



Farmakoterapi Terkini pada Osteoporosis Pascamenopause (Tinjauan Literatur Komparatif Bisfosfonat dan Denosumab)

A Made Dea Rona Almas^{1*}, Dicky Rizki Abadi Saputra²

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Negeri Semarang, Semarang, Indonesia

²Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis Bedah, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro, Semarang, Indonesia

*Penulis Korespondensi: amadedea@mail.unnes.ac.id

Abstract. *Postmenopausal osteoporosis is a systemic skeletal disorder characterized by reduced bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue, leading to increased fragility fracture risk. This literature review aimed to comprehensively compare two primary antiresorptive therapy classes bisphosphonates and denosumab across pharmacological mechanisms, clinical efficacy, safety profiles, and patient adherence. A systematic literature search was conducted using PubMed, Google Scholar, and SciSpace databases, restricted to peer-reviewed publications from 2019 to 2026, including randomized controlled trials, meta-analyses, and real-world evidence studies. Bisphosphonates act by inhibiting farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS) in the mevalonate pathway, inducing osteoclast apoptosis, whereas denosumab inhibits RANKL, mimicking the physiological function of osteoprotegerin. Evidence demonstrates that denosumab produces superior bone mineral density (BMD) gains at the lumbar spine and total hip, alongside higher real-world treatment persistence rates. Within Indonesia's National Health Insurance (JKN/BPJS Kesehatan) system, bisphosphonates risedronate, alendronate, and zoledronic acid are listed in the National Formulary (Fornas KMK 2197/2023) and fully reimbursed, whereas denosumab (Prolia®, Xgeva®, and biosimilar Corora® approved by BPOM in April 2024) has not yet been included. Both drug classes carry rare but serious risks of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) and atypical femoral fracture (AFF). It is concluded that bisphosphonates remain the effective and affordable first-line therapy within the BPJS framework, while denosumab represents a valuable alternative for patients with bisphosphonate intolerance or inadequate treatment response.*

Keywords: Antiresorptive Therapy; Bisphosphonates; Bone Mineral Density; BPJS; Denosumab.

Abstrak. Osteoporosis pascamenopause adalah gangguan skeletal sistemik ditandai oleh penurunan massa tulang dan deteriorasi mikroarsitektur jaringan tulang, yang menyebabkan peningkatan risiko fraktur fragilitas. Tinjauan literatur ini membandingkan dua kelas utama terapi antiresorptif bisfosfonat dan denosumab berdasarkan mekanisme farmakologi, efikasi klinis, profil keamanan, dan kepatuhan pasien. Bisfosfonat bekerja melalui inhibisi enzim farnesyl pyrophosphate synthase (FPPS) dalam jalur mevalonat yang menginduksi apoptosis osteoklas, sedangkan denosumab menghambat RANKL sehingga meniru fungsi fisiologis osteoprotegerin. Studi menunjukkan denosumab menghasilkan peningkatan densitas mineral tulang (DMT) yang lebih besar pada lumbar spine dan total hip, serta tingkat persistensi yang lebih tinggi. Namun, dalam sistem Jaminan Kesehatan Nasional (JKN/BPJS Kesehatan) Indonesia, bisfosfonat risedronat, alendronat, dan asam zoledronat tercantum dalam Formularium Nasional (Fornas KMK 2197/2023) dan sepenuhnya ditanggung, sementara denosumab (Prolia®, Xgeva®, dan biosimilar Corora® yang disetujui BPOM April 2024) belum masuk Fornas. Keduanya membawa risiko langka berupa osteonecrosis of the jaw (MRONJ) dan atypical femoral fracture (AFF). Disimpulkan bahwa bisfosfonat tetap menjadi terapi lini pertama yang efektif dan terjangkau dalam konteks BPJS, sementara denosumab merupakan alternatif potensial untuk pasien dengan intoleransi atau respons tidak adekuat terhadap bisfosfonat.

Kata Kunci: Bisfosfonat; BPJS; Denosumab; Densitas Mineral Tulang; Formularium Nasional.

1. LATAR BELAKANG

Osteoporosis merupakan gangguan skeletal sistemik yang didefinisikan oleh World Health Organization sebagai densitas mineral tulang (DMT) dengan skor-T $\leq -2,5$ standar deviasi di bawah rerata dewasa muda, yang diukur menggunakan *dual-energy X-ray absorptiometry* (DXA) (Chandran et al., 2019). Perempuan pascamenopause merupakan kelompok berisiko tertinggi karena defisiensi estrogen setelah menopause secara nyata

mempercepat resorpsi tulang yang dimediasi osteoklas relatif terhadap aktivitas osteoblas, sehingga menghasilkan kehilangan massa tulang neto yang diperkirakan sebesar 1–3% per tahun pada dekade pertama pascamenopause (Chandran *et al.*, 2019).

