skutek występowania innych schorzeń: np. reumatoidalnego zapalenia stawów czy nadczynności przytarczyc [30].

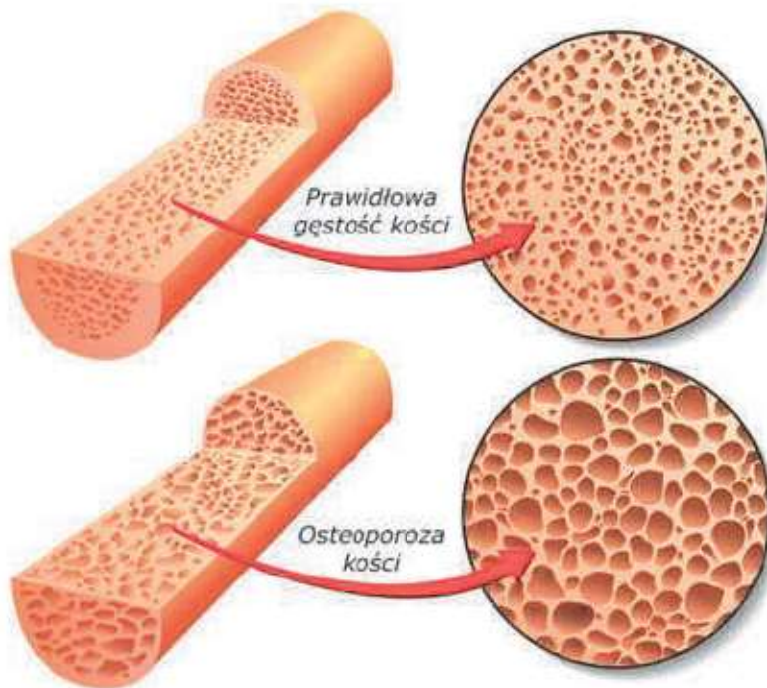
2.3. Etiologia i patogeneza

Kość, jako tkanka aktywna metabolicznie, podlega ciągłej przebudowie, w której uczestniczą przede wszystkim osteoblasty (budowa tkanki kostnej), osteoklasty (resorpcja) i osteocyty (regulacja przebudowy na poziomie tkankowym). Proces remodelingu tkanki kostnej, powiązany z metabolizmem wapnia i fosforu, uzależniony jest od czynników wzrostu, od działania wielu hormonów takich jak estrogeny, parathormon, androgeny, hormony tarczycy oraz od odpowiednich obciążeń mechanicznych [13].

Fizjologicznie w rozwoju masy kostnej obserwuje się trzy okresy: wzrostu (do 18. r.ż.); konsolidacji (20.–35. r.ż; szczytowa masa kostna zostaje osiągnięta w wieku ok. 30 lat); inwolucji (> 45. r.ż.).

U kobiet po menopauzie, w związku z ostatecznym zatrzymaniem funkcji pęcherzyków jajnikowych, poziom estrogenów ulega znacznemu zmniejszeniu. Estrogeny, w szczególności 17 beta-estradiol, są ważnymi czynnikami regulującymi obrót kostny i utrzymującymi właściwą masę kostną. Poprzez wpływ na kalcytoninę, parathormon, receptory wapniowe i witaminę D, omawiane hormony płciowe odgrywają ważną rolę m.in. w procesie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego lub jego zwrotnego wchłaniania w nerkach. Zmniejszenie ilości estrogenów powoduje upośledzenie wchłaniania wapnia z przewodu pokarmowego. Ujemny bilans wapnia jest stopniowo wyrównywany poprzez uwalnianie go z rezerwuaru kostnego (demineralizacja kości). Estrogeny mają istotny wpływ na osteoklasty – niedobór hormonów powoduje zwiększenie aktywności i liczby komórek kościogubnych. Obniżony poziom estrogenów powoduje zatem przewagę procesów resorpcji kostnej nad procesami kościotworzenia, przy czym zmiany te, jeśli chodzi o osteoporozę postmenopauzalną, dotyczą zwłaszcza warstwy beleczkowej kości (nadmierna aktywność osteoklastów). Kości stają się kruche, tracą swoją sprężystość, przez co wzrasta ryzyko złamania nie tylko przy małym urazie, ale i bez żadnej przyczyny (złamanie samoistne). U kobiet po menopauzie zmniejszenie się gęstości kości jest największe przez 5–7 lat po wygaśnięciu funkcji jajnika, potem proces ten znacznie zwalnia, ale utrzymuje się aż do śmierci. Ze względu na szybkość utraty masy kostnej wyróżnia się 3 grupy pacjentów: z utratą wolną (<1,5% rocznie), normalną (1,5–3% rocznie) i szybką (> 3% rocznie) – przy czym aż 25–30% kobiet należy do ostatniej grupy. Kobiety, u których proces resorpcji przebiega szczególnie szybko lub miały wyjściowo niską gęstość kości, są zatem bardziej narażone na ryzyko wystąpienia osteoporozy [14].

Rysunek 1. Porównanie budowy kości prawidłowej i kości ze zmianami osteoporotycznymi [25]



Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka wystąpienia osteoporozy można podzielić na: takie, na które pacjent ma wpływ i są związane ze stylem życia oraz na niezależne od pacjenta. Do czynników związanych ze stylem życia należą: palenie papierosów, niska masa ciała, a także nadużywanie alkoholu [11]. Do czynników ryzyka rozwoju osteoporozy niezależnych od człowieka należą: czynniki genetyczne, przedwczesna menopauza oraz jasna karnacja. Ryzyko wystąpienia osteoporozy rośnie wraz z wiekiem, jest większe u kobiet, osób rasy białej i Azjatek, a także u osób, u których w rodzinie wystąpiło złamanie osteoporotyczne. Istotny wpływ na ryzyko rozwoju tej jednostki chorobowej ma szczytowa masa kostna. Ważną rolę w jej osiągnięciu pełni także odpowiednia aktywność fizyczna w dzieciństwie. U mężczyzn szczytowa masa kostna jest wyższa niż u kobiet. Na jej wartość mają również wpływ czynniki genetyczne [13].

Najważniejsze czynniki ryzyka występowania złamań osteoporotycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Czynniki ryzyka występowania osteoporozy [6,11,12]

Rodzaj	Opis
Niemodyfikowalne	Zaawansowany wiek; Płeć żeńska; Predyspozycje rodzinne; Rasa kaukaska; Przebyte złamania w wieku dorosłym; Demencja; Zły stan zdrowia; Wątka budowa ciała.
Modyfikowalne	Niedobór witaminy D; Palenie tytoniu; Nadmierne spożycie alkoholu; Nadmierne spożycie kawy; Niska podaż wapnia; Niska lub nadmierna podaż fosforu; Niedobory białkowe i dietę bogatobiałkowa; Stosowanie kortykosteroidów; Siedzący tryb życia lub unieruchomienie.

Podłoże genetyczne

Na ryzyko wystąpienia osteoporozy mają wpływ czynniki genetyczne. Potencjalną rolę w patogenezie osteoporozy przypisuje się mutacjom w genach, kodujących: receptor dla witaminy D (VDR), kolagen typu 1 (COLIA1 i COLIA2), receptor estrogenowy (ESR), transformujący czynnik wzrostu β (TGF- β), czy receptor androgenowy (AR). Trwają także badania nad rolą białka β -kateniny, które nasila osteogenezę poprzez zwiększenie syntezy osteoprotegeryny i zmniejszenie syntezy RANKL. Ekspresja genu kodującego β -kateninę jest pobudzana przez aktywację szlaku Wnt. Inhibitorem β -kateniny jest sklerostyna, wydzielana przez osteocyty. Zmniejsza ona aktywność osteoblastów i w ten sposób – kościotworzenie. Znaczenie w patogenezie osteoporozy przypisuje się również polimorfizmowi genów kodujących białka: LRP-5 i BMP2, które wpływają na różnicowanie się osteoblastów i tworzenie kości. Rozwojowi osteoporozy sprzyjają choroby genetyczne takie jak: choroba Ehlersa-Danlosa, choroby spichrzeniowe glikogenu, hemochromatoza, homocystynuria, czy choroba Marfana. Powyższe schorzenia prowadzą do wystąpienia osteoporozy wtórnej [13].

Dieta

Rozwój osteoporozy może być również wynikiem nieodpowiedniego odżywiania. Dieta bogata w duże ilości białka zwierzęcego, a także nadmierne spożywanie alkoholu oraz kawy mogą wpływać niekorzystnie na proces przebudowy kości. Istotnym elementem przeciwdziałania rozwojowi osteoporozy jest odpowiednie spożycie wapnia. Należy wybierać produkty, stanowiące źródło dobrze przyswajalnego wapnia, takie jak mleko i jego przetwory. Czynniki, które przyczyniają się do zaburzeń wchłaniania wapnia mogą wpływać na zaburzenia gospodarki wapniowo-fosforanowej i zwiększać ryzyko wystąpienia osteoporozy. Są nimi choroby przewodu pokarmowego oraz stosowana dieta. Do zmniejszenia wchłaniania wapnia prowadzą: obecność fitynianów, szczawianów w pokarmie, duża ilość nierozpuszczalnego błonnika, a także zbyt duża zawartość fosforanów w diecie, skutkująca zmniejszeniem syntezy witaminy D. Prawidłowo stosunek spożywanego wapnia do fosforanów powinien wynosić 1:1. Obecnie rzadko obserwuje się niedobór fosforanów w diecie, częstszym natomiast problemem jest ich nadmierna podaż, wynikająca z coraz częstszego ich dodawania do żywności. W profilaktyce osteoporozy ważna jest także odpowiednia podaż magnezu, witaminy K i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych omega-3. Zwraca się również uwagę na rolę witaminy C w profilaktyce z osteoporozy z uwagi na pełnioną przez nią rolę w syntezie kolagenu [13].

Upadki

Ryzyko wystąpienia złamań osteoporotycznych jest zwiększone u pacjentów z zaburzeniami koordynacji ruchowej, gdyż mogą prowadzić do upadków. Istotnym elementem profilaktyki złamań osteoporotycznych jest zapobieganie im poprzez pracę nad utrzymaniem odpowiedniej siły mięśniowej i równowagi. W zapobieganiu upadkom odgrywają także rolę: terapia chorób sercowo-naczyniowych, takich jak zaburzenia rytmu, czy hipotonia, korekta wzroku u osób z zaburzeniami widzenia, czy poprawa słuchu u pacjentów z niedosłuchem. Warto zwrócić tutaj uwagę, że często stosowane przez pacjentów w starszym wieku leki sedatywne, jak benzodiazepiny, które zwiększają ryzyko upadków [13].

Aktywność fizyczna

Dla utrzymania prawidłowej gęstości kości ważna jest stała aktywność fizyczna. Unieruchomienie nasila resorpcję kostną, natomiast obciążenie szkieletu zwiększa kościotworzenie oraz zmniejsza ryzyko wystąpienia złamania osteoporotycznego. Odpowiednia aktywność fizyczna w młodym wieku wpływa korzystnie na osiąganą szczytową masę kostną, a w późniejszym wieku pozwala spowolnić proces resorpcji kości. Ważną rolę odgrywają ćwiczenia z obciążeniem, aerobik oraz tai chi [13].

Niedobór witaminy D oraz wapnia

W Polsce z uwagi na niedostateczną ekspozycję na promieniowanie słoneczne i wynikający z tego niedobór witaminy D, powinno się wdrażać jej suplementację. U osób dorosłych zalecana dzienna podaż wynosi 500-2000 IU witaminy D w miesiącach od września do kwietnia. U osób powyżej 65 r.ż. zaleca się całoroczną jej podaż.

U kobiet w ciąży substytucję witaminy D należy rozpocząć najpóźniej w drugim trymestrze ciąży w dawce 1500 do 2000 IU na dobę. Wyższe dawki podaje się pacjentom otyłym, osobom o ciemnej karnacji i pracującym w nocy. Ważną rolę w profilaktyce osteoporozy pełni także odpowiednia substytucja wapnia, która w dzieciństwie pozwala osiągnąć wysoką szczytową masę kostną oraz utrzymać odpowiednią gęstość kości w wieku dorosłym. Do produktów bogatych w wapń należą przede wszystkim produkty mleczne, a także kapusta, soja, fasola, brokuły, jarmuż. Osobom z nietolerancją laktozy zaleca się spożywanie kefirów i jogurtów. Kobiety do okresu menopauzy i mężczyźni do 65 roku życia powinni spożywać 1000 mg wapnia na dobę, zaś po tym okresie 1500 mg. Zapotrzebowanie na wapń jest zwiększone u kobiet w ciąży i karmiących, które powinny spożywać 1500–2000 mg wapnia dziennie. Składnikiem budulcowym kości jest również magnez, dlatego ważne jest optymalne jego dostarczenie do organizmu. Uważa się, że organizm kobiety potrzebuje ok. 320 mg tego pierwiastka dziennie, a mężczyzny 420 mg. Produktami zawierającymi duże ilości magnezu są: kakao, czekolada, produkty zbożowe, orzechy, fasola [13]. W przypadku ludzi młodych (<18 r.ż.) zalecane dawki witaminy wynoszą 600–1000 IU/dobę. Niemowlętom i noworodkom (0–6 miesięcy) powinno się podawać 400 IU witaminy D dziennie, jednakże należy brać pod uwagę witaminę D przyjmowaną z mlekiem modyfikowanym i/lub poprzez karmienie piersią. Dawkę 400–600 IU/dobę starszym niemowlętom (6–12 miesięcy) powinny zapewniać łącznie pokarm oraz suplementy [16].

Tabela 3. Zalecane dawki suplementacyjne witaminy D dla zdrowej populacji w zależności od wieku [16]

Pora roku		Synteza skórna		Zalecane dawki	
		X-III	IV-IX	IX-IV	IV-IX
Dorośli	Do 65 r.ż.	-	+	800-2000 IU/d	-
	Po 65 r.ż.	-	-	800-2000 IU/d	-
Dzieci i młodzież	1-18 r.ż.	-	+	600-1000 IU/d	-
Noworodki i niemowlęta (0-12 mies.)	0-6 mies.	-	-	400 IU/d – karmione piersią, karmione mlekiem modyfikowanym (łączna dawka)	
	6-12 mies.	-	-	400 IU/d z uwzględnieniem podaży w diecie	
Ciąża (od II trymestru) i laktacja		-	+	1500-2000 IU/d	-

2.4. Rozpoznawanie

Osteoporozę możemy rozpoznać na podstawie wyniku badania densytometrycznego. Obniżenie wskaźnika T-score, stanowiącego odchylenie standardowe od szczytowej masy kostnej do wartości (-) 2,5 lub poniżej pozwala na rozpoznanie osteoporozy. Powyższy wskaźnik ma zastosowanie w odniesieniu do kobiet po menopauzie oraz mężczyzn po 50 roku życia. Osteoporozę można rozpoznać również po wystąpieniu złamania osteoporotycznego (nawet gdy T-score jest wyższe niż (-) 2,5) [13].

Densytometria jest narzędziem, które jest istotną częścią kompleksowej diagnostyki wszystkich schorzeń, w których występuje podwyższone ryzyko złamań, w tym osteoporozy pierwotnej i wtórnej. Badania DXA (*Dual energy X-Ray Absorptiometry*) powinno się wykonywać, gdy ich zastosowanie zmniejszy ryzyko złamań i wpłynie znacząco na postępowanie lecznicze. Oznaczenia DXA w lokalizacjach centralnych (biodro, kręgosłup lędźwiowy) mogą być zastosowane w celu rozpoznania osteoporozy w grupie kobiet po menopauzie i u mężczyzn powyżej 50. roku życia. Jeśli wskaźnik T-score w tych przypadkach wynosi $\leq -2,5$ odchylenia standardowego (SD, standard deviation) w lokalizacji kręgosłupa lędźwiowego lub szyjki kości udowej i/lub obszaru „total hip” (biodra), można rozpoznać osteoporozę tylko na podstawie densytometrii. W związku z powyższym w tej grupie zaleca się standardowe wykonywanie badań DXA jednocześnie w części lędźwiowej kręgosłupa i w obrębie biodra (szyjka, obszar „total hip”).

Natomiast u pacjentów, którzy doznali złamania niskoenergetycznego można rozpoznać osteoporozę i kwalifikować ich do leczenia bez spełnienia kryterium densytometrycznego T-score ≤ -2.5 SD. U tych

pacjentów badanie densytometryczne nie jest potrzebne do ustalenia rozpoznania, powinno natomiast być narzędziem przydatnym w monitorowaniu leczenia. U kobiet po menopauzie (w wieku 45+) i mężczyzn w podobnej grupie wiekowej uprzednio nieleczonych istotnym elementem decyzji dotyczącej diagnostyki i ewentualnego wdrożenia terapii jest oszacowanie 10-letniego ryzyka złamań. Bez względu na ryzyko złamań ocenia się na podstawie analizy klinicznych czynników ryzyka z zastosowaniem kalkulatora FRAX dla populacji polskiej. FRAX integruje wartości densytometryczne (lub bez uwzględnienia BMD) z wybranymi klinicznymi czynnikami ryzyka złamań, co zwiększa czułość, nie zmniejszając swoistości oceny. Algorytm FRAX uwzględnia takie czynniki ryzyka, jak: wiek, płeć, wskaźnik masy ciała (BMI), dokonane złamanie niskoenergetyczne bku u jednego z rodziców, przebyte złamanie/a niskoenergetyczne u pacjenta, aktualne palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu (> 30 g dziennie), leczenie glikokortykosteroidami (GKS) obecnie lub w przeszłości (> 3 miesiące dawkami prednizonu lub równoważnika ≥ 5 mg/dobę), reumatoidalne zapalenie stawów, osteoporoza wtórna, wartość pomiaru BMD w szyjce kości udowej.

Przyjęte progi ryzyka złamania w ciągu 10 lat są w Polsce niższe niż w wielu innych krajach i wynoszą:

- > 10% – ryzyko duże, co wskazuje na konieczność leczenia farmakologicznego,
- 5–10% – ryzyko średnie, wymagające pogłębienia diagnostyki,
- < 5% – ryzyko małe, będące wskazaniem do ogólnej profilaktyki [58].

Każdy pacjent z rozpoznaną zapalną chorobą reumatyczną (np. reumatoidalne zapalenie stawów, zeszywniające zapalenie stawów kręgosłupa, inne choroby układu tkanki łącznej) i podejrzeniem wtórnej osteoporozy, powinien być standardowo poddany ocenie ryzyka złamania opartej na zidentyfikowanych, statystycznie istotnych i powszechnie uznanych czynnikach ryzyka (niskie BMD, wiek, palenie papierosów, przebyte złamanie kości udowej i in.). Etiologia zapalna chorób reumatycznych, wysoka aktywność choroby i brak trwałej remisji, może dodatkowo zwiększać ryzyko złamania w grupie chorych z chorobami reumatycznymi niezależnie od czynników typowych dla populacji kobiet w wieku po menopauzie lub mężczyzn po 50. roku życia [26].

Według najnowszych zasad WHO podstawą decyzji terapeutycznej jest obliczenie bezwzględnego ryzyka złamania na podstawie dostępnych parametrów ryzyka, jak: przebyte wcześniej złamanie niskoenergetyczne, złamanie b.k.k.u. u rodziców, zaawansowany wiek, obniżona gęstość mineralna kości (BMD), niski wskaźnik masy ciała (BMI), palenie papierosów, nadmierne spożycie alkoholu, choroby reumatoidalne i leczenie sterydami. Obliczenia dokonujemy metodą FRAX, na podstawie BMI lub BMD (dostępna dla populacji polskiej on line www.osteoporoza.pl). U osób ze złamaniem niskoenergetycznym badanie densytometryczne jest zalecane nie w celu rozpoznania osteoporozy, ale kwalifikacji chorego do terapii antyresorpcyjnej, która jest skuteczna przy T-score poniżej -2.5 oraz do monitorowania tejże terapii [29].

Pomiar gęstości mineralnej kości (BMD) powinien być wykonany w bliższym końcu kości udowej oraz w kręgosłupie lędźwiowym metodą absorpcjometrii dwuenergetycznej wiązki promieniowania rentgenowskiego (DXA). Optymalnym rozwiązaniem jest wykonywanie obu badań równocześnie. Zmiany osteoporotyczne pojawiają się bowiem najwcześniej w kręgosłupie, ale u osób w podeszłym wieku (ok. 70 r.ż.) z racji zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa badanie staje się niewiarygodne. Pomiar densytometryczny w b.k.k.u. nie zależy od wieku i jest podstawą obliczenia ryzyka złamania FRAX. Pomiarzy innymi metodami i w innych miejscach szkieletu nie upoważniają do rozpoznania osteoporozy. Oznaczenia BMD w obrębie szkieletu obwodowego mogą być wykorzystywane wyłącznie w badaniach przesiewowych [29].

2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Obraz kliniczny

Do chwili wystąpienia złamania, osteoporoza przebiega bez charakterystycznych manifestacji klinicznych. Również pojedyncze złamanie, poza obniżeniem wzrostu chorego, również może przebiegać bezobjawowo.

Konsekwencją licznych złamań może być przewlekły ból kręgosłupa, głowy i karku, ból w czasie kaszlu, ból brzucha, zaparcie, niewydolność oddechowa.

Złamanie osteoporotyczne to złamanie niewspółmierne do sił je wywołujących, co przyjęto na całym świecie jako upadek z własnej wysokości lub też wystąpienie złamania samoistnego, po wykluczeniu innej przyczyny, np. złamania patologicznego. Szacuje się, że około 60% złamań ma charakter bezobjawowy, podczas gdy 80% następuje samoistnie (nie na skutek upadku) [19-22].

Złamaniaiskoenergetyczne występują również u osób, które nie mają rozpoznania osteoporozy wg kryteriów WHO tj. T-score $\leq -2,5$. Częstość tych złamań wzrasta ze spadkiem gęstości mineralnej kości (BMD) stąd całkowita liczba złamańiskoenergetycznych w populacji jest większa niż ta raportowana jedynie w oparciu o definicję WHO osteoporozy. Złamanieiskoenergetyczne jest jednakże dowodem na osteoporozę niezależnie od BMD. Do złamańosteoporotycznychze względu na częstość ich występowania, zaliczamy:

- złamania kręgosłupa;
- nadmierną kifozę („wdowi garb”);
- złamania bliższego odcinka kości przedramienia;
- bliższego końca kości udowej;
- bliższego końca kości ramiennej;
- żeber;
- miednicy;
- bliższego końca kości piszczelowej [14].

U osób powyżej 70. r.ż. złamania dotyczą w pierwszej kolejności bliższego końca kości udowej i występują najczęściej w przebiegu osteoporozy starczej typu II (ubytek warstwy zbitej tkanki kostnej). Ten rodzaj złamania jest najpoważniejszy w swoich skutkach, gdyż często wiąże się z ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych, zakaźnych, powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego i niejednokrotnie prowadzi do stałej niepełnosprawności i wczesnego zgonu [14].

Powikłania i rokowanie

Powikłaniem osteoporozy jest wystąpienie złamań. W wyniku złamania konieczne jest często długotrwałe unieruchomienie, co może skutkować wystąpieniem licznych powikłań, między innymi: pogorszeniem funkcji narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej, w szczególności upośledzeniem wentylacji i perfuzji płuc, oraz nasileniem niewydolności układu krążenia a nawet zgonem. W badaniu przeprowadzonym w Szwajcarii wykazano, że całkowita liczba dni spędzonych w łóżku przez pacjentów (kobiet i mężczyzn) w ciągu roku z powodu osteoporozy była wyższa, niż w przypadku osób po udarach mózgu, zawałach serca oraz z rozpoznany rakiem piersi. [16].

Złamania kości udowej (b.k.k.u) są najbardziej niebezpieczne i są obarczone największą śmiertelnością, a w przypadku 50% pacjentów skutkiem złamania jest niepełnosprawność. Z powodu złamań bkku w ciągu roku umiera co 5. kobieta i co 4. mężczyzna. Udowodniono, że wśród kobiet, które doznały złamania bkku aż 20% umiera w ciągu pierwszych 12 miesięcy, pozostałe 40% wymaga pomocy przy poruszaniu się, 30% jest unieruchomiona i aż 80% wymaga pomocy innych osób przy wykonywaniu codziennych czynności. Śmiertelność po złamaniu bkku u mężczyzn jest większa niż w populacji kobiet i wynosi około 30% w ciągu roku [16]. Złamaniom towarzyszy ograniczenie sprawności fizycznej i przewlekły ból uniemożliwiający prawidłowe funkcjonowanie. Złamania bkku z reguły leczy się operacyjnie, niezależnie od wieku chorego. Najczęściej dokonuje się zespolenia kości, a czasem wszczepienia endoprotezy. Ryzyko złamań. jest wyższe niż ryzyko wystąpienia raka sutka, macicy i jajników łącznie, natomiast ryzyko zgonu z tego powodu jest wyższe niż przy raku sutka [16].

Złamania kręgosłupa następują najczęściej w wyniku upadku jak również dodatkowego obciążenia organizmu, podczas zwykłych codziennych czynności. Szacuje się, że 70% tego typu złamań ma charakter asymptotyczny. Możliwym do zauważenia efektem jest obniżenie wysokości ciała o około 4 cm, spowodowane uciskiem kręgow, a także wystąpienie „wdowiego garbu” związane z utrwaleniem się kifozy grzbietu [15]. Złamania kręgosłupa w odcinku lędźwiowym prowadzą do przemieszczania i ucisku narządów jamy brzusznej. Występują wtedy najczęściej zaburzenia żołądkowo-jelitowe objawiające się wzdęciami, bólem, utrudnionym wypróżnianiem i uczuciem sytości. Złamania w odcinku piersiowym mogą skutkować pojawieniem się rozedmy płuc, a także choroby niedokrwiennej i zaburzeń pracy serca [15].

Badania dowodzą, iż każde złamanie osteoporotyczne zwiększa ryzyko kolejnego od dwóch do dziesięciu razy. Wyniki dużego badania obserwacyjnego przeprowadzonego na terenie Szwecji u pacjentek w wieku co najmniej 50 lat wskazują, iż ryzyko wystąpienia kolejnego poważnego złamania osteoporotycznego w grupie chorych, u których stwierdzono jedno wcześniejsze złamanie było ponad 2 krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej (bez złamań). Wyniki tego samego badania wskazują, iż ryzyko wystąpienia ponownego złamania było największe w ciągu pierwszych 2 lat od wystąpienia złamania [23].

2.6. Leczenie

Celem leczenia osteoporozy nie jest wyłącznie zapobieganie dalszej utracie BMD, ale również niedopuszczenie do pierwszego, jak i następnych złamań. Dokonuje się to poprzez zwalczanie lub unikanie modyfikowalnych czynników ryzyka osteoporozy; zapewnienie odpowiedniego stężenia witaminy 25-OH-D w surowicy; stosowanie zalecanej dziennej dawki wapnia w diecie i w suplementach; zapobieganie upadkom; adekwatną aktywność fizyczną; stosowanie leków przeciwresorpcyjnych lub stymulujących tworzenie tkanki kostnej; walkę z bólem i poprawę jakości życia [14].

Przed włączeniem jakiegokolwiek innej terapii celem utrzymania prawidłowego stanu kośćca jest przyjmowanie wapnia i witaminy D w odpowiednich ilościach. Około 20 minutowa dzienna ekspozycja na światło słoneczne powinna dostarczyć organizmowi odpowiednią ilość witaminy D. W okresie zimowym zalecana jest dodatkowo suplementacja witaminy D w dawkach 800–1000 IU/d. Mleko i jego przetwory są najlepszym źródłem wapnia i fosforu. Dla osób, które cierpią na nietolerancję laktozy, zaleca się mleko z dodatkiem laktazy lub jogurty czy kefir. Wbrew powszechnej opinii, mleko odtuszczone ma tyle samo wapnia co pełnotłuste. Ok. 1000 mg wapnia znajdziemy w np. ok. 3 szklankach mleka, 1 l kefiru, 700 ml jogurtu, 100–120 mg sera żółtego, 1 kg sera białego. Poza tym wiele produktów spożywczych wzbogaconych jest w wapń, np.: soki owocowe, niektóre maki czy płatki śniadaniowe. W zaleceniach dietetycznych dla pacjentów pamiętajmy o zwróceniu uwagi na produkty, które ograniczają wchłanianie wapnia w przewodzie pokarmowym – są to m.in. pokarmy zawierające kwas szczawowy (np. szpinak) i kwas fitynowy (m.in. otręby pszenne). Właściwe spożycie białka (ok 1,2 g/kg mg/d), potasu (> 3500 mg/d) i magnezu (> 300 mg/d) przyczynia się do prawidłowego funkcjonowania układu mięśniowo-szkieletowego. Obecnie ani rekomendacje polskie ani amerykańskie nie wspominają o zaleceniu stosowania witaminy K2 w leczeniu osteoporozy [14].

Wskazaniem do leczenia farmakologicznego u kobiet po menopauzie jest [14]:

- przebyte złamanie osteoporotyczne lub
- FRAX > 10% lub
- wskaźnik T dla BDM bliższego końca kości udowej, szyjki kości udowej lub lędźwiowego odcinka kręgosłupa $\leq -2,5SD$ (dla osób przewlekle leczonych systemowo glikokortykosteroidami – T-score $\leq 1,5SD$)

Podział leków w leczeniu osteoporozy [14]:

- antykataboliczne/antyresorpcyjne (bisfosfoniany, denosumab, hormonalne leczenie zastępcze, selektywne modulatory receptorów estrogenowych [SERM]) – zapobiegają one złamaniom kręgowym i złamaniom pozakręgowym u osób, które mają potwierdzoną chorobę densytometrycznie
- anaboliczne (teryparatyd, abaloparatyd, romosozumab)
- mieszanym mechanizmie działania (ranelinian strontu).

2.6.1. Leki pobudzające kościotworzenie i uwapnienie kości

2.6.1.1. Romosozumab

Jednym z najnowszych leków stosowanych w osteoporozie jest romosozumab. Romosozumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne (IgG2), które wiąże i hamuje aktywność sklerostyny, wzmagając w ten sposób proces kościotworzenia w związku z aktywowaniem komórek wyściółki kości, wzmagając wytwarzanie macierzy międzykomórkowej kości przez osteoblasty i rekrutowanie komórek osteoprogenitorowych. Ponadto romosozumab zmienia ekspresję mediatorów tworzenia osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości. Rezultatem tego podwójnego efektu procesu kościotworzenia i zmniejszania resorpcji kości jest **szybki wzrost w masie kości beleczkowatych i korowych oraz poprawa struktury i wytrzymałości kości** [2]. W badaniach klinicznych romosozumab prezentował pozytywne wyniki w leczeniu zarówno mężczyzn, jak i kobiet w okresie pomenopauzalnym. Obniżał ryzyko nowego złamania kręgu o 73% u kobiet z osteoporozą w wieku pomenopauzalnym, a wystąpienie nowego złamania o 36%. W porównaniu z innymi lekami, takimi jak teryparatyd lub alendronian, osiągał lepsze wzrosty BMD – przy czym dodatkową jego zaletą jest miesięczne dawkowanie. Lek stosuje się podskórnym w dawce 210 mg raz w miesiącu przez okres 12 miesięcy. Na terenie EU romosozumab zarejestrowany jest w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet w okresie pomenopauzalnym z wysokim ryzykiem występowania złamań. Należy pamiętać o tym, że lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów, którzy uprzednio przeżyli zawał mięśnia sercowego lub doznali udaru mózgu [34]. Po 12. miesięcznej terapii romosozumabem pacjenci powinni otrzymać terapię antyresorpcyjną, aby utrzymać lub wzmocnić korzyści kliniczne w zakresie obniżenia ryzyka złamań i podwyższenia gęstości mineralnej kości [18].

