

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

IPT-334/V1/07012025

Informe de Posicionamiento Terapéutico de abaloparatida (Eladynos®) en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas que presentan un aumento del riesgo de fractura.

Fecha de publicación: 7 de enero de 2025

Índice

Introducción.....	1
Abaloparatida (Eladynos®).....	4
Farmacología.....	4
Eficacia.....	4
Seguridad.....	10
Eventos inmunológicos.....	13
Discusión.....	13
Conclusión.....	18
Grupo de expertos.....	20
Anexo.....	21
Referencias.....	26

Introducción

A lo largo de la vida de una persona, el hueso se adquiere durante el crecimiento, alcanza la densidad mineral ósea (DMO) máxima en la edad adulta temprana y se va perdiendo según aumenta la edad (1). La OMS define la osteoporosis como una enfermedad sistémica y crónica que se caracteriza por la pérdida progresiva de masa ósea y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo provocando así una mayor debilidad, porosidad y un aumento del riesgo de fracturas por fragilidad (2,3). La fractura por fragilidad tiene dos características que la identifican: es originada por mínimos traumatismos y se produce habitualmente en localizaciones concretas (vertebras dorso-lumbares, fémur proximal, tercio proximal del húmero y antebrazo distal). La fractura vertebral es la más frecuente y normalmente asintomática, lo que dificulta el diagnóstico. Las fracturas por fragilidad muchas veces están ligadas a una pérdida de la funcionalidad individual y, por ende, de calidad de vida, además de incrementar la mortalidad a corto plazo en aquellas personas que las sufren, así como el riesgo de sufrir nuevas fracturas (4).

Existen muchos factores que intervienen en el desarrollo de la osteoporosis. Algunos de ellos son modificables, como el tabaquismo, el consumo de alcohol, déficit de vitamina D y calcio en la dieta o baja actividad física (5). Otros factores no pueden modificarse, y entre ellos destacan la edad, el sexo, la raza blanca y a genética. Aunque la osteoporosis puede



afectar a cualquier individuo, independientemente de la edad, sexo o etnia, se dan tres veces más de fracturas por esta causa en mujeres que en hombres, con un 71% de las fracturas en este grupo. La masa ósea es un factor fundamental en la incidencia de la enfermedad, y las mujeres alcanzan un pico óseo (alrededor de los 30 años) más bajo que los hombres. Además, éste se ve aún más comprometido tras el paso de la menopausia, cuando el organismo disminuye prácticamente la producción de estrógenos, hormona muy involucrada en la remodelación ósea. Otros factores son el bajo peso ($IMC < 19 \text{ kg/m}^2$), hipogonadismo, déficit estrogénico, así como una serie de enfermedades y de fármacos osteopenizantes. Como factores farmacológicos importantes o poblaciones susceptibles se pueden destacar los tratados con corticoides, inhibidores de la aromatasa, terapia de privación androgénica, etc.

La remodelación ósea es el proceso por el que los osteocitos y osteoblastos (osteocitos con actividad) producen nuevo tejido óseo y los osteoclastos lo reabsorben, consiguiendo una regeneración continua del tejido óseo. Uno de los reguladores de la actividad de los osteocitos son los estrógenos. Durante la menopausia, el nivel de estrógenos desciende y eso lleva a que aumente la expresión del ligando RANK, encargado de activar los osteoclastos. A partir de este momento se produce una descompensación entre la velocidad a la que los osteoblastos regeneran masa ósea y a la que los osteoclastos la destruyen. Este proceso se hace más evidente según avanza la edad de la mujer, consiguiendo que una mujer de 80 años haya perdido una media del 30% del pico de su masa ósea (6). Más allá de lo comentado previamente, existen también ciertas enfermedades que pueden actuar como factor de riesgo para la incidencia de la osteoporosis como la diabetes mellitus de tipo 1 y tipo 2, enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide, u otras (5,7).