Di Indonesia, penuaan populasi telah meningkatkan signifikansi kesehatan masyarakat dari osteoporosis pascamenopause. Sekitar 23% perempuan Indonesia berusia di atas 50 tahun memenuhi kriteria DXA untuk osteoporosis, namun kondisi ini masih sangat kurang terdiagnosis dan kurang tertangani, terutama di luar pusat perkotaan besar yang infrastruktur DXA-nya terbatas (Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI, 2020). Fraktur fragilitas terutama pada kolumna vertebralis, femur proksimal, dan radius distal menimbulkan morbiditas bermakna, peningkatan mortalitas semua sebab, serta beban ekonomi yang besar bagi pasien maupun sistem kesehatan nasional.

Dua kelas obat antiresorptif mendominasi tata laksana farmakologis: bisfosfonat (BP), meliputi alendronat dan risedronat oral serta asam zoledronat intravena; dan denosumab, suatu antibodi monoklonal manusia sepenuhnya yang menargetkan *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL) (Chandran *et al.*, 2019; Pang *et al.*, 2020). Tinjauan literatur ini menyintesis bukti terkini (2019–2026) untuk membandingkan kedua agen tersebut dari aspek farmakologi, luaran klinis, keamanan, kepatuhan, serta penerapannya secara spesifik dalam kerangka BPJS Kesehatan Indonesia.

2. KAJIAN TEORITIS

Bisfosfonat

Bisfosfonat merupakan analog sintetik pirofosfat anorganik dengan afinitas tinggi terhadap hidroksiapatit tulang. Setelah diinternalisasi oleh osteoklas selama proses resorpsi, bisfosfonat yang mengandung nitrogen menghambat enzim *farnesyl pyrophosphate synthase* (FPPS) pada jalur mevalonat (Chandran *et al.*, 2019; Migliorini *et al.*, 2021). Hal ini mencegah prenilasi GTPase kecil (Rho, Rac, Rab), sehingga mengganggu organisasi sitoskeleton dan *ruffled border*, dan pada akhirnya menginduksi apoptosis osteoklas. Ciri farmakokinetik yang khas adalah inkorporasinya yang tahan lama ke dalam matriks tulang, menghasilkan efek antiresorptif yang bertahan berbulan-bulan hingga bertahun-tahun setelah penghentian dasar farmakologis bagi *drug holiday* bisfosfonat (Obermayer-Pietsch *et al.*, 2021).

Denosumab

Denosumab adalah antibodi monoklonal IgG2 manusia sepenuhnya yang menargetkan RANKL dengan afinitas dan spesifisitas tinggi, mencegah ikatannya pada RANK di prekursor osteoklas maupun osteoklas matang (Chandran *et al.*, 2019; Pang *et al.*, 2020). Blokade ini

meniru reseptor umpan (*decoy*) fisiologis osteoprotegerin (OPG), sehingga sangat menghambat pembentukan, fungsi, dan kelangsungan hidup osteoklas. Berbeda dengan bisfosfonat, denosumab tidak terinkorporasi ke dalam matriks tulang; efeknya sepenuhnya reversibel, dengan penanda pergantian tulang yang kembali meningkat secara cepat setelah penghentian tanpa terapi sekuensial (Obermayer-Pietsch *et al.*, 2021; Tsourdi *et al.*, 2021).

Penanda Pergantian Tulang

Serum CTX-1 (resorpsi) dan P1NP (formasi) merupakan penanda pergantian tulang (*bone turnover markers*/BTM) yang paling tervalidasi untuk memantau respons terapi antiresorptif. Denosumab menghasilkan supresi BTM yang lebih cepat dan jauh lebih dalam dibandingkan bisfosfonat, mencapai nadir pada satu bulan dibandingkan tiga hingga enam bulan untuk BP oral (Lyu *et al.*, 2019; Zhu *et al.*, 2020). Perbedaan kinetik ini memengaruhi protokol pemantauan: penilaian BTM pada tiga bulan pascainjeksi denosumab dibandingkan enam bulan untuk bisfosfonat.

Tabel 1. Profil Supresi Penanda Pergantian Tulang.

Penanda	Bisfosfonat	Denosumab
CTX-1	Moderat; nadir 3–6 bulan	Cepat & dalam; nadir 1 bulan
P1NP	Bertahap pada 3–6 bulan	Nyata; awitan cepat
Saat Penghentian	Lambat; retensi tulang residual	Kembali ke/melebihi baseline

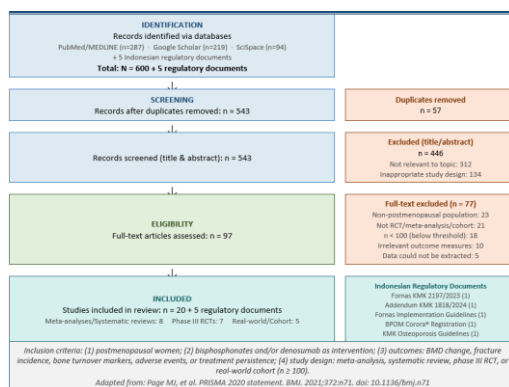
Sumber: Lyu *et al.* (2019); Zhu *et al.* (2020). BTM = *bone turnover marker*.