2.6.1.2. Teryparatyd

Teryparatyd był pierwszym lekiem o działaniu anabolicznym, stosowanym do leczenia osteoporozy. Jest on rekombinowanym fragmentem cząsteczki parathormonu. Stosowany i zalecany w terapii m.in. u kobiet z rozpoznaniem ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej ze złamaniami, w razie niemożności przyjmowania lub nieskuteczności bifosfonianów, ranelinianu strontu lub denosumabu. Działa poprzez aktywację receptora dla parathormonu, pobudzając aktywność osteoblastów. Wykazuje szeroki zakres działania: poprzez wpływ na osteoblasty pobudza tworzenie kości (zwiększa grubość warstwy korowej i średnicę beleczek kostnych, być może przywraca również ich ciągłość), zwiększa wchłanianie wapnia w jelitach i wchłanianie zwrotne w cewkach nerkowych, zwiększa wydalanie fosforanów. Zmniejsza ryzyko złamań kręgowych i innych kości. Podobnie do ranelinianu strontu jego skuteczność w zapobieganiu złamaniom osteoporotycznym jest niezależna od

wyjściowych wartości BMD, aktywności metabolizmu kostnego i stopnia zagrożenia złamaniami. Zaleca się go w dawce 20 µg dziennie podskórnie, nie dłużej niż przez 18 miesięcy (maksymalny czas stosowania to 24 miesiące). Przed wprowadzeniem leku u chorego na osteoporozę należy sprawdzić stężenie parathormonu, wapnia, 25-hydroksy witaminy D, kreatyniny i kwasu moczowego w surowicy. Poza leczeniem osteoporozy u kobiet w wieku pomenopauzalnym, teryparatyd został zatwierdzony do leczenia osteoporozy u mężczyzn (idiopatycznej lub wywołanej hipogonadyzmem) oraz do leczenia osteoporozy będącej efektem stosowania glikokortykosteroidów, wśród osób z dużym ryzykiem złamań. Terapii z zastosowaniem teryparatydu nie powinno się zalecać u chorych z nadczynnością przytarczyc, niewydolnością nerek ani z niedoborem witaminy D. Ze względu na zagrożenie wystąpienia mięsaków kościopochodnych, po 24 miesiącach zaleca się przejście na bisfosfoniany lub denosumab. Lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z hiperkalcemią, ze zmianami nowotworowymi kości (pierwotnymi i wtórnymi) oraz po przebytej radioterapii kośćca. W porównaniu z alendronianem (lek z grupy bisfosfonianów), teryparatyd wywarł większy wpływ na wskaźnik gęstości mineralnej kości (BMD) kręgosłupa lędźwiowego (w okresie 12 miesięcy stosowania); podobne zmiany nie dotyczyły BMD szyjki kości udowej (w okresie od 6 do 18 miesięcy). Ostatecznie, redukcja ryzyka złamań była podobna dla obu leków. W innej metaanalizie porównano teryparatyd z bisfosfonianami w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania w grupie kobiet w wieku pomenopauzalnym, cierpiących na osteoporozę. W grupie stosującej teryparatyd zauważono rzadsze występowanie złamań kręgow oraz złamań innych kości. Bezpieczeństwo stosowania było podobne dla obu rodzajów terapii [14, 34].

2.6.1.3. Abaloparatyd

Abaloparatyd to kolejny lek o działaniu anabolicznym. Jest on analogiem PTHrP (ang. human parathyroid hormone related peptide – tłum. ludzki peptyd podobny do parathormonu). Jego działanie jest podobne do teryparatydu, daje jednak szybszy i wyraźniejszy wzrost BMD kości okolicy stawu biodrowego (total hip), szyjki kości udowej i kręgosłupa lędźwiowego. Rzadziej występuje też działanie niepożądane w postaci hiperkalcemii. Inne skutki uboczne abaloparatydu, takie jak nudności, zawroty głowy, bóle głowy są łagodne i dobrze tolerowane przez pacjentów. Nie wymaga redukcji dawki u pacjentów z uszkodzeniem nerek. Brak natomiast informacji o modyfikacjach dawki u pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby [34].

2.6.1.4. Ranelinian strontu

Ranelinian strontu stymuluje powstawanie nowej tkanki kostnej, hamuje jej resorpcję, zmniejsza ryzyko złamań kręgow i innych kości (w tym bliższego końca kości udowej) oraz zwiększa BMD. Wśród przeciwwskazań do stosowania ranelinianu strontu wymienia się: niekontrolowane nadciśnienie, chorobę niedokrwienną serca, choroby tętnic obwodowych oraz naczyń mózgowych. Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku stosowania leku wśród pacjentów po 75 roku życia. Zalecana jest regularna ocena ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych (co 6–12 miesięcy). Obecnie ranelinian strontu nie jest rekomendowanym lekiem w leczeniu osteoporozy [34]. W 2014 roku decyzją EMA produkt leczniczy Protelos® zawierający ranelinian strontu został wycofany z obrotu ze względu na stwierdzone w badaniach RWE podwyższone ryzyko zdarzeń sercowych podczas terapii lekiem [27].

2.6.1.5. Raloksyfen

Raloksyfen to selektywny modulator receptora estrogenowego (SERM). Wywiera działanie antagonistyczne na podany wyżej receptor w gruczole piersiowym i w błonie śluzowej macicy, natomiast w tkance kostnej ujawnia swoje działanie agonistyczne, zmniejszając przy tym ryzyko złamań, ale jedynie trzonów kręgow. Stosowany jest w dawce 60 mg/d. Głównymi działaniami niepożądanymi leku są uderzenia gorąca oraz zwiększone ryzyko zakrzepicy żył głębokich. Ponieważ zmniejsza ryzyko wystąpienia nowotworu złośliwego piersi (o ok. 70%), można zastanowić się nad jego zastosowaniem u kobiet po menopauzie w terapii osteoporozy, u których występuje zwiększone ryzyko zachorowania na raka piersi. Dodatkowym atutem jest jego kardioprotekcyjność i brak

wpływu na śluzówkę żołądka. Zgodnie z zaleceniami polskich ekspertów lek można bezpiecznie stosować przez 8 lat [14].

2.6.1.6. Kalcitonina

Kalcitonina działa antyresorpcyjnie na tkankę kostną. Obecnie nie zaleca się jej stosowania w leczeniu osteoporozy z powodu niewielkiej efektywności w działaniu na BMD i ryzyko złamań. Dopuszcza się jedynie krótkotrwałą terapię kalcitoniną po złamaniach w celu wykorzystania jej efektu przeciwbólowego (maks. przez 2–4 tyg. w dawce 100 IU/d podskórnie lub domięśniowo. Pomimo, iż zmniejsza ryzyko złamań kręgow i innych kości po menopauzie, obecnie nie zaleca się jej stosowania w celu leczenia i zapobiegania osteoporozy ze względu na zwiększenie ryzyka zachorowania na raka piersi i macicy oraz wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej [14].

2.6.2. Leki hamujące resorpcję kości

2.6.2.1. Bisfosfoniany

Bisfosfoniany stanowią podstawową grupę leków antyresorpcyjnych, o budowie analogicznej do naturalnie występujących pirofosforanów, gdzie wiązanie P-O-P zostało zastąpione wiązaniem P-C-P. Aktualnie na rynku polskim dostępne są dwie główne grupy bisfosfonianów: aminobisfosfoniany (alendronian, zoledronian, ibandronian, rizedronian) a także bisfosfoniany bezazotowe (klodronian- rejestracja w chorobach nowotworowych). Bisfosfoniany wykorzystywane są w leczeniu osteoporozy postmenopauzalnej, a także w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy indukowanej stosowaniem glikokortykosteroidów (między innymi wykorzystywany jest tutaj alendronian). Zgodnie z zaleceniami polskimi doustne bisfosfoniany są lekami pierwszego wyboru w leczeniu osteoporozy pierwotnej u kobiet po menopauzie. Bisfosfoniany, poprzez łączenie się z kryształami hydroksyapatytu i tworzenie wiązań opornych na enzymatyczną hydrolizę, powodują zahamowanie resorpcji tkanki kostnej (bezpośrednie działanie na osteoklasty). Dodatkowy mechanizm działania bisfosfonianów zawierających azot (aminobisfosfoniany) polega na hamowaniu syntazy pirofosforonianienu farnezyli – enzymu szlaku mewalonianowego, który odgrywa istotną rolę w żywotności i prawidłowym funkcjonowaniu osteoklastów. Długoterminowe stosowanie bisfosfonianów może prowadzić do atypowych złamań kości udowej (atypical femoral fracture – AFF), które występują u ok. 1/10 000 leczonych. Najczęściej pojawia się niecharakterystyczny ból w okolicy uda. Do złamania dochodzi bez urazu lub po minimalnym urazie, identycznie jak w złamaniach zmęczeniowych. W badaniu radiologicznym z 1/3 kości udowej można zauważyć cechy zagrażającego złamania zmęczeniowego w postaci odczynów odokostnowych i początkowych, minimalnych przejaśnień warstwy korowej kości sugerujących możliwość powstania w tym miejscu szczeliny złamania. Taki stan można opanować zachowawczo. Jeżeli widoczna jest już szczelina jednej korówki, to chory musi być operowany, ponieważ grozi mu złamanie. Niestety leczenie operacyjne jest obarczone dużą liczbą powikłań w postaci opóźnionego zrostu, a nawet braku zrostu. Jałowa martwica żuchwy (osteonecrosis of the jaw – ONJ) pojawia się z częstością ok. 1/1000 przypadków i najczęściej jest związana z zabiegiem chirurgicznym na żuchwie lub szczęce (usunięcie zęba, wszczep). Dotyczy głównie pacjentów leczonych z powodu choroby nowotworowej. Etiologia nie jest znana. Występuje bolesny ubytek śluzówki jamy ustnej, a odsłonięta kość często ulega infekcji. Leczenie jest długotrwałe. Podstawą profilaktyki jest poinformowanie pacjenta o bezwzględnym przestrzeganiu higieny jamy ustnej oraz przerwaniu leczenia przed planowanymi zabiegami stomatologicznymi [30]. W trakcie stosowania bisfosfonianów dodatkowa suplementacja witaminą D3 jest wymagana. Wszystkie leki z tej grupy zwiększają BMD i mają udowodnione działanie zmniejszające ryzyko złamań kręgow (niektóre także innych kości). Skuteczność przeciwzłamaniowa tej grupy leków została udokumentowana u pacjentów ze wskaźnikiem T < -2,0 SD (kręgi) i < -2,5 SD (BKKU), przy prawidłowej podaży witaminy D – dlatego przed rozpoczęciem leczenia bisfosfonianami należy ocenić BMD i ew. wyrównać niedobór witaminy D. W przypadku chorych mających przeciwwskazania do stosowania doustnych bisfosfonianów można rozważyć podanie bisfosfonianów stosowanych dożylnie. Przeciwwskazaniami do zastosowania doustnych bisfosfonianów mogą

być: przepuklina rozworu przełykowego, refluksowe zapalenie przełyku, czynna choroba wrzodowa górnego odcinka przewodu pokarmowego, niemożność utrzymania pozycji siedzącej przez przynajmniej 30 min, klirens kreatyniny < 35 ml/min. W przypadku stosowania bisfosfonianów podawanych doustnie należy poinformować pacjenta o konieczności przyjmowania leku na czczo, popijaniu go czystą wodą (nie wolno rozgryzać ani ssać tabletki) oraz o pozostawaniu ok. 30 min od zażycia tabletki na siedząco lub stojąco (ma to na celu uniknięcie niepożądanych skutków na przewód pokarmowy, tj. bólów brzucha, nudności, wymiotów, zapań, biegunek, wzdęć, podrażnień i owrzodzeń przełyku); pacjent powinien przyjmować równocześnie odpowiednią ilość soli wapnia i witaminy D. W badaniach klinicznych dotyczących złamań, wykazano, że alendronian zmniejsza częstość występowania złamań kręgow, kości nadgarstków i bioder o około połowę u kobiet z przeważającymi złamaniami kręgow. Opierając się na badaniach stosowanie doustnych bisfosfonianów zaleca się przez okres 5 lat. Po upływie podanego czasu terapii zaleca się weryfikację skuteczności leczenia i ewentualnie identyfikację działań niepożądanych oraz rozważenie przerwania leczenia w przypadku, gdy aktualne ryzyko złamań jest małe (brak wystąpienia złamania osteoporotycznego lub T-score > -2,5) [14, 34].

2.6.2.2. Denosumab

Denosumab stosowany jest jako jeden z leków pierwszego wyboru u kobiet w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej, stanowiąc alternatywę dla bifosfonianów. Jest to monoklonalne ludzkie przeciwciało, które wiąże się selektywnie z RANKL (ang. receptor activator of NFκB ligand), który jest kluczowy w procesie różnicowania osteoklastów. Jego zablokowanie powoduje hamowanie różnicowania osteoklastów, które są głównym czynnikiem powodującym resorpcję kości, która prowadzi do osteoporozy. U pacjentów, którzy stosują denosumab widoczny jest znaczny wzrost gęstości kręgow kręgosłupa, a także innych kości. Wyniki tego samego badania wykazują, że denosumab powinien być stosowany w sposób ciągły, zważywszy na pogorszenie się wyników BMD i tym samym wzrost ryzyka złamań. Dodatkowo wykazano, że zastosowanie denosumabu wpływało pozytywnie na architektoniczne utkanie kości, ponieważ badania mikroskopowe i histologiczne przeprowadzone na fragmentach kości biodrowych wykazały prawidłową architekturę układu beleczek kostnych oraz nie wykazały negatywnego wpływu na mineralizację kości. Skuteczność denosumabu podawanego podskórnie w zapobieganiu złamań była w tej grupie przedmiotem badań. Po trzech latach zaobserwowano zmniejszenie częstości występowania nowych złamań kręgow o 68%, a złamań bioder o 40%. Lek ten, hamując aktywność osteoklastów, przyczynia się do zmniejszenia resorpcji kości zarówno w warstwie beleczkowej jak i korowej. Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z RANKL z dużym powinowactwem i swoistością. Lek zapobiega aktywacji receptora RANK (receptor aktywujący jądrowy czynnik NF-κB) na powierzchni osteoklastów i prekursorów osteoklastów. Podawany jest w dawce 60 mg podskórnie co 6 miesięcy. Może być stosowany w przypadku niewydolności nerek [14, 34].

2.6.3. Hormonalna terapia zastępcza

Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) odgrywa aktualnie niewielką rolę w leczeniu osteoporozy. Wynika to z odległych działań niepożądanych stosowania HTZ. W badaniu Women's Health Initiative (WHI) udowodniono, że w dłuższej podaży hormonalna terapia zastępcza: zwiększa ryzyko wystąpienia raka piersi, zwiększa ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca, zawału mięśnia sercowego oraz żylnych epizodów zakrzepowozatorowych. Z drugiej strony, w tym samym badaniu wykazano znaczną redukcję złamań kręgowych oraz bku. Metaanaliza, której celem było określenie ryzyka związanego z przyjmowaniem terapii estrogenowej oraz estrogenowo-progestagenowej potwierdza wyniki uzyskane w ramach badania WHI [34].

2.6.4. Selektywne modulatory receptora estrogenowego

Selektywne modulatory receptora estrogenowego (ang. selective estrogen receptor modulators, SERM) to grupa leków będących agonistami oraz antagonistami receptorów estrogenowych. Względem znajdujących się receptorów estrogenowych w kościach, skórze lub sercu, SERM są agonistami. W przypadku tych receptorów

zlokalizowanych w gruczole piersiowym lub macicy leki te są antagonistami. Leki z tej grupy wskazane są głównie w przypadku kobiet po menopauzie, a także u młodszych kobiet z wywiadem w kierunku raka piersi. Aktualnie w Polsce zarejestrowane w celu leczenia osteoporozy są dwa preparaty: raloksyfen i bazedoksyfen. Bazedoksyfen jest nowszym lekiem, jednak nie ma dostępnych badań, które mogłyby sugerować jego wyższość nad raloksyfenem. Oba preparaty wykazują podobne zmniejszenie ryzyka złamań kręgow, a także brak wpływu na złamanie szyjki kości udowej i innych złamań pozakręgowych. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi są uderzenia gorąca i skurcze mięśni (w tym kończyn dolnych), które zmniejszają swoją intensywność po około 6 miesiącach stosowania. Leki z tej grupy obarczone są podobnym (w stosunku do HTZ) ryzykiem wystąpienia żylnych incydentów zakrzepowo-zatorowych i z tego powodu są one odradzane u pacjentów unieruchomionych [34].

2.7. Compliance leczenia osteoporotycznego

Compliance (stopień przestrzegania rygoru terapeutycznego) stanowi jedną z ważniejszych determinantów wyników leczenia w chorobach przewlekłych. Do czynników wpływających na *compliance* pacjentów zaliczyć można czynniki związane z samym pacjentem, czynniki związane z terapią lub systemem zdrowia, a także czynniki socjoekonomiczne. Najczęściej badanymi czynnikami są czynniki związane z pacjentem, a wśród nich starszy wiek, który wpływa na obniżenie *compliance* jak również brak dostatecznej wiedzy na temat osteoporozy. Do czynników obniżających związanych z systemem zdrowia obniżających *compliance* należy korzystanie z różnych placówek zdrowia. Natomiast czynniki związane z terapią to wyższa częstość przyjmowania leków oraz ich skutki uboczne [6].

Leczenie bisfosfonianami

Wyniki opublikowanego przeglądu poświęconego ocenie *compliance* wśród pacjentów stosujących terapię bisfosfonianami do którego włączono 10 badań obserwacyjnych wskazują, iż w okresie jednego roku średni MPR (ang. *medication possession ratio*, MPR) wynosił od 54% do 71%. Odsetek chorych, u których *compliance* wynosił mniej niż 80% był zróżnicowany i wynosił od 15% do 60%. Ponadto autorzy pracy wskazali, iż stopień *compliance* był wyższy w przypadku, gdy leki stosowano rzadziej (np. 1 raz tygodniu). Zaobserwowano również, iż stopień *compliance* malał wraz z upływem czasu. Dodatkowa analiza przeprowadzona przez autorów pracy wskazała, iż obserwowana częstość złamań była istotnie niższa w przypadku pacjentów przestrzegających zaleceń dotyczących stosowania leku (*compliant*) zdefiniowanych jako te z wskaźnikiem MPR wynoszącym co najmniej 80% w porównaniu z podgrupą *non-compliant* (MPR <80%) [53].

Dostępne polskie dane dotyczące poziomu *compliance* u chorych przyjmujących alendronian oszacowane zostały w oparciu dane przekazywane do NFZ na podstawie analizy ilości wypisanych/zrealizowanych recept. W celu określenia poziomu *compliance* posłużono się stopniem posiadania leku w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii (ang. *medication possession ratio*, dalej MPR) [6].

Liczba osób poddanych analizie spadała – od 39,7 tys. w 2013 roku do 20,4 tys. w 2017 roku. Średni wskaźnik MPR na przestrzeni kolejnych lat wzrastał od wartości 39,8% do wartości 44,9%. Powodem tego wzrostu był zwiększający się udział osób o MPR \geq 80%, czyli osób uznawanych za *compliant*, kosztem zmniejszonej się grupy osób o MPR < 50%, czyli osób których zakupione leki wystarczyły na mniej niż 6 miesięcy terapii. Nieznacznie wyższe wartości MPR odnotowano w przypadku chorych zamieszkujących obszary miejskie [6].

Tabela 4. *Compliance* osób realizujących wyłącznie recepty na leki zawierające alendronian na podstawie MPR (*medication possession ratio*) w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii (2013–2017) [6]

Rok rozpoczęcia terapii	Liczba pacjentów (tys.)	Średni MPR (%)	Udział pacjentów o MPR (%)		
			<50%	50%-80%	>80%
2013	39,7	39,8	67,6	12,2	20,3
2014	27,8	39,8	67,6	11,4	20,9

2015	22,7	41,5	65,2	12,1	22,7
2016	21,1	42,9	63,9	11,8	24,3
2017	20,4	44,9	61,4	12,1	26,5

Leczenie denosumabem

Niedawno opublikowane wyniki badania przeprowadzonego na próbie liczącej prawie 47 tys. osób z prowincji Ontario (Kanada), wskazują, iż wśród pacjentów przyjmujących denosumab *persistence* większy niż 2 lata utrzymało 59% pacjentów. Ponadto, odpowiednio 3 oraz 4 letni *persistence* osiągnęło 48% oraz 38% chorych. Wśród kobiet po menopauzie wyższe wartości zarówno *persistence* zaobserwowano u osób leczonych za pomocą iniekcji niż u osób przyjmujących leki doustne, co wynika głównie ze zmniejszonej częstotliwości podawania leczenia podania denosumabu [51].

Dostępne polskie dane dotyczące poziomu *compliance* u chorych przyjmujących denosumab oszacowane zostały w oparciu dane przekazywane do NFZ na podstawie analizy ilości wypisanych/zrealizowanych recept. W celu określenia poziomu *compliance* posłużono się stopniem posiadania leku w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii (ang. *medication possession ratio*, dalej MPR) [6].

Przeprowadzona analiza wskazuje, iż z roku na rok liczba osób, które rozpoczęły terapię, rosła—z 2,3 tys. pacjentów w 2013 roku do 5,9 tys. w 2016 roku. Średni MPR w ciągu 12 miesięcy wzrósł nieznacznie—z 89,0% do 90,9%. Większy wzrost zareportowano w przypadku MPR w ciągu 24 miesięcy—wzrósł on z 76,7% do 80,8%. Pacjenci z obszarów miejskich charakteryzowali się nieznacznie wyższym MPR (np. w 2016 roku MPR w ciągu 12 miesięcy wynosił 91,0%, a w ciągu 24 miesięcy 81,0%; pacjenci z obszarów wiejskich odznaczyli się MPR odpowiednio 90,2% i 80,1%) [6].

Tabela 5. *Compliance* osób realizujących wyłącznie recepty na leki zawierające denosumab na podstawie MPR w ciągu pierwszych 12 i 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii (2013–2016) [6]

Rok rozpoczęcia terapii	Liczba pacjentów (tys.)	Średni MPR w 12 miesięcy (%)			Średni MPR w ciągu 24 miesięcy (%)		
		ogółem	obszar miejski	obszar wiejski	ogółem	obszar miejski	obszar wiejski
2013	2,3	89,0	88,9	89,9	76,7	76,6	77,6
2014	3,4	89,7	90,0	88,2	78,6	79,1	76,1
2015	4,9	90,7	90,8	90,1	80,8	80,9	76,9
2016	5,9	90,9	91,0	90,2	80,8	81,0	80,1

Konsekwencje braku *compliance*

Niskie wartości *compliance* stanowią jedną z przyczyn braku skuteczności leczenia i występowania złamań osteoporotycznych. Autorzy jednej z zidentyfikowanych prac, gdzie przeanalizowano dane 440 tys. pacjentów ze zdiagnozowaną osteoporozą, którzy rozpoczęli farmakoterapię wskazali, iż nieregularne przyjmowanie leków zwiększa ryzyko wystąpienia złamania o 10% [6].

Analiza danych RWE obejmująca prawie 18 tys. kobiet, które przyjmowały doustne bisfosfoniany wskazuje, iż w podgrupie chorych kobiet, nieprzyjmujących w ciągu pierwszego roku terapii leków w sposób regularny (48,9%), ryzyko wystąpienia złamania osteoporotycznego w drugim roku w grupie *adherent* wynosiło 2,1% i było istotnie niższe niż analogiczne ryzyko w grupie chorych będących *non-adherent* (2,5%). Autorzy tej pracy przeprowadzili również analizę uwzględniającą wiek chorych i tak w przypadku kobiet w wieku co najmniej 75 lat ryzyko złamania było 1,5 razy wyższe u grupy chorych przyjmujących leki nieregularnie (OR = 1,51, p = 0,1), a koszty medyczne były o 13,4% wyższe w porównaniu do grupy chorych w wieku co najmniej 75 lat przyjmujących leki regularnie [54].

Konsekwencje braku *compliance* poza oczywistym wpływem na ryzyko złamań nie pozostają bez wpływu na koszty ponoszone przez płatnika publicznego. Autorzy pracy *Cho 2018* podjęli próbę oszacowania oszczędności w przypadku, gdyby chorzy przestrzegali dyscypliny terapeutycznej (*compliance*). Z przeprowadzonej analizy wynika, iż roczne oszczędności w ramach ubezpieczenia zdrowotnego osiągnęłyby aż 5 milionów dolarów, gdyby pacjenci przestrzegali dyscypliny terapeutycznej [6]. Kolejno duńskie badanie analizując dane dotyczące 38 tys. duńskich kobiet pokazało, iż nieprzestrzeganie dyscypliny terapeutycznej związane jest z dodatkowymi kosztami ponoszonymi przez służbę zdrowia. Pacjentki nieprzestrzegające dyscypliny terapeutycznej częściej wymagały konieczności hospitalizacji niż chore z grupy *compliant* (28,9% vs. 23,0%). Częstsze hospitalizacje wpływały na koszty korzystania z zasobów ochrony zdrowia. Autorzy badania oszacowali, iż średni koszt korzystania z zasobów ochrony zdrowia w przypadku pacjentów *non-compliant* wynosił 4,9 tys. Euro, podczas gdy analogiczny koszt w grupie pacjentek przestrzegających zaleceń był istotnie niższy i wynosił 3,9 tys. Euro ($p = 0,002$) [53].

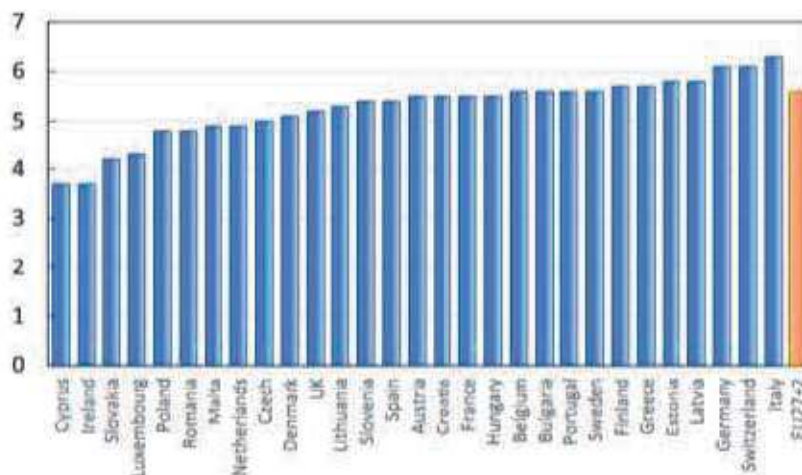
2.8. Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.8.1. Dane epidemiologiczne

Osteoporoza

Zgodnie z danymi opublikowanymi przez *International Osteoporosis Foundation (IOF)* w ramach SCOPE2021 dla krajów EU27+2 (EU + Szwajcaria oraz Wielka Brytania) w 2019 roku łączna liczba chorych na osteoporozę w Europie wynosiła 32,043,453. Udział mężczyzn i kobiet wynosił odpowiednio 6,532,426 oraz 25,511,028 wskazując, iż zachorowalność wśród kobiet jest czterokrotnie wyższa niż u mężczyzn. Odsetek chorych z osteoporozą w całej populacji żeńskiej kobiet powyżej 50 r.ż. wynosił 22,1% [31]. W Polsce zgodnie z danymi zawartymi w raporcie podsumowującym *International Osteoporosis Foundation (IOF)* w 2019 roku liczba chorych sięgała 1,071,260 z czego 863,870 stanowiły kobiety [31].

Rysunek 2. Zachorowalność na osteoporozę (%) wg danych IOF [31]



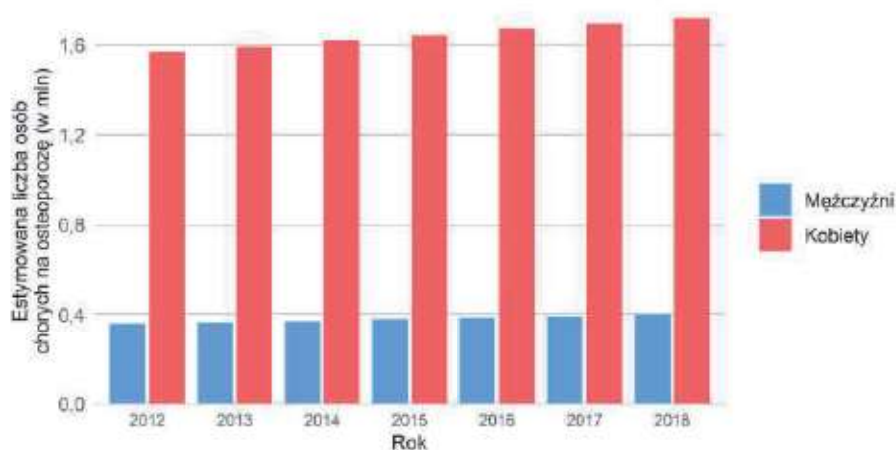
Stosując kryteria diagnostyczne osteoporozy opracowane przez WHO oparte na pomiarze gęstości mineralnej kości (BMD) szacuje się, iż łączna liczba chorych na osteoporozę w Polsce w 2019 roku wynosiła 1,985,000 osób, z czego ponad 80% stanowiły kobiety. Częstość występowania osteoporozy w całej polskiej populacji wyniosła 4,8%, nieco mniej niż średnia dla krajów UE27+2 (5,6%) [32].

Z raportu NFZ o Zdrowiu Osteoporoza wydane w 2019 roku wynika, iż w 2018 roku chorobowość rejestrowana wyniosła niemal 555 tys. Ogólnopolski wskaźnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności powyżej 50. roku życia wyniósł 3 674, przy czym różnice na poziomie powiatów były dziesięciokrotne.

