

Abaloparatida: el nuevo fármaco anabólico

INTRODUCCIÓN

En breve se dispondrá en España de un nuevo fármaco anabólico u osteoformador para el tratamiento de la osteoporosis, la abaloparatida. Así, tras su introducción, dispondremos de tres fármacos anabólicos: teriparatida, abaloparatida y romosozumab, aunque este último es en realidad un fármaco de acción dual, pues combina un mecanismo anabólico y antirresortivo.

Como clínica, frente a la similitud de la abaloparatida con teriparatida, me haría tres preguntas: ¿cuál es la diferencia en el mecanismo de acción cuando se compara con teriparatida?; ¿cuáles son las diferencias con impacto clínico respecto a teriparatida? y, por último, el perfil de la paciente susceptible de tratamiento con abaloparatida.

¿CUÁL ES LA DIFERENCIA EN EL MECANISMO DE ACCIÓN CUANDO SE COMPARA CON TERIPARATIDA?

Respondiendo a la primera pregunta, teriparatida es la fracción 1-34 de PTH, mientras que abaloparatida es un análogo sintético de la PTHrP (*PTH related protein*). Ambas moléculas actúan vía el receptor de PTH tipo 1 (PTH1R) que tiene dos conformaciones de alta afinidad, R⁰ y RG. La respuesta de señalización celular es más prolongada cuando los ligandos se unen a R⁰, mientras que la respuesta celular es más transitoria cuando se unen a RG. La abaloparatida se une más selectivamente a la conformación RG de PTH1R que teriparatida (1), y como resultado de esta respuesta más transitoria en el estímulo de la señalización celular, se ha planteado la hipótesis de que abaloparatida podría tener una acción anabólica neta (formación ósea vs. resorción ósea) más pronunciada que teriparatida, probablemente por una menor magnitud en el aumento de la resorción (1,2). En este sentido, en el ACTIVE trial (*Abaloparatide Comparator trial in Vertebral Endpoints*) en el que se compararon los efectos de abaloparatida 80 µg y teriparatida 20 µg, el aumento del marcador de formación más sólido, el propéptido aminoterminal del procólgeno I (PINP), fue inicialmente similar al obtenido con teriparatida, pero a partir de los 3 meses de administración dicho aumento fue menos marcado que con teriparatida. Al mismo tiempo, el marcador de resorción, el telopéptido carboxiterminal del colágeno I (CTX), aumentó de forma más discreta con abaloparatida que con teriparatida a lo largo de los 18 meses del estudio (3).

¿CUÁLES SON LAS DIFERENCIAS CON IMPACTO CLÍNICO RESPECTO A TERIPARATIDA?

Cuando se analizan los efectos de teriparatida y abaloparatida en la reducción del riesgo de fractura y en el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, disponemos de un mayor número de estudios con teriparatida, destacando el ensayo inicial de Neer y cols. (*Fracture Prevention trial*) y los análisis del estudio EUROFORS (*European Study of Forsteo*) (4-7). Así, en el estudio del efecto de teriparatida en la incidencia de fracturas en mujeres posmenopáusicas con fractura vertebral previa, se demostró una reducción significativa de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales comparado con placebo a lo largo de una media de 19 meses. Teriparatida 20 µg redujo el riesgo de fractura vertebral en un 65 % y el de fractura no vertebral por fragilidad en un 53 %, siendo evidente el efecto protector de teriparatida frente a las fracturas no vertebrales a partir de los 9-12 meses. En este estudio no se observó una reducción del riesgo de fractura de cadera, quizá por su escaso número en ambos brazos del ensayo (4). Sin embargo, un metaanálisis posterior que incluía 23 ensayos con teriparatida 20 µg, aleatorizados y controlados, demostró una reducción del riesgo de fractura de cadera del 56 %, después de una media de 18 meses de tratamiento (8).