La osteoporosis es un problema que actualmente afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, y se producen 8,9 millones de fracturas. Se calcula que en 2025 se producirán en todo el mundo 13,5 millones de fracturas por osteoporosis y 500 millones de personas vivirán con osteoporosis. Una de cada dos mujeres y uno de cada cinco hombres mayores de 50 años sufrirá una fractura por osteoporosis en su vida, lo que a menudo conduce a una pérdida de movilidad e independencia. En Europa, se estima que a partir de 2025 se producirán 4,5 millones de fracturas por osteoporosis al año, ya que 34 millones de personas vivirán con osteoporosis, como consecuencia del rápido envejecimiento de la población de la UE. A nivel nacional, cerca de 3 millones de personas han sido diagnosticadas de osteoporosis, pero debido a su curso silente, muchos casos pasan desapercibidos hasta que se produce una fractura. En mayores de 50 años, el 22,5% de las mujeres y el 6,8% de los hombres padecen esta enfermedad. Cada año se producen alrededor de 330.000 fracturas por osteoporosis (8). La determinación de la DMO se realiza mediante la absorciometría con rayos X de doble energía (DXA), también conocida como densitometría, y es la prueba no invasiva de referencia para el diagnóstico de la osteoporosis. Consiste en la obtención de imágenes a través de rayos X para cuantificar la densidad mineral ósea (DMO). Habitualmente, se analizan dos localizaciones donde las fracturas son muy frecuentes, la columna lumbar y la cadera (5). El T-score es el número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la población de 20 a 39 años del mismo sexo. Por lógica, a medida que la edad del paciente va avanzando, la densidad mineral ósea va disminuyendo y el T-score se va modificando, considerando a partir de -2,5 la presencia de osteoporosis, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (9).

La osteoporosis es una patología que no suele ocasionar síntomas hasta que se produce la primera fractura (3), pero sí que existen algunos factores, aparte de la edad, el sexo femenino o el estado de menopausia/posmenopausia, que ayudan a diagnosticar esta patología como el peso (un peso inferior al saludable está relacionado con una mayor probabilidad de padecerla); pérdida de estatura; antecedentes familiares de fracturas de cadera o el sedentarismo (la falta de ejercicio, sumado a los malos hábitos como el tabaquismo o el consumo de alcohol en exceso) (5).

El tratamiento de la osteoporosis tiene diferentes enfoques en función de las características del paciente (edad y enfermedades), los valores de la densitometría ósea, la presencia de fracturas anteriores y si se ha recibido previamente algún tratamiento farmacológico (5). El principal criterio para la elección del fármaco inicial es el nivel de riesgo de fractura, distinguiéndose tres niveles de riesgo: moderado, alto y muy alto. El riesgo moderado corresponde al perfil de

riesgo de una mujer menor de 65 años sin antecedentes de fractura, con un T-score en columna entre -2,5 y -3,0 y una DMO en cadera relativamente preservada (T-score en cadera >-2). El riesgo alto corresponde a la mayor parte de pacientes que se encuentran en la clínica, que no reúnen las características de riesgo moderado ni de riesgo muy alto. El riesgo muy alto se considera cuando se da alguna de las siguientes situaciones: a) presencia de 2 o más fracturas vertebrales, o situación equivalente (por ejemplo, fractura vertebral y de cadera); b) DMO muy baja (ej T-score <-3,5); c) fractura vertebral o de cadera junto a un T-score <-3,0 (10).

Aparte del tratamiento farmacológico que precisan estos pacientes, es necesario remarcar el aspecto psicosocial de la enfermedad, pues existe evidencia de la relación entre la osteoporosis y enfermedades mentales como la depresión (11). Para el tratamiento de la osteoporosis, existen unas medidas no farmacológicas que se basan en mantener una ingesta diaria adecuada de calcio (1000 -1200 mg/día en la dieta diaria), la cual puede ayudarse con algún suplemento, para mantener unos niveles adecuados de vitamina D (la forma más sencilla de conseguirla es a través de la exposición solar, aunque la mayoría de pacientes va a necesitar suplementos de vitamina D). En relación a la suplementación, se recomienda una dosis de vitamina D de 400 a 600 UI al día según el Instituto de Medicina de EEUU para adultos mayores a 50 años (12), mientras que otros autores recomiendan de 800 a 2000 UI al día (13,14). Por supuesto, es esencial que los pacientes con osteoporosis mantengan un estilo de vida saludable, evitando el sedentarismo y el consumo de tabaco y/o alcohol (1,5). En relación al tratamiento farmacológico, el mecanismo de acción que buscan estos agentes para prevenir/reducir las fracturas causadas por la fragilidad ósea, es actuando sobre el procedimiento de remodelación ósea, ya sea disminuyendo la reabsorción (fármacos antirresortivos), y/o aumentando la formación de nuevo tejido óseo (fármacos osteoformadores o anabólicos). Los fármacos disponibles han demostrado eficacia variable en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales. La participación activa del paciente bien informado, en la toma compartida de decisiones le compromete y podría aportar mayores garantías en la adherencia (15).