Tabela 6. Chorobowość rejestrowana osteoporozy oraz współczynnik chorobowości rejestrowanej osteoporozy (2013-2018), na podstawie danych NFZ i GUS [6]

Rok	Chorobowość rejestrowana (tys.)	Stosunek chorobowości rejestrowanej do ludności powyżej 50 roku życia (%)		Współczynnik chorobowości rejestrowanej na 100 tys. ludności powyżej 50 roku życia	
		Kobiet	Mężczyzn	Surowy	Standaryzowany
2013	542,1	6,2	0,97	3920	3920
2014	554,2	6,3	0,96	3871	3934
2015	558,0	6,3	0,96	3972	3898
2016	559,2	6,3	0,95	3953	3761
2017	558,4	6,3	0,93	3927	3761
2018	554,8	6,3	0,91	3894	3674

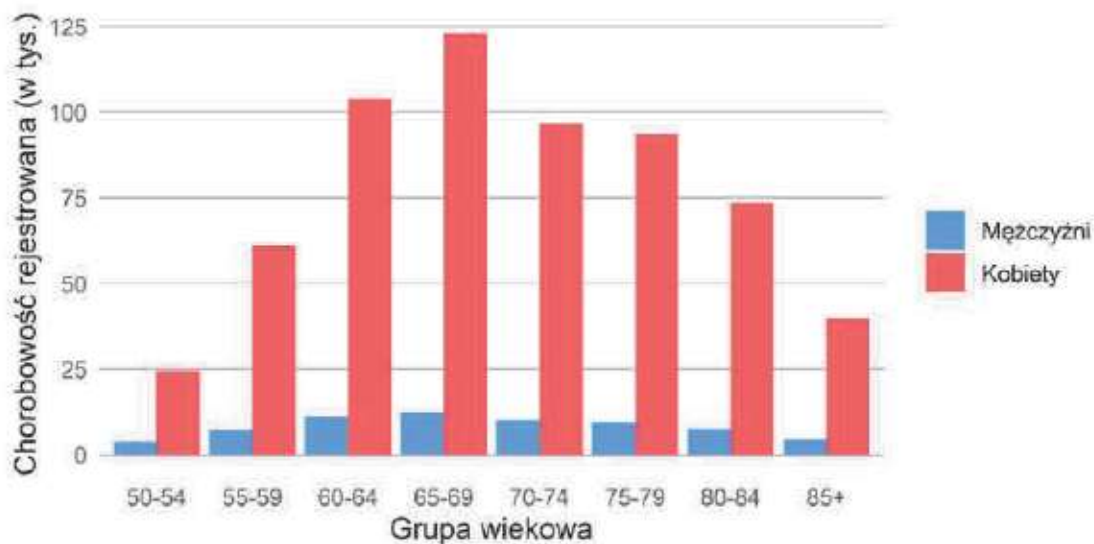
Wykres 1. Estymowana liczba chorych na osteoporozę (w mln) w latach 2012-2018 w Polsce [6]



Źródło: obliczenia własne na podstawie danych NFZ i GUS

Analiza liczby chorych w zależności od wieku wskazuje na gwałtowny wzrost chorobowości rejestrowanej do 70 roku życia, a następnie stopniowy spadek. W 2018 roku największe wartości chorobowości rejestrowanej obserwowano w grupie wiekowej 65–69 lat—123 tys. kobiet i 12 tys. mężczyzn. Najmniejsza wartość chorobowości rejestrowanej została odnotowana w grupie osób w wieku 50–54 lata. (Wykres 1) [6].

Rysunek 3. Chorobowość rejestrowana (w tys) wg płci w grup wiekowych (2018 r) [6]



Liczne źródła wskazują, iż ze względu na niewystraczające diagnozowanie rzeczywista liczba chorych z osteoporozą jest znacznie większa. Badanie przeprowadzone na próbie 308 chorych ze złamaniami wskazuje, iż jedynie wśród 25,6% przypadków postawiono diagnozę osteoporozy, z czego 84% było leczonych farmakologicznie przestrzegając zaleceń terapeutycznych, podczas gdy w przypadku pozostałych 16% nie włączono leczenia farmakologicznego lub pacjenci zrezygnowali z terapii na początkowych etapach (w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia) [6].

Z danych zaprezentowanych przez NFZ wynika, iż stopień niedoszacowania liczby chorych na osteoporozę w 2018 roku wyniósł 74%. Odpowiada to liczbie 1,56 mln niezdiagnozowanych osób, z czego prawie 500 tysięcy osób stanowiły osoby powyżej 80. roku życia. Szacowana liczba kobiet chorych na osteoporozę na podstawie demografii Polski oraz współczynników międzynarodowych wzrastała od 1,57 mln (2012 r.) do 1,72 mln (2018 r.), co stanowiło wzrost o 9,7%. Liczba kobiet w Polsce powyżej 50. roku życia w tych latach wzrosła o 3,9% [6].

Ponadto, zestawiając dane epidemiologiczne dotyczące liczby chorych z osteoporozą w Polsce z danymi NFZ dotyczącymi widoczne jest, iż jedynie niewielki odsetek chorych z osteoporozą w Polsce realizuje receptę (podejmuje jakiekolwiek leczenie). NFZ szacuje, iż wartość refundacji świadczeń z powodu osteoporozy w Polsce w 2018 roku dla blisko 222 tysięcy chorych wyniosła 41,5 mln zł³. Dodatkowo, analizując świadczenia z powodu złamań w raporcie tym wskazano, że w 2018 roku odnotowano 120 tys. złamań, które najczęściej przypisywane są osteoporozie. Wartość refundacji świadczeń z tego powodu wyniosła 476 mln zł, z czego 71% to środki przeznaczone na świadczenia z powodu złamań bliższego końca kości udowej (b.k.k.u.) (34,7 tys. złamań w 2018 roku) [6].

³ W analizie nie uwzględniono świadczeń udzielonych w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej czy Szpitalnego Oddziału Ratunkowego/Izby Przyjęć

Rysunek 4. Struktura osób chorych na osteoporozę (mln) (2013–2018) [6]



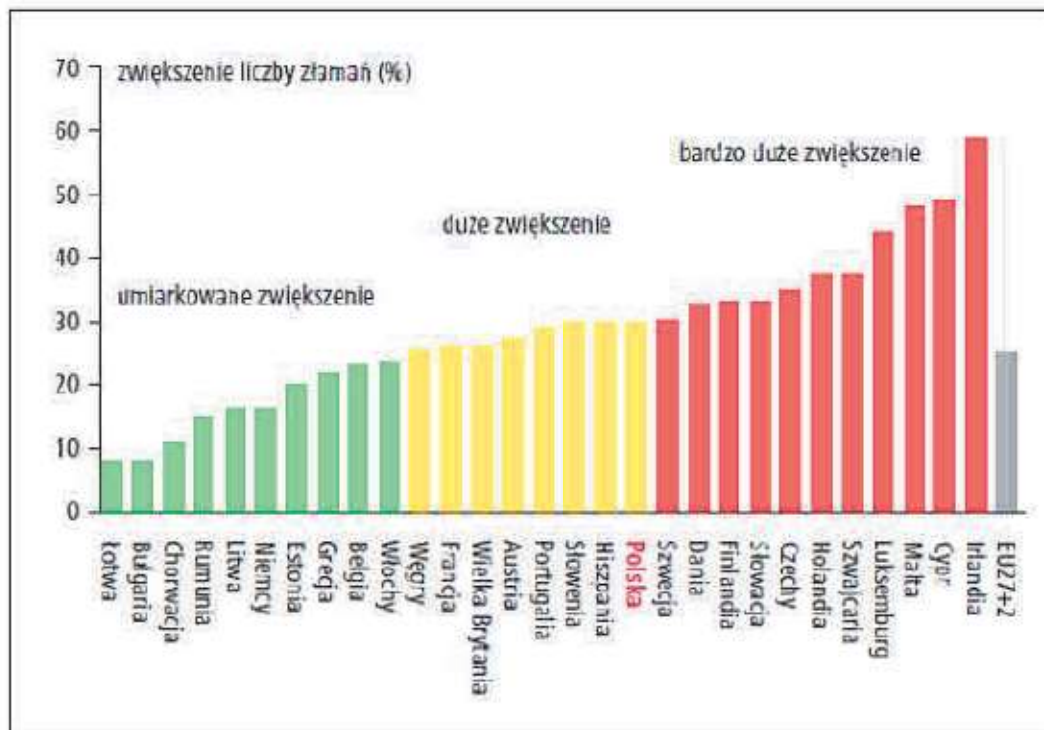
Szacuje się, iż liczba osób z niezdiagnozowaną osteoporozą w 2018 roku wynosiła dla grupy wiekowej od 50-54 lata – 86 tysięcy, podczas gdy w grupie wiekowej osób starszych w wieku 80-84 lata aż 247 tysięcy. Poziom niedoszacowania był najniższy w grupie osób 65–69 (69%), a najwyższy w grupie 50–54 (87%) [6].

Złamania osteoporotyczne

Szacuje się, że w 2019 roku w Polsce pojawiło się 206,000 nowych złamań osteoporotycznych, co odpowiada 563 złamaniom na dobę (czyli 23 na godzinę). W stosunku do danych z 2010 r. w 2019 roku nastąpił niewielki wzrost częstości występowania złamań osteoporotycznych o 1,7 złamań/1000 osób, co daje 14,3 złamań/1000 osób w 2019 roku [32]. Z danych przedstawionych przez IOF wynika, iż w latach 2019-2034 w Polsce obserwowane będzie duże zwiększenie liczby złamań osteoporotycznych (Rysunek 5). Niektóre ze złamań osteoporotycznych silnie korelują z przedwczesną śmiertelnością chorych. Roczna śmiertelność z powodu złamań osteoporotycznych w Polsce w populacji osób po 50 roku życia szacowana jest na 113 / 100,000 osób. Dla porównania analogiczny wskaźnik śmiertelności dla krajów UE27+2 jest zbliżony i wynosi 116 / 100,000 osób. Liczba zgonów związanych ze złamaniami jest porównywalna lub wyższa niż w przypadku niektórych z najczęstszych przyczyn zgonów, takich jak rak płuc, cukrzyca, przewlekłe choroby dolnych dróg oddechowych [32]. Najnowsze dane zaprezentowane przez szwedzkie Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej za rok 2019, analizując najczęstsze przyczyny zgonów obywateli wskazało, iż zgony będące następstwem złamań niskoenergetycznych stanowią 3 przyczynę zgonów (ponad 6 000 tysięcy przypadków) zaraz po chorobie niedokrwiennej serca (niespełna 10 000 przypadków) oraz demencji (ponad 9 000 przypadków) [31].

Należy zauważyć, że przewiduje się, że populacja mężczyzn i kobiet w wieku 50 lat lub więcej wzrośnie o 16,6% w latach 2019-2034, nieco więcej niż średnia UE27+2 wynosząca 11,4%. Prognozowane wzrosty liczby mężczyzn i kobiet w grupie wiekowej co najmniej 75 lat będą jeszcze bardziej wyraźne i wynosić mogą odpowiednio 92,4% i 60,8%. Oczekuje się w związku z tym, że roczna liczba złamań osteoporotycznych w Polsce wzrośnie o 61 000 do wartości 267 000 w 2034 roku [32].

Rysunek 5. Przewidywane odsetkowe zwiększenie liczby złamań niskoenergetycznych w krajach Unii Europejskiej oraz Szwajcarii i Wielkiej Brytanii (EU27+2) w latach 2019–2034 [62]



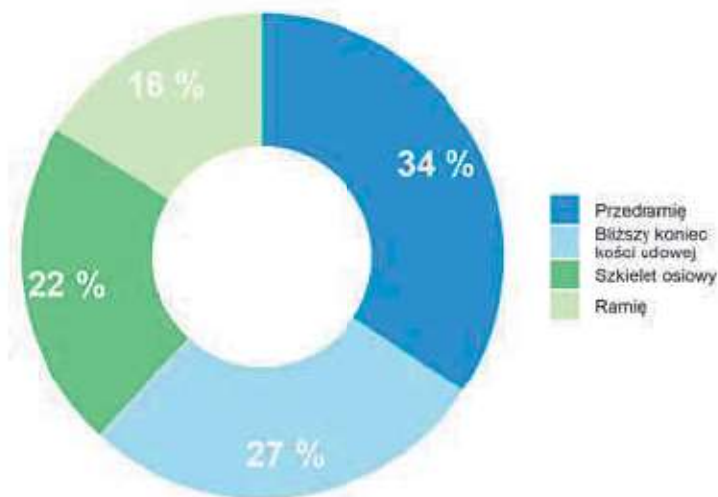
Z raportu NFZ o Zdrowiu wynika, iż w latach 2013–2018 liczba złamań wzrosła (z 104,4 tys. do 126,1 tys.) podobnie jak liczba pacjentów (z 101,4 tys. do 121,7 tys.). Odsetek kobiet pozostawał niezmienny i utrzymywał się na poziomie 73%–74%. Średni wiek pacjenta wzrósł z 72 lat do 73 lat. W latach 2013–2018 odnotowano najwięcej złamań przedramienia—239,2 tysięcy. Kolejno występowały złamania bliższego końca szyjki kości udowej –201,3 tysiące. Liczba złamań w obrębie szkieletu osiowego w latach 2013–2018 wynosiła 146,5 tysięcy. Średni wiek złamania oscylował w okolicy 70 lat, wyjątek stanowiły złamania boku które występowały w wieku 79 lat (Tabela 7) [6].

Tabela 7. Liczba rejestrowanych złamań osteoporotycznych ogółem na rok 2018 oraz z uwzględnieniem miejsca złamania w latach 2013–2018, na podstawie danych NFZ [6]

Rok	Liczba złamań (tys.)	Liczba pacjentów	Odsetek kobiet	Wiek w momencie złamania (średnia)
Ogółem za rok 2018	126,1	121,7	73	73
Bliższy koniec kości udowej	201,3	194,8	72	79
Szkielet osiowy	146,5	130,4	60	70
Przedramię	239,2	221,5	82	68
Ramię	106,9	95,3	74	70

Analiza danych dotyczących złamań z 2018 roku wskazuje, iż złamania przedramienia stanowiły 34% (43 tys.) wszystkich analizowanych złamań. Złamania bliższego końca kości udowej stanowiły 27% (35 tys.) analizowanych złamań. Kolejno wystąpiły złamania w obrębie szkieletu osiowego (22%) oraz ramienia (16%) [6].

Rysunek 6. Struktura liczby złamań wg lokalizacji w 2018 roku [6]



Wystąpienie złamania osteoporotycznego koreluje z wzrostem ryzyka zgonu, szczególnie w okresie pierwszych 12 miesięcy po złamaniu. W latach 2013–2018 śmiertelność roczna po złamaniu wahała się do 12,3 do 13,1%. Średni wiek zmarłego wynosił 72 lata. Największą śmiertelnością cechowali się pacjenci z województwa lubuskiego (14,2%) i opolskiego (14,1%) zaś najmniejszą z województwa podlaskiego (11,3%). Dostępne dane literaturowe wskazują, iż największe ryzyko zgonu towarzyszy złamaniom bkk. Szacuje się że roczna śmiertelność w wyniku złamań bkku wynosi 22% [6]. Według danych NFZ najwyższą śmiertelnością cechowały się właśnie złamania bliższego końca kości udowej (roczna śmiertelność między 29,1% a 29,4%), najniższą złamania przedramienia (między 2,5% a 2,9%) [6].

Tabela 8. Śmiertelność roczna po złamaniu w latach 2013–2017, na podstawie danych NFZ [6]

Rok	Ogółem	Przedramię	Bliższy koniec kości udowej	Ramię	Szkielet osiowy
2013	12,5 (71)	2,48 (67)	29,1 (79)	7,90 (69)	8,24 (69)
2014	13 (72)	2,89 (68)	29,2 (79)	8,51 (70)	8,68 (70)
2015	13,1 (72)	3,03 (68)	30,2 (80)	8,35 (70)	8,51 (70)
2016	12,8 (72)	3,08 (68)	30,0 (80)	8,25 (70)	8,90 (70)
2017	12,3 (72)	2,92 (68)	29,4 (80)	7,92 (70)	8,63 (71)

W nawiasach podano średni wiek pacjenta.

2.8.2. Wielkość populacji docelowej



Tabela 9. Podsumowanie liczebności populacji docelowej [6]

Etap oszacowania	Liczba pacjentek				
	I rok	II rok	III rok	IV rok	V rok
Kryterium 1: udokumentowany T-score $\leq -3,0$ (bliższy koniec kości udowej lub część lędźwiowa kręgosłupa) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej	■	■	■	■	■
Kryterium 2: udokumentowane świeże (< 12 mies.) złamanie (bliższego końca kości udowej)	■	■	■	■	■

lub kręgow) oraz ≥ 1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej					
Łączna liczba pacjentek z populacji docelowej	■	■	■	■	■
w tym w wieku 60-74 lat	■	■	■	■	■
w tym w wieku 75 lat i powyżej	■	■	■	■	■

2.8.3. Jakość życia, obciążenie chorobą i niezaspokojone potrzeby zdrowotne

Jakość życia

Największym powikłaniem osteoporozy są złamania kości, które wiążą się m.in. z bólem i powodują obniżenie sprawności fizycznej oraz ograniczenie funkcji społecznych, zaliczanych do wyznaczników jakości życia. W wielu przypadkach złamanie kości powoduje utratę samodzielności, nasilenie bólu i pogorszenie jakości życia związanej ze zdrowiem, co może wpływać na stan psychiczny chorego a tym samym powodować ograniczenia życia społecznego [55].

Jakość życia w polskiej populacji chorych stanowiła przedmiot kilku stosunkowo niedawno opublikowanych badań. W publikacji *Górczewska 2022* oceniano jakość życia wśród chorych na osteoporozę. Badaniem objęto 198 kobiet po menopauzie z rozpoznaną osteoporozą pomenopauzalną (wg kodu -10 – M81.0) leczonych w dwóch Poradniach Leczenia Osteoporozy w Łodzi w okresie od czerwca 2018 do maja 2019 roku. Oceny jakości życia dokonano wg kwestionariusza QUALEFFO-41⁴. W oparciu o przeprowadzoną ocenę widoczne jest, że jakość życia u kobiet z osteoporozą jest średnia. Średni wynik w skali QUALEFFO-41 wynosił 40,26 pkt. Wyniki szczegółowej analizy wskazywały, iż chore najlepsze wyniki osiągnęły w domenach „czynności fizyczne w ciągu dnia” oraz „mobilność”, najgorzej zaś oceniły funkcje psychiczne [55].

Tabela 10. Wyniki skali QUALEFFO-41 w zależności od domeny [55]

Domena QUALEFFO-41*	Średnia (SD)
Czynności fizyczne dnia codziennego	24,58 (19,49) pkt
Mobilność	34,56 (24,80) pkt
Ból	42,27 (24,47) pkt
Prace domowe	37,27 (26,64) pkt
Ogólne postrzeganie zdrowia	44,61 (28,34) pkt
Funkcje społeczne	44,29 (23,34) pkt
Funkcje psychiczne	48,49 (18,06) pkt

* Im większa liczba uzyskanych punktów, tym gorsza jakość życia

W badaniu wskazano, iż wcześniejsze wystąpienie jakiegokolwiek złamania kości w porównaniu z osobami bez złamań związane było z utratą jakości życia (42,05 pkt vs. 36,25 pkt). Największą utratę QoL zaobserwowano u pacjentek ze złamaniem biodra (51,88 pkt, $p < 0,05$), a następnie ze złamaniem kostki (47,85 $p = 0,081$), złamaniem kręgow (44,38 pkt; $p = 0,063$) i złamaniem kończyny górnej (40,02 pkt; $p = 0,958$). Autorzy badania wskazują, że z każdym rokiem życia jakość życia u ankietowanych kobiet pogarsza się o 0,61% w skali QUALEFFO-41[55].

Inne polskie badanie przeprowadzone w latach 2014–2015 pod kierunkiem Ciesielczyk dotyczące oceny jakości życia u osób poddanych 3 miesiące wcześniej zespoleniu złamania bku i porównanie jej z jakością życia przed złamaniem wskazuje na istotne i nieodwracalne pogorszenie jakości życia (we wszystkich aspektach badanych)

⁴ Kwestionariusz składa się z 41 pytań podzielonych na 5 głównych domen oceny funkcjonowanie w takich dziedzinach jakości życia, jak: „ból” (5 pytań), „funkcje fizyczne” (17 pytań), „funkcje społeczne” (7 pytań), „ogólne postrzeganie zdrowia” (3 pytania) oraz „funkcje psychiczne” (9 pytań). Zakres liczby punktów który można uzyskać wynosi od 0 do 100.

mierzonej wg kwestionariuszy WHOQOL-BREF⁷ i SF-36⁸. Autorzy we wnioskach wskazują, że pomimo wdrożonego poprawnie leczenia operacyjnego połączonego z właściwą rehabilitacją nie udało się uzyskać poprawy jakości życia porównywalnej do tej obserwowanej przed wystąpieniem złamania. Gwarantem utrzymania dobrej jakości życia wydaje się być wprowadzenie rozwiązań usprawniających proces diagnostyki i skutecznego leczenia chorych celem uniknięcia złamań [56].

Obciążenie chorobą

Koszty leczenia złamań osteoporotycznych stanowią ogromne obciążenie dla budżetów płatnika publicznego. Z danych *International Osteoporosis Foundation (IOF)* wynika, iż w 2019 roku na leczenie złamańiskoenergetycznych w Polsce wydano 332,9 mln Euro. Koszty leczenia farmakologicznego osteoporozy oszacowano na 13,5 miliona Euro. Koszty związane z długotrwałą niepełnosprawnością oszacowano na 347,32 mln Euro. Zatem oszacowana przez twórców raportu IOF łączna kwota leczenia osteoporozy w Polsce w 2019 roku wynosiła 693,73 mln Euro, co stanowi 2,8% całego budżetu związanego z wydatkami na służbę zdrowia. Średni koszt leczenia złamania osteoporotycznego w 2019 roku w Polsce wynosił 18,3 Euro, wzrastając o 3% w stosunku do danych z 2010 r [32].

Ponadto, z danych NFZ wynika, liczba utraconych lat [YLL] ogółem w 2017 roku z powodu złamań bkku w Polsce wynosiła 79,9 tysięcy. Przeprowadzona analiza wskazuje, że z roku na rok liczba utraconych lat życia wzrastała— od 70,7 tys. do 79,9 tys. w 2017 roku. Równocześnie łączna liczba YLL, które można przypisać złamaniom bliższego końca kości udowej rosła—od 17,7 tys. w 2013 r. do 20,0 tys. w 2017 roku [6].

Tabela 11. Utracone lata życia (YLL) osób ulegających złamaniom bliższego końca kości udowej (bkku) z wyszczególnieniem utraconych lat życia będących bezpośrednim skutkiem złamania bliższego końca kości udowej [6]

Rok	Liczba zgonów w ciągu roku od złamania bkku (tys.)	YLL ogółem (tys.)	YLL jako bezpośredni skutek złamania bkku (tys.)
2013	9,2	70,7	17,7
2014	9,5	74,6	15,6
2015	10,0	76,5	19,1
2016	10,2	79,1	19,8
2017	10,4	79,9	20,0

Z raportów ZUS za 3 kwartał 2022 roku wynika, iż liczba zaświadczeń lekarskich udzielonych pacjentów z rozpoznaniem wg kodu M80 (Osteoporoza ze złamaniem patologicznym) oraz M81 (Osteoporoza bez patologicznego złamania) wynosiła odpowiednio 138 oraz 132, a liczba dni absencji chorobowej dla przytoczonych podgrup wynosiła odpowiednio 2 785 oraz 1 733 dni [57].

Podsumowując, koszty leczenia osteoporozy w Polsce stanowią znaczącą część budżetu przeznaczanego na wydatki na zdrowie. W świetle prognozowanego szybkiego wzrostu rocznej liczby złamań osteoporotycznych w Polsce do wartości 267 000 w 2034 roku wydatki płatnika publicznego na leczenie powikłań osteoporozy mogą drastycznie wzrosnąć [32].

⁷ Kwestionariusz WHOQOL-BREF jest narzędziem skonstruowanym do oceny ogólnej jakości życia zarówno osób zdrowych jak i chorych i powstał na podstawie skali WHOQOL-100. Skrócona wersja wskaźnika składa się z 26 pytań i umożliwia ocenę jakości życia w zakresie czterech dziedzin: fizycznej, psychologicznej, społecznej i środowiskowej.

⁸ Kwestionariusz SF-36 (Short Form Health Survey) pozwala na ocenę ośmiu wskaźników jakości życia tj.: funkcjonowanie fizyczne, ograniczenie w pełnieniu ról z powodu choroby fizycznego, dolegliwości bólowe, ogólne poczucie zdrowia, vitalność, funkcjonowanie społeczne, ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych oraz poczucie zdrowia psychicznego.

Niezaspokojone potrzeby zdrowotne (*unmet needs*) pacjentów z ciężką osteoporozą

Chorzy z bardzo wysokim ryzykiem złamania stanowią szczególną grupę chorych niezwykle potrzebujących dostępu do nowocześniejszych terapii leczenia osteoporozy, których aktualnie w Polsce brak. Od lat leczenie osteoporozy w Polsce opiera się przede wszystkim na podawaniu doustnych bisfosfonianów mających działanie jedynie antyresorpcyjne. Ponadto, w refundacji dostępny jest nowocześniejszy lek o tym samym mechanizmie działania – denosumab, jednakże jest stosowanie ograniczone do określonej zapisami wskazania refundacyjnego populacji chorych [73].

Podczas gdy w innych krajach Europy obok ww. leków dostępne są także leki o działaniu nie tylko antyresorpcyjnym, ale także kościotwórczym, takie jak m.in. romosozumab, teryparatyd, nie są one w Polsce dostępne dla Pacjentów.

Romosozumab podobnie jak teryparatyd są zaliczane do grupy leków anabolizujących stąd w przeciwieństwie do leków antyresorpcyjnych, które hamują dalszą utratę masy kostnej, ich mechanizm działania sprawia, iż wzmagają procesy kościotworzenia. Ponadto, romosozumab zmienia ekspresję mediatorów tworzenia osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości. Rezultatem tego podwójnego efektu procesu kościotworzenia i zmniejszania resorpcji kości jest szybki wzrost w masie kości bełczkowatych i korowych oraz poprawa struktury i wytrzymałości kości [2].

Ten odmienny mechanizm działania romosozumabu sprawia, że ze względu na możliwość osiągnięcia szybkiego wzrostu wytrzymałości kości (ok 6 miesięcy) lek ten stanowi zalecane przez wytyczne kliniczne postępowanie terapeutyczne wśród chorych z bardzo dużym ryzykiem złamania (w tym chorych ze świeżymi złamaniami). Leczenie lekami antyresorpcyjnymi (m.in. bisfosfoniany) z uwagi na ich wolniejsze działanie (umocnienie struktury kości obserwowane po 12 miesiącach) nie zabezpieczy najciężej chorych pacjentów przed wystąpieniem kolejnego złamania, stąd nie powinno być zalecane jako leczenie z wyboru w tej grupie chorych.

Wystąpienie złamania osteoporotycznego stanowi rosnące obciążenie społeczno-ekonomiczne. Leczenie złamań wymaga kosztowej terapii a następnie niejednokrotnie konieczności opieki długoterminowej. Złamania mogą prowadzić do ograniczenia mobilności i produktywności, utraty samodzielności i niemożności wykonywania czynności życia codziennego, co zwiększa również koszty społeczne. Wprowadzenie skutecznej terapii dla wyselekcjonowanej grupy chorych najbardziej zagrożonych kolejnym złamaniem przyniesie korzyści w postaci unikniętych złamań, wpływając na ograniczenie kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego związanych z leczeniem złamań.

Utworzenie programu lekowego dla romosozumabu umożliwi dostęp do skutecznej terapii najbardziej potrzebującym chorym a jednocześnie pozwoli precyzyjnie wybrać pacjentów, którzy odniosą największe korzyści z leczenia.

2.9. Aktualne postępowanie medyczne

2.9.1. Praktyka kliniczna w Polsce

Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland. Update 2022 - Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce, Aktualizacja 2022 [18]

Diagnostyka

Wytyczne wskazują, iż u chorych z podejrzeniem występowania wzrostu ryzyka złamania w pierwszej kolejności należy przeprowadzić badanie przesiewowe celem określenia i sklasyfikowania ryzyka występowania złamań. W przypadku stwierdzenia podejrzenia u chorego osteoporozy konieczne jest zebranie wywiadu u pacjenta oceniając jego aktywność fizyczną, parametry dotyczące masy ciała, wzrostu, siły mięśniowej jak również przeprowadzenie oceny w zakresie 10 letniego ryzyka złamań

według narzędzia FRAX (dla populacji polskiej). Pomiar gęstości mineralnej kości (metodą densytometryczną) stanowi niezbędny element oceny na pierwszym etapie diagnostyki chorego. Należy również przeprowadzić oznaczenie poziomu witaminy D, poziomu wapnia jak również oznaczenie markerów obrotu kostnego.

Ponadto, w przypadku, gdy u pacjenta zastosowano leczenie chirurgiczne obowiązkiem ortopedy/traumatologa w przypadku stwierdzenia złamania niskoenergetycznego (złamanie niskoenergetyczne definiowane jest jako złamanie osteoporotyczne, które nastąpiło po działaniu siły, która nie uszkodziłaby zdrowej kości, powstające najczęściej w wyniku upadku z własnej wysokości.) jest zapewnienie optymalnego leczenia farmakologicznego i lub przekazanie pacjenta to specjalistycznego ośrodka zajmującego się diagnostyką i leczeniem osteoporozy. Lekarze doświadczeni w diagnostyce osteoporozy powinni przeprowadzać diagnostykę różnicującą celem odróżnienia pierwotnej osteoporozy od innych jej wtórnych form.

Zgodnie z zaleceniami na podstawie m.in. wartości BMD oraz braku/obecności w historii choroby złamań osteoporotycznych wyodrębniono cztery chorych o określonym ryzyku występowania złamań: a) wysokie ryzyko złamań, b) wysokie ryzyko złamań bardzo, c) średnie ryzyko złamań oraz d) niskie ryzyko złamań (Rysunek 7). Wytyczne wskazują, iż ocena chorego pod kątem ryzyka występowania złamań stanowić powinna podstawę decyzji odnośnie do optymalnego sposobu postępowania leczniczego.

Rysunek 7. Kryteria kwalifikacji chorych do poszczególnych grup ze względu na ryzyko występowania złamań [18]

VERY HIGH RISK	HIGH RISK	MEDIUM / LOW RISK
<p>At least one of the following applies:</p> <p>Newly-diagnosed major osteoporotic fracture (MOF) within past 12 months and T-score ≤ -1.0</p> <p>or</p> <p>Multiple major fractures (≥ 2)</p> <p>or</p> <p>Fractures while medication used for other reasons is harmful to bone, e.g. glucocorticosteroids, aromatase inhibitors or others</p> <p>and/or</p> <p>Very low T-score < -3.0</p> <p>and/or</p> <p>FRAX $> 15\%$ for MOF or $> 4.5\%$ for hip</p>	<p>At least one of the following applies:</p> <p>Major osteoporotic fracture in the last 2 years</p> <p>and/or</p> <p>T-score ≤ -2.5</p> <p>and/or</p> <p>FRAX 10 to 15% for MOF or 3 to 4.5% for hip</p>	<p>If present:</p> <p>Age > 50 or postmenopausal</p> <p>No fracture</p> <p>and</p> <p>T-score > -2.5</p> <p>and/or</p> <p>FRAX: 5 to $< 10\%$ for MOF medium RF</p> <p>FRAX: $< 5\%$ for MOF low RF</p>

Wskazania do rozpoczęcia leczenia farmakologicznego i monitorowanie leczenia

Celem leczenia jest przede wszystkim wystąpieniu kolejnego złamania. Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia farmakologicznego jest wystąpienie złamania niskoenergetycznego (u chorych powyżej 50 roku życia) lub/i bardzo wysokie, wysokie i średnie ryzyko występowania złamań.