3. METODE PENELITIAN

Penelusuran literatur dilakukan pada basis data PubMed/MEDLINE, Google Scholar, dan SciSpace, dibatasi pada periode Januari 2019 – Februari 2026. Istilah pencarian meliputi: "*postmenopausal osteoporosis*," "*bisphosphonates*," "*denosumab*," "*RANKL inhibitor*," "*alendronate*," "*zoledronic acid*," "*risedronate*," "*bone mineral density*," "*fracture risk*," "*MRONJ*," "*atypical femoral fracture*," dan "*Indonesia BPJS*," yang dikombinasikan menggunakan operator Boolean. Sumber regulasi Indonesia turut ditinjau, khususnya Fornas KMK No. HK.01.07/MENKES/2197/2023 beserta adendumnya tahun 2024 (KMK No. HK.01.07/MENKES/1818/2024).

Studi dianggap layak apabila: (1) melibatkan perempuan pascamenopause; (2) mengevaluasi bisfosfonat dan/atau denosumab sebagai intervensi utama; (3) melaporkan setidaknya satu luaran yang diminati perubahan DMT, insidens fraktur, penanda pergantian tulang, kejadian tidak diinginkan, atau persistensi terapi; dan (4) berupa meta-analisis, tinjauan sistematis, uji klinis acak terkendali (RCT) fase III, atau studi kohort dunia nyata ($n \geq 100$). Proses seleksi literatur diilustrasikan pada Gambar 1. Tinjauan ini menggunakan pendekatan

sintesis naratif, dengan telaah kritis dan kontekstualisasi klinis atas bukti yang tersedia, khususnya relevansinya terhadap praktik dan kebijakan kesehatan di Indonesia.



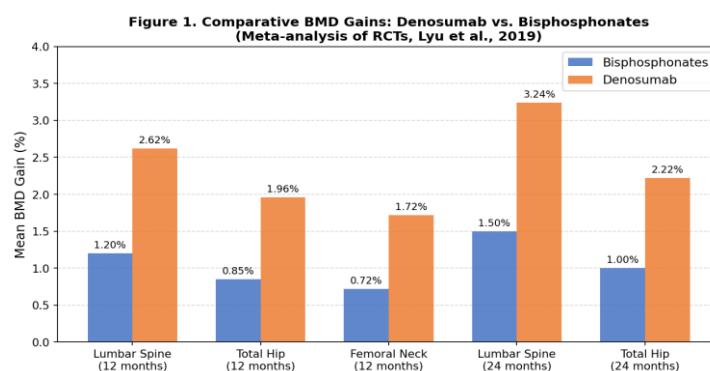
Gambar 1. Diagram Alir Penelusuran Literatur.

4. HASIL DAN PEMBAHASAN

Efikasi Klinis

Densitas Mineral Tulang (DMT)

Sebuah meta-analisis terhadap 10 RCT (n=5.361) menunjukkan bahwa denosumab secara bermakna mengungguli bisfosfonat dalam peningkatan DMT pada 12 bulan: +1,42% pada *lumbar spine*, +1,11% pada *total hip*, dan +1,00% pada *femoral neck* (Lyu et al., 2019). Pada 24 bulan, selisih rerata melebar menjadi +1,74% (*lumbar spine*) dan +1,22% (*total hip*) yang menguntungkan denosumab (Lyu et al., 2019). Pasien yang dialihkan dari bisfosfonat oral ke denosumab mencapai peningkatan DMT yang bermakna lebih besar dibandingkan mereka yang melanjutkan terapi bisfosfonat (Wang et al., 2025; Zhu et al., 2020).



Gambar 2. Perbandingan peningkatan DMT (%): Denosumab vs. Bisfosfonat. Sumber: Lyu et al. (2019).

Reduksi Risiko Fraktur

Uji FREEDOM menegaskan efikasi antifraktur denosumab: reduksi risiko relatif (RRR) sebesar 68% untuk fraktur vertebra baru dan 40% untuk fraktur panggul selama tiga

tahun dibandingkan plasebo (Marocco et al., 2021; Pang et al., 2020). Asam zoledronat memberikan RRR fraktur vertebra sekitar 70% dan panggul sekitar 41%; alendronat memberikan RRR fraktur vertebra sekitar 47% (Thal et al., 2023a, 2023b). Meta-analisis *head-to-head* melaporkan pencegahan fraktur non-vertebra yang secara umum sebanding antara kedua kelas obat; tidak ada superioritas definitif denosumab atas bisfosfonat untuk luaran non-vertebra yang berhasil ditegakkan (Ayers et al., 2023; Thal et al., 2023a, 2023b).

Tabel 2. Reduksi Risiko Fraktur Berdasarkan Luaran.