Es importante señalar que no todos los fármacos antirresortivos son iguales. Así, dentro de este tipo de fármacos, los bisfosfonatos (como el ácido alendrónico, risedrónico, ibandrónico y zoledrónico) son los que se utilizan con más frecuencia. Los bisfosfonatos inhiben la resorción ósea osteoclástica sin efecto directo sobre la formación de hueso (16). Aunque son conocidas sus frecuentes reacciones adversas, el beneficio que aportan a las pacientes posmenopáusicas con riesgo de fractura supera a los riesgos (17). Otro tratamiento autorizado es denosumab, anticuerpo monoclonal humano (IgG2) que se dirige y se une con gran afinidad y especificidad al RANKL, impidiendo la activación de su receptor, RANK, en la superficie de los precursores de los osteoclastos y en los osteoclastos. Al impedir la interacción del RANKL/RANK se inhibe la formación, la función y la supervivencia de los osteoclastos, lo que a su vez provoca la disminución de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical (18). Otros tratamientos antirresortivos son los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs) y los estrógenos, representados por el raloxifeno y el bazedoxifeno en esta indicación (19).

Otro fármaco que se puede utilizar es romosozumab, un AcMo humanizado (IgG2) que se une y bloquea la esclerostina. A diferencia de los anteriores, presenta un mecanismo dual: por un lado, incrementa la formación de hueso mediante la activación de células de revestimiento óseo, con lo que incrementa la producción de la matriz ósea por los osteoblastos y el reclutamiento de células osteoprogenitoras; además, produce cambios en la expresión de mediadores de los osteoclastos disminuyendo la resorción ósea (20).

A nivel de la estimulación de formación de nuevo hueso, también se dispone de teriparatida de origen sintético que es idéntica a la secuencia N-terminal de 34 aminoácidos de la hormona paratiroidea humana endógena (PTH). La PTH es la reguladora principal del metabolismo del calcio y del fósforo en el hueso y el riñón. Teriparatida estimula la formación de hueso por efecto directo sobre los osteoblastos aumentando indirectamente la absorción intestinal de calcio y aumentando en el riñón la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfato (21). La duración máxima de tratamiento con teriparatida es de 24 meses.

A todas las opciones anteriormente expuestas se suma abaloparatida, cuya eficacia y seguridad se evalúa en el presente IPT para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo de fractura.

Tras finalizar el tratamiento con fármacos anabólicos está altamente recomendado la administración de fármacos antirresortivos. Esto se debe a que tras la suspensión del tratamiento con fármacos anabólicos puede existir una pérdida progresiva de DMO, y se ha demostrado que la administración secuencial de un agente antirresortivo previene esa pérdida de masa ósea (10).

Abaloparatida (Eladynos®)

Abaloparatida está indicado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas que presentan un aumento del riesgo de fractura.

Abaloparatida se presenta como solución inyectable en pluma precargada de 80 microgramos/dosis, que se administra por vía subcutánea.

La dosis recomendada es 80 mcg una vez al día por vía subcutánea. La duración total máxima del tratamiento con abaloparatida debe ser de 18 meses. Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y de vitamina D si la ingesta en la dieta es insuficiente. Tras la suspensión del tratamiento con abaloparatida, las pacientes pueden continuar recibiendo otros tratamientos para la osteoporosis como los bisfosfonatos (22).

Farmacología

La abaloparatida es un péptido de 34 aminoácidos que comparte una homología del 41 % con la hormona paratiroidea (PTH [1-34]) y una homología del 76 % con el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP [1-34]), y es un activador de la vía de señalización del receptor PTH1. La abaloparatida estimula la formación de hueso nuevo en las superficies óseas trabeculares y corticales mediante la estimulación de la actividad osteoblástica. La abaloparatida causa aumentos transitorios y limitados de la resorción ósea y aumenta la densidad ósea (22, 23).

Eficacia

El desarrollo clínico de abaloparatida consta de: un estudio fase II de escalada de dosis de 24 semanas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (BA058-05-002); el ensayo pivotal fase III ACTIVE (BA058-05-003) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y en la extensión de este estudio (ACTIVEExtend, BA058-05-005); un ensayo fase III japonés en mujeres posmenopáusicas y hombres con osteoporosis (ITM-058.301); y un estudio de cohortes observacional retrospectivo con datos de pacientes de EEUU (BA058-05-028).

El estudio fase II BA058-05-002 fue un estudio de dosis respuesta, que evaluó la eficacia de tres dosis de abaloparatida subcutánea (20 mcg, 40 mcg y 80 mcg) en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, en términos de cambio en la DMO desde el inicio hasta el final del período de tratamiento de 6 meses. El criterio de valoración coprimario consistió en cambios en los marcadores óseos séricos. Se observó que la dosis de 80 mcg de abaloparatida indujo una mayor respuesta de DMO sin aumentar el riesgo de hipercalcemia u otros eventos de seguridad, por lo que fue la dosis de 80 mcg fue la seleccionada para el estudio fase III.