El ACTIVE *trial* tuvo como objetivo primario analizar el efecto de abaloparatida 80 µg en la reducción de nuevas fracturas vertebrales comparado con placebo. Además, se analizó su efecto en la reducción de fracturas no vertebrales, clínicas y fracturas osteoporóticas mayores. Adicionalmente, se incluyó teriparatida como comparador (*open label*). La abaloparatida redujo de forma significativa el desarrollo de fracturas vertebrales, no vertebrales y osteoporóticas mayores, comparado con placebo en los 18 meses del estudio. La reducción del riesgo de fractura vertebral fue del 86 % y de fracturas no vertebrales del 43 % con abaloparatida vs. placebo. Cuando se compararon sus efectos con teriparatida en la reducción de nuevas fracturas, abaloparatida fue similar a teriparatida en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y superior en la reducción de fracturas mayores osteoporóticas. Un resultado interesante que destacar del estudio fue que abaloparatida tuvo una reducción más temprana del riesgo de fracturas no vertebrales y mayores osteoporóticas vs. placebo que teriparatida. Si bien abaloparatida redujo significativamente las fracturas no vertebrales vs. placebo, la reducción no fue significativa para teriparatida vs. placebo en el ACTIVE *trial*; sin embargo, no hubo diferencias significativas cuando se compararon abaloparatida y teriparatida. Los autores comentan en este sentido, que las poblaciones de los estudios pivotaes de ambos fármacos eran distintas, pues en el estudio de teriparatida todas las pacientes tenían al menos una fractura vertebral prevalente y en el ACTIVE *trial* solo alrededor de un 25 %, por lo que estos resultados se deberían interpretar con cautela (3). De hecho, un estudio con datos de la vida real (*real-world-evidence*) que comparaba la eficacia de abaloparatida con teriparatida en mujeres con osteoporosis, mostró que después de 18 meses de tratamiento, ambos fármacos anabólicos eran comparables en la prevención de fracturas no vertebrales, destacando además que abaloparatida se asociaba a una reducción significativa del 22 % en el riesgo de fractura de cadera (9). Considerando las fracturas de cadera incidentes durante el tratamiento con abaloparatida y teriparatida en el ACTIVE *trial*, es interesante resaltar que solo se detectaron dos casos, ambos en el grupo placebo (3). Un metaanálisis que analizaba la eficacia de todos los fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica en la reducción de fracturas destacó la eficacia de ambos anabólicos en la prevención de fracturas vertebrales y no vertebrales, sin evidencias en la reducción de fractura de cadera (10).

Al analizar los cambios en la DMO inducidos por teriparatida y abaloparatida en los dos estudios pivotaes, el Fracture Prevention *trial* y el ACTIVE *trial*, con por descontado poblaciones distintas, destaca un marcado y similar aumento de la DMO en columna lumbar, del 9 % y del 10,4 % para teriparatida y abaloparatida, respectivamente, comparado con placebo (3,4). A nivel de cuello de fémur, los incrementos respecto a placebo fueron del 3 % para teriparatida y del 4 % para abaloparatida. Cuando se compararon los cambios inducidos en la DMO por teriparatida y abaloparatida en el ACTIVE *trial* a los 18 meses del estudio, el aumento de DMO en columna lumbar fue también prácticamente idéntico para ambos fármacos, sin embargo, el aumento de DMO en cuello de fémur y cadera total fue significativamente superior para abaloparatida a los 6, 12 y 18 meses (3). La medición de la densidad volumétrica de cadera mediante 3D-DXA en un análisis *post-hoc* del ACTIVE *trial* mostró que solo abaloparatida aumentaba la densidad cortical mientras que ambos, abaloparatida y teriparatida, aumentaban la densidad trabecular a los 18 meses (11).

En el ACTIVE *trial* se analizaron la seguridad y los efectos adversos de abaloparatida y teriparatida. La discontinuación del estudio por efectos adversos fue más frecuente en el grupo de abaloparatida (9,9 %) que en el de teriparatida (6,8 %). Abaloparatida indujo con menor frecuencia hipercalcemia, particularmente cuando la muestra se obtuvo a las 4 horas posinyección. Quizá un efecto adverso a destacar con abaloparatida fue una mayor frecuencia de palpitaciones, estando balanceados los demás efectos adversos entre ambos grupos de tratamiento (3). Cabe destacar que abaloparatida tiene las mismas contraindicaciones de administración que teriparatida.

La terapia secuencial también se incluyó en el desarrollo de abaloparatida con una extensión del ACTIVE *trial*, en la que se administró alendronato durante 24 meses, tras 18 meses de abaloparatida o placebo. Con la secuencia abaloparatida/alendronato se redujo el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales, clínicas y fracturas mayores osteoporóticas, junto a mayores ganancias en DMO, respecto a placebo/alendronato (12).

En conjunto, e intentando responder a la pregunta de cuáles son las diferencias de abaloparatida respecto a teriparatida con impacto clínico, ambos fármacos anabólicos son eficaces en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopásicas con osteoporosis. Quizá abaloparatida tenga una mayor rapidez de acción en la reducción de fracturas no vertebrales y mayores osteoporóticas, y un efecto más favorable sobre el hueso cortical de cadera, que podría traducirse en una reducción de fracturas a este nivel, aunque este aspecto requiere ser confirmado.