Na wybór optymalnego sposobu postępowania leczniczego składają się poza wspomnianym określeniem ryzyka występowania złamań również: dostępność leków stosowanych w leczeniu osteoporozy, potencjalne przeciwwskazania do stosowania leków, obecność chorób współtowarzyszących, finansowanie poszczególnych leków przez płatnika publicznego jak również preferencje samego pacjenta. Istotną rolę odgrywają również rehabilitacja chorego, prewencja

upadków, suplementacja witaminy D oraz modyfikacje w zakresie diety chorego oraz jeśli to możliwe redukcja lub całkowita eliminacja czynników ryzyka zwiększających ryzyko osteoporozy/złamań [siła zaleceń: 9,4 ± 0,8].

W zależności od wyjściowego ryzyka występowania złamań wyróżniono cztery grupy chorych, dla których przedstawiono oddzielne rekomendacje dotyczące optymalnego leczenia (Rysunek 8), i tak⁹:

- U chorych należących do grupy **bardzo wysokiego ryzyka** złamań należy niezwłocznie wdrożyć leczenie farmakologiczne (oraz jeśli to konieczne) leczenie chirurgiczne, a następnie odpowiednią formę rehabilitacji. Wytyczne wskazują, iż stwierdzenie w wywiadzie chorego występowania złamaniaiskoenergetycznego biodra zarówno u kobiet jak i u mężczyzn powyżej 50 roku życia jak również innegoiskoenergetycznego złamania w innych lokalizacjach głównych stanowi kryterium rozpoznania osteoporozy [siła zaleceń: 9,4 ± 0,7] kwalifikuje pacjenta do grupy co najmniej wysokiego ryzyka występowania złamań i stanowi wskazanie do rozpoczęcia leczenia. W tej grupie chorych wytyczne zalecają, aby w ramach I linii leczenia przy braku przeciwwskazań zastosować u chorych leki anabolizujące, które doprowadzą do szybkiej odbudowy/wzmocnienia struktury kości (romosozumab, teryparatydy). Optymalny czas trwania leczenia romosozumabem wynosi 12 miesięcy podczas gdy teryparatydem – 24 miesiące. Po jego zakończeniu należy kontynuować leczenie sekwencyjne z udziałem leków antyresorpcyjnych (denosumab, zoledronianu) [siła zaleceń: 8,7 ± 0,8] aby utrzymać lub wzmocnić korzyści kliniczne w zakresie obniżenia ryzyka złamań i podwyższenia gęstości mineralnej kości. Teryparatydy lub abaloparatyd (który nie jest aktualnie dopuszczony do obrotu w Europie) są to leki działające o analizującym kości zalecane w leczeniu osteoporozy u kobiet i mężczyzn z bardzo wysokim ryzykiem występowania złamań oraz u pacjentów z zaawansowaną osteoporozą ze złamaniem w przypadku, kiedy inne leczenie zakończyło się niepowodzeniem. W badaniach naukowych wykazano, iż teryparatydy cechuje się wysoką skutecznością przeciwzłamaniową w zakresie złamań kręgowych oraz pozakręgowych (jednakże nie w przypadku złamań biodra). Maksymalny czas leczenia teryparatydem wynosi 24 miesiące [siła zaleceń: 8,7 ± 1,2]. Romosozumab będący również reprezentantem leków anabolizujących zalecany jest w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej. W badaniach naukowych wykazano jego wysoką skuteczność w zakresie redukcji złamań kręgowych, pozakręgowych oraz złamań biodra. Zastosowanie romosozumabu zaleca się przede wszystkim w leczeniu I linii chorych z bardzo wysokim ryzykiem złamań. Lek ten nie posiada aktualnie dopuszczenia do obrotu dla leczenia osteoporozy u mężczyzn. Ze względu na silne przeciwzłamaniowe właściwości romosozumabu lek ten można również rozważyć u pacjentów uprzednio leczonych bisfosfonianami, szczególnie u chorych o których podczas terapii bisfosfonianami wystąpiły złamania, jednakże należy mieć na uwadze, iż długość poprzedniego leczenia może negatywnie wpłynąć na jego skuteczność. Po zakończeniu dwunastomiesięcznego okresu leczenia romosozumabem konieczne jest wdrożenie leczenia anty resorpcji innego (denosumab, bisfosfoniany). Występowanie w wywiadzie zdarzeń sercowo naczyniowych stanowi przeciwwskazanie do stosowania romosozumabu [siła zaleceń: 8,5 ± 1,0]. W tej grupie chorych monitorowanie efektów leczenia powinno odbywać się poprzez okresowe pomiary densytometryczne (DXA),

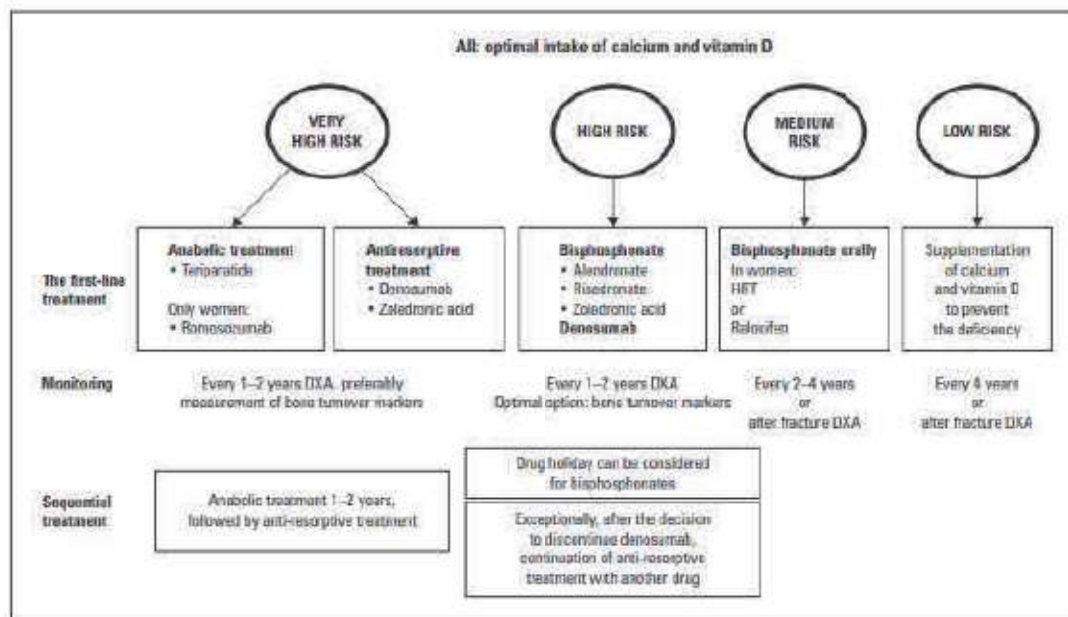
⁹ W nawiasie kwadratowym podano siłę zaleceń dla każdej rekomendacji. Siła zaleceń została określona w wyniku przeprowadzonych konsultacji z ekspertami klinicznymi stanowiącymi „panel ekspertów” przy opracowaniu wytycznych. Siłę zaleceń dla każdej rekomendacji oceniano indywidualnie w skali 0-10, przy czym 10 odzwierciedlała najwyższą siłę zaleceń. Siłę zaleceń dla każdej z rekomendacji określono jako średnią z każdej zebranej indywidualnej (od ekspertów) oceny wraz z odchyleniem standardowym.

które zalecane są co 1-2 lata jak również o ile to możliwe - pomiar markerów obrotu kostnego i badanie obrazowe (w przypadku utraty wzrostu wynoszącej więcej niż 4 cm) [siła zaleceń: 8,7 ± 0,8].

- U chorych z grupy **wysokiego ryzyka złamań** wytyczne wskazują jak opcje z wyboru bisfosfoniany oraz denosumab. Doustne bisfosfoniany stanowią grupę leków najdłużej i najczęściej stosowanych w leczeniu I linii osteoporozy. W badaniach naukowych udowodniono ich wysoką skuteczność przeciwzłamaniową w zakresie złamań kręgowych złamań biodra. W przypadku występowania przeciwwskazań do podania doustnych bisfosfonianów (m.in. u chorych po leczeniu chirurgicznym złamania) wytyczne zalecają zastosowanie dożylnych bisfosfonianów (zoledronian). Skuteczność bisfosfonianów uzależniona jest od utrzymywania się optymalnego poziomu witaminy D oraz prawidłowej gospodarki wapniowo-fosforanowej [siła zaleceń: 9,1 ± 1,2]. W przypadku długotrwałego stosowania bisfosfonianów zaleca weryfikację skuteczności leczenia. W przypadku uzyskania istotnej poprawy (brak nowych złamań, T score > -2,5) można rozważyć zaprzestanie kontynuacji leczenia, w pozostałych przypadkach zmianę leczenia na inne [siła zaleceń: 8,7 ± 1,7]. Niepowodzenie leczenia bisfosfonianami (stosowanymi zgodnie z zaleceniami) definiowane jest jako wystąpienie nowego złamania po okresie 12 miesięcy ciągłego leczenia, lub spadkiem BMD po 12 miesiącach leczenia względem wartości wyjściowej o więcej niż 4,4% w przypadku pomiaru w LS lub 5,2% w przypadku pomiaru w FN, mierzonych za pomocą tego samego urządzenia i w tej samej lokalizacji [siła zaleceń: 8,8 ± 1,2]. Leczenie denosumabem stanowi alternatywną opcję terapeutyczną w tej grupie chorych, może być stosowane zarówno jako leczenie I oraz II linii w szczególności w przypadku braku tolerancji czy jako terapia sekwencyjna (po leczeniu anabolizującym). Wyniki badań naukowych wykazały skuteczność przeciwzłamaniową denosumabu w zakresie redukcji ryzyka złamań kręgowych, pozakręgowych oraz biodra. Denosumab może być stosowany u pacjentów z niewydolnością nerek [siła zaleceń: 9,0 ± 1,0]. Leczenie denosumabem nie powinno być przerywane. W przypadku konieczności przerwania leczenia denosumabem zaleca się optymalny odstęp czasu od zastosowania kolejnego leczenia (doustne bisfosfoniany, zoledronian) wynosi 6 miesięcy od daty podania ostatniej dawki denosumabu [siła zaleceń: 8,7 ± 1,1]. Monitorowanie leczenia w postaci okresowych pomiarów BMD (DXA) zalecane jest co 1-2 lata wraz z pomiarem markerów obrotu kostnego.
- U chorych z grupy **średniego ryzyka złamań** zaleca się stosowanie doustnych bisfosfonianów. W szczególnych przypadkach u kobiet można również rozważyć hormonalną terapię zastępczą (HTZ) oraz raloksyfen. Hormonalna terapia zastępcza u kobiet po menopauzie może być stosowana w celu łagodzenia ciężkich symptomów zespołu pomenopauzalnego jednocześnie zapobiegając również osteoporozie. Niemniej jednak zastosowanie hormonalnej terapii zastępczej jedynie w celu leczenia osteoporozy nie jest aktualnie **rekomendowane** [siła zaleceń: 8,0 ± 0,8]. Selektywne modulatory receptora estrogenowego (SERMS) w badaniach wykazały efekt antyresorpcyjny, redukując ryzyko występowania złamań kręgowych. Ze względu na towarzyszące terapii raloksyfenem nasilenie „uderzeń gorąca” jego zastosowanie powinno zostać rozważone po ustąpieniu objawów charakterystycznych dla menopauzy [siła zaleceń: 7,5 ± 2,0]. Monitorowanie pod kątem prewencji złamań powinno odbywać się co 2-4 lata oraz w przypadku wystąpienia złamania (oznaczenie BMD).

- U chorych z grupy niskiego ryzyka złamań zaleca się suplementację witaminy D oraz wapnia celem zapobiegnięcia ich niedoborom. Monitorowanie pod kątem prewencji złamań powinno odbywać się raz na 4 lata oraz w przypadku wystąpienia złamania (oznaczenie BMD).

Rysunek 8. Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych z osteoporozą [18]



Rysunek 9. Leki stosowane w leczeniu osteoporozy [18]

Drug	Doses and forms	Dosage	Postmenopausal osteoporosis			Osteoporosis in men	GIO
			Reduction of fracture risk				
			Spine	Hip	Non-vertebral		
Alendronate	Tablet 70 mg	1 tablet/week p.o.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Risedronate	Tablet 35 mg	1 tablet/week p.o.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Ibandronate	Tablet 150 mg	1 tablet/month	Yes	No	No	No	No
	Ampoule 3 mg/3 mL	1 ampoule every 3 months i.v.					
Zoledronic acid	Solution for injection 5 mg/100 mL	1 ampoule as an i.v. infusion	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Denosumab	Pre-filled syringe 60 mg/1 mL	1 ampoule every 6 months s.c.	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Raloxifene	Tablet 60 mg	1 tablet/day p.o.	Yes	No	No	No	No
Teriparatide*	Solution for injection 20 µg/80 µL — pen 3 mL	1 injection/day s.c.	Yes	No	Yes	Yes	Yes
Abaloparatide**	Solution for injection 80 µg/dose — pen	1 injection/day s.c.	Yes	No	Yes	No	No
HRT*	Tablet p.o. or subcutaneously		Yes	Yes	Yes	No	No
Romosozumab #§	Pre-filled syringe 105 mg of romosozumab in 1.17 mL solution (90 mg/mL)	Dose 210 mg in 2 injections s.c. 105 mg each 1 time per month	Yes	Yes	Yes	No	No

GIO — glucocorticoid-induced osteoporosis; HRT — hormonal replacement therapy; s.c. — subcutaneously; i.v. — intravenously; *unavailable in Poland; **not allowed in Poland; § approved in European Union (EU) in 2019 — no refund; #HRT is currently not recommended for the treatment of postmenopausal osteoporosis; §reduction of non-vertebral and hip fractures demonstrated in sequential treatment (see sections 17 and 17A)

Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie opracowane przez ekspertów Wielodyscyplinarnego Forum Osteoporotycznego, 2017 [17]

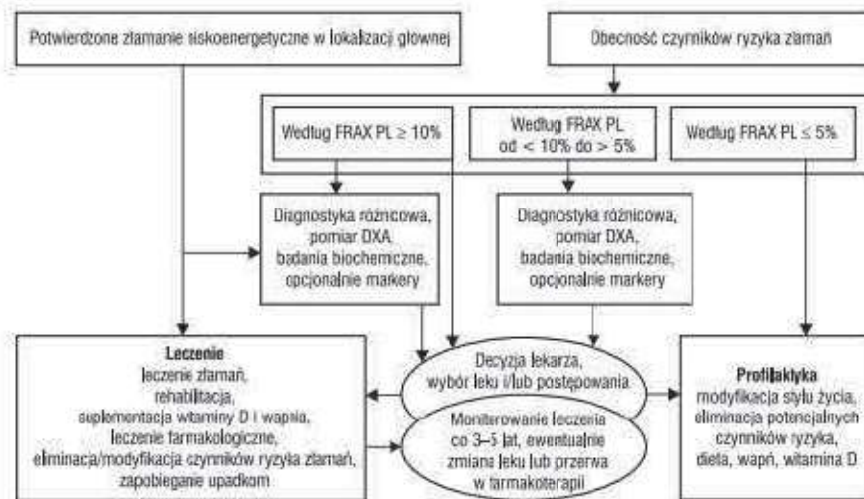
Wytyczne powstały przy współpracy ekspertów z różnych dziedzin medycyny (w tym specjalistów z zakresu reumatologii, ortopedii i traumatologii, interny, geriatry, endokrynologii, rehabilitacji, nefrologii, diabetologii, onkologii, biochemii i technik obrazowych) zajmujących się leczeniem osteoporozy w Polsce [17].

Wskazania do rozpoczęcia leczenia farmakologicznego

Zgodnie z zaleceniami wskazaniem do rozpoznania osteoporozy oraz szybkiego wdrożenia leczenia farmakologicznego jest stwierdzenie u chorego:

- T score $\leq -2,5$ (pomiar poprzez DXA);
lub
- Złamaniaiskoenergetycznego, u kobiet po 50. Roku życia i u mężczyzn po 65. roku życia w zakresie bkk), a także każde przebyte złamanieiskoenergetyczne w innych lokalizacjach głównych (po wykluczeniu innych przyczyn) już przy istnieniu osteopenii (DXA, T-score $< -1,5$);
- po 50. roku życia wysokiego ryzyka złamań w perspektywie 10 lat [FRAX BMD $\geq 10\%$] lub T-score $\leq -2,5$ w BKKU lub w kręgach L1–L4.

Rysunek 10. Ogólny algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w osteoporozie pomenopauzalnej i starczej [17]



Wybór leku o najwyższej skuteczności przeciwzłamaniowej powinien zostać indywidualnie dopasowany biorąc pod uwagę potrzeby pacjenta. Wyboru leczenia dokonuje lekarz specjalista na podstawie wartości pomiaru BMD, optymalnie badań biochemicznych z uwzględnieniem wskazań rejestracyjnych i ewentualnych przeciwwskazań oraz kosztów leczenia. Do zadań specjalisty należy także ustalenie protokołu monitorowania leczenia, przeprowadzenie edukacji pacjenta i eliminacja modyfikowalnych czynników ryzyka złamań. Zalecane jest regularne, coroczne monitorowanie terapii (pomiar BMD w tej samej lokalizacji, tym samym aparatem). Dotyczy to również chorych po 3 latach stosowania bisfosfonianów dożylnych i po 5 latach podawania bisfosfonianów doustnych należy zweryfikować dotychczasową skuteczność, bezpieczeństwo i ewentualną dalszą celowość leczenia, rozważyć konieczność zmiany leku lub przerwę w leczeniu.

Przed rozpoczęciem właściwego leczenia farmakologicznego konieczne jest wcześniejsze uzyskanie i utrzymanie normalizacji stężenia 25(OH)D w surowicy i bilansu wapniowo-fosforanowego. Podstawą profilaktyki i niezbędnym składnikiem leczenia osteoporozy jest właściwa podaż witaminy D (minimum 800 j.m./d.). Ponadto, w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy istotną rolę odgrywa optymalizacja spożycia białka (1,2 g/kg mc./dz.), potasu (ok. 3500 mg/dz.) oraz magnezu (> 300 mg/dz.).

- Zgodnie z zaleceniami w leczeniu pierwszego wyboru stosuje **bisfosfoniany**, które aktualnie stanowią najczęściej stosowane leki antyresorpcyjne, o najlepiej udokumentowanym działaniu przeciwzłamaniowym w zakresie kręgów, BKKU i w innych lokalizacjach pozakręgowych.
- W przypadku stwierdzenia **niepowodzenia terapii bisfosfonianem/-ami w dawkach terapeutycznych** (alendronian, rizedronian, ibandronian, zoledronian) definiowanego jako wystąpienie nowego złamania po 12 miesiącach terapii lub obniżenie wartości BMD po 12 miesiącach leczenia w stosunku do wartości wyjściowej o wartość większą od najmniejszej znaczącej zmiany mierzonej w tym samym miejscu konieczne jest wybranie innego leczenia.
- **Denosumab** jest przeciwciałem hamującym dojrzewanie i funkcję osteoklastów, może być stosowany jako lek pierwszej linii lub po niepowodzeniu innych terapii u osób obu płci z osteoporozą. Może być podawany w terapii sekwencyjnej po leku anabolicznym, można go podawać także u chorych z niewydolnością nerek. Ze względu na odwracalność jego działania antyresorpcyjnego po odstawieniu leku po dłuższym leczeniu możliwy jest wzrost ryzyka złamań. Nie zaleca się przerw w leczeniu, a w przypadku konieczności przerwania leczenia chorego należy zabezpieczyć innym lekiem antyresorpcyjnym.
- **Pochodne parathormonu (PTH)**, na przykład teryparatyd (leki anaboliczne), pomimo udokumentowanego pozytywnego działania przeciwzłamaniowego także w ciężkich osteoporozach wtórnych, są stosowane rzadko ze względu na ich wysoki koszt. W przypadku zakończenia leczenia (czas terapii ograniczony do 24 miesięcy) kuracja powinna być kontynuowana lekiem antyresorpcyjnym (bisfosfonian, denosumab) jako terapia sekwencyjna. Podawanie pochodnych PTH bezpośrednio po lekach przeciwresorpcyjnych nie jest zalecane.
- **Hormonalne leczenie zastępcze** u kobiet po menopauzie nie jest obecnie zalecane w leczeniu osteoporozy, pomimo udowodnionej skuteczności w zakresie ryzyka złamań. Podobnie leki z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM, selective estrogen- receptor modulators) (np. raloksyfen), które zmniejszają ryzyko złamań kręgów, ze względu na możliwe objawy niepożądane są stosowane w sposób ograniczony.
- **Ranelinian strontu** jest lekiem o mieszanym mechanizmie działania, o udowodnionym działaniu przeciwzłamaniowym we wszystkich lokalizacjach. Ze względu na ryzyko powikłań w postaci incydentów zakrzepowo-zatorowych i wzrostu ryzyka chorób serca jest zastosowanie jest ograniczone.

Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości Polskiego Towarzystwa Traumatologicznego i Ortopedycznego, 2022 [29]

- **Leczenie złamań**

Ogólne zasady postępowania u chorych ze złamaniem osteoporotycznym (Rysunek 11) obejmują diagnostykę złamania, przy czym wytyczne wskazują, iż stwierdzenie złamania niskoenergetycznego u osoby po 50 r.ż. oznacza praktycznie rozpoznanie osteoporozy. Diagnostyka złamania osteoporotycznego powinna obejmować standardowy wywiad i konwencjonalne badanie radiologiczne. W wątpliwych przypadkach można wykonać inne badanie obrazowe (tomografię komputerową, rezonans magnetyczny). Kolejnym etapem jest zaopatrzenie złamania (leczenie złamań), postępowanie w tym zakresie uzależnione jest umiejscowienia samego złamania.

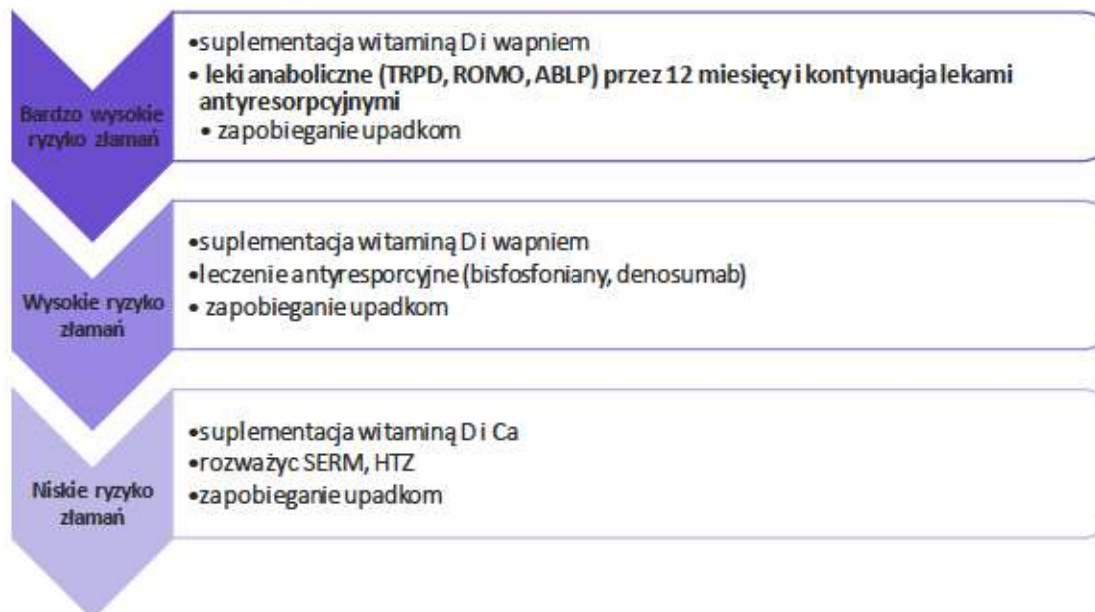
Rysunek 11. Algorytm postępowania w złamaniach osteoporotycznych [29]



- **Leczenie osteoporozy**

Aktualne zalecenia wskazują, iż podstawą dobru metody leczenia jest określenie ryzyka złamania. W 2020 roku została przyjęta klasyfikacja ryzyka złamania dzieląca pacjentów na trzy grupy: niskiego, wysokiego oraz bardzo wysokiego ryzyka złamania. Oceny ryzyka złamania dokonuje się w oparciu o obliczenia FRAX. Za bardzo wysokie ryzyko złamania wg IOF uznaje się, kiedy „obliczone 10 letnie ryzyko złamania jest 1,2 krotnie wyższe od progu terapeutycznego”. Z kolei AACE przyjmuje za bardzo wysokie ryzyko: 20% ryzyko złamania głównego, niskie BMD, wielokrotne złamania kręgosłupa. W Polsce za próg terapeutyczny przyjmuje się wartość 10% ryzyka złamania głównego. Do grupy chorych bardzo wysokiego ryzyka zalicza się również tych pacjentów, u których wystąpiły świeże złamania (w ciągu ostatnich 12-24 miesięcy).

Na poniższym rysunku przedstawiono zalecane opcje terapeutyczne w leczeniu osteoporozy, w zależności od oszacowanego ryzyka złamań.



W grupie chorych bardzo wysokiego ryzyka złamań zaleca się podanie leków anabolizujących tj. teryparatydu, romosozumabu oraz abaloparatydu) ze względu na fakt, iż zapewniają one najszybszy i najwyższy wzrost BMD, stąd szybciej niż leki z grupy antyresorpcyjnych redukują ryzyko wystąpienia złamania. Wykazano, że romosozumab jest obecnie najskuteczniejszy w zapobieganiu ponownemu złamaniu.

W grupie chorych wysokiego ryzyka złamań rekomenduje się wdrożenie leków antyresorpcyjnych tj. bisfosfonianów lub denosumabu.

W grupie niskiego ryzyka złamań można rozważyć zastosowanie SERM lub hormonalnej terapii zastępczej oraz zapobieganie upadkom.

Szczegółowe charakterystyki poszczególnych leków modyfikujących metabolizm kostny zalecanych w leczeniu osteoporozy w Polsce przedstawiono poniżej:

- **Bisfosfoniany (alendronian, risedronian, ibandronian, zoledronian):** Bisfosfoniany, w szczególności alendronian stanowią aktualnie najczęściej stosowane leki w leczeniu osteoporozy. Posiadają działanie antyresorpcyjne. W badaniach wykazano ich skuteczność w zakresie zmniejszenia częstości złamań kręgowych oraz pozakręgowych. Ich skuteczność w dużej mierze determinowana jest przez *compliance* terapeutyczny. Leki te cechuje bardzo złe wchłanianie stąd wymagane jest przyjmowanie leków na czczo, popijając go przegotowaną wodą i pozostanie w pozycji pionowej przez pół godziny;
- **Ibendronian** występuje w dwóch postaciach: doustnej oraz dożylniej. Lekten redukuje ryzyko złamania, jednakże nie udowodniono jego wpływu na złamanie bkk, stąd **nie powinien być stosowany u chorych z wysokim ryzykiem złamania**;
- **Denosumab** (przeciwciało RANK-L) jest lekiem o odmiennym mechanizmie działania niż bisfosfoniany. W porównaniu do bisfosfonianów ma silniejsze działanie antyresorpcyjne. Wygodny do stosowania ze względu na niską częstotliwość podania (2 x w roku). W badaniach wykazano jego skuteczność w redukcji ryzyka złamań kręgowych oraz złamań bkk. W przypadku konieczności zaprzestania leczenia denosumabem konieczne jest podanie bisfosfonianów;
- **Romosozumab** został zarejestrowany do leczenia osteoporozy w 2019 r. Jest przeciwciałem antysklerostyrym. W badaniach wykazano większy wzrost BMD, a w badaniach z alendronianem – wyższą skuteczność w zapobieganiu złamaniom kręgowym oraz pozakręgowym, w tym złamaniom bkk. Podawany jest podskórnie raz w miesiącu, maksymalnie przez 12 miesięcy. Po zakończeniu leczenia romosozumabem konieczne jest włączenie leków antyresorpcyjnych celem utrzymania efektu terapeutycznego;
- **Teryparatyd i abaloparatyd** stanowią analogi PTH. Należą do jednych z najbardziej skutecznych leków w zaawansowanej osteoporozie, prowadząc do odbudowy kości. Wpływają zarówno na zmniejszenie ryzyka złamań kręgowych jak i pozakręgowych. Wadą leczenia analogami PTH jest ich konieczność stosowania codziennie, podskórnie;
- **SERM (Selective Estrogen Receptor Modulator):** Leki grupy SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators) redukują ryzyko złamań kręgowych bez wpływu na ryzyko złamań pozakręgowych. Ich niewątpliwym atutem jest korzystne działanie kardioprotekcyjne, ponadto redukują ryzyko wystąpienia raka sutka o 70%. Leki te mogą być stosowane w prewencji osteoporozy;
- **Hormonalna terapia zastępcza:** Leki stosowane w hormonalnej terapii zastępczej ze względu na towarzyszące przyjmowaniu ryzyko wzrostu występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych i nowotworowych nie stanowią aktualnie zalecanego leczenia przeciwzłamaniowego. Mogą być stosowane w leczeniu powikłań menopauzy. Oceny w tym przypadku powinien dokonywać ginekolog [48].
- Nie zaleca się stosowania **kalcytoniny i ranelinianu strontu** w leczeniu osteoporozy [29].

2.9.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej opracowywanych przez zagraniczne grupy ekspertów zajmujących się leczeniem osteoporozy zidentyfikowano następujące dokumenty:

- europejskie wytyczne *European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF)* z 2019 roku [20, 59];
- angielskie wytyczne *National Osteoporosis Guideline Group (NOGG)* z 2021 roku [53];
- hiszpańskie wytyczne *Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM)* z 2020 roku [72];
- szwajcarskie wytyczne *Swiss Association against Osteoporosis (SVOG)* z 2020 roku [64];
- amerykańskie wytyczne *American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) and American College of Endocrinology (ACE)* z 2020 roku [67];
- amerykańskie wytyczne *Endocrine Society Clinical Practice Guideline* z 2020 roku [65,66];
- australijskie wytyczne *Osteoporosis Australia (OA)* z 2022 roku [71].

Spośród odnalezionych dokumentów w większości wytycznych dostępne są zalecenia dotyczące terapii romosozumabem w leczeniu osteoporozy pomenopauzalej wskazujące, iż:

- wszystkie, z wyjątkiem starszych opracowań, przygotowanych przed rejestracją romosozumabu wskazują, że leczenie romosozumabem dedykowane jest pacjentkom z **bardzo wysokim ryzykiem złamań**. Przy czym definicja grupy wysokiego ryzyka złamań zależy od konkretnych wytycznych i obejmuje m.in. niedawno przebyte złamanie kręgu [w ciągu ostatnich 2 lat], co najmniej 2 złamania kręgowo, bardzo niski wskaźnik BMD T-Score $\leq -3,5$, stwierdzone w wywiadzie wystąpienie głównych złamań osteoporotycznych.
- Czas trwania leczenia romosozumabem powinien wynosić 12 miesięcy a po jego zakończeniu konieczne jest wdrożenie leków antyresorpcyjnych (bisfosfonianów, denosumabu) celem podtrzymania efektów leczenia romosozumabem. Wytyczne wskazują, iż optymalne postępowanie zakłada podanie romosozumabu jako leczenia początkowego, co doprowadzi do wznowienia procesu kościotworzenia. W przypadku kobiet, u których w historii stwierdzono wystąpienie zdarzeń sercowo-naczyniowych leczenie romosozumabem nie jest zalecane.