El estudio pivotal ACTIVE (BA058-05-003) es un estudio clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y controlado con un producto activo no enmascarado (teriparatida) durante 18 meses de tratamiento en 2.070 mujeres posmenopáusicas (edad media 69 años), que fueron incluidas en el estudio y aleatorizadas en 3 brazos 1:1:1, para recibir 80 mcg de abaloparatida (n=696), placebo (n=688) o 20 mcg de teriparatida (n=686). La población original del estudio era 2.463 mujeres, pero tras la exclusión de los datos de dos centros, ésta se redujo un 16% hasta 2.070 pacientes.

Tras el ensayo ACTIVE (003) se llevó a cabo el estudio de extensión ACTIVEExtend (BA058-05-005), multicéntrico y abierto para recoger datos adicionales de eficacia y seguridad en las pacientes que participaron en los brazos de abaloparatida o placebo de ACTIVE (003), que en este ensayo pasaron a recibir alendronato (24). El ensayo ACTIVE (003) tuvo una duración de 18 meses hasta el análisis de la variable primaria y después un mes de seguimiento, tras el cual se solapó con el ensayo ACTIVEExtend (005), que tuvo un periodo de estudio de 6 meses, momento en el que se analizó de nuevo la variable primaria y siguió con un periodo de observación de 18 meses hasta la evaluación final. En total, la duración de ambos ensayos fue de 43 meses.

Cuando se solicitó por primera vez la autorización de comercialización para abaloparatida, se encontraron hallazgos graves en relación a las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) de dos centros, que fueron excluidos, y la autorización quedó denegada tras reexamen (25). Tiempo después, se ha presentado una nueva solicitud con base en el mismo estudio ACTIVE (003) y su extensión ACTIVEExtend (005), más nuevos datos aportados de estudios que no aparecían en el procedimiento anterior. Entre estos destaca el estudio ACTIVE-J (ITM-058-301): ensayo de fase III, doble ciego, controlado por placebo, llevado a cabo en Japón durante 18 meses. Se trata de un estudio puente en el que se utilizaba como variable principal la DMO de hombres y mujeres (26).

Otros estudios que se aportaron para respaldar la indicación de abaloparatida en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas que presentan un aumento del riesgo de fractura en esta nueva solicitud fueron:

- BA058-05-028: estudio de cohorte observacional retrospectivo con datos de más de 11.000 pacientes de EEUU.
- BA058-05-020: estudio abierto de 3 meses sobre las biopsias óseas de 23 pacientes de EEUU.
- Una subpoblación del estudio BA058-05-003, sobre la que se realizó un análisis post-hoc sobre imágenes de DXA en cadera y DMO.
- Notificaciones de seguridad posautorización en EEUU desde su aprobación en 2017, con aproximadamente 47.618 pacientes-años tratadas.

Los resultados de eficacia que respaldan la indicación expuesta de abaloparatida en el tratamiento de la osteoporosis provienen de una muestra inferior a la original del ensayo ACTIVE (BA058-05-003) y de su extensión ACTIVEExtend (BA058-05-005) (así como del resto de ensayos complementarios) (23), pasando de las 2.463 participantes iniciales a 2.070 tras eliminar los dos centros que incumplieron con las BPC. Respecto al ensayo ACTIVE, en el día 1 del periodo de tratamiento las pacientes elegibles fueron aleatorizadas en proporción 1:1 para recibir abaloparatida 80 mcg (n=696), placebo (n=688) o teriparatida 20 mcg (n=686). La primera comparación entre abaloparatida y placebo se llevó a cabo con doble ciego mientras que el control activo con teriparatida fue abierto. Las comparaciones entre los grupos de abaloparatida y teriparatida fueron descriptivas, como un control de validez interna.

Entre los criterios de inclusión de los ensayos ACTIVE y ACTIVEExtend (23,27) figuran: mujer con osteoporosis entre 50 y 85 años de edad; T-score $\leq -2,5$ de DMO y > -5 en la columna lumbar (L1-L4) o en la cadera (cuello femoral) mediante DXA y evidencia radiológica de 2 o más fracturas vertebrales lumbares o torácicas leves o 1 o más moderadas, o antecedentes de traumatismo con fractura de antebrazo, húmero, sacro, pelvis, cadera, femoral o tibia en los últimos 5 años. También se incluyeron a aquellas mujeres mayores de 65 años que padecieron alguna de las fracturas mencionadas pero su T-score fue de $\leq -2,0$ y $> -5,0$ o que por el contrario no habían sufrido ninguna fractura de las citadas, pero presentaban un T-score $\leq 3,0$ y $> -5,0$. Además, debían presentar un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en reposo sin resultados clínicamente significativos realizado durante el periodo de reclutamiento.