Jenis Fraktur	Bisfosfonat	Denosumab
Vertebra	~47–70% RRR	~68% RRR (FREEDOM)
Panggul	~41% RRR	~40% RRR
Non-vertebra	Bermakna; ~ Denosumab	Bermakna; ~ BP

RRR = Reduksi Risiko Relatif vs. plasebo. Sumber: Ayers et al. (2023); Marocco et al. (2021); Pang et al. (2020); Thal et al. (2023a, 2023b).

Keamanan dan Efek Samping

Osteonekrosis Rahang Terkait Obat (MRONJ)

Insidens MRONJ pada setting osteoporosis sangat rendah (1 per 10.000–100.000 pasien-tahun) (Obermayer-Pietsch et al., 2021). Uji komparatif melaporkan angka MRONJ yang sama-sama rendah untuk kedua kelas obat (Ayers et al., 2023; Lyu et al., 2019). Penilaian gigi prapengobatan dan higiene mulut yang optimal direkomendasikan secara universal. Keputusan untuk menghentikan sementara terapi menjelang prosedur gigi invasif sebaiknya diindividualisasi.

Fraktur Femur Atipikal (AFF)

AFF fraktur stres subtrokanterik atau batang femur akibat trauma minimal berkaitan dengan penggunaan antiresorptif jangka panjang (>3 tahun), yang dikaitkan dengan supresi berlebih remodeling tulang (Obermayer-Pietsch et al., 2021). Kedua kelas obat membawa risiko langka ini. Pada perbandingan *head-to-head* denosumab versus asam zoledronat, dilaporkan tiga kejadian AFF (1 BP, 2 denosumab) (Miller et al., 2020). Penilaian ulang berkala terhadap durasi terapi direkomendasikan untuk semua pasien.

Efek Samping Spesifik Kelas

Bisfosfonat oral menimbulkan efek samping gastrointestinal atas (iritasi esofagus, dispepsia) yang memerlukan protokol puasa ketat (Chandran et al., 2019; Thal et al., 2023b). Asam zoledronat intravena menimbulkan reaksi fase akut (demam, mialgia, artralgia) pada hingga 30% pasien setelah infus pertama, yang umumnya mereda dalam 72 jam (You et al., 2022). Risiko utama denosumab adalah hipokalsemia, terutama pada pasien dengan defisiensi vitamin D atau eGFR <30 mL/menit (Chandran et al., 2019; Tsourdi et al., 2021). Suplementasi kalsium (1.000–1.200 mg/hari) dan vitamin D (≥ 800 IU/hari) harus dipastikan sebelum setiap

injeksi. Pada tahun 2024, FDA menambahkan peringatan *black-box* pada Prolia® terkait risiko hipokalsemia berat pada penyakit ginjal lanjut.

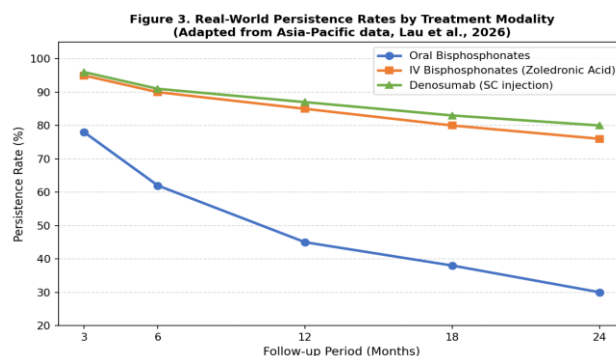
Fenomena Rebound Denosumab pada Penghentian

Penghentian denosumab tanpa terapi antiresorptif sekuensial menyebabkan *rebound* cepat penanda pergantian tulang hingga mencapai atau melampaui kadar prapengobatan dalam 6–12 bulan, disertai kehilangan DMT dan risiko kaskade fraktur vertebra multipel (Obermayer-Pietsch *et al.*, 2021; Tsourdi *et al.*, 2021). Panduan mewajibkan kelanjutan denosumab tanpa batas waktu atau transisi segera ke terapi bisfosfonat setelah penghentian.

Kepatuhan Pasien

Kepatuhan bersifat krusial dalam menangani penyakit kronis yang asimtomatik. Kepatuhan bisfosfonat oral dapat turun di bawah 30% pada 12 bulan akibat persyaratan dosis yang rumit dan efek samping gastrointestinal (Obermayer-Pietsch *et al.*, 2021). Asam zoledronat intravena memastikan kepatuhan tahunan yang nyaris sempurna melalui infus tersupervisi, tetapi memerlukan akses fasilitas.