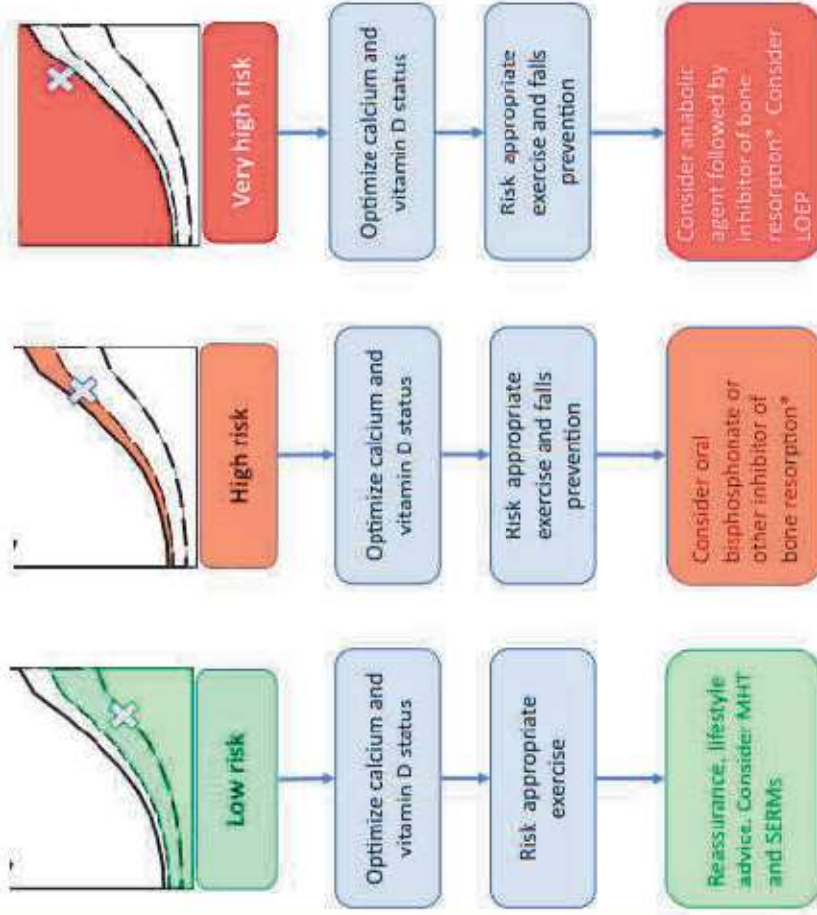
Poniżej zaprezentowano wybrane zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu osteoporozy.

Tabela 12. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu osteoporozy, w tym ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie

Organizacja, rok (krój)	Zalecenia postępowania klinicznego
<p>European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis (ESCEO) and the Committees of Scientific Advisors and National Societies of the International Osteoporosis Foundation (IOF) (Kanis 2019), [20], Kanis 2020 [59] (Europa)</p>	<p>Wytyczne powstały na przełomie 2018/2019 roku, dlatego ze względu na brak rejestracji nie zawierają zaleceń dla romosozumabu; w 2020 r. wytyczne uzupełnione o algorytm postępowania w zależności od ryzyka złamań;</p> <ul style="list-style-type: none"> Wytyczne wskazują, iż brak jest obecnie jednej rekomendowanej terapii w leczeniu osteoporozy, która byłaby optymalna dla wszystkich chorych. Leczenie należy zindywidualizowane biorąc pod uwagę stan chorego. Niektóre z dostępnych leków w terapii osteoporozy są przeciwskazane w przypadku niektórych grup chorych, stąd konieczne jest przeprowadzenie wywiadu z chorych w celu określenia potencjalnych przeciwwskazań; Doustne bisfosfony (alendronian, ryzendronian oraz ibandronian) są rekomendowane jako I linia leczenia osteoporozy dla większości chorych rozpoczynających leczenie. Ich stosowanie powinno być ograniczone czasowo do max. 5 lat, po których powinna nastąpić ocena ryzyka złamań. Dożylny bisfosfony, teryparatyd lub denosumab stanowią opcje alternatywne do leczenia w zależności od stanu chorego; Leczenie teryparatydem zalecane jest u pacjentów z wysokim ryzykiem złamań tj. u pacjentów, u których niedawno odnotowano wystąpienie złamania, ze względu na istotnie zwiększone ryzyko wystąpienia ponownego złamania w niedługim okresie czasu. Leczenie teryparatydem powinno stanowić leczenie I linii w przypadku chorych ze znacząco obniżoną gęstością mineralną kości (BMD) bniżonym wskaźnikiem BMD Denosumab stanowi jedyną opcję terapeutyczną możliwą do zastosowania jako leczenie I linii u chorych z zaawansowaną nie wydolnością nerek oraz hemodializowanych. Optymalny czas trwania terapii denosumabem nie został określony. Niemniej jednak leczenie denosumabem nie powinno zostać zaprzestane bez wyraźnego wskazania klinicznego, gdyż u chorych zaprzestających leczenie występuje szybka utrata uzyskanej podczas leczenia poprawy w zakresie gęstości mineralnej kości (BMD) a tym samym wzrost ryzyka złamania. Po zaprzestaniu leczenia denosumabem można rozważyć podanie bisfosfonianów. Rozpoczęcie leczenia od zastosowania terapii skojarzonej zawierającej lek anaboliczny oraz antyresorpcyjny nie jest zalecane; Leczenie sekwencyjne jest wskazane dla wielu chorych. Leki o działaniu anabolicznym powinny zostać stosowane przez okres pierwszych 1 do 1,5 roku, następnie należy wdrożyć leczenie z zastosowaniem leków antyresorpcyjnych jeśli jest to konieczne. Obecnie dostępne jest kilka rodzajów leczenia sekwencyjnego, jednakże dane dotyczące skuteczności takiego leczenia w zakresie ryzyka złamań są aktualnie niedostępne; Ocena ryzyka złamań powinna zostać dokonana ponownie w przypadku: stwiera nowego złamania, niezależnie od czasu których od niego upłynął; Ryzyko wystąpienia nowych klinicznych złamań oraz złamań kręgowych wzrasta po zaprzestaniu leczenia. <p>W 2020 roku Kanis uzupełnił zalecenia o algorytm postępowania w zależności od ryzyka złamań, uwzględniając leki anaboliczne w tym romosozumab jako leki dedykowane w populacji chorych z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia złamań. Szczegółowy sposób postępowania przedstawia rycina poniżej [61].</p>
	<p>Rekomendowane opcje terapeutyczne w leczeniu osteoporozy w zależności od ryzyka występowania złamań [Kanis 2020]</p>

Organizacja, rok (lraj)

Zalecenia postępowania klinicznego



MHT, menopausal hormone therapy;

SERM, selective estrogen receptor modulator;

LOEP, local osteo-enhancement procedure

* See Appendix, table A2

Leki stosowane w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej mające do puszczenie do obrotu na terenie EU [Kanis 2020]

Inhibitors of bone resorption	Stimulators of bone formation
<p>Vitamin D derivatives</p> <p>Alfacalcidol</p> <p>Calcitriol</p> <p>Calcitriol</p> <p>Bisphosphonates</p> <p>Alendronate (including effervescent formulation)</p> <p>Clodronate</p> <p>Neridronate</p> <p>Risedronate (including gastric resistant formulation)</p> <p>Ibandronate</p> <p>Zoledronate</p> <p>MHT and SERMs</p> <p>Oestrogen only MHT</p> <p>Opposed MHT (with progestogen)</p> <p>Tibolone</p> <p>Bazedoxifene</p> <p>Raloxifene</p> <p>Other</p> <p>Vitamin K</p> <p>Calcitonin</p> <p>Denosumab</p>	<p>Abaloparatide</p> <p>Teriparatide (including biosimilars)</p> <p>Romosozumab</p> <p>Uncertain action</p> <p>Strontium ranelate</p>
<p>MHT, menopause hormonal treatment; SERMs, selective oestrogen receptor modulator</p>	

Organizacja, rok (lraaj)

Zalecenia postępowania klinicznego

Grupa pacjentów **bardzo wysokiego ryzyka** złamań obejmuje osoby:

- Obecnością pojedynczych, ale ważnych klinicznych czynników ryzyka, takich jak:
 - o Niedawne złamanie kręgu (w ciągu ostatnich 2 lat)
 - o ≥ 2 złamania kręgow (kiedy wystąpiły)
 - o BMD T-Score $\leq -3,5$
 - o Leczenie glikokortykosteroidami w dużych dawkach ($\geq 7,5$ mg/dobę prednizolonu lub ekwiwalentu przez 3 miesiące)
- Obecnością wielu klinicznych czynników ryzyka, szczególnie niedawnego złamania osteoporotycznego, wskazującego na wysokie ryzyko ponownego złamania.
- Podejmując decyzję o wyborze konkretnego leku, należy wziąć pod uwagę poziom ryzyka złamania, wszelkie dodatkowe kliniczne czynniki ryzyka, opinie pacjenta oraz opłacalność leczenia.
- Należy rozpocząć leczenie natychmiast po wystąpieniu złamania osteoporotycznego, ponieważ ryzyko ponownego złamania jest najwyższe bezpośrednio po złamaniu.
- Należy rozważyć skierowanie pacjentów **bardzo wysokiego ryzyka** do specjalisty od osteoporozy w ramach specjalistycznej opieki w celu oceny i rozważenia leczenia pozajelitowego (niektórzy mogą wymagać leczenia anabolcznego pierwszego rzutu, zwłaszcza w przypadku wielu złamań kręgow). Wskazania do skierowania do specjalisty obejmują obecność istotnych czynników ryzyka, w tym niedawne złamanie kręgu (w ciągu ostatnich 2 lat), ≥ 2 złamania kręgow (kiedy wystąpiły), BMD T-Score $\leq -3,5$, leczenie nieglikokortykosteroidami w dużych dawkach ($\geq 7,5$ mg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika przez 3 miesiące); obecność wielu klinicznych czynników ryzyka, szczególnie z niedawnym złamaniem osteoporotycznym, wskazującym na wysokie ryzyko ponownego złamania; lub inne wskaźniki bardzo wysokiego ryzyka złamania.
- U pozostałych pacjentów, u których wskazane jest leczenie, należy zaproponować terapię antyresorpcyjną bisfosfonianami doustnymi (alendronian lub rizedronian) lub zoledronianem dożylnie.
- Należy rozważyć alternatywne opcje leczenia, w przypadku gdy bisfosfoniany stosowane jako leczenie pierwszego rzutu są nieodpowiednie lub nietolerowane; denosumab, ibandronian, hormonalna terapia zastępcza, raloksyfen lub ranelian strontu.
- Po leczeniu terparatydem lub **romosozumabem** należy niezwłocznie rozpocząć podawanie alendronianu, zoledronianu lub denosumabu.

National Osteoporosis
Guideline Group (NOGG)
2021) [69] (UK)

Monitorowanie wyników leczenia:

- Należy regularnie sprawdzać tolerancję i przestępowanie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów.
- Należy zaplanować przepisywanie bisfosfonianów doustnych przez co najmniej 5 lat lub bisfosfonianów dożylnych przez co najmniej 3 lata, a następnie ponownie ocenić ryzyko złamań. Dłuższe leczenie będzie konieczne u osób starszych (w wieku ≥ 70 lat), po złamaniu szyjki kości udowej lub kręgu, przyjmujących duże dawki doustne glikokortykosteroidów ($\geq 7,5$ mg prednizolonu na dobę lub jego odpowiednika przez 3 miesiące) lub mających dalsze złamanie kruche podczas leczenia osteoporozy. U pacjentów o niższym ryzyku można rozważyć czasową przerwę w leczeniu trwającą od 18 do 36 miesięcy po 5 latach przyjmowania bisfosfonianów doustnie lub 3 latach bisfosfonianów dożylnie.
- Przed rozpoczęciem stosowania denosumabu należy się upewnić, że istnieje długoterminowy, spersonalizowany plan leczenia osteoporozy.
- Nie należy przerywać leczenia denosumabem bez zaplanowania późniejszej terapii antyresorpcyjnej, jeśli pozwala na to czynność nerek.
- Należy powtórzyć ocenę ryzyka złamania po każdym nowym złamaniu, niezależnie od tego, kiedy to nastąpi.
- Należy ponownie ocenić ryzyko złamania od 18 miesięcy do 3 lat po przerwaniu leczenia farmakologicznego.

Kiedy kobiety po menopauzie są leczone doustnymi glikokortykosteroidami:

Organizacja, rok (lraj)

Zalecenia postępowania klinicznego

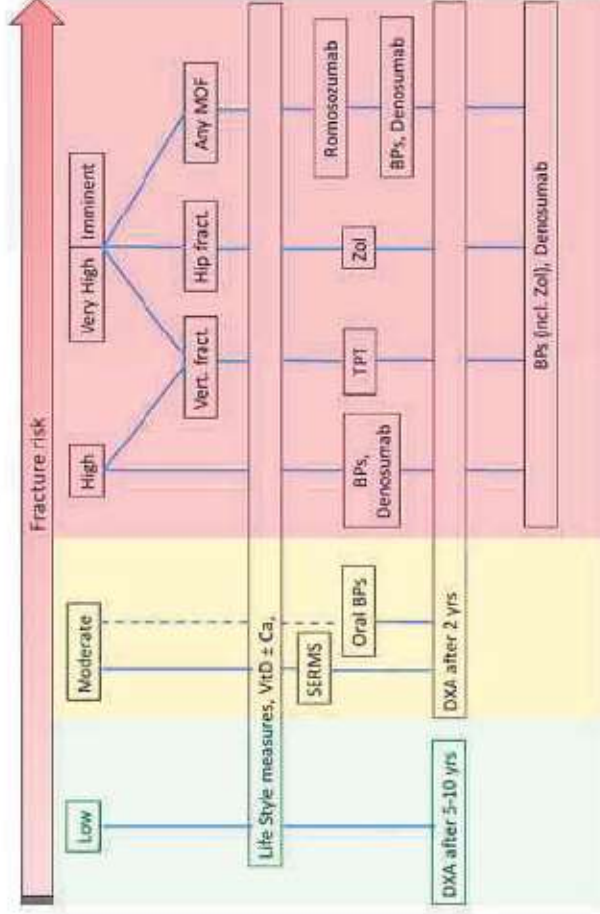
- W przypadku rozpoczęcia leczenia prednizonem w dawce $\geq 7,5$ mg/dobę lub ekwiwalent u przez następne 3 miesiące, należy w tym samym czasie rozpocząć leczenie chroniące kości (bez czekania na badanie DXA, które można wykonać później).
- Należy zaproponować terapię antyresorpcyjną doustnymi bisfosfonianami (alendronian lub risedronian) lub zole dronianem dożylnie, a u osób z bardzo wysokim ryzykiem złamań kręgow należy rozważyć leczenie anaboliczne.
- Należy rozważyć denosumab jako alternatywną opcję leczenia.

Wybór postępowania terapeutycznego powinien zostać uzależniony od wyjściowego ryzyka złamań:

- Należy uznać, że pacjenci są o barczeni **bardzo wysokim ryzykiem**, jeśli ich 10-letnie prawdopodobieństwo poważnego złamania osteoporotycznego według FRAX wynosi co najmniej 20%.
- U pacjentów z nieuchronnym/bardzo wysokim ryzykiem złamania kręgow zaleca się terapię przez 18–24 miesiące (w przypadku braku formalnych przeciwwskazań, np. niedawnego przebytej nowotwór/radioterapii kością), a następnie antyresorpcyjny (bisfosfoni an lub denosumab)
- U pacjentów z bezpośrednim/bardzo wysokim ryzykiem złamania szyjki kości udowej zaleca się stosowanie zoledronianu raz w roku, gdy czynność nerek nie jest zaburzona (klirens kreatyniny >35 ml/min). Alternatywnie można rozważyć denosumab.
- U wszystkich pacjentów z bezpośrednim / **bardzo wysokim ryzykiem romosozumab** jest również zalecany jako terapia pierwszego rzutu przez 1 rok, a następnie lek przeciwresorpcyjny (bisfosfoni an lub denosumab), potencjalnie wykluczając pacjentów z niedawnymi zdarzeniami sercowo-naczyniowymi i/lub z wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym
- U pacjentów wysokiego ryzyka glikokortykosteroidy, inhibitory aromatazy lub terapię hamującą androgeny zaleca się zastosowanie leczenia antyresorpcyjnego (należy zauważyć, że denosumab nie jest zatwierdzony do leczenia osteoporozy wywołanej glikokortykosteroidami). Ewentualnie można rozważyć zastosowanie terapię w przypadku złamania kręgu lub BMD kręgosłupa $<-3,5$ T-score, ale biorąc pod uwagę przeciwwskazania do stosowania terparatydu u niektórych chorych na nowotwory.
- U osób o umiarkowanym ryzyku wystąpienia złamań, które nie otrzymują estrogenowej terapii zastępczej, należy rozważyć SERMS, ewentualnie doustne bisfosfoni any, jeśli markery obrotu kostnego, takie jak CTx i P1NP, są powyżej progu przedme nopauzalnego.
- We wszystkich powyższych kategoriach należy powtórzyć DXA po 2 latach i ponownie ocenić ryzyko złamania przed podjęciem decyzji o kontynuowaniu leczenia
- U osób niskiego ryzyka zaleca się zmiany w stylu życia, suplementację witaminy D (800–1000 IU/d) \pm wapń (500–1000 mg/d), jeśli to konieczne, i powtórzenie DXA po 5–10 latach lub jeśli ryzyko kliniczne wzrasta.

Swiss Association against Osteoporosis (SVO) 2020 [64] [Szwejcjaria]

Rysunek 12. Zalecenia dotyczące leczenia OP z uwzględnieniem wyjściowego ryzyka złamań. SERMS = selektywne modulatory receptora estrogenowego; BP = bisfosfoniowy; Zol = zoledronian; TPT = teryparatyd. Linie przerywane wskazują alternatywne metody leczenia.



W wytycznych wyróżniono grupę chorych o bardzo dużym ryzyku złamań. Zaleca się w niej zastąpienie w pierwszej kolejności leków anabolizujących – teryparatydu u osób szczególnie narażonych na złamania kręgow lub **romosozumabu** w przypadkach wszystkich złamań głównych, odczywiście z uwzględnieniem przeciwwskazań sercowo-naczyniowych. Po zakończeniu leczenia romosozumabem zaleca się sekwencyjne podanie bisfosfoniaru lub denosumabu. W razie złamań bku szczególnie zaleca się dożylny zoledronian. W pozostałych przypadkach o dużym ryzyku dużym lub średnim zaleca się leki antyresorpcyjne, bisfosfoniary i denosumab, a u kobiet obciążonych średnim ryzykiem złamań można zastosować SERM. Osoby o dużym ryzyku, w wieku > 65 lat i ze skłonnością do upadków należy leczyć aż do osiągnięcia wskaźnika T BMD w bku > -2,0.

ROZPOZCZĘCIE I KONTYNUACJA LECZENIA:

1. Wskaźnikiem do rozpoczęcia leczenia farmakologicznego są:

- a. Jedno lub więcej złamań osteoporotycznych, zwłaszcza kręgow, biodra, kości ramiennej i miednicy (niezależnie od BMD).
- b. BMD <-2,5 T-score w odcinku lędźwiowym kręgosłupa, szczyt kości udowej lub całkowitym biodrze.
- c. BMD w zakresie „osteopenii” (szczególnie jeśli T <-2,0) wraz z czynnikami silnie związanymi z ryzykiem złamań (np. hipogonadyzm lub wczesna menopauza, leczenie glikokortykosteroidami lub antyestrogenami).

Niektóre sytuacje kliniczne wymagają zindywidualizowanego podejścia do leczenia. U młodych kobiet z obniżoną BMD i bez złamań lub innych czynników ryzyka można rozważyć odroczenie leczenia, ponieważ bezwzględne ryzyko złamań jest niskie. Natomiast zbieżność kilku ważnych czynników ryzyka może prowadzić do wcześniejszego rozważenia leczenia. Pomocne mogą być skale pomagające oszacować ryzyko złamania (np. FRAX), chociaż ich trafność w populacji hiszpańskiej jest ograniczona.

2. Kontrola odpowiedzi terapeutycznej:

W razie potrzeby przestżeganie leczenia można monitorować za pomocą BTM, których zmiany przewidują odpowiedź terapeutyczną.

Korzystny efekt leczenia potwierdza poprawa w zakresie BMD i brak nowych złamań. Zmianę leczenia można rozważyć ze względu na możliwość nie wystarczającej odpowiedzi, jeśli w trakcie leczenia pojawiają się dwa nowe złamania lub wystąpią dwa z następujących zdarzeń: nowe złamanie, znaczne zmniejszenie BMD (np. 4-5%) lub zmniejszenie BTM mniej niż minimalna znacząca zmiana (około 25%).

3. Czas trwania leczenia:

Dla niektórych lekarzy wyznacznikiem przerwania leczenia byłby brak nowych złamań i wzrost BMD. Różni eksperci zalecają T-score wyższy niż -2,0 lub -2,5 jako cel, zwłaszcza w biodrze. Kilka badań wykazało utrzymywanie się efektu przez utrzymywanie zoledronianu przez 6 lat lub alendronianu lub denosumabu przez 10 lat. Jednak działania niepożądane (zwłaszcza ONJ i AFF) mogą nasilać się wraz z czasem trwania leczenia. Dlatego zaleca się ponowną ocenę pacjentów leczonych BP po 3 (zoledronian) lub 5 latach (doustne BP) oraz leczonych denosumabem po 5-10 latach. Leczenie należy kontynuować (tym samym lekiem lub innym), jeśli wystąpił którekolwiek ze zdarzeń:

a. BMD szyjki kości udowej $< -2,5$ T.

b. Pojawienie się złamań osteoporotycznych w ciągu 3-5 lat przed oceną.

c. Niektórzy eksperci zalecają również kontynuowanie leczenia, jeśli pacjent w pewnym momencie życia miał złamanie biodra lub kręgu.

Jeśli żadna z tych okoliczności nie wystąpi, leczenie BP może zostać przerwane, przynajmniej tymczasowo ("wakacje terapeutyczne"); W przypadku risedonatu okresi się je z 1 do 1 roku; w przypadku alendronianu - 2 lata; a dla zoledronianu 3 - lata. W przypadku denosumabu nie należy brać pod uwagę czasowych przerw.

4. Leczenie sekwencyjne i skojarzone:

a. Bisfosfoniany po denosumabie: Po odstawieniu denosumabu obrót kostny wzrasta poza wartości wyjściowe („efekt z odbicia”). Wiąże się to z szybkim spadkiem przyrostu masy kostnej i w niektórych przypadkach złamaniami kręgow. Pierwszą dawkę zoledronianu należy przepisać po odstawieniu denosumabu (tj. 6 miesięcy po ostatniej dawce) i powtórzyć w przypadku wykrycia podwyższonego BTM, zwykle po 6 lub 12 miesiącach. Jeżeli nie można zmierzyć BTM, podanie zoledronianu należy powtórzyć 6 i 12 miesięcy po poprzednim podaniu, a potrzebę podania nowych dawek należy rozważyć indywidualnie. U pacjentów, którzy otrzymywali denosumab krócej niż 2,5 roku, zamiast zoledronianu można zastosować alendronian.

b. Środki antyresorpcyjne po lekach anaboliżujących: Po zakończeniu leczenia lekami anabolicznymi, takimi jak teryparatyd czy **romosozumab**, należy kontynuować leczenie podając BP lub denosumab.

c. Lekki anaboliczny po lekach przeciwresorpcyjnych: Wcześniejsze stosowanie BP nieznacznie zmniejsza przyrost BMD uzyskany z teryparatydem. Dlatego preferowaną sekwencją jest najpierw lek anaboliczny, a następnie antyresorpcyjny. Jednak wcześniejsze leczenie BP nie stanowi przeciwwskazania do podawania leków anaboliżujących.

d. Leczenie skojarzone: Nie ma wystarczającej ilości danych klinicznych, aby rutynowo to polecać. Połączenie teryparatydu z denosumabem lub zoledronianem można rozważyć w szczególnie ciężkich przypadkach obciążonych złamaniami szyjki kości udowej.

5. Algorytmy decyzji terapeutycznych:

a. Leczenie wstępne: Głównym kryterium wyboru leczenia jest poziom ryzyka złamania:

i. Umiarkowane ryzyko. Kobiety w wieku poniżej 65 lat, bez złamań w wywiadzie, z umiarkowanie niskim BMD w kręgosłupie (wynik T od -2,5 do -3,0) i zachowanym w biodrze ($T > -2$). W takiej sytuacji wskazane jest zastosowanie SERM, a tym samym opóźnianie stosowania leków o możliwym długotrwałym działaniu niepożądanym. Alternatywą są bandedronian i inne środki antyresorpcyjne.

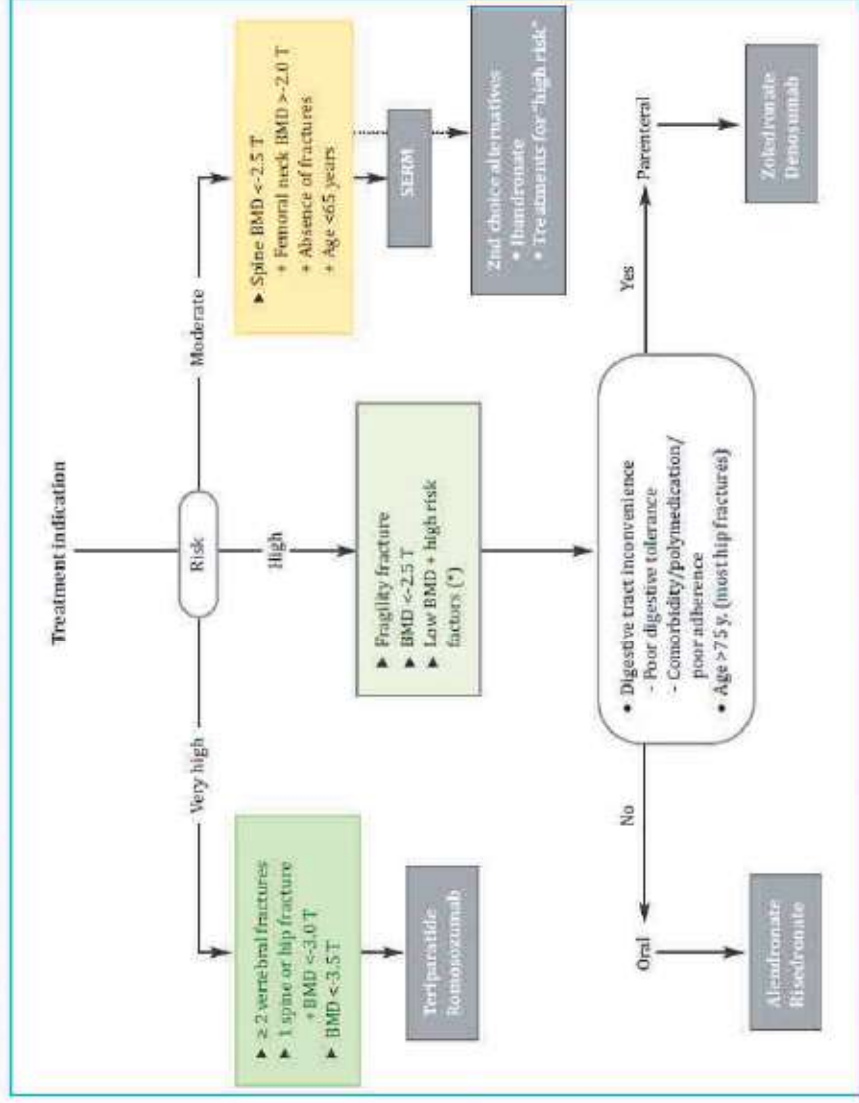
ii. Wysokie ryzyko. Ten poziom odpowiada większości przypadków. Wskazane są alendronian, rizedronian, zoledronian, denosumab. Doustne BP są preferowane u pacjentów bez niedożywienia przy podawaniu doustnym (problemy z trawieniem, polipragmazja, przyleganie), a najlepiej w wieku poniżej 75 lat.

Organizacja, rok (lata)

Zalecenia postępowania klinicznego

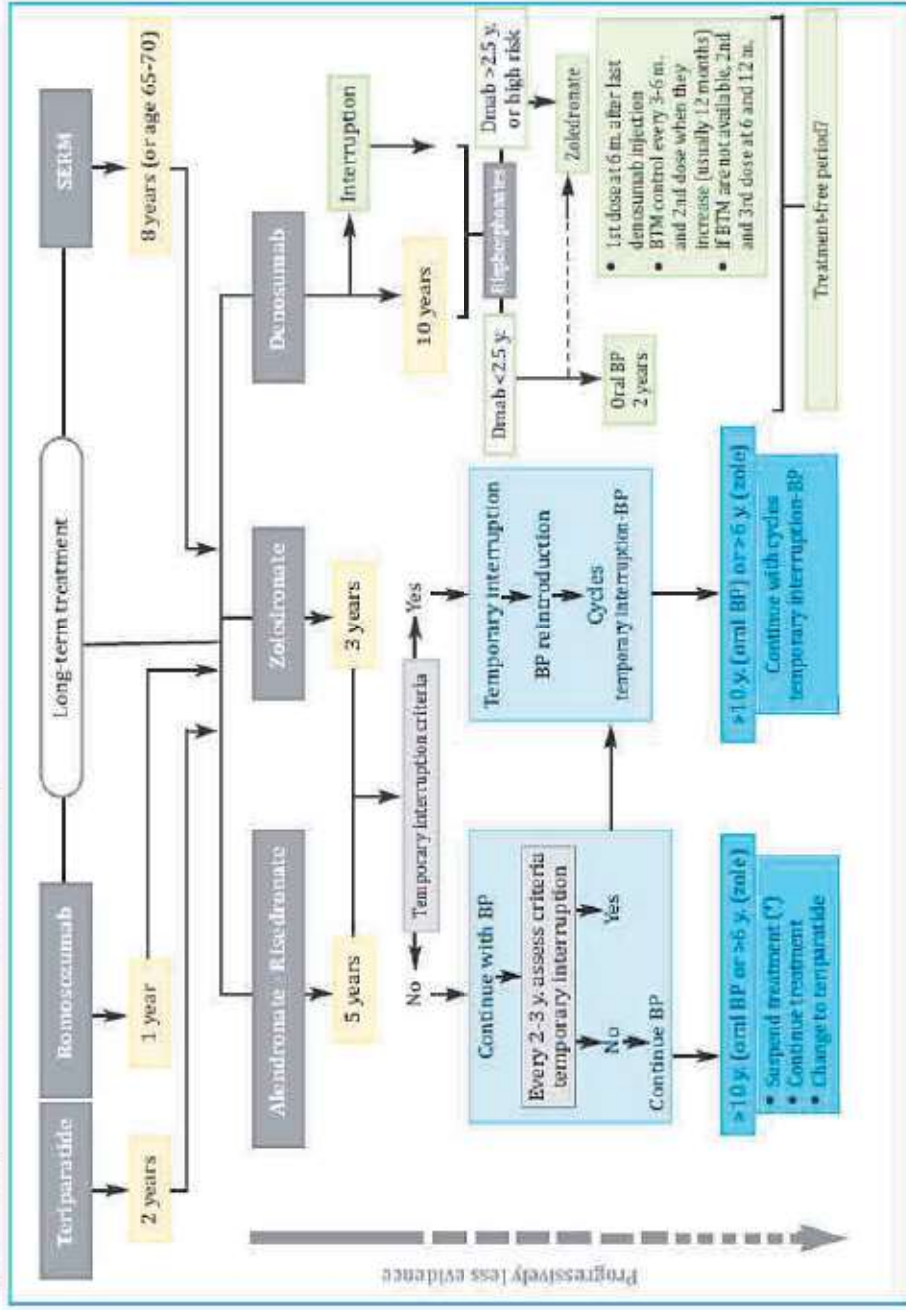
- iii. **Bardzo wysokie ryzyko.** Ten poziom odpowiada kobietom z a) 2 lub więcej złamaniami kręgow lub równoważną sytuacją (np. złamaniem kręgow i szyjki kości udowej); lub b) bardzo niskim BMD (T < -3,5; lub c) złamaniem kręgow lub szyjki kości udowej wraz z T < -3,0. Mogą istnieć inne sytuacje (trudne do usystematyzowania), w których czynniki kliniczne determinują bardzo wysokie ryzyko złamań i wymagają indywidualnego podejścia. W przypadku chorych o bardzo wysokim ryzyku złamań leczeniem z wyboru powinno być zastosowanie leków anabolizujących.
- b. Leczenie długoterminowe: **romosozumab** należy podawać tylko przez 1 rok, a teryparatyd przez 2 lata. SERM można kontynuować przez 8 lat lub do ukończenia przez pacjenta 65-70 lat. Wtedy konieczne będzie podanie innego antyresorpcji, BP lub denosumabu. Zaleca się kontynuację stosowania denosumabu przez 5-10 lat. Brak dostępnych informacji dotyczących dłuższego stosowania, dlatego w tym czasie należy dołączyć kontynuację leczenia lub jego przerwanie. W każdym razie BP należy podać później. Po początkowym cyklu leczenia z BP można rozważyć przerwanie, jeśli spełnione są warunki rozporządzenia „wakacji terapeutycznych”. Brak dostępnych badań jakości, które mogłyby kierować podejmowaniem decyzji po 10 latach.