PERFIL DE LA PACIENTE SUSCEPTIBLE DE TRATAMIENTO CON ABALOPARATIDA

El perfil de la paciente susceptible de tratamiento con abaloparatida corresponde al de la recomendación de fármacos anabólicos en la osteoporosis posmenopáusica, según las guías de práctica clínica (13,14). Así, la indicación de abaloparatida se situaría en aquellas mujeres con muy alto riesgo de fractura. González-Macías y cols. en su juicioso artículo

especial en este mismo volumen de la *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* (15), ponen de relieve la falta de homogeneidad de este concepto. Hay una gran variabilidad en los factores que se incluyen en la clasificación de muy alto riesgo de fractura: índice-T desde $\leq -2,5$ a $\leq -3,5$; antecedente de fractura vertebral única o vertebrales múltiples y/o fracturas mayores osteoporóticas y/o fractura de cadera; muy alta probabilidad de fractura según FRAX; y en numerosas guías, el periodo de tiempo tras la fractura, que oscila entre 12 meses y 3 años. Por ello, me centraré en la indicación de fármacos anabólicos según las guías de la SEIOMM: "el riesgo muy alto corresponde a mujeres con: a) dos o más fracturas vertebrales, o situación equivalente (p. ej., fractura vertebral y de cadera); b) DMO muy baja ($T < -3,5$), o c) fractura vertebral o de cadera junto a índice-T $< -3,0$ " (16). Si bien es cierto que bajo esta definición de riesgo muy alto se recomiendan teriparatida y romosozumab en todas las guías recientes, incluida la de la SEIOMM, también se incluye a un mismo nivel abaloparatida en las guías de países en que abaloparatida estaba comercializada, como en Estados Unidos (13,14). Cabe destacar que abaloparatida no estaba comercializada en los países europeos cuando se redactaron la mayoría de las últimas guías clínicas (16,17).

Algunas guías como la de la Endocrine Society tras la recomendación de teriparatida o abaloparatida en mujeres posmenopáusicas con muy alto riesgo de fractura, especifican "como en aquellas mujeres que tienen fracturas vertebrales graves o múltiples" diferenciando su indicación de la de romosozumab "como en aquellas mujeres con índice-T bajo < -2.5 y fracturas, o fracturas vertebrales múltiples" (14). Asimismo, las guías de la Swiss Association against Osteoporosis del año 2020 especifican la recomendación de teriparatida en las mujeres posmenopáusicas con fractura vertebral prevalente y muy alto riesgo de fractura (17). Cosman y cols., en un artículo que plantea la selección del anabólico más idóneo según las características de la paciente, destacan la idoneidad de abaloparatida, seguida de cerca por teriparatida, en pacientes con muy alto riesgo de fractura vertebral, basado en fractura vertebral prevalente (especialmente múltiple, grave y/o reciente) o muy baja DMO en columna y/o TBS muy degradado. En las pacientes con muy alto riesgo de fractura no vertebral, especialmente aquellas con fractura de cadera u otras fracturas mayores osteoporóticas y/o DMO muy baja en cadera, Cosman favorece romosozumab como primer fármaco y abaloparatida como segunda opción, y es la teriparatida la tercera opción en este escenario (18).

Concretando, el perfil de la paciente susceptible de tratamiento con abaloparatida, sería aquella mujer posmenopáusica con muy alto riesgo de fractura, especialmente de fractura vertebral, en la que se precisa una reducción del riesgo de fractura vertebral y no vertebral. Además, abaloparatida podría ser eficaz en la reducción del riesgo de fractura de cadera, y puede ser superior a teriparatida cuando es conveniente una acción muy rápida en la reducción del riesgo de fractura mayor osteoporótica. Estos aspectos, particularmente su posible efecto en la reducción del riesgo de fractura de cadera, requieren un análisis más detallado.

CONCLUSIÓN

Abaloparatida representa una nueva opción anabólica en las mujeres posmenopáusicas con muy alto riesgo de fractura, especialmente vertebral. Abaloparatida se une más selectivamente a la conformación RG de PTH1R que teriparatida, lo que implica una respuesta de señalización celular más transitoria, traducida en una acción anabólica neta más pronunciada. El *ACTIVE trial* y su extensión son los estudios más relevantes de abaloparatida, complementados con un estudio con datos de vida real. Todos ellos, en conjunto, muestran una eficacia de abaloparatida similar a teriparatida en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales frente a placebo, con un mayor aumento de DMO en cuello de fémur y cadera total, a expensas de hueso cortical. A partir de los datos disponibles, el perfil de la paciente susceptible de tratamiento con abaloparatida, sería aquella mujer posmenopáusica con muy alto riesgo de fractura, especialmente de fractura vertebral. Posiblemente abaloparatida reduzca de forma más rápida el riesgo de fractura mayor osteoporótica que teriparatida y quizá, debido a su efecto sobre hueso cortical, muestre eficacia en la reducción de la fractura de cadera, pero estos atributos requieren un análisis más detallado.

Conflicto de intereses: Núria Guañabens ha recibido honorarios por conferencias, asesorías y bolsas de viaje de Amgen, Eli Lilly, Gedeon-Richter, Theramex y UCB.