Injeksi subkutan denosumab dua kali setahun secara konsisten mencapai persistensi dunia nyata yang lebih tinggi. Studi dunia nyata di Asia-Pasifik termasuk data dari populasi Asia Tenggara menunjukkan persistensi 12 dan 24 bulan yang bermakna lebih tinggi untuk denosumab dibandingkan bisfosfonat oral (Lau *et al.*, 2026; Migliorini *et al.*, 2021). Pasien menyebutkan kenyamanan injeksi dan tidak adanya pembatasan gastrointestinal sebagai pendorong utama. Di Indonesia, persyaratan penyimpanan rantai dingin (2–8°C) dan kebutuhan pemberian oleh tenaga kesehatan menjadi pertimbangan praktis.



Gambar 3. Tingkat persistensi dunia nyata: Denosumab vs. Bisfosfonat. Diadaptasi dari Lau *et al.* (2026); Migliorini *et al.* (2021).

Konteks Klinis Indonesia dan Implementasi BPJS

Kerangka Regulasi

Peresepan antiresorptif di Indonesia diatur oleh Formularium Nasional (Fornas), yang saat ini berlaku berdasarkan KMK No. HK.01.07/MENKES/2197/2023 dan adendumnya tahun

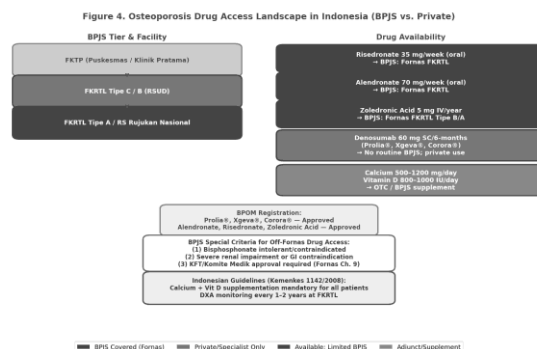
2025 (KMK No. HK.01.07/MENKES/1818/2024), mencakup 677 zat aktif yang diseleksi berdasarkan prinsip berbasis bukti "CERDAS" (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023, 2024). Seluruh agen yang tercantum dalam Fornas ditanggung penuh melalui INA-CBGs di FKRTL tanpa urun biaya pasien.

Ketersediaan dan Cakupan Bisfosfonat

Ketiga bisfosfonat utama teregistrasi BPOM dan tercantum dalam Fornas, sehingga menjamin akses BPJS yang universal (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023). Risedronat dan alendronat oral (masing-masing 70/35 mg/minggu) dapat ditanggung di rumah sakit Tipe C–A dengan biaya Rp50.000–200.000/bulan, sedangkan asam zoledronat 5 mg IV tersedia di fasilitas Tipe B–A dengan biaya Rp1.500.000–3.000.000/vial (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023). Kelanjutan melalui program Obat Rujuk Balik (ORB) semakin memperluas aksesibilitas hingga tingkat layanan primer, mengurangi beban perjalanan pasien di wilayah perifer (Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2014).

Status Denosumab di Indonesia

Tiga produk denosumab memiliki registrasi BPOM Prolia®, Xgeva®, dan biosimilar pertama Indonesia Corora® (disetujui April 2024) (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2024) namun tidak satu pun saat ini tercantum dalam Fornas untuk indikasi osteoporosis, sehingga menghalangi penggantian biaya BPJS rutin (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023, 2024). Dengan biaya Rp6.000.000–12.000.000/tahun, akses tetap terbatas pada pusat swasta dan akademik, meskipun masuknya biosimilar Corora® berpotensi menurunkan biaya dan memperkuat argumen bagi inklusi Fornas di masa depan. Akses di luar Fornas dimungkinkan melalui otorisasi KFT institusional bagi pasien dengan intoleransi bisfosfonat, gangguan ginjal berat (eGFR <35 mL/menit), atau kegagalan terapi terdokumentasi, dengan biaya diserap dalam INA-CBGs (Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2014).



Gambar 4. Lanskap akses obat osteoporosis di Indonesia: cakupan BPJS/Fornas vs. akses swasta.

Pertimbangan Efektivitas Biaya

Bisfosfonat tetap menjadi standar yang efektif secara biaya dalam BPJS. Meskipun bukti internasional menunjukkan bahwa keunggulan kepatuhan dan peningkatan DMT denosumab dapat mengimbangi biaya akuisisi yang lebih tinggi melalui pengurangan hospitalisasi akibat fraktur (You *et al.*, 2022), data efektivitas-biaya spesifik Indonesia yang memasukkan tarif INA-CBGs lokal masih belum tersedia dan sangat dibutuhkan untuk memandu kebijakan formularium nasional. Terlepas dari agen yang dipilih, suplementasi kalsium (1.000–1.200 mg/hari), vitamin D (800–1.000 IU/hari) (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2008), dan pemantauan DXA dua tahunan di FKRTL tetap menjadi standar perawatan.

Perbandingan Komprehensif

Tabel 3. Bisfosfonat vs. Denosumab: Fitur Utama.