Figure 1. Algorithm for selection of initial treatment in postmenopausal osteoporosis



(*): especially T <-2 and factors strongly associated with fracture risks, such as hypogonadism, early menopause, or treatment with glucocorticoids or sex hormone antagonists. These general criteria may need to be adapted based on other clinical determinants of fracture risk, the characteristics of individual patients, and their preferences.
BMD: Bone mineral density. fx: fracture, SERM: selective oestrogen receptor modulator.

Figure 2. Long-term treatment continuation algorithm



(*) there are not enough data to establish a recommendation after that treatment time, so the possible options are listed before a decision that must be individualized.

BP: bisphosphonates; SERM: selective estrogen receptor modulators; BTM: bone turnover markers.

1.1 Zaleca się leczenie kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań, zwłaszcza tych, które niedawno przeszły złamanie, terapiami farmakologicznymi, ponieważ korzyści przewyższają ryzyko.

Romosozumab

W wyniku aktualizacji wytycznych [66] uwzględniono romosozumab w ścieżce terapeutycznej wskazując, iż jest on zalecany:

A.1 U kobiet po menopauzie z osteoporozą o **bardzo wysokim ryzyku złamań**, takich jak te z ciężką osteoporozą (t. niski T-score <-2,5 i złamaniami) lub wieloma złamaniami kręgow, zalecamy leczenie **romosozumabem** przez okres do 1 roku w redukcji złamań kręgow, biodra i pozakręgowych. Zalecana dawka to 210 mg miesięcznie we wstrzyknięciu podskórnym przez 12 miesięcy. W oczekiwaniu na dalsze badania nad ryzykiem sercowo-naczyniowym związanym z tym leczeniem nie należy brać pod uwagę kobiet z wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych i udaru mózgu. Wysokie ryzyko obejmuje przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu.

A.2 U kobiet po menopauzie z osteoporozą, które ukończyły leczenie **romosozumabem**, zaleca się podanie leków antyresorpcyjnych w celu utrzymania przyrostu gęstości mineralnej kości i zmniejszenia ryzyka złamań.

Bisfosfoniany

2.1 U kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań zaleca się wstępne leczenie bisfosfonianami (alendronian, rizedronian, kwas zole dronowy i ibandronian) w celu zmniejszenia ryzyka złamań. Ibandronian nie jest zalecany w celu zmniejszenia ryzyka złamań pozakręgowych lub sztyki kości udowej.

2.2 U kobiet po menopauzie z osteoporozą, które przyjmują bisfosfoniany, zaleca się ponowną ocenę ryzyka złamań po 3 do 5 latach. Kobiety, które pozostają w grupie wysokiego ryzyka złamań powinny kontynuować terapię, podczas gdy osoby o niskim lub umiarkowanym ryzyku złamań powinny rozważyć przerwę od bisfosfoniaków.

Okres wolny od bisfosfoniaków definiuje się operacyjnie jako tymczasowe zaprzestanie stosowania bisfosfoniaków na okres do 5 lat. Okres ten może być dłuższy w zależności od gęstości mineralnej kości i stanu klinicznego danego pacjenta. Krótszy okres ponownej oceny wynoszący 3 lata jest bardziej odpowiedni dla kwasu zole dronowego podawanego raz w roku dożylnie (5 mg). Po rozpoczęciu okresu wolnego od bisfosfoniaków należy ponownie szacować ryzyko złamań w odstępach od 2 do 4 lat i rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia osteoporozy wcześniej niż sugerowane maksimum 5 lat w przypadku znacznego spadku gęstości mineralnej kości, złamań lub innych czynników, zmieniających stan ryzyka klinicznego.

Denosumab

3.1 U kobiet po menopauzie z osteoporozą, u których występuje wysokie ryzyko złamań osteoporozy, zaleca się stosowanie denosumabu jako alternatywnego leczenia początkowego. Zalecana dawka to 60 mg podskórnie co 6 miesięcy. Wpływ denosumabu na przebieg osteoporozy, odzwierciedlony w markerach obrotu kostnego, ustępuje po 6 miesiącach, jeśli lek nie jest przyjmowany zgodnie z zaleceniami. W związku z tym nie zaleca się przerwania leczenia tym lekiem.

3.2 Sugeruje się, aby u kobiet po menopauzie z osteoporozą przyjmujących denosumab ponownie ocenić ryzyko złamań po 5-10 latach i aby kobiety, które nadal są narażone na wysokie ryzyko złamań, powinny kontynuować stosowanie denosumabu lub leczyć innymi lekami zalecanymi w terapii osteoporozy.

3.3 U kobiet po menopauzie z osteoporozą przyjmujących denosumab nie należy opóźniać ani przerywać podawania denosumabu bez zastosowania kolejnych leków przeciwresorpcyjnych (np. bisfosfoniany, terapia hormonalna lub selektywny modulator receptora estrogenowego) lub innej terapii stosowanej w celu zapobieżenia nawrotowi obrotu kostnego i zmniejszenia ryzyka szybkiej utraty gęstości mineralnej kości i zwiększonego ryzyka złamań.

Teriparatyd i abaloparatyd (analogi białkowe parathormonu i parathormonu)

4.1 U kobiet po menopauzie z osteoporozą o bardzo wysokim ryzyku złamań, takich jak te z ciężkimi lub wielokrotnymi złamaniami i kręgow, zaleca się leczenie teriparatydem lub abaloparatydem przez okres do 2 lat w celu zmniejszenia złamań kręgow i pozakręgow.

4.2 U kobiet po menopauzie z osteoporozą, które ukończyły kurs teriparatydu lub abaloparatydu, zaleca się leczenie przeciwresorpcyjnymi terapiami osteoporozy w celu utrzymania przyrostu gęstości kości.

Selektywne modulatory receptora estrogenowego

5.1. U kobiet po menopauzie z osteoporozą, u których występuje wysokie ryzyko złamań, zaleca się stosowanie raloksyfenu lub bazedoksyfenu w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow.

Charakterystyka pacjentki: z niskim ryzykiem zakrzepicy żył głębokich i dla których bisfosfoniary lub denosumab nie są odpowiednie lub z wysokim ryzykiem raka piersi.

Hormonalna terapia menopauzalna i tibilony

6.1 U kobiet po menopauzie, u których występuje wysokie ryzyko złamań, sugerujemy hormonalną terapię menopauzalną, stosując estrogen tylko u kobiet po histerektomii, aby zapobiec wszelkim typom złamań.

Charakterystyka pacjentów: poniżej 60 roku życia lub < 10 lat po menopauzie; przy niskim ryzyku zakrzepicy żył głębokich; ci, u których bisfosfoniary lub denosumab nie są odpowiednie; z uciążliwymi objawami naczyń obwodowych; z dodatkowymi objawami klimakterialnymi; bez przeciwwskazań; bez przeciwwskazań mięśniowo-skeletowych lub udaru; bez raka piersi; chętnych do podjęcia hormonalnej terapii menopauzalnej.

6.2 U kobiet po menopauzie z osteoporozą, u których występuje wysokie ryzyko złamań, sugerujemy stosowanie tibilonu w celu zapobiegania złamaniom kręgow i pęknięciom.

Charakterystyka pacjentów: poniżej 60 roku życia lub < 10 lat po menopauzie; z niskim ryzykiem zakrzepicy żył głębokich; ci, u których bisfosfoniary lub denosumab nie są odpowiednie; z uciążliwymi objawami naczyń obwodowych; z dodatkowymi objawami klimakterialnymi; bez przeciwwskazań; bez przeciwwskazań mięśniowo-skeletowych lub udaru mózgu lub wysokiego ryzyka chorób sercowo-naczyniowych; bez raka piersi; chętnych do zabierania tibilonu.

Kalcitonina

7.1 Sugerujemy, aby u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań z osteoporozą kalcitoninę w aerozolu do nosa przepisywać wyłącznie kobietom, które nie tolerują raloksyfenu, bisfosfoniarów, estrogenów, denosumabu, tibilonu, abaloparytydu lub teryparatydu lub u których terapia ta nie są uważane za odpowiednie.

Wapń i witamina D

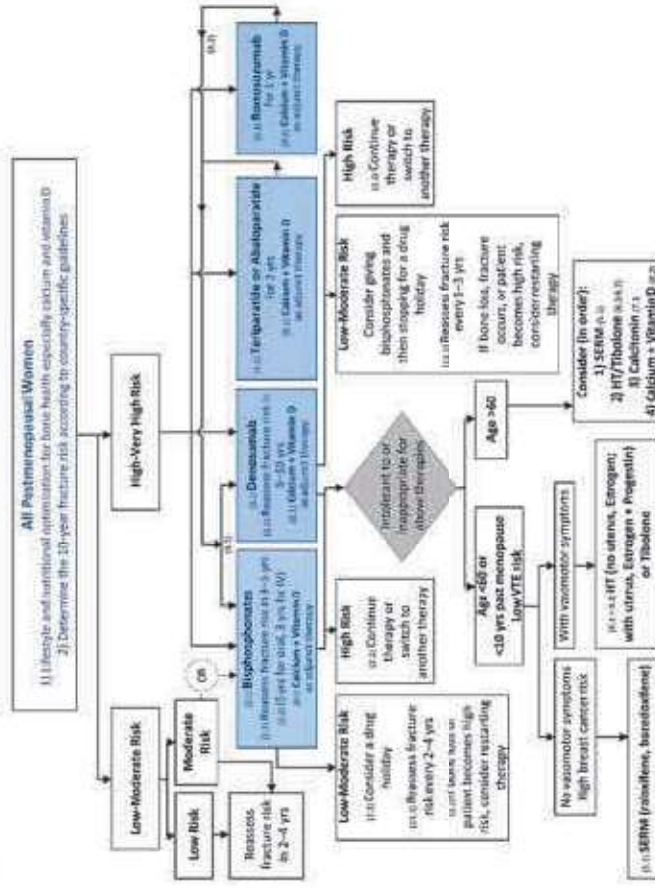
8.1 Suplementacja wapnia i witaminy D u kobiet po menopauzie z niską gęstością mineralną kości i wysokim ryzykiem złamań z osteoporozą stanowić powinna uzupełnienie terapii osteoporozy.

8.2 U kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań z osteoporozą, które nie tolerują bisfosfoniarów, estrogenów, selektywnych modulatorów odpowiedzi estrogenowej, denosumabu, tibilonu, teryparatydu i abaloparytydu, zalecamy codzienną suplementację wapnia i witaminy D w celu zapobiegania złamaniom szyjki kości udowej.

Monitorowanie

11.1 U kobiet po menopauzie z niską gęstością mineralną kości i wysokim ryzykiem złamań, które są leczone z powodu osteoporozy, sugeruje się monitorowanie gęstości mineralnej kości za pomocą DXA w obrębie kręgosłupa lędźwiowego 1 do 3 lat w celu oceny odpowiedzi na leczenie. Monitorowanie markerów obrotu kościanego (telopeptydu C-końcowego sietającego w surowicy w terapii antyresorpcyjnej lub propeptydu N-końcowego prokolagenu typu 1 w terapii anabolicznej kości) jest alternatywnym sposobem identyfikacji słabej odpowiedzi lub braku przestrzegania zaleceń terapeutycznych.

Rysunek 13. Zaktualizowany algorytm postępowania w osteoporozie i pomenu paузalnej.



W tym algorytmie uznano, że ok rešenje ryzyka złamania obejmowałyby pomiar BMD kręgosłupa lędźwiowego i biodra oraz wprowa dzenie całkowitej wartości BMD biodra lub szyjki kości udowej do narzędzia FRAX. Korzystając z algorytmu FRAX, definiowano następujące kategorie ryzyka: „nisokie ryzyko” - obejmujące brak wcześniejszych złamań biodra lub kręgosłupa, wynik BMD Tw biodra i kręgosłupa powyżej 21,0 oraz 10-letnie ryzyko złamań szyjki kości udowej <3%; „wysokie ryzyko” - obejmujące wcześniejsze złamań szyjki kości udowej lub kręgosłupa, BMD T-score biodra i kręgosłupa powyżej 22,5 lub 10-letnie ryzyko złamań szyjki kości udowej <3% lub ryzyko powaznych złamań osteoporotycznych <20%; „bardzo wysokie ryzyko” - obejmujące wcześniejsze złamań szyjki kości udowej lub kręgosłupa 22,5 lub mniej, lub 10-letnie ryzyko złamań szyjki kości udowej ≥3% lub ryzyko dużego złamań osteoporotycznego ≥20%; „bardzo wysokie ryzyko” - obejmuje wiele złamań kręgosłupa i BMD T-score w biodrze lub kręgosłupie 22,5 lub mniej.

AACE/ACE 2020 ALGORYTM LECZENIA OSTEOPOROZY POMENOPAUZALNEJ

Kregoskoop leżący w skrajności lub skrajnie niski lub całkowity wynik T-score ≤ -2.5 , złamanie w wywiadzie lub wysoki prawdopodobieństwo złamania FRAX*

Ocena przyczyn wtórnej osteoporozy

Skorygować niedobór wapnia/witaminy D i zająć się przyczynami wtórnej osteoporozy

Poleć terapię farmakologiczną
Edukacja na temat stylu życia, zapobiegania upadkom, korzyści i zagrożeń związanych z lekami

Wysokie ryzyko/brak wcześniejszych złamań**

- Aktywne, zdrowotne środowisko, zjedliwisko***
- Terapie przeciwrakowe, hormonalne, chłusty

Co roku powtarzanie oceny odpowiedni na leczenie choroby złamania

Zwiększenie lub stabilizacja BMD
i brak złamań

Jeżeli w terapii w ciągu 5-10 lat, leczenie skuteczne i brak złamań lub złamań niepowodzenia

Wskazanie w przypadku złamania, spadek BMD powyżej 10%, wzrost BMD do wartości przezłeczenia lub inny powód przetrwania leczenia

Prognoza utraty masy kostnej lub innych złamań

- Ocena ogólnego stanu zdrowia, ocena ryzyka, wdrożenie odpowiednich działań

Zmiana na terapię przeciwrakową, jeśli stan ogólny jest zły lub jeśli wystąpią złamań

Brak/wysokie ryzyko wcześniejszych złamań**

- Aktywne, zdrowotne środowisko, zjedliwisko***
- Terapie przeciwrakowe, hormonalne, chłusty

Co roku powtarzanie oceny odpowiedni na leczenie choroby złamania

Stabilizacja lub poprawa BMD

Jeżeli w terapii w ciągu 5-10 lat, leczenie skuteczne i brak złamań lub złamań niepowodzenia

Wskazanie w przypadku złamania, spadek BMD powyżej 10%, wzrost BMD do wartości przezłeczenia lub inny powód przetrwania leczenia



* 10-letnie ryzyko powtarzalnych złamań osteoporotycznych z 20% lub ryzyko złamań szyja kości udowej z 30%
 ** Wskaźnik ryzyka złamań w wywiadzie lub w wywiadzie z rodziną z osteoporozą lub złamaniami w wywiadzie lub w wywiadzie z rodziną z osteoporozą
 *** Zgodnie z wytycznymi AACE/ACE
 **** Wskazanie na terapię przeciwrakową, jeśli stan ogólny jest zły lub jeśli wystąpią złamań

3. INTERWENCJA

3.1. Informacje o rejestracji, wnioskowane warunki objęcia refundacją

Lek **EVENTITY®** w dniu 09 grudnia 2019 r. został zarejestrowany i dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [4].

W dniu 17 października 2019 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP, ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) wydał decyzję o dopuszczeniu do obrotu dla produktu leczniczego **EVENTITY®** jako leku stosowanego w leczeniu ciężkiej postaci osteoporozy u kobiet po menopauzie w wysokim ryzykiem złamań [5].

Zawarta substancja czynna – romosozumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), które wiąże i hamuje aktywność sklerostyny, wzmagając w ten sposób proces kościotworzenia w związku z aktywowaniem komórek wyściółki kości, wzmagając wytwarzanie macierzy międzykomórkowej kości przez osteoblasty i rekrutowanie komórek osteoprogenitorowych. Ponadto romosozumab zmienia ekspresję mediatorów tworzenia osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości. Rezultatem tego podwójnego efektu procesu kościotworzenia i zmniejszania resorpcji kości jest szybki wzrost w masie kości bełczkowatych i korowych oraz poprawa struktury i wytrzymałości kości. [2].

W poniższej tabeli przedstawiono wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego **EVENTITY®**.

Tabela 13. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego **EVENTITY® (romosozumab)** [2]

Element informacji o produkcie leczniczym	Wartość / opis składowej
Nazwa handlowa	EVENTITY®
Nazwa międzynarodowa	Romosozumab
Kod ATC, grupa terapeutyczna	ATC: M05BX06.
Postać i dawka produktu leczniczego Zawartość opakowania jednostkowego	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Roztwór klarowny do opalizującego, bezbarwny do białego. ▪ Opakowanie zawiera: <ul style="list-style-type: none"> ▪ EVENTITY 105 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym ▪ EVENTITY 105 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Wnioskowane wskazanie	Lek EVENTITY jest wskazany do stosowania w leczeniu kobiet z ciężką osteoporozą pomenopauzalną ze złamaniem (ICD-10: M80.0) - wnioskowane wskazanie obejmuje kobiety z bardzo wysokim ryzykiem złamań określonym kryteriami programu lekowego
Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej	Lek będzie dostępny w ramach programu lekowego „LECZENIE KOBIET Z CIĘŻKĄ OSTEOPOROZĄ POMENOPAUZALNĄ ZE ZŁAMANIEM (ICD-10: M80.0)”
Kategoria odpłatności świadczeniobiorcy	Bezpłatnie
Numery pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	<ul style="list-style-type: none"> ▪ EU/1/19/1411/001 ▪ EU/1/19/1411/002 ▪ EU/1/19/1411/003 ▪ EU/1/19/1411/004
Podmiot odpowiedzialny	UCB Pharma S.A. Allée de la Recherche, 60 B-1070 Bruxelles Belgia
Aktualny status refundacyjny	Lek aktualnie nie jest finansowany ze środków publicznych

3.2. Substancja czynna i mechanizm działania

Romosozumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne (IgG2), które wiąże i hamuje aktywność sklerostyny, wzmagając w ten sposób proces kościotworzenia w związku z aktywowaniem komórek wyściółki kości, wzmagając wytwarzanie macierzy międzykomórkowej kości przez osteoblasty i rekrutowanie komórek osteoprogenitorowych. Ponadto romosozumab zmienia ekspresję mediatorów tworzenia osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości. Rezultatem tego podwójnego efektu procesu kościotworzenia i zmniejszania resorpcji kości jest szybki wzrost w masie kości beleczkowatych i korowych oraz poprawa struktury i wytrzymałości kości [2].

3.2.1. Wskazanie do stosowania

Lek Eventity® jest wskazany do stosowania w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem występowania złamań [2].

3.2.2. Dawkowanie i sposób podania

Lek powinna podawać osoba przeszkolona w sposobach wykonywania wstrzyknięć [2].

3.2.2.1. Dawkowanie we wnioskowanym wskazaniu

Leczenie należy rozpoczynać i nadzorować przez lekarzy specjalistów posiadających doświadczenie w leczeniu osteoporozy.

Dawkowanie

Zalecana dawka to 210 mg romosozumabu (podawana w dwóch podskórnym wstrzyknięciach po 105 mg) raz w miesiącu przez 12 miesięcy. Pacjentki powinny otrzymywać wystarczające ilości wapnia i witaminy D przed i w trakcie leczenia.

Pacjentki leczone za pomocą leku EVENTITY powinny otrzymać ulotkę dla pacjenta i kartę ostrzeżeń pacjenta. Po zakończeniu leczenia romosozumabem zalecane jest zastosowanie leczenia antyresorpcyjnego w celu utrzymania korzyści uzyskanych w leczeniu romosozumabem przez okres dłuższy niż 12 miesięcy.

Pominięte dawki

W przypadku pominięcia dawki romosozumabu należy ją przyjąć tak szybko jak tylko możliwe. Kolejnej dawki romosozumabu nie należy przyjmować wcześniej niż jeden miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki.

Populacje szczególne

Pacjentki w podeszłym wieku

Dostosowywanie wielkości dawki u pacjentek w podeszłym wieku nie jest konieczne.

Pacjentki z zaburzeniami czynności nerek

Dostosowywanie wielkości dawki u pacjentek z zaburzeniami czynności nerek nie jest konieczne. U pacjentek z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub poddawanych dializie należy monitorować stężenie wapnia w surowicy krwi.

Pacjentki z zaburzeniami czynności wątroby

Nie przeprowadzono żadnych badań klinicznych dotyczących wpływu na zaburzenia czynności wątroby

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności romosozumabu u dzieci i młodzieży (w wieku < 18 lat). Dane nie są dostępne.

3.2.2.2. Sposób podawania

Podanie podskórne

W celu podania dawki 210 mg należy wykonać 2 podskórne wstrzyknięcia romosozumabu w brzuch, udo lub górną część ramienia. Drugie wstrzyknięcie należy wykonać natychmiast po pierwszym, ale w innym miejscu podania.

Lek powinna podawać osoba przeszkolona w sposobach wykonywania [2].

3.2.3. Przeciwwskazania i specjalne środki ostrożności

Przeciwwskazaniami do stosowania produktu leczniczego **EVENTITY®** są:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1;
- Hipokalcemia;
- Przebyty zawał mięśnia sercowego lub udar mózgu [2].

3.3. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego **EVENTITY®**

Przegląd rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – produkt leczniczy **EVENTITY®** (romosozumab), we wskazaniu leczenie ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim / bardzo ryzykiem występowania złamań. Wyszukiwanie przeprowadzono do dnia 7 marca 2023 r., w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych. Przeszukano i przeanalizowano strony internetowe następujących agencji HTA:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [37],
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [44],
- PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [45]
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [39],
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [43],
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [48];
- AWMSG (*All Wales Medicines Strategy Group*) [38],
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [40],
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [41],
- G-BA [*Der Gemeinsame Bundesausschuss*] [47];
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [46];
- NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*) [50].

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano łącznie siedem pozytywnych oraz jedną negatywną rekomendację refundacyjną dla leku romosozumab we wnioskowanej populacji pacjentów. Zestawienie zebranych informacji na temat rekomendacji refundacyjnych romosozumabu we wnioskowanej populacji pacjentów wraz z uzasadnieniem zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla **EVENTITY®** w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem występowania złamań

Nazwa organizacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja docelowa	Uzasadnienie
AOTMiT, Polska		Nie zidentyfikowano	

Nazwa organizacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja docelowa	Uzasadnienie
NICE 2022, Wielka Brytania	Pozytywna	Zalecany jako opcja leczenia ciężkiej osteoporozy u osób po menopauzie, u których występuje duże ryzyko złamań, definiowane jako: <ul style="list-style-type: none"> • poważne złamanie osteoporotyczne (kręgu, biodra, przedramienia lub kości ramiennej) w ciągu ostatnich 24 miesięcy (zatem istnieje bezpośrednie ryzyko kolejnego złamania) • oraz w przypadku, gdy podmiot odpowiedzialny zapewni romosozumab zgodnie z umową 	Dostarczone dowody kliniczne wskazują, iż terapia sekwencyjna uwzględniająca podanie romosozumabu przez okres 12 miesięcy a następnie alendronianu przez następne 12 miesięcy względem samego alendronianu cechuje się istotnie lepszą skutecznością w zakresie ryzyka złamań. Dodatkowo przeprowadzona analiza pośrednia wskazuje, iż skuteczność romosozumabu w zakresie ryzyka złamań jest najprawdopodobniej zbliżona do tej obserwowanej w przypadku innych leków stosowanych w osteoporozie w tym bisfosfonianów. Jednakże bezwzględna wielkość efektów nie może być o końca oszacowana ze względu na różnice w zakresie charakterystyki populacji pacjentów włączonych do badań ujętych jako źródło danych klinicznych porównania pośredniego. Wyniki analizy ekonomicznej wskazują, iż leczenie romosozumabem jest kosztowo efektywne.
SMC 2020, Szkocja	Pozytywna	Leczenie ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań zdefiniowanym jako: Pacjenci, którzy doznali złamania z powodu osteoporozy i są zagrożeni kolejnym złamaniem w ciągu najbliższych dwóch lat.	Brak
AWMSG, Walia		Nie zidentyfikowano, postępowanie zawieszono ze względu na równoległy proces oceny przeprowadzony przez NICE.	
HAS 2021, Francja	Pozytywna	Leczenie ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet w wieku < 75 lat z ciężkimi złamaniami w wywiadzie i bez choroby wieńcowej w wywiadzie.	Ze względu na dostępne dane wykazujące na zwiększone ryzyko zgonu i poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u kobiet z osteoporozą po menopauzie będących w wieku ≥ 75 lat jak również w wieku < 75 lat z chorobą wieńcową w wywiadzie HAS negatywnie ocenił możliwość finansowania leku w tej populacji. Określono, że kliniczna korzyść ze stosowania romosozumabu jest: 1) istotna – wyłącznie w leczeniu ciężkiej osteoporozy pomenopauzalnej u kobiet w wieku poniżej 75 lat, u których w historii choroby stwierdzono wystąpienie co najmniej jednego ciężkiego złamania, przy jednoczesnym braku w historii choroby stwierdzonej choroby niedokrwiennej serca (w tym rewaskularyzacji i hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej), 2) niewystarczająca do finansowania w innych sytuacjach, biorąc pod uwagę dostępne alternatywne terapie
IQWiG, Niemcy		Nie zidentyfikowano	

Nazwa organizacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja docelowa	Uzasadnienie
G-BA 2020, Niemcy	Pozytywna	Leczenie ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem złamań.	G-BA wskazuje na istnienie niewielkiej korzyści klinicznej z leczenia ROMO/ALN względem ALN/ALN w oparciu o wyniki badania ARCH wskazujące brak istotnych statystycznie różnic w zakresie śmiertelności, istotną redukcję ryzyka wystąpienia nowych klinicznie istotnych złamań kręgowych, głównych złamań pozakręgowych (biodra/miednicy). Wielkość oszacowanej populacji (zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym leku) wynosi ~ 475 000 pacjentów.
PTAC/ PHARMAC, Nowa Zelandia		Nie zidentyfikowano	
CADTH 2021, Kanada	Pozytywna, warunkowa	Kobiety po menopauzie, z przebyłym złamaniem osteoporotycznym i z wysokim ryzykiem złamania w przyszłości, definiowanym jako 10-letnie ryzyko złamania $\geq 20\%$, zgodnie z definicją narzędzia FRAX; nieleczone dotychczas lekami na osteoporozę, z wyjątkiem wapnia i/lub witaminy D.	W rekomendacji CADTH wskazano, iż w oparciu o wyniki badania ARCH oraz wyniki metaanalizy sieciowej (NMA) leczenie romosozumabem/alendronianem cechowało się istotnie wyższą skutecznością niż leczenie innymi lekami stosowanymi w osteoporozie (alendronian, risendronian, denosumab, zoledronian, raloksyfen). Podkreślono również niepewność związaną z możliwością oszacowania dokładnej liczby chorych którzy spełnią kryteria rozpatrywanego PL.
PBAC 2020, Australia	Pozytywna	W przypadku ciężkiej osteoporozy, z przebyłym udokumentowanym złamaniem osteoporotycznym w trakcie terapii bisfosfonianami.	PBAC uznał, iż istnieje duża niezaspokojona potrzeba kliniczna w zakresie poszerzenia dostępności do nowych leków w leczeniu ciężkiej osteoporozy w kolejnych liniach leczenia.
PBAC 2022, Australia	Negatywna	I linia: Pacjenci z ciężką osteoporozą, którzy są obciążeni bardzo wysokim ryzykiem złamań zdefiniowanym jako ci z BMD T-score $\leq -2,5$ i mają: Niedawne złamanie biodra lub klinicznie złamanie kręgu lub liczne kliniczne złamanie (w tym jedno niedawne) lub co najmniej 1 nowe złamanie objawowe po 12 miesiącach terapii antyresorpcyjnej.	PBAC nie zalecił romosozumabu w leczeniu ciężkiej osteoporozy w pierwszej linii ani rozszerzonego wskazania w drugiej linii. PBAC uznał, że badanie ARCH potwierdza twierdzenie o większej skuteczności romosozumabu i podawanego następnie alendronianu w porównaniu z samym alendronianem u pacjentów nieleczonych wcześniej; jednak wielkość korzyści była prawdopodobnie przeszacowana w porównaniu z rzeczywistą skutecznością kliniczną obserwowaną w Australii, biorąc pod uwagę spodziewany niski odsetek chorych chcących kontynuować leczenie ALN oraz prawdopodobny niski compliance stosowanego leczenia antyresorpcyjnego. PBAC uznał, że w przypadku wskazania obejmujące poszerzenie II linii leczenia romosozumabem skuteczność leczenia jest niepewna z uwagi na ograniczenia dostępnych danych. PBAC uznał, iż w oparciu o dostępne dane nie można odpowiednio ocenić opłacalności romosozumabu w rozszerzonej drugiej linii.