Núria Guañabens

Hospital Clínic de Barcelona. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00030

BIBLIOGRAFÍA

1. Hattersley G, Dean T, Corbin BA, Bahar H, Gardella TJ. Binding Selectivity of Abaloparatide for PTH-Type-1-Receptor Conformations and Effects on Downstream Signaling. *Endocrinology* 2016;157(1):141-9. DOI: 10.1210/en.2015-1726
2. Langdahl B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with bone-forming and antiresorptive treatments: Combined and sequential approaches. *Bone* 2020;139:115516. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115516
3. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. ACTIVE Study Investigators. Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;316(7):722-33. DOI: 10.1001/jama.2016.11136
4. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344(19):1434-41. DOI: 10.1056/NEJM200105103441904
5. Minne H, Audran M, Simões ME, Obermayer-Pietsch B, Sigurdsson G, Marín F, et al.; EUROFORS Study Group. Bone density after teriparatide in patients with or without prior antiresorptive treatment: one-year results from the EUROFORS study. *Curr Med Res Opin* 2008;24(11):3117-28. DOI: 10.1185/03007990802466595
6. Obermayer-Pietsch BM, Marín F, McCloskey EV, Hadji P, Farrerons J, Boonen S, et al.; EUROFORS Investigators. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008;23(10):1591-600. DOI: 10.1359/jbmr.080506
7. Graeff C, Timm W, Nickelsen TN, Farrerons J, Marín F, Barker C, et al.; EUROFORS High Resolution Computed Tomography Substudy Group. Monitoring teriparatide-associated changes in vertebral microstructure by high-resolution CT in vivo: results from the EUROFORS study. *J Bone Miner Res* 2007;22(9):1426-33. DOI: 10.1359/jbmr.070603
8. Díez-Pérez A, Marín F, Eriksen EF, Kendler DL, Kregge JH, Delgado-Rodríguez M. Effects of teriparatide on hip and upper limb fractures in patients with osteoporosis: A systematic review and meta-analysis. *Bone* 2019;120:1-8. DOI: 10.1016/j.bone.2018.09.020
9. Cosman F, Cooper C, Wang Y, Mitlak B, Varughese S, Williams SA. Comparative effectiveness and cardiovascular safety of abaloparatide and teriparatide in postmenopausal women new to anabolic therapy: A US administrative claims database study. *Osteoporos Int* 2022;33(8):1703-14. DOI: 10.1007/s00198-022-06413-y
10. Barrionuevo P, Kapoor E, Asi N, Alahdab F, Mohammed K, Benkhadra K, et al. Efficacy of Pharmacological Therapies for the Prevention of Fractures in Postmenopausal Women: A Network Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1623-1630. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106(3):e1494. DOI: 10.1210/jc.2019-00192
11. Winzenrieth R, Ominsky MS, Wang Y, Humbert L, Weiss RJ. Differential effects of abaloparatide and teriparatide on hip cortical volumetric BMD by DXA-based 3D modeling. *Osteoporos Int* 2021;32(3):575-583. DOI: 10.1007/s00198-020-05806-1
12. Bone HG, Cosman F, Miller PD, Williams GC, Hattersley G, Hu MY, et al. ACTIVEExtend: 24 Months of Alendronate After 18 Months of Abaloparatide or Placebo for Postmenopausal Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(8):2949-57. DOI: 10.1210/jc.2018-00163
13. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American association of clinical endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis-2020 update. *Endocr Pract* 2020;26(Suppl 1):1-46. DOI: 10.4158/GL-2020-0524SUPPL
14. Shoback D, Rosen CJ, Black DM, Cheung AM, Murad MH, Eastell R. Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Guideline Update. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(3):dgaa048. DOI: 10.1210/clinem/dgaa048
15. González Macías J, Olmos Martínez JM. Romosozumab: confusión respecto a sus indicaciones. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2023;15(2):81-7. DOI: 10.20960/revosteoporosmetabminer.00011
16. Riancho JA, Peris P, González-Macías G, Pérez-Castrillón JL; en nombre de la Comisión de Redacción de las Guías de Osteoporosis de la SEIOMM. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM). *Rev Osteoporos Metab Miner* 2022;14:13-33. DOI: 10.4321/S1889-836X2022000100003
17. Ferrari S, Lippuner K, Lamy O, Meier C. 2020 recommendations for osteoporosis treatment according to fracture risk from the Swiss Association against Osteoporosis (SVGÖ). *Swiss Med Wkly* 2020;150:w20352. DOI: DOI: 10.4414/smw.2020.20352
18. Cosman F, Dempster DW. Anabolic Agents for Postmenopausal Osteoporosis: How Do You Choose? *Curr Osteoporos Rep* 2021;19(2):189-205. DOI: 10.1007/s11914-021-00663-1