Fitur	Bisfosfonat	Denosumab
Contoh	Alendronat, Risedronat, Asam Zoledronat	Prolia®, Xgeva®, Corora®
Mekanisme	Inhibisi FPPS; apoptosis osteoklas	Inhibisi RANKL; meniru OPG
Rute/Frekuensi	Oral mingguan/bulanan atau IV tahunan	Injeksi SK tiap 6 bulan
Peningkatan DMT	Bermakna; lebih rendah dari denosumab	Superior di tulang belakang & panggul
Terapi Fraktur Ginjal	Efektif; vertebra & non-vertebra Kontraindikasi eGFR <35	Efektif; vertebra & non-vertebra Pantau Ca ²⁺ bila eGFR <30
Risiko Utama	Iritasi GI, MRONJ, AFF, RFA (IV)	Hipokalsemia, MRONJ, AFF, Rebound
Kepatuhan BPJS/Fornas	Bervariasi; ~30% oral pada 12 bln ✓ Ditanggung (Fornas FKRTL)	Tinggi; SK tiap 6 bln lebih disukai ✗ Tidak masuk Fornas; swasta
Biaya/tahun (IDR)	~Rp600rb–3jt (oral/IV)	~Rp6jt–12jt (Prolia®)

MRONJ=osteonekrosis rahang terkait obat; AFF=fraktur femur atipikal; RFA=reaksi fase akut; SK=subkutan.

Sumber: disintesis dari seluruh studi dan dokumen regulasi yang ditinjau dalam artikel ini.

Tabel 4. Ketersediaan Obat dan Cakupan BPJS — Indonesia.

Obat	Rute	BPOM	BPJS/Fornas
Risedronat 35 mg/mgg	Oral	✓	✓ Ditanggung
Alendronat 70 mg/mgg	Oral	✓	✓ Ditanggung
Asam Zoledronat 5 mg	IV/tahun	✓	✓ FKRTL B–A
Prolia® (denosumab)	SK/6 bln	✓	✗ Swasta
Xgeva® (onkologi)	SK/4 mgg	✓	⚠ Terbatas
Corora® (biosimilar)	SK/6 bln	✓ Apr 2024	✗ Belum
Kalsium + Vit D	Oral	✓ OTC	✓ Suplemen

✓=ditanggung/tersedia; ✗=tidak ditanggung; ⚠=bersyarat. Sumber: Badan Pengawas Obat dan Makanan (2024); Kementerian Kesehatan Republik Indonesia (2023, 2024).

Pembahasan

Tinjauan literatur ini menegaskan bahwa baik bisfosfonat maupun denosumab merupakan agen antiresorptif yang efektif, namun basis bukti yang disintesis dari 20 studi

(2019–2026) secara konsisten menunjukkan hierarki yang bermakna secara klinis: denosumab memberikan peningkatan DMT dan persistensi dunia nyata yang superior, sementara bisfosfonat mempertahankan efektivitas biaya yang meyakinkan serta aksesibilitas formularium yang universal dalam kerangka BPJS Indonesia. Namun, secara kritis, peningkatan DMT yang superior tidak otomatis diterjemahkan menjadi luaran fraktur yang superior pada perbandingan *head-to-head* suatu perbedaan yang tidak boleh diabaikan oleh penelaah literatur antiresorptif. Sebagian besar uji yang tersedia masih kurang berdaya (*underpowered*) untuk luaran fraktur non-vertebra (Thal *et al.*, 2023a, 2023b), sehingga keunggulan DMT denosumab sebaiknya ditafsirkan sebagai penanda surogat, bukan sinyal superioritas definitif.

Fenomena *rebound* setelah penghentian denosumab layak mendapat penekanan khusus sebagai keharusan keselamatan pasien. Resumsi cepat osteoklastogenesis yang dimediasi RANKL menghasilkan pergantian tulang suprafisiologis dan kaskade fraktur vertebra yang terdokumentasi dengan baik (Obermayer-Pietsch *et al.*, 2021; Tsourdi *et al.*, 2021), yang secara efektif mengubah apa yang semula merupakan keunggulan farmakologis menjadi komitmen terapeutik jangka panjang. Memulai denosumab mewajibkan klinisi merencanakan sejak awal kelanjutan tanpa batas waktu atau strategi konsolidasi bisfosfonat yang tertata dengan cermat suatu pergeseran paradigma yang berimplikasi besar bagi sistem kesehatan dengan sumber daya terbatas. Dalam konteks Indonesia, di mana cakupan BPJS untuk denosumab belum ada dan kontinuitas terapi tidak dapat dijamin pada tingkat layanan primer, risiko ini bukan sekadar teoretis melainkan hambatan konkret bagi penerapan jangka panjang yang aman.