Nazwa organizacji	Rodzaj rekomendacji	Populacja docelowa	Uzasadnienie
NCPE 2023, Irlandia	Wznowiona ocena - pozytywna	Kobiety po menopauzie z ciężką osteoporozą, które doświadczyły morfometrycznych złamań osteoporotycznych (ang. <i>Morfometric osteoporosis fractures, MOF</i>) (biodra, kręków, dalszej kości promieniowej, bliższej kości ramiennej) w ciągu ostatnich 24 miesięcy i które są narażone na bezpośrednie ryzyko wystąpienia kolejnego złamania	NCPE zaleca finansowanie romosozumabu, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu kosztowej efektywności względem obecnie stosowanych leków (uwzględnieniem kryteriów określonych w ustawie o zdrowiu (ceny i dostawy produktów medycznych) z 2013 r.)

4. KOMPARATOR

4.1. Uzasadnienie wyboru komparatora

Wyboru komparatora do analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [7, 8] oraz ustalone przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji Wytyczne oceny technologii medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analizy HTA opierają się na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w warunkach rzeczywistej opieki medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną.

Wytyczne podkreślają, że na wstępnym etapie wyboru komparatora należy rozpatrzyć wszystkie potencjalne interwencje opcjonalne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu, zwłaszcza finansowane ze środków publicznych w Polsce. Również obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, Ustawa o refundacji leków) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [7, 8].

Ponadto w rozważaniach należy rozważyć również inne technologie, które stosuje się w ocenianym wskazaniu w celu osiągnięcia celu terapeutycznego co w przypadku ocenianej interwencji. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych.

Wnioskowane wskazanie dla produktu leczniczego **EVENTITY®** obejmuje kobiety w wieku powyżej 60 lat ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, spełniające jedno z poniższych kryteriów:

- Udokumentowany T-score < -3,0 (bliższy koniec kości udowej lub w części lędźwiowej kręgosłupa) oraz ≥1 wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej¹⁰.
- Udokumentowane świeże¹¹ (<12 mies.) złamanie (bliższy koniec kości udowej, kręgow) oraz ≥1 wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej [3].

Opcje terapeutyczne możliwe do zastosowania w leczeniu osteoporozy w Polsce

Według polskich zaleceń dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu osteoporozy (ogółem) w Polsce w terapii osteoporozy zalecane są (poza wnioskowanym romosozumabem) następujące leki [17, 29]:

- **Bisfosfoniary** (alendronian, risedronian, ibandronian, zoledronian) są obecnie najczęściej stosowanymi lekami w terapii osteoporozy, zwłaszcza alendronian. Leki te działają antyresorpcyjne zapobiegając dalszej utracie masy kostnej. **Alendronian, risedronian oraz zoledronian** wykazały zmniejszenie ryzyka złamania kręgosłupa, pozakręgowych oraz bkku w porównaniu z placebo. **Ibandronian** zmniejsza ryzyko złamania kręgow, podobnie jak inne bisfosfoniary, ale nie udowodniono jego wpływu na złamanie bkku oraz na złamania pozakręgow. **Nie powinien być stosowany u chorych z wysokim ryzykiem złamania** [17, 29]; **Ibandronian oraz zoledronian nie są obecnie refundowane w leczeniu osteoporozy w Polsce i nie stanowią powszechnej praktyki klinicznej w Polsce.**

¹⁰ - Złamanieiskoenergetyczne definiowane jest jako złamanieosteoporotyczne, które nastąpiło po działaniu siły, która nie uszkodziłaby zdrowej kości, powstające najczęściej w wyniku upadku z własnej wysokości.

- Do złamań w lokalizacji głównej są zaliczaneiskoenergetyczne złamania takie jak: złamanie bliższego końca kości udowej (w tym złamanie szyjki kości udowej), złamanie dalszego końca kości promieniowej, złamanie bliższego końca kości ramiennej i złamania trzonów kręgowych.

¹¹ Za świeże złamanie uznaje się takie złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

- **Denosumab** (przeciwciało RANK-L) będący równie lekkim antyresorpcyjnym w porównaniu do bisfosfonianów ma silniejsze działanie antyresorpcyjne, może być podawany również po wspomnianej grupie leków, jak i chorym leżącym, a nawet pacjentom z niewydolnością nerek. W badaniach klinicznych denosumab wykazał redukcję ryzyka złamania kręgosłupa o 68% i bkku o 40% [17, 29];
- **Teryparatyd i abaloparatyd** to leki będące analogami PTH. Wpływają zarówno na zmniejszenie ryzyka złamań kręgosłupa, jak i złamań obwodowych. Leczenie to jest szczególnie rekomendowane w leczeniu chorych z wysokim ryzykiem występowania złamań [17, 29]. Abaloparatyd został dopiero zarejestrowany przez EMA 22.12. 2022 r. Teryparatyd **nie jest obecnie refundowany** w Polsce w leczeniu osteoporozy i nie jest powszechnie stosowany w Polsce w praktyce klinicznej.
- **Leki grupy SERM (np. raloksyfen)** zmniejszają ryzyko złamania kręgosłupa, ale nie niwelują go w przypadku złamań pozakręgowych. Ich ogromną zaletą jest dodatkowe działanie pozaszkieletowe – kardioprotekcyjne – i właściwości obniżające ryzyko wystąpienia nowotworów gruczołu piersiowego o 70%, jednak ze względu na wzrost ryzyka zakrzepic i „uderzeń gorąca” **nie są obecnie stosowane** w leczeniu przeciwzłamaniowym [17, 29];
- **Hormonalna terapia zastępcza [HTZ]** stanowi leczenie o udowodnionej skuteczności w zakresie obniżenia ryzyka złamania bkku, jednakże z racji zwiększonego ryzyka powikłań sercowo-naczyniowych i nowotworowych **nie jest zalecana jako opcja do stosowania** w ramach leczenia przeciwzłamaniowego [17, 29].
- Polskie wytyczne wskazują także **ranelinian strontu** [17], jednak lek ten w roku 2014 został wycofany z obrotu przez EMA [27].

Podsumowując, spośród wszystkich możliwych do zastosowania leków w leczeniu osteoporozy (ogółem), **rekomendowane opcje terapeutyczne stanowią: bisfosfoniany (alendronian, ryzendronian, zoledronian), jak również denosumab oraz leki anabolizujące (romosozumab, teryparatyd, abaloparatyd).**

Należy mieć jednak na uwadze, że w przypadku kobiet z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem złamań, rekomendowaną opcją terapeutyczną są leki osteoanaboliczne (romosozumab, teryparatyd, abaloparatyd), które są skuteczniejsze w zwiększaniu BMD oraz zmniejszaniu liczby złamań niż leki hamujące resorpcję kości. Leczenie lekami antyresorpcyjnymi (m.in. bisfosfoniany) z uwagi na ich wolniejsze działanie (umocnienie struktury kości obserwowane po 12 miesiącach) **nie zabezpieczy najciężej chorych pacjentów przed wystąpieniem kolejnego złamania, stąd nie powinno być zalecane jako leczenie z wyboru w tej grupie chorych.**

Zgodnie z polskimi wytycznymi zaktualizowanymi w 2022 roku, w grupie pacjentek z bardzo wysokim ryzykiem złamań, rekomendowaną opcją terapeutyczną jest stosowanie romosozumabu lub teryparatydu, a następnie terapia lekami antyresorpcyjnymi. Alternatywnie możliwe do zastosowania są: denosumab lub zoledronian [18].

Opcje terapeutyczne finansowane w leczeniu osteoporozy w Polsce

Zgodnie z najnowszym obwieszczeniem MZ obowiązującym od dnia 1 marca 2023 roku aktualnie w leczeniu osteoporozy finansowane są następujące leki:

- Doustne bisfosfoniany (alendronianu, ryzendronian);
- denosumab;
- cholekalcyferol [73].

Kwas alendronowy oraz kwas ryzendronowy finansowane są we wskazaniu osteoporoza. Ponadto, kwas ryzendronowy finansowany jest również w profilaktyce osteoporozy posterydowej. Leki te stosowane są zwyczajowo w przypadku, gdy pacjent rozpoczyna leczenie farmakologiczne osteoporozy, stanowiąc aktualnie w Polsce złoty standard leczenia osteoporozy [73].

Finansowanie denosumabu u kobiet ograniczone jest do pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) w wieku powyżej

60 lat ze stwierdzonym niepowodzeniem leczenia doustnymi bisfosfonianami lub w przypadku obecności przeciwwskazań (nietolerancji) do ich stosowania [73].

Witamina D refundowana jest jedynie w profilaktyce osteoporozy posterydowej [73].

Podsumowanie wyboru komparatora

Podsumowując, biorąc pod uwagę finansowanie leczenia osteoporozy w Polsce, aktualną praktykę kliniczną leczenia chorych z osteoporozą stanowią:

- doustne bisfosfoniany (alendronian, risendronian)
- denosumab.

Podstawowy komparator:

Alendronian oraz risendronian to reprezentanci doustnych bisfosfonianów stanowiących leki o zbliżonym mechanizmie działania a tym samym o podobnym efekcie terapeutycznym. Oba leki finansowane są w ramach tej samej grupy limitowej tj. 147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy co w świetle zapisów ustawy o refundacji wskazują, iż leki te cechują się zbliżoną skutecznością. Bowiern zgodnie z art.15.pkt.2. Ustawy o Refundacji [1] „*Do grupy limitowej kwalifikuje się lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową albo inne nazwy międzynarodowe, ale podobne działanie terapeutyczne i zbliżony mechanizm działania oraz środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrób medyczny, przy zastosowaniu następujących kryteriów:*

1) *tych samych wskazań lub przeznaczeń, w których są refundowane;*

2) *podobnej skuteczności.*

W świetle powyższego w ramach porównania z doustnymi bisfosfonianami wystarczające jest przeprowadzenie porównania romosozumabu względem wybranego reprezentanta tej grupy.

Zatem, biorąc pod uwagę dostępność danych klinicznych dla romosozumabu oraz zapisy wytycznych AOTMIT wskazujące, iż w ocenie efektywności eksperymentalnej jedynie randomizowane badania kliniczne stanowią wiarygodne źródło danych dotyczących bezwzględnej efektywności porównywanych interwencji, z uwagi na dostępność badania ARCH będącego randomizowanym badaniem klinicznym porównującym efektywność kliniczną romosozumabu względem alendronianu w populacji kobiet z pierwotną osteoporozą pomenopauzalną reprezentantem grupy doustnych bisfosfonianów będzie alendronian.

Dodatkowy komparator:

Jako dodatkowy komparator zostanie uwzględniony finansowany ze środków publicznych denosumab w populacji ograniczonej do pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) w wieku powyżej 60 lat ze stwierdzonym niepowodzeniem leczenia doustnymi bisfosfonianami lub w przypadku obecności przeciwwskazań (nietolerancji) do ich stosowania.

Powyższy wybór technologii alternatywnej dla ocenianej interwencji spełnia zarówno kryteria formalno-prawne (refundowane technologie medyczne, możliwe do zastosowania w danym wskazaniu) [7, 8], jak i zalecenia wytycznych AOTMIT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi).

4.2. Charakterystyka komparatorów

Charakterystykę wybranych komparatorów (kwas alendronowy, denosumab, kwas ryzendronowy) przedstawiono na przykładzie ChPL Alendran 70[®], tabl., 70 mg [75], RISENDROS 35[®], tabl., 35 mg [76] oraz Prolia[®] [74] dostępnych odpowiednio na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Europejskiej Agencji Leków.

Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Alendran 70[®], tabletki [75]

Cecha	Opis
Nazwa Produktu Leczniczego	Alendran 70 [®] , 70 mg, tabletki
Postać farmaceutyczna	Tabletka. Białe do prawie białych okrągłe tabletki z literą „A” na jednej stronie i cyfrą „4” na drugiej stronie.
Skład jakościowy i ilościowy	Każda tabletka zawiera 70 mg kwasu alendronowego (co odpowiada 76,188 mg sodu alendronianu bezwodnego). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.
Mechanizm działania	Substancja czynna Alendranu 70 - kwas alendronowy jest bisfosfonianem, który hamuje osteoklastyczną resorpcję kości bez bezpośredniego wpływu na proces tworzenia kości. Badania niekliniczne wykazały, że kwas alendronowy wiąże się preferencyjnie w miejscach aktywnej resorpcji. Hamuje aktywność osteoklastów, ale nie wpływa na wytwarzanie lub wiązanie osteoklastów. Kość wytworzona w trakcie leczenia kwasem alendronowym jest prawidłowej jakości
Wskazania do stosowania	Alendran 70 [®] jest stosowany w leczeniu osteoporozy u kobiet po menopauzie. Zmniejsza on ryzyko złamań kręgow i szyjki kości udowej
Grupa terapeutyczna	Bisfosfoniany stosowane w leczeniu chorób kości.
Kod ATC	M05B A04
Dawkowanie	<p>Dawkowanie</p> <p>Zalecana dawka to jedna tabletka 70 mg raz w tygodniu.</p> <p>Należy poinstruować pacjentki, aby w razie pominięcia dawki, przyjęły jedną tabletkę następnego dnia rano, jak tylko sobie o tym przypomną. Nie powinny stosować dwóch tabletek tego samego dnia, ale powrócić do przyjmowania jednej tabletki w tygodniu, tego dnia, który został pierwotnie wybrany.</p> <p>Nie ustalono optymalnego czasu trwania leczenia bisfosfonianami osteoporozy. Należy okresowo oceniać konieczność dalszego leczenia u każdego pacjenta indywidualnie, w oparciu o korzyści i potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem produktu leczniczego Alendran 70, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku</u></p> <p>Badania kliniczne nie wykazały zależnych od wieku różnic w skuteczności i bezpieczeństwie stosowania kwasu alendronowego. Dlatego też u pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowanie dawki.</p> <p><u>Zaburzenie czynności nerek</u></p> <p>U osób z klirensiem kreatyniny większym niż 35 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki. Z powodu braku doświadczenia, kwas alendronowy nie jest wskazany u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, u których klirens kreatyniny jest mniejszy niż 35 ml/min.</p> <p>Skuteczność i bezpieczeństwo Alendranu 70 u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie zostało ustalone. Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.</p> <p>Sposób podawania: Podanie doustne.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którykolwiek składnik produktu leczniczego. Nieprawidłowości przełyku i inne czynniki powodujące opóźnienie w jego opróżnianiu, takie jak: zwężenie lub utrzymujący się skurcz zwieracza przełyku. Niemożność utrzymania pozycji stojącej lub siedzącej przez przynajmniej 30 minut. Hipokalcemia.

Działania niepożądane	Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, w tym pokrzywka i obrzęk naczynioruchowy
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Objawowa hipokalcemia, często występująca z czynnikami predysponującymi
	Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy, zawroty głowy*
		Niezbyt często	Zaburzenia smaku*
	Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie oka (zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie twardówki lub zapalenie nadtwardówki)
		Często	Zawroty głowy*
	Zaburzenia ucha i błędnika	Bardzo często	Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego (działanie niepożądane związane ze stosowaniem leków z grupy bisfosfonianów)
		Często	Ból brzucha, niestrawność, zaparcie, biegunka, oddawanie gazów, owrzodzenie przełyku*, trudności w połykaniu*, wzdęcia, zarzucanie treści pokarmowej do przełyku
	Zaburzenia żołądka i jelit	Niezbyt często	Nudności, wymioty, zapalenie błony śluzowej żołądka, zapalenie przełyku, nadżerki przełyku, smoliste stolce*
Rzadko		Zwężenie przełyku*, owrzodzenie błony śluzowej jamy ustnej i gardła*, perforacja, choroba wrzodowa i krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (ang. <i>PUBS: perforation, ulcers, bleeding</i>)	
Często		Łysienie*, świąd*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wysypka, rumień	
	Rzadko	Wysypka z reakcją nadwrażliwości na światło, ciężkie reakcje skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwice oddzielanie się naskórka*	
	Bardzo często	Ból mięśniowo-szkieletowy (kości, mięśni lub stawów) czasem o dużym nasileniu*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Obrzęki stawów*	
	Rzadko	Martwica kości szczęki**, atypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (reakcje niepożądane charakterystyczne dla bisfosfonianów)	
	Często	Oslabienie*, obrzęk obwodowy*	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Przemijające objawy, takie jak w reakcji ostrej fazy (ból mięśni, złe samopoczucie i rzadko gorączka), zazwyczaj występujące po rozpoczęciu leczenia.	

* W badaniach klinicznych częstość zbliżona w grupie stosującej lek i placebo. ** To działanie niepożądane opisywano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Częstość oszacowana na podstawie badań klinicznych.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o. ul. Kubickiego 11 02-954 Warszawa Polska Tel: (22) 642 07 75
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	14091
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	18.09.2007/19.11.2012
Status refundacji	Lek finansowany w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: osteoporoza

Tabela 16. Charakterystyka produktu leczniczego tabletki RISENDROS 35, 35 tabletki powlekane [76]

Cecha	Opis
Nazwa Produktu Leczniczego	RISENDROS 35, 35 mg, tabletki powlekane
Postać farmaceutyczna	Tabletka powlekana, pomarańczowe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki powlekane o średnicy 9,0-9,2 mm

Skład jakościowy i ilościowy	Każda tabletkowa powlekana zawiera 35 mg ryzedronianu sodowego, co odpowiada 32,5 mg kwasu ryzedronowego
Mechanizm działania	<p>Ryzedronian jest pirydynylbisfosfonianem, który wiąże się z hydroksyapatytami kości i hamuje resorpcję kości przez osteoklasty. Obrót metaboliczny ulega zmniejszeniu, podczas gdy zachowana zostaje aktywność osteoblastów i mineralizacja kości. W badaniach przedklinicznych ryzedronian wykazywał silne działanie hamujące osteoklasty i właściwości przeciwerosorpcyjne oraz zależne od dawki zwiększenie masy kostnej oraz biomechanicznej wytrzymałości szkieletu. Działanie ryzedronianu zostało potwierdzone w badaniach farmakodynamicznych i klinicznych poprzez pomiar wskaźników biochemicznych obrotu metabolicznego kości. W badaniach u kobiet po menopauzie, zmniejszenie wartości wskaźników biochemicznych metabolizmu kostnego obserwowano w ciągu 1 miesiąca, wartość maksymalna była osiągana po 3 do 6 miesięcy. Zmniejszenie wartości wskaźników biochemicznych metabolizmu kostnego po upływie 12 miesięcy było zbliżone podczas stosowania ryzedronianu w dawce 35 mg raz na tydzień oraz w dawce 5 mg na dobę.</p> <p>W badaniach u mężczyzn z osteoporozą, zmniejszenie wartości wskaźników biochemicznych obrotu metabolicznego kości obserwowano najwcześniej po 3 miesiącach i zmniejszenie to występowało nadal po 24 miesiącach.</p>
Wskazania do stosowania	<ul style="list-style-type: none"> • Leczenie osteoporozy pomenopauzalnej: w celu zmniejszenia ryzyka złamań kręgow; • Leczenie rozpoznanej osteoporozy pomenopauzalnej: w celu zmniejszenia ryzyka złamań szyjki kości udowej; • Leczenie osteoporozy u mężczyzn z dużym ryzykiem złamań.
Grupa terapeutyczna	Grupa farmakoterapeutyczna: bisfosfoniany
Kod ATC	M05BA07
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka u dorosłych to jedna tabletkowa 35 mg podawana doustnie, jeden raz na tydzień. Tabletkę należy przyjmować w tym samym dniu każdego tygodnia. Pokarm wpływa na wchłanianie ryzedronianu, z tego względu aby zapewnić prawidłowe wchłanianie, pacjent powinien przyjmować produkt leczniczy Risendros 35 co najmniej 30 minut przed pierwszym posiłkiem w danym dniu, innym produktem leczniczym lub napojem (innym niż zwykła woda). Należy poinformować pacjenta, że w przypadku pominięcia dawki należy przyjąć jedną tabletkę produktu leczniczego Risendros 35 w dniu, w którym pacjent sobie o tym przypomni. Pacjent powinien następnie powrócić do przyjmowania jednej tabletki jeden raz na tydzień w dniu, w którym zwykle ją przyjmował. Nie należy przyjmować dwóch tabletek tego samego dnia.</p> <p>Tabletkę należy połączyć w całości, nie ssać i nie rozgryzać. Aby umożliwić szybkie dotarcie tabletki do żołądka, produkt leczniczy Risendros 35 należy przyjmować zachowując pozycję pionową, popijając pełną szklanką przegotowanej wody (>120 ml). Pacjent przez 30 minut po przyjęciu tabletki nie powinien kłaść się.</p> <p>W przypadku niewystarczającej podaży wapnia i witaminy D w diecie, należy rozważyć suplementację.</p> <p>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 Risendros 35, zwłaszcza po upływie co najmniej 5 lat terapii.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku:</u></p> <p>Produkt leczniczy jest stosowany u kobiet po menopauzie, dlatego nie ma podstaw do specjalnych zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. Dotyczy to również pacjentów w bardzo podeszłym wieku, 75 lat i powyżej.</p> <p><u>Niewydolność nerek:</u></p> <p>Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek w stopniu łagodnym do umiarkowanego. Stosowanie ryzedronianu jest przeciwwskazane u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min).</p> <p><u>Dzieci i młodzież:</u></p> <p>Ryzedronian sodu nie jest zalecany do stosowania u dzieci w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak wystarczających danych dotyczących jego skuteczności i bezpieczeństwa.</p>
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na ryzedronian sodu lub którąkolwiek substancję pomocniczą (rdzeń: celuloza mikrokrystaliczna krospowidon magnezu stearynian; otoczka: hypromeloza 2910/5 talk makrogol 6000 tytanu dwutlenek (E171) żelaza tlenek czerwony (E172) żelaza tlenek żółty (E172)); • Hipokalcemia;

	<ul style="list-style-type: none"> • Cięża i laktacja; • Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min). 		
Działania niepożądane	<p>Sodu ryzedronian był stosowany w badaniach klinicznych III fazy u ponad 15 000 pacjentów. Większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych była łagodna lub umiarkowana i zwykle nie wymagała przerwania leczenia.</p> <p>Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych III fazy u kobiet z osteoporozą po menopauzie leczonych do 36 miesięcy ryzedronianem w dawce 5 mg/dobę (n=5020) lub placebo (n=5048) i uznane za możliwe lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem ryzedronianu są wymienione poniżej zgodnie z następującą konwencją (częstość zdarzeń w porównaniu z placebo podano w nawiasach): bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100; < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000; < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000; < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).</p>		
	Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Zaburzenia oka	Niezbyt często	Zapalenie tętnicy
	Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcie (5,0% w porównaniu z 4,8%), niestrawność (4,5% w porównaniu z 4,1%), nudności (4,3% w porównaniu z 4,0%), ból brzucha (3,5% w porównaniu z 3,3%), biegunka (3,0% w porównaniu z 2,7%).
		Niezbyt często	Zapalenie błony śluzowej żołądka (0,9% w porównaniu z 0,7%), zapalenie błony śluzowej przełyku (0,9% w porównaniu z 0,9%), utrudnienie połknięcia (0,4% w porównaniu z 0,2%), zapalenie błony śluzowej dwunastnicy (0,2% w porównaniu z 0,1%), owrzodzenie przełyku (0,2% w porównaniu z 0,2%).
		Rzadko	Zapalenie języka (< 0,1% w porównaniu z 0,1%), zwężenie przełyku (< 0,1% w porównaniu z 0,0%).
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Bóle mięśniowo-kostne (2,1% w porównaniu z 1,9%).
	Badania diagnostyczne	Rzadko	Zmiany wskaźników badań prób czynnościowych wątroby*
	Wskaźniki laboratoryjne		U niektórych pacjentów na początku leczenia obserwowano przemijające, bezobjawowe i łagodne zmniejszenie stężenia wapnia i fosforanów w surowicy.
	Następujące dodatkowe działania niepożądane opisano po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu		
	Zaburzenia oka	Częstość nieznana	Zapalenie tętnicy, zapalenie błony naczyniowej oka
	Zaburzenia mięśniowo – szkieletowe i tkanki łącznej	Rzadko	Nietypowe złamania podkrętarzowe i trzonu kości udowej (działanie niepożądane leków należących do klasy bisfosfonianów)
Częstość nieznana		Martwica kości szczęki	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Częstość nieznana	Nadwrażliwość i reakcje skórne w tym obrzęk naczynioruchowy, uogólniona wysypka, pokrzywka i pęcherze skórne, czasami o ciężkim przebiegu, w tym pojedyncze przypadki zespołu Stevens-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka i leukocytoklastyczne zapalenie naczyń, łysienie	
Zaburzenia układu immunologicznego	Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Częstość nieznana	Ciężkie zaburzenia czynności wątroby. W większości zgłoszonych przypadków pacjenci byli również leczeni innymi lekami o znanym wpływie na zaburzenia wątroby.	
* Przypadki nie związane z badaniami III fazy u pacjentów z osteoporozą, częstość w oparciu o działania niepożądane i (lub) wyniki badań laboratoryjnych z wcześniejszych faz badań klinicznych			
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Zentiva k.s., U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10, Republika Czeska		

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Pozwolenie nr: 14243.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.12.2007 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.07.2011 r.
Status refundacji	Lek finansowany w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: osteoporoza

Tabela 17. Charakterystyka produktu leczniczego Prolia® (denosumab) [74]

Cecha	Opis
Nazwa Produktu Leczniczego	Prolia 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie). Klarowny roztwór, bezbarwny do lekko żółtego
Skład jakościowy i ilościowy	Każda ampułko-strzykawka zawiera 60 mg denosumabu w 1 ml roztworu (60 mg/ml). Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym IgG2 wytwarzanym przez linię komórkową ssaków (komórek jajnika chomika chińskiego) za pomocą technologii rekombinacji DNA. Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Mechanizm działania	Denosumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (IgG2), skierowanym przeciwko RANKL oraz wiążącym się z dużym powinowactwem i swoistością z tym ligandem, zapobiegając aktywacji jego receptora, RANK, na powierzchni prekursorów osteoklastów i osteoklastów. Zapobieganie interakcji RANKL/RANK hamuje powstawanie, funkcjonowanie i przeżycie osteoklastów, zmniejszając w ten sposób resorpcję kości korowej i bełczkowej.
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 kręgow, złamań pozakręgowych oraz złamań biodra. Leczenie utraty masy kostnej w przebiegu ablacji hormonalnej u mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego, u których występuje zwiększone ryzyko złamań. U mężczyzn z rakiem gruczołu krokowego leczonych ablacją hormonalną Prolia znacząco zmniejsza ryzyko złamań kręgow. Leczenie utraty masy kostnej związanej z długoterminowym układowym leczeniem glikokortykosteroidami dorosłych pacjentów, u których występuje zwiększone ryzyko złamań
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki stosowane w chorobach kości – Inne leki wpływające na strukturę i mineralizację kości, kod ATC
Kod ATC	M05BX04
Dawkowanie	Zalecana dawka wynosi 60 mg denosumabu w pojedynczym wstrzyknięciu podskórnym raz na 6 miesięcy w udo, brzuch lub ramię. Pacjenci muszą otrzymywać odpowiednią suplementację wapnia i witaminy D. <u>Pacjenci w podeszłym wieku (wiek ≥ 65)</u> Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku. <u>Zaburzenia czynności nerek</u> Brak konieczności dostosowania dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Brak danych dotyczących pacjentów poddawanych długoterminowemu układowemu leczeniu glikokortykosteroidami ze współistniejącymi ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (GFR < 30 ml/min). <u>Zaburzenia czynności wątroby</u> Nie badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności denosumabu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby <u>Dzieci i młodzież</u> Produktu leczniczego Prolia nie należy stosować u dzieci w wieku < 18 lat z uwagi na kwestie bezpieczeństwa związane z wystąpieniem ciężkiej hiperkalcemii i potencjalnego zahamowania wzrostu kości i braku wyrzynania się zębów

Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą Hipokalcemia		
Działania niepożądane	Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działania niepożądane
	Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Zakażenia układu moczowego
		Często	Zakażenie górnych dróg oddechowych
		Niebyt często	Zapalenie uchyłka jelita grubego
		Niezbyt często	Zapalenie tkanki łącznej
		Niezbyt często	Zakażenie ucha
	Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Nadwrażliwość
		Rzadko	Reakcja anafilaktyczna
	Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hipokalcemia
	Zaburzenia układu nerwowego	Często	Rwa kulszowa
	Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Zaparcia
		Często	Dolegliwości brzuszne
		Często	Wysypka
	Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Wyprysk
		Często	Łysienie
		Niezbyt często	Liszajowate osutki polekowe
		Bardzo rzadko	Zapalenie naczyń z nadwrażliwości
		Bardzo często	Ból kończyn
	Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Bóle mięśniowo-szkieletowe
Rzadko		Martwica kości szczęki	
Rzadko		Atypowe złamania kości udowej	
Nieznaną		Martwica kości przewodu słuchowego zewnętrznego	
Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Holandia		
Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu	EU/1/10/618/001 EU/1/10/618/002 EU/1/10/618/003		
Data wydania pierwszego/kolejnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	26 maja 2010/16 stycznia 2020		
Status refundacji	Lek refundowany w ramach refundacji aptecznej w następującym wskazaniu: Osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania; Osteoporoza (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub z przeciwwskazaniami (nietolerancja) do ich stosowania.		

5. EFEKTY ZDROWOTNE

Przy wyborze wyników zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [1], według których ocenie powinny podlegać efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia, tj.: zgony, zapobieganie objawom choroby, brak progresji choroby, jakość życia pacjentów, działania niepożądane.

Istotne klinicznie punkty końcowe, mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia powoduje, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć np. bez powikłań choroby. Ponadto punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie informacji zamieszczonych w wytycznych dotyczących projektowania badań klinicznych w leczeniu osteoporozy opracowanych przez Europejską Agencję Leków (EMA) [77] jak również informacji zawartych w wybranych wytycznych praktyki klinicznej dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej [17, 29].

W przypadku osteoporozy, z wysokim ryzykiem złamań pierwszorzędownym punktem końcowym powinno być ocena nowych złamań. Aktualne wytyczne wskazują, iż celem leczenia osteoporozy jest przede wszystkim uniknięcie wystąpienia kolejnych złamań [17, 29].