Algunos de los criterios de exclusión de los ensayos ACTIVE (003) y ACTIVEExtend (005) fueron antecedentes de más de 4 fracturas vertebrales, leves o moderadas, o cualquier fractura grave; o antecedentes de alguna patología ósea (aparte de la osteoporosis posmenopáusica) como la enfermedad de Paget. Además, las pacientes no podían participar si tenían antecedentes de enfermedades renales, hepáticas, pulmonares, alérgicas, cardiovasculares, gastrointestinales, crónicas

o recurrentes, enfermedades endocrinas, del sistema nervioso central, hematológicas o metabólicas, o inmunológicas, emocionales y/o trastornos psiquiátricos en un grado que interfiriera con la interpretación de los datos del estudio o comprometiera la seguridad del paciente. Tampoco se incluyeron pacientes que hubieran padecido cualquier tipo de cáncer en los últimos 5 años u osteosarcoma en cualquier momento, ni quienes hubieran recibido en los últimos 5 años tratamiento con bifosfonatos (excepto si lo recibieron durante 3 meses o menos), o en el último año tratamiento con denosumab, calcitonina, SERMs, tibolona o anabolizantes.

En el estudio ACTIVE (BA058-05-003), la variable primaria fue la incidencia de nuevas fracturas vertebrales a los 18 meses, de acuerdo con el método Genant (28) a través de imágenes radiológicas en las pacientes tratadas con abaloparatida en comparación con placebo. Como variable secundaria clave se analizó el tiempo hasta la primera fractura no vertebral hasta los 19 meses. También se analizó como variable secundaria (de forma jerárquica) la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar, la cadera total y el cuello del fémur en la población por intención de tratar (ITT). Otras variables de eficacia predefinidas fueron el cambio y el porcentaje de cambio en la talla del individuo; la gravedad de las nuevas fracturas (esta gravedad se categorizó como un incremento desde el momento inicial en un grado semicuantitativo (SC) ≥ 2 versus < 2 con o sin prevalencia de fracturas desde el principio); el porcentaje de DMO en el primer tercio distal del radio en un subconjunto de pacientes; el porcentaje de cambio en marcadores de remodelado óseo como el P1NP, fosfatasa alcalina específica del hueso (BSAP), osteocalcina y CTX sérico en un subconjunto de pacientes y la incidencia de uno o más incidentes de nuevas fracturas en los pacientes que recibieron teriparatida frente a placebo.

Las variables utilizadas en ACTIVEExtend (BA058-05-005) eran similares a las establecidas en el estudio ACTIVE (BA058-05-003) con ciertas diferencias: la DMO del radio no se estudió, y no hubo ningún paciente que recibiera teriparatida. El análisis se realizó a los 25 meses tras el inicio del estudio ACTIVE. En el mes 25 del estudio, las fracturas clínicas y las fracturas osteoporóticas mayores se establecieron como variables predefinidas. Sin embargo, esta enmienda se llevó a cabo después de eliminar el ciego de los resultados del estudio ACTIVE.

La evaluación de todas las variables de incidencia de fracturas y porcentaje de DMO la realizó un evaluador ciego independiente. No obstante, en aquellas pacientes en las que se identificó una nueva fractura se completó una segunda evaluación con el fin de confirmar la primera.

En la población por intención de tratar (ITT), la media de edad de los tres brazos del estudio ACTIVE fue de 69 años. La mediana de años desde la menopausia era de 20 años en los 3 grupos. Aproximadamente el 75% de la muestra en cada brazo eran mujeres de raza blanca, el 20% de raza asiática y sólo un 3% de las participantes eran de raza negra o afroamericana. Casi el 50% de las pacientes (47,7% de los brazos de abaloparatida y placebo y un 47,1% del brazo de teriparatida) eran de procedencia europea. En el momento de iniciarse el estudio, 20,8% de las pacientes que recibieron abaloparatida, 21,7% de las que recibieron placebo y 26,5% del grupo que recibió teriparatida presentaban fracturas vertebrales, así como más de la mitad en toda la muestra tenían fracturas osteoporóticas previas.

En relación a la DMO en el estado basal, los criterios de inclusión del protocolo establecían que para unirse al estudio era necesario un T-score $\leq -2,5$ y > -5 en las vértebras lumbares (