Persetujuan BPOM atas biosimilar Corora® pada April 2024 merupakan tonggak regulasi yang berpotensi transformatif (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2024). Apabila analisis farmakoeкономи mendatang dapat menunjukkan efektivitas biaya pada tingkat harga biosimilar, jalur menuju inklusi Fornas menjadi masuk akal melalui mekanisme adendum KMK yang telah mapan (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023, 2024). Trajektori ini memerlukan keterlibatan proaktif dari perhimpunan klinis, ekonom kesehatan, dan pembuat kebijakan Indonesia terutama mengingat proses adendum Fornas telah menunjukkan responsivitas terhadap bukti yang berkembang, sebagaimana tampak dari perluasan dari 672 menjadi 677 zat aktif antara keputusan 2023 dan adendum 2025 (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023, 2024). Meskipun demikian, beberapa keterbatasan penting dari tinjauan ini perlu diakui. Ketiadaan data kohort Indonesia berskala besar berarti estimasi efikasi dan keamanan diekstrapolasi dari populasi yang didominasi Kaukasia dan Asia Timur, yang metabolisme tulang, asupan kalsium diet, dan status vitamin D-nya mungkin berbeda secara

substansial dari profil demografis Indonesia. Selain itu, analisis efektivitas-biaya dunia nyata yang memasukkan tarif INA-CBGs lokal, biaya hospitalisasi fraktur, dan pola pengeluaran *out-of-pocket* sepenuhnya belum tersedia suatu kesenjangan bukti kritis yang menghalangi rekomendasi formularium nasional yang definitif. Penelitian mendatang sebaiknya memprioritaskan studi berbasis registri prospektif pada perempuan pascamenopause Indonesia, uji *head-to-head* dengan fraktur alih-alih DMT sebagai luaran primer, serta penilaian teknologi kesehatan yang dikalibrasi terhadap perspektif pembayar Indonesia.

5. KESIMPULAN DAN SARAN

Baik bisfosfonat maupun denosumab secara efektif mengurangi risiko fraktur fragilitas pada perempuan pascamenopause melalui jalur yang secara mekanistik berbeda, namun keputusan klinis di antara keduanya jauh melampaui sekadar metrik efikasi. Meskipun denosumab memberikan peningkatan DMT dan persistensi dunia nyata yang superior, persyaratan wajibnya untuk perencanaan terapi sekuensial saat penghentian guna mencegah kaskade fraktur vertebra *rebound* yang berpotensi katastrofik (Obermayer-Pietsch *et al.*, 2021; Tsourdi *et al.*, 2021) menjadikannya komitmen terapeutik jangka panjang yang menuntut seleksi pasien secara cermat dan kontinuitas perawatan di tingkat sistem. Dalam kerangka BPJS Kesehatan Indonesia, bisfosfonat risedronat, alendronat, dan asam zoledronat tetap menjadi standar perawatan lini pertama yang berbasis bukti, tercantum dalam Fornas, dan ditanggung penuh (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2023, 2024).

Denosumab (Prolia®, Xgeva®, dan biosimilar Corora®) telah disetujui BPOM tetapi saat ini belum ditanggung dalam BPJS rutin; aksesnya terbatas pada praktik swasta atau otorisasi KFT di luar Fornas pada fasilitas spesialis bagi pasien dengan intoleransi bisfosfonat, gangguan ginjal berat, atau kegagalan terapi terdokumentasi (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2024; Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan, 2014). Klinisi sebaiknya memastikan ko-suplementasi kalsium dan vitamin D secara universal terlepas dari agen antiresorptif utama yang dipilih (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2008), dan wajib merencanakan konsolidasi bisfosfonat secara prospektif sebelum memulai denosumab pada setiap setting yang terkendala BPJS. Persetujuan BPOM atas biosimilar Corora® pada April 2024 menandai titik belok yang krusial (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2024). Apabila penilaian teknologi kesehatan mendatang dapat menunjukkan efektivitas biaya pada harga biosimilar dalam konteks pembayar Indonesia, jalur regulasi bagi inklusi Fornas telah tersedia dan dapat dicapai. Menghasilkan bukti ini melalui studi kohort Indonesia, uji dengan luaran fraktur, dan analisis efektivitas-biaya yang dikalibrasi INA-CBGs merupakan prioritas riset

yang paling mendesak dalam bidang ini. Hingga data tersebut matang, posisi klinis dan kebijakan yang bertanggung jawab adalah peresepan bisfosfonat sebagai pilihan pertama, dengan denosumab dicadangkan sebagai opsi lini kedua yang poten dan dikelola secara cermat bagi pasien terpilih.