Ocena gęstości mineralnej kości (BMD) może stanowić uzupełniający parametr oceny efektywności klinicznej danego leku, szczególnie w przypadku badań, gdzie ze względu na małą liczebność chorych i stosunkowo krótki okres obserwacji zastosowanie jako pomiaru efektywności leczenia wystąpienia złamań nie jest zalecane/miarodajne [80]. Ocena gęstości mineralnej kości (metoda DXA) stanowi surogat do obrazowania ryzyka wystąpienia złamania. Biologiczną wiarygodność związku pomiędzy BMD a ryzykiem złamań stanowi obserwacja, iż w badaniach na ludzkich kościach wykazano silny związek pomiędzy gęstością mineralną kości a jej podatnością na złamania. Badania obserwacyjne, wskazują na istnienie korelacji pomiędzy zmniejszeniem BMD a zwiększeniem ryzyka złamań. Ostatnio opublikowane wyniki skumulowanej analizy zależności pomiędzy BMD a ryzykiem złamań wśród pacjentów wyłączonych do 23 randomizowanych badań klinicznych w których porównywano efektywność kliniczną leczenia osteoporotycznego względem placebo (N=91 779) wskazały na istnienie silnego związku pomiędzy poprawą gęstości kości (indukowanego leczeniem) a spadkiem ryzyka występowania złamań. Uzyskano istotny związek pomiędzy indukowanymi leczeniem zmianami BMD mierzonymi w obrębie biodra, szyjki kości udowej oraz kręgow a redukcją złamań kręgowych (r^2 0-73, $p < 0-0001$; 0-59, $p = 0-0005$; 0-61, $p = 0-0003$), biodra (0-41, $p = 0-014$; 0-41, $p = 0-0074$; 0-34, $p = 0-023$) i złamań pozakręgowych (0-53, $p = 0-0021$; 0-65, $p < 0-0001$; 0-51, $p = 0-0019$) [78, 79]. Zatem, w ramach analizy efektywności klinicznej oprócz oceny ryzyka złamań uwzględniano również punkt końcowy dotyczący pomiaru gęstości mineralnej kości.

Bazując na cytowanych powyżej danych literaturowych, specyfice choroby, zapisach programu lekowego oraz w związku z faktem, iż w badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej stanowią one kluczowe punkty i obrazują efektywność kliniczną zastosowanej terapii, do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 18. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
<ul style="list-style-type: none">▪ Złamania w tym nowe złamania kręgowo, kliniczne złamania, złamania boku, złamania miednicy, złamania pozakręgowo, złamania osteoporotyczne▪ Gęstość mineralna kości (BMD) mierzona w biodrze, szyjce kości udowej oraz odcinku lędźwiowym kręgosłupa	<ul style="list-style-type: none">▪ Zgony▪ Utrata z badania (ogółem, z powodu AE)▪ Zdarzenia niepożądane ogółem▪ Ciężkie zdarzenia niepożądane▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane▪ Zdarzenia sercowo-naczyniowe▪ Występowanie inhibitora

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych interwencji.

6. RODZAJ I JAKOŚĆ DOWODÓW

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT).

Ponadto do analizy zostaną włączone przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego EVENITY®;
- Informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA, URPL, WHO-UMC itp.;
- Badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dane z zakresu efektywności klinicznej i bezpieczeństwa;
- Inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego.

7. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

7.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, *Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMIT.

Celem analizy klinicznej jest ocena efektywności klinicznej produktu leczniczego **EVENTITY®** (romosozumab) w leczeniu chorych z zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, w wieku powyżej 60 lat, gdy spełnione jest jedno z poniższych kryteriów:

Kobiety w wieku powyżej 60 lat ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, spełniające jedno z poniższych kryteriów:

- Udokumentowany T-score < -3,0 (bliższy koniec kości udowej lub w części lędźwiowej kręgosłupa) oraz ≥1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej¹².
- Udokumentowane świeże¹³ (<12 mies.) złamanie (bliższy koniec kości udowej, kręgow) oraz ≥1 wcześniejsze złamanie niskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej [3].

W ramach analizy efektywności klinicznej przeprowadzone zostanie porównanie efektywności klinicznej romosozumabu względem doustnych bisfosfonianów jak również dodatkowo względem finansowanego ze środków publicznych denosumabu we wskazaniu zawężonym do pacjentek z osteoporozą pomenopauzalną (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) w wieku powyżej 60 lat ze stwierdzonym niepowodzeniem leczenia doustnymi bisfosfonianami lub w przypadku obecności przeciwwskazań (nietolerancji) do ich stosowania.

Wyniki porównawczej analizy efektywności klinicznej dla ROMO vs doustnych bisfosfonianów opierać się będą na wynikach badania *ARCH*, dla porównania ROMO względem dodatkowego komparatora - *DENO*, ze względu na brak badań H2H podjęta zostanie próba przeprowadzenia porównania pośredniego.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie również poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

7.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności ekonomicznej wprowadzenia refundacji terapii romosozumabem:

- produkt leczniczy **EVENTITY 105 mg** roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym oraz **EVENTITY 105 mg** roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

w leczeniu chorych pacjentek z pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, w wieku powyżej 60 lat, spełniających jedno z kryteriów dodatkowych zawartych w zapisach do proponowanego programu lekowego.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności produktu leczniczego **EVENTITY®** względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów – doustnych bisfosfonianów oraz dodatkowo,

¹² - Złamanie niskoenergetyczne definiowane jest jako złamanie osteoporotyczne, które nastąpiło po działaniu siły, która nie uszkodziłaby zdrowej kości, powstające najczęściej w wyniku upadku z własnej wysokości.

- Do złamań w lokalizacji głównej są zaliczane niskoenergetyczne złamania takie jak: złamanie bliższego końca kości udowej (w tym złamanie szyjki kości udowej), złamanie dalszego końca kości promieniowej, złamanie bliższego końca kości ramiennej i złamania trzonów kręgowych.

¹³ Za świeże złamanie uznaje się takie złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

denosumabu. Wyboru komparatorów dokonano zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.*

Wybór metodyki analizy ekonomicznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatorów w populacji docelowej. W przypadku wykazania istotnych klinicznie różnic pomiędzy ocenianą technologią medyczną a komparatorami analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie wówczas koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (QALY). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Zgodnie z wytycznymi HTA w analizie ekonomicznej zostanie przyjęty wystarczająco długi horyzont czasowy, aby możliwa była ocena różnic między wynikami i kosztami ocenianej technologii medycznej oraz komparatorów.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT.

7.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego **EVENTITY® (romosozumab)** w populacji zgodnej z zapisami proponowanego programu lekowego.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku produktu leczniczego **EVENTITY®** w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym. Przyjęty w analizie 2-letni horyzont czasowy jest zgodny z wytycznymi AOTMiT [1], które ustalają tę wartość na minimum 2 lata.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”. Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego **EVENTITY®** we wnioskowanej populacji chorych. W scenariuszu „nowym” analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem **EVENTITY®** będzie finansowane ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.

Ponadto, w ramach analizy wpływu na budżet ocenione zostaną etyczne oraz społeczne konsekwencje podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych romosozumabu w przedstawionym wskazaniu.

8. PODSUMOWANIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO APD – PICO(S)

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunki i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	<p>Kobiety w wieku powyżej 60 lat ze zdiagnozowaną pomenopauzalną osteoporozą pierwotną, spełniające jedno z poniższych kryteriów:</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Udokumentowany T-score < -3,0 (bliższy koniec kości udowej lub w części lędźwiowej kręgosłupa) oraz ≥1 wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej¹⁴. ➤ Udokumentowane świeże¹⁵ (<12 mies.) złamanie (bliższy koniec kości udowej, kręgow) oraz ≥1 wcześniejsze złamanieiskoenergetyczne w wywiadzie w lokalizacji głównej [3]. 	Inna niż zidentyfikowana w kryteriach włączenia
Interwencja	Produkt leczniczy EVENITY® (romosozumab) schemat dawkowania zgodnym z ChPL oraz proponowanym programem lekowym. Czas stosowania leczenia: 12 miesięcy równoległe z suplementacją witaminy D i wapnia w dawkach zalecanych przez aktualnie obowiązujące wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w leczeniu osteoporozy	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Podstawowy: Doustne bisfosfoniary (alendronian, ryzendronian), w przypadku AKL reprezentant: kwas alendronowy w dawce 70 mg raz w tygodniu, doustnie Dodatkowy: Denosumab (Prolia®) w dawce 60 mg co 6 miesięcy, podskórnie.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Wyniki	<p>Punkty końcowe analizy klinicznej:</p> <p>Skuteczność kliniczna:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Złamania kości z uwzględnieniem miejsca i podtypu złamań; • Gęstość mineralna kości (BMD); <p>Profil bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgony, • Utrata chorych z badania • Ciężkie AE • AE ogółem • Poszczególne AE • Zdarzenia sercowo-naczyniowe (MACE) • Występowanie inhibitora. <p>Punkty końcowe analizy ekonomicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY); • Inkrementalny współczynnik koszt/efektywność (ICER). <p>Punkty końcowe analizy wpływu na budżet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz nowym; • Koszt inkrementalny. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT).	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Status publikacji	Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej, w języku polskim lub angielskim.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

¹⁴ - Złamanieiskoenergetyczne definiowane jest jako złamanie osteoporotyczne, które nastąpiło po działaniu siły, która nie uszkodziłaby zdrowej kości, powstające najczęściej w wyniku upadku z własnej wysokości.

- Do złamań w lokalizacji głównej są zaliczaneiskoenergetyczne złamania takie jak: złamanie bliższego końca kości udowej (w tym złamanie szyjki kości udowej), złamanie dalszego końca kości promieniowej, złamanie bliższego końca kości ramiennej i złamanie trzonów kręgowych.

¹⁵ Za świeże złamanie uznaje się takie złamanie, które nastąpiło w ciągu ostatnich 12 miesięcy.

9. ZAŁĄCZNIKI

9.1. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono stan finansowania w Polsce zidentyfikowanych alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2023 r. [73].

Tabela 20. Informacje dotyczące finansowania substancji czynnych w leczeniu osteoporozy w Polsce [73]

Substancja czynna	Nazwa postać (dawka)	Kod EAN lub inny kod odpowiedzący kodowi EAN	Grupa inżelowa	Urządowa cena za/za [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań dotyczących refundacji	Procent odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acidum alendronicum	Alendran 70*, tabl., 70 mg	05 9099 9007 2156	147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfony doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	8,26	8,67	11,80	11,80	Osteoporoza	30%	3,54
Acidum alendronicum	Alendrogen*, tabl., 70 mg	05 9099 9062 3112	147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfony doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	6,59	6,92	10,05	10,05	Osteoporoza	30%	3,02
Acidum alendronicum	Alendronat Bluefish*, tabl., 70 mg	05 9099 9073 7673	147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfony doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	5,40	5,67	8,80	8,80	Osteoporoza	30%	2,64
Acidum alendronicum	Osteo max 70 comfort*, tabl., 70 mg	05 9099 9108 1713	147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfony doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	8,46	8,88	12,01	11,90	Osteoporoza	30%	3,68
Acidum alendronicum	Ostenil 70*, tabl., 70 mg	05 9099 9108 7418	147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bisfosfony doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	8,48	8,90	12,03	11,90	Osteoporoza	30%	3,70

A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeciwwskazań lub we wskazanym zakresie klinicznym



ACTARIA COMPANY

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa innowacyjna	Urzędowa cena dajny [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detalowa [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wiekowi dających preferencję	Poziom odsetekności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Acidum alendronicum	Ostenil 70*, tabl., 70 mg	05 909991087425	147,0, Leki stosowane w chorobach kości - bis-fosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzandronowy	12,71	13,35	17,48	17,48	Osteoporoza	30%	5,24
Acidum alendronicum	Osteolett*, tabl. powł., 70 mg	05 909991032517	147,0, Leki stosowane w chorobach kości - bis-fosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzandronowy	8,35	8,77	11,90	11,90	Osteoporoza	30%	3,57
Denosumabum	Prolla*, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg/1 ml	05 909990761647	231,0, Leki stosowane w chorobach kości - przeciwciała monoklonalne - denosumab	567,15	595,51	622,90	622,90	Osteoporoza pomenopauzalna (T-score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u kobiet w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przechwytywanymi (nieoleranją) do ich stosowania; Osteoporoza (T- score mniejsze lub równe -2,5 mierzone metodą DXA lub wystąpienie złamania osteoporotycznego) u mężczyzn w wieku powyżej 60 lat, po niepowodzeniu leczenia doustnymi bisfosfonianami lub przechwytywanymi	30%	186,87



Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Kod EAN lub inny kod odpowiedzialności leków EWN	Grupa innowacyjna	Urządowe oznaczenie [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Cena detaliczna [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Zakres wskazań dotyczących nieurzędowej (nieotwieranej) do ich stosowania	Pozom części nośni	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Nairil rise dromas	Risendros 35*, tabl. powł., 35 mg	05 90999008 2599	147.0, Leki stosowane w chorobach kości - bis-fosfoniany doustne - kwas alendronowy i ryzendronowy	10,72	11,26	14,39	11,90	Osteoporoza	30%	6,06
Colecalciferolum	Juvit D3, krople doustne, roztwór, 20000 j.m./ml	05 90999104 7818	18.2, Witaamina D i jej metabolity - kolekalkiferol i kolekalfediol	6,48	6,80	9,34	9,34	<1>przewlekła choroba nerek; <2>osteoporoza posterydowa - profilaktyka	ryczałt	3,20

* Leki te znajdują się również na wykazie D. Leki, środki i spożywcze specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyroby medyczne przysługujące świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43a ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.), tj są wydawane bezpłatnie pacjentom powyżej 75 roku życia

10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych (HTA, ang. health technology assessment), Wersja 3.0., Warszawa, sierpień 2016.
2. CHPL dla produktu leczniczego EVENITY®
3. Program Lekowy dla EVENITY® „LECZENIE KOBIET Z CIĘŻKĄ OSTEOPOROZĄ POMENOPAUZALNĄ ZE ZŁAMANIEM (ICD-10: M80.0)” (dane nieopublikowane)
4. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/evenity>
5. https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-evenity_en.pdf
6. NFZ o zdrowiu, Osteoporoza Warszawa, listopad 2019, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii.
7. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz.74).
8. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r., poz 463, z późn. zm.).
9. Klasyfikacja osteoporozy według ICD-10, wersja 2019 <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/M81.0>
10. Sözen T, Özişik L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. Eur J Rheumatol. 2017 Mar;4(1):46-56. doi: 10.5152/eurjrheum.2016.048. Epub 2016 Dec 30. PMID: 28293453; PMCID: PMC5335887.
11. Porter JL, Varacallo M. Osteoporosis. 2022 Sep 4. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 28722930.
12. Lewiecki EM. Osteoporosis: Clinical Evaluation. 2021 Jun 7. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, de Herder WW, Dhatariya K, Dungan K, Hershman JM, Hoffman J, Kalra S, Kaltsas G, Koch C, Kopp P, Korbonits M, Kovacs CS, Kuohung W, Laferrère B, Levy M, McGee EA, McLachlan R, Morley JE, New M, Purnell J, Sahay R, Singer F, Sperling MA, Stratakis CA, Trencle DL, Wilson DP, editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–. PMID: 25905277.
13. Otlewska A, Hackemer P., Menzel F., Otlewska A. Osteoporosis – causes and prevention methods. Polski Przegląd Nauk o Zdrowiu. 2018;2(55):258–262. DOI: <https://doi.org/10.20883/ppnoz.2018.38>
14. Krysiak 2018. Osteoporoza jako problem społeczny – patogeneza, objawy, czynniki ryzyka i leczenie <https://www.forumginekologii.pl/artykul/osteoporoza-jako-problem-spoeczny-patogeneza-objawy-czynniki-ryzyka-i-leczenie>
15. Dobosz A, Smektała A, Osteoporoza – patofizjologia, objawy, profilaktyka i leczenie, Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line).
16. Sewerynek E and M. Stuss. Obowiązujące wskazania do prewencji i leczenia osteoporozy pomenopauzalnej – choroby miliona złamań. Ginekologia i Perinatologia Praktyczna 2016 Vol. 1 Issue 2 Pages 45-55
17. Lorenc, R., Głuszko, P., Franek, E., Jabłoński, M., Jaworski, M., Kalinka-Warzocho, E., ... & Więcek, A. (2017). Zalecenia postępowania diagnostycznego i leczniczego w osteoporozie w Polsce. Aktualizacja 2017. Endokrynologia Polska, 68(A), 1-18.
18. Głuszko P., Sewerynek E., Misirowski W. et al., Guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Poland. Update 2022, Endokrynologia Polska, DOI: 10.5603/EP.a2023.0012, ISSN 0423–104X, e-ISSN 2299–8306
19. Bouxsein et al. Recommendations for optimal care of the fragility fracture patient to reduce the risk of future fracture. J Am Acad Orthop Surg. 2004 Nov-Dec;12(6):385-95
20. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporosis International 2019; 30: 3-44.
21. Mazurek T, Czubak J, Czerwiński E, Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości, Ortopedia Traumatologia Rehabilitacja © MEDSPORTPRESS, 2022; 4(6); Vol. 24, 281-292 DOI https://osteoporoza.pl/wp-content/uploads/2018/06/2503_2018_Zlamania-osteoporotyczne-OTR-20182091-102.pdf
22. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. Osteoporos Int 1994;4:368–81.
23. Söreskog E, Ström O, Spångéus A, Åkesson KE, Borgström F, Banefelt J, Toth E, Libanati C, Charokopou M. Risk of major osteoporotic fracture after first, second and third fracture in Swedish women aged 50 years and older. Bone. 2020 May;134:115286.
24. IOF International Osteoporosis Foundation <https://www.osteoporosis.foundation/health-professionals/fragility-fractures/epidemiology>

25. Strona internetowa: https://alfa-lek.pl/pl/poradnik/73_choroby_cywilizacyjne/837_osteoporoza
26. Leszczyński, P., Korkosz, M., Pawlak-Buś, K., Bykowska, M., Gruszecka, K., Górka, A., ... & Reil-Bakalarska, M. (2015). Diagnostyka i leczenie osteoporozy—zalecenia Polskiego Towarzystwa Reumatologicznego 2015. In Rheumatology Forum (Vol. 1, No. 1, pp. 12-24).
27. <https://www.ema.europa.eu/en/news/prac-recommends-suspending-use-protelososseor>
29. Czerwiński. 2022, Zasady profilaktyki, rozpoznawania i leczenia osteoporotycznych złamań kości. <https://ptoit.pl/aktualnosci/zasady-profilaktyki-rozpoznawania-i-leczenia-osteoporotycznych-zlamam-kości>
30. Czerwiński, E., & Berwecka, M. (2020). Osteoporoza-zapomniana choroba milionów złamań. Lekarz POZ, 6(3).
31. Kanis JA, Norton N, Harvey NC, Jacobson T, Johansson H, Lorentzon M, McCloskey EV, Willers C, Borgström F. SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe. Arch Osteoporos. 2021 Jun 2;16(1):82. doi: 10.1007/s11657-020-00871-9. PMID: 34080059; PMCID: PMC8172408.
32. Czerwiński, E., Badurski, J. E., Willers, C., Norton, N., Harvey, N. C., Jacobson, T., ... & Kanis, J. A. Epidemiology and economic burden of osteoporosis in Poland. Arch Osteoporos 2022(17):23: 91-129.
33. Papierska, L., & Rabijewski, M. (2010). Bisphosphonates in the treatment of osteoporosis—guidelines and reality. In Forum Med Rodz (Vol. 4, No. 6, pp. 423-430).
34. Kukowka, Arnold & Pluskota, Mariusz & Arciszewski, Maciej & Sroczyński, Tomasz. (2021). Current pharmacotherapy of osteoporosis and its future. Farmacja Polska. 77. 683-689. 10.32383/farmpol/145401.
35. Rekomendacja nr 9/2020 z dnia 30 listopada 2020 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zalecanych technologii medycznych, działań przeprowadzanych w ramach programów polityki zdrowotnej oraz warunków realizacji tych programów, dotyczących wykrywania osteoporozy
36. Rekomendacja nr 74/2018 z dnia 13 sierpnia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Forsteo (teriparatidum), roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu o 20 µg/80µl we wskazaniu: osteoporoza https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/120/REK/RP_74_2018_FORSTEO.pdf
37. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>
38. AWMSG (All Wales Medicines Strategy Group): <http://www.awmsg.org/>
39. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/>
40. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr>
41. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/>
42. Materiały dodatkowe dostarczone przez Zleceniodawcę. (Data on file)
43. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/>
44. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au>
45. Pharmaceutical Benefits Scheme (PBS) <https://www.pbs.gov.au>
46. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>
47. Gemeinsamer Bundesausschuss: Startseite (www.g-ba.de)
48. SMC Scottish Medicines Consortium (<https://www.scottishmedicines.org.uk/>)
49. SBU Swedish Agency for Health Technology Assessment and Assessment of Social Services (www.sbu.se)
50. NCPE National Centre for Pharmacoeconomics (<http://www.ncpe.ie/drugs/romosozumab-evenityv-hta-id-21016/>)
51. Ban, J., Hao, B., McCarthy, L., Guilcher, S., Cadarette, S., 2019. Denosumab utilization among older adults in Ontario: patient characteristics, persistence with therapy, and return to therapy after an extended gap. Osteoporosis International, 1–8.
52. Fardellone, P., Lello, S., Cano, A., de Sá Moreira, E., de Oliveira, R.W., Julian, G.S., Tang, B., 2019. Real-world Adherence and Persistence with Bisphosphonate Therapy in Postmenopausal Women: A Systematic Review. Clinical therapeutics
53. Kjellberg, J., Jorgensen, A., Vestergaard, P., Ibsen, R., Gerstoft, F., Modi, A., 2016. Cost and health care resource use associated with noncompliance with oral bisphosphonate therapy: an analysis using Danish health registries. Osteoporosis International 27, 3535–3541.
54. Sharman Moser, S., Yu, J., Goldshtein, I., IshShalom, S., Rouach, V., Shalev, V., Modi, A., Chodick, G., 2016. Cost and consequences of nonadherence with oral bisphosphonate therapy: findings from a real-world data analysis. Annals of Pharmacotherapy 50, 262–269.
55. Górczewska, B., & Jakubowska-Pietkiewicz, E. Predyktory jakości życia u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną.

56. Ciesielczyk B., Cwalirński J., Rąglewska P, Jakość życia po zespoleniach złamań końca bliższego kości udowej, <https://ptoittr.pl/edukacja/jakosc-zycia-po-zespoleniach-zlamam-konca-blizszego-kosci-udowej>
57. ZUS: Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus>
58. Głuszko P, Osteoporoza. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, Reumatologia 2016; supl. 1: 124–128.
59. Kanis, J. A., Harvey, N. C., McCloskey, E., Bruyère, O., Veronese, N., Lorentzon, M., ... & Reginster, J. Y. (2020). Algorithm for the management of patients at low, high and very high risk of osteoporotic fractures. *Osteoporosis International*, 31(1), 1-12.
60. Osteoporoza – postępy 2019/2020. prof. dr hab. n. med. Piotr Głuszko. Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. E. Reicher w Warszawie <https://www.mp.pl/reumatologia/osteoporoza/245465.osteoporoza-postepy-2019-2020>
61. Osteoporoza – postępy 2020/2021. prof. dr hab. n. med. Piotr Głuszko. Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. E. Reicher w Warszawie https://www.mp.pl/reumatologia/osteoporoza/276247.osteoporoza-postepy-2020-2021_1
62. Osteoporoza – postępy 2021/2022. prof. dr hab. n. med. Piotr Głuszko. Klinika i Poliklinika Reumatologii, Narodowy Instytut Geriatrii, Reumatologii i Rehabilitacji im. E. Reicher w Warszawie. <https://www.mp.pl/reumatologia/osteoporoza/297344.postepy-w-osteoporozie-czesc-1>
63. Al-Saleh, Y., Al-Daghri, N. M., Sabico, S., Alessa, T., Al Emadi, S., Alawadi, F., ... & Sulimani, R. (2020). Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women in Gulf Cooperation Council (GCC) countries: Consensus statement of the GCC countries' osteoporosis societies under the auspices of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Archives of osteoporosis*, 15(1), 1-11.
64. Ferrari, S. L., Lippuner, K., Lamy, O., & Meier, C. (2020). 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVOG). *Swiss medical weekly*, 150, w20352.
65. Eastell R, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Shoback D. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society* Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019 May 1;104(5):1595-1622. doi: 10.1210/je.2019-00221.
66. Shoback, D., Rosen, C. J., Black, D. M., Cheung, A. M., Murad, M. H., & Eastell, R. (2020). Pharmacological management of osteoporosis in postmenopausal women: an Endocrine Society guideline update. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 105(3), 587-594.
67. Camacho, P. M., Petak, S. M., Binkley, N., Diab, D. L., Edeiry, L. S., Farooki, A., ... & Watts, N. B. (2020). American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis—2020 update. *Endocrine Practice*, 26, 1-46.
68. Qaseem, A., Forcica, M. A., McLean, R. M., Denberg, T. D., & Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians*. (2017). Treatment of low bone density or osteoporosis to prevent fractures in men and women: a clinical practice guideline update from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, 166(11), 818-839.
69. CLINICAL GUIDELINE FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS. NOGG 2022. <https://www.nogg.org.uk/full-guideline>
70. The Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) 2017. Position Statement on the Management of Osteoporosis <https://healthvbonesaustralia.org.au/wp-content/uploads/2021/02/HBA-Position-Statement-on-Osteoporosis-25-02-21.pdf>
71. Osteoporosis Australia (OA) 2022. Osteoporosis prevention, diagnosis and management in postmenopausal women and men over 50 years of age. <https://www.racgp.org.au/getattachment/2261965f-112a-47e3-b7f9-cecb9dc4fe9f/Osteoporosis-prevention-diagnosis-and-management-in-postmenopausal-women-and-men-over-50-years-of-age.aspx>
72. Riancho, J. A., Peris, P., González-Macías, J., & Pérez-Castrillón, J. L. (2022). Executive summary clinical practice guideline of postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis (2022 update). *Spanish Society for Bone and Mineral Metabolism Investigation (SEIOMM). Revista Clínica Española (English Edition)*.
73. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 lutego 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2023 r.
74. CHPL dla produktu leczniczego Prolia®
75. CHPL dla produktu leczniczego Alendran 70, 70 mg, tabletki
76. CHPL dla produktu leczniczego RISENDROS 35, 35 mg tabletki powlekane
77. COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP) GUIDELINE ON THE EVALUATION OF MEDICINAL PRODUCTS IN THE TREATMENT OF PRIMARY OSTEOPOROSIS, EMA 16 November 2006
78. Black DM, Bauer DC, Vittinghoff E, Lui LY, Grauer A, Marin F, Khosla S, de Papp A, Mitlak B, Cauley JA, McCulloch CE, Eastell R, Bouxsein ML; Foundation for the National Institutes of Health Bone Quality Project. Treatment-related changes in bone mineral density as a surrogate biomarker for fracture risk reduction: meta-regression analyses of individual

- patient data from multiple randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020 Aug;8(8):672-682. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30159-5.
79. Bauer DC, Black DM, Bouxsein ML, Lui LY, Cauley JA, de Papp AE, Grauer A, Khosla S, McCulloch CE, Eastell R; Foundation for the National Institutes of Health (FNIH) Bone Quality Project. Treatment-Related Changes in Bone Turnover and Fracture Risk Reduction in Clinical Trials of Anti-Resorptive Drugs: A Meta-Regression. *J Bone Miner Res.* 2018 Apr;33(4):634-642. doi: 10.1002/jbmr.3355.
80. Podejście światowych agencji HTA do istotności klinicznej punktów końcowych. The approach of global HTA agencies to clinical relevance of endpoints, AOTMIT, wrzesień 2019

11. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja osteoporozy według WHO [12].....	8
Tabela 2. Czynniki ryzyka występowania osteoporozy [6,11,12].....	10
Tabela 3. Zalecane dawki suplementacyjne witaminy D dla zdrowej populacji w zależności od wieku [16].....	12
Tabela 4. Compliance osób realizujących wyłącznie recepty na leki zawierające alendronian na podstawie MPR (medication possession ratio) w ciągu pierwszych 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii (2013–2017) [6].....	20
Tabela 5. Compliance osób realizujących wyłącznie recepty na leki zawierające denosumab na podstawie MPR w ciągu pierwszych 12 i 24 miesięcy od rozpoczęcia terapii (2013–2016) [6].....	21
Tabela 6. Chorobowość rejestrowana osteoporozy oraz współczynnik chorobowości rejestrowanej osteoporozy (2013 - 2018), na podstawie danych NFZ i GUS [6].....	23
Tabela 7. Liczba rejestrowanych złamań osteoporotycznych ogółem na rok 2018 oraz z uwzględnieniem miejsca złamania w latach 2013–2018, na podstawie danych NFZ [6].....	26
Tabela 8. Śmiertelność roczna po złamaniu w latach 2013–2017, na podstawie danych NFZ [6].....	27
Tabela 10. Wyniki skali QUALEFFO-41 w zależności od domeny [55].....	28
Tabela 11. Utracone lata życia (YLL) osób ulegających złamaniom bliższego końca kości udowej (bkku) z wyszczególnieniem utraconych lat życia będących bezpośrednim skutkiem złamania bliższego końca kości udowej [6].....	29
Tabela 12. Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu osteoporozy, w tym ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie.....	40
Tabela 13. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego EVENITY® (romosozumab) [2].....	54
Tabela 14. Rekomendacje refundacyjne dla EVENITY® w leczeniu ciężkiej osteoporozy u kobiet po menopauzie z wysokim ryzykiem występowania złamań.....	56
Tabela 15. Charakterystyka produktu leczniczego Alendran 70®, tabletki [75].....	63
Tabela 16. Charakterystyka produktu leczniczego tabletki RISENDROS 35, 35 tabletki powłokane [76].....	64
Tabela 17. Charakterystyka produktu leczniczego Prolia® (denosumab) [74].....	67
Tabela 18. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej.....	70
Tabela 19. Podsumowanie analizy problemu decyzyjnego – kryteria wg schematu PICO(S).....	74
Tabela 20. Informacje dotyczące finansowania substancji czynnych w leczeniu osteoporozy w Polsce [73].....	75

12. SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Porównanie budowy kości prawidłowej i kości ze zmianami osteoporotycznymi [25].....	10
Rysunek 2. Zachorowalność na osteoporozę (%) wg danych IOF [31].....	22
Rysunek 3. Chorobowość rejestrowana (w tys) wg płci w grup wiekowych (2018 r) [6].....	24
Rysunek 4. Struktura osób chorych na osteoporozę (mln) (2013–2018) [6].....	25
Rysunek 5. Przewidywane odsetkowe zwiększenie liczby złamań niskoenergetycznych w krajach Unii Europejskiej oraz Szwajcarii i Wielkiej Brytanii (EU27+2) w latach 2019–2034 [62].....	26
Rysunek 6. Struktura liczby złamań wg lokalizacji w 2018 roku [6].....	27
Rysunek 7. Kryteria kwalifikacji chorych do poszczególnych grup ze względu na ryzyko występowania złamań [18].....	31
Rysunek 8. Schemat postępowania terapeutycznego w leczeniu chorych z osteoporozą [18].....	34
Rysunek 9. Leki stosowane w leczeniu osteoporozy [18].....	34
Rysunek 10. Ogólny algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w osteoporozie pomenopauzalnej i starczej [17].....	35
Rysunek 11. Algorytm postępowania w złamaniach osteoporotycznych [29].....	37
Rysunek 12. Zalecenia dotyczące leczenia OP z uwzględnieniem wyjściowego ryzyka złamań. SERMS = selektywne modulatory receptora estrogenowego; BP = bisfosfoniany; Zol = zoledronian; TPT = teryparatyd. Linie przerywane wskazują alternatywne metody leczenia.....	45
Rysunek 13. Zaktualizowany algorytm postępowania w osteoporozie pomenopauzalnej.....	52