DAFTAR REFERENSI

- Ayers, C., et al. (2023). Effectiveness and safety of treatments to prevent fractures in people with low bone mass: A living systematic review. *Annals of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.7326/M22-0684>
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. (2024). *Sertifikat registrasi Corora® (denosumab biosimilar 60 mg/0,5 mL) (Reg. ID: EREG100193VR12300100)*. BPOM.
- Chandran, M., et al. (2019). Efficacy and safety of denosumab compared to bisphosphonates in improving bone strength in postmenopausal osteoporosis: A systematic review. *Singapore Medical Journal*, 60(7), 364–372. <https://doi.org/10.11622/smedj.2019028>
- Direktorat Jenderal Kefarmasian dan Alat Kesehatan. (2014). *Pedoman penerapan Formularium Nasional*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Everts-Graber, J., Bonel, H., Lehmann, D., Gahl, B., Häuselmann, H. J., Studer, U., Ziswiler, H. R., Reichenbach, S., & Lehmann, T. (2023). Comparison of anti-fracture effectiveness of zoledronate, ibandronate and alendronate versus denosumab in a registry-based cohort study. *Osteoporosis International*, 34(11), 1961–1973. <https://doi.org/10.1007/s00198-023-06863-y>
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2008). *Keputusan Menteri Kesehatan No. 1142/MENKES/SK/XII/2008 tentang Pedoman Pengendalian Osteoporosis*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2023). *Keputusan Menteri Kesehatan No. HK.01.07/MENKES/2197/2023 tentang Formularium Nasional*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. (2024). *Adendum Formularium Nasional Keputusan Menteri Kesehatan No. HK.01.07/MENKES/1818/2024*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia.
- Lau, E., et al. (2026). Real-world persistence and compliance of denosumab versus alendronate among postmenopausal women with osteoporosis in Asia-Pacific. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. <https://doi.org/10.1007/s00774-025-01663-2>
- Li, P., Wu, X., Li, Y., & Huang, J. (2022). Denosumab versus bisphosphonates for the prevention of vertebral fractures in men with osteoporosis: An updated network meta-analysis. *Clinical and Investigative Medicine*, 45(3), E14–E22. <https://doi.org/10.25011/cim.v45i3.38875>
- Lyu, H., et al. (2019). Comparison of denosumab and bisphosphonates in patients with osteoporosis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(5), 1753–1765. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-02236>

- Marocco, C., Zimatore, G., Mocini, E., Fornari, R., Iolascon, G., Gallotta, M. C., Bimonte, V. M., Baldari, C., Lenzi, A., & Migliaccio, S. (2021). Efficacy of denosumab therapy following treatment with bisphosphonates in women with osteoporosis: A cohort study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(4), 1728. <https://doi.org/10.3390/ijerph18041728>
- Migliorini, F., et al. (2021). Effect of drugs on bone mineral density in postmenopausal osteoporosis: A Bayesian network meta-analysis. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 16, 576. <https://doi.org/10.1186/s13018-021-02678-x>
- Miller, P. D., Pannacciulli, N., Malouf-Sierra, J., Singer, A., Czerwiński, E., Bone, H. G., Wang, C., Huang, S., Chines, A., Lems, W., & Brown, J. P. (2020). Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporosis International*, 31(1), 181–191. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05233-x>
- Obermayer-Pietsch, B., et al. (2021). Long-term treatment concepts for osteoporosis. *Internist*, 62(10), 1047–1058. <https://doi.org/10.1007/s00108-021-00993-3>
- Pang, K. L., et al. (2020). A review on the role of denosumab in fracture prevention. *Drug Design, Development and Therapy*, 14, 4029–4051. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S270829>
- Park, S. Y., et al. (2024). Comparative effectiveness and safety between denosumab and bisphosphonate in South Korea. *Journal of Bone and Mineral Research*. <https://doi.org/10.1093/jbmr/zjae070>
- Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. (2020). *Situasi osteoporosis di Indonesia (Infodatin, ISSN 2442-7659)*. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/Infodatin-Osteoporosis-2020.pdf>
- Thal, J., et al. (2023a). Denosumab versus bisphosphonates for reducing fractures in postmenopausal women with osteoporosis: A meta-analysis. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 36(1), 84–95. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2022.220099r1>
- Thal, J., et al. (2023b). Denosumab versus bisphosphonates for reducing fractures. *The Journal of the American Board of Family Medicine*, 36(1), 96–105. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2022.220099r1>
- Tsourdi, E., Zillikens, M. C., Meier, C., Body, J. J., Gonzalez Rodriguez, E., Anastasilakis, A. D., Trovas, G., Dachverfahren, G., Makras, P., Langdahl, B., Obermayer-Pietsch, B., Ralston, S. H., Roux, C., Eastell, R., Ebeling, P. R., & Schini, M. (2021). Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: A systematic review and position statement by ECTS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 106(1), 264–281. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa756>
- Wang, X., et al. (2025). Clinical benefits of denosumab vs zoledronate in postmenopausal women previously treated with alendronate. *Drug Design, Development and Therapy*. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S533224>
- You, D. Z., et al. (2022). Cost-effectiveness of sequential denosumab/zoledronic acid vs. zoledronic acid monotherapy for postmenopausal osteoporotic women in China. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 816248. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.816248>

- Zhang, Y., et al. (2025). Efficacy of denosumab versus alendronate for aromatase inhibitor-associated osteoporosis. *BMC Musculoskeletal Disorders*. <https://doi.org/10.1186/s12891-025-09280-w>
- Zhu, X., et al. (2020). The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates. *Journal of Orthopaedic Translation*, 22, 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.jot.2019.08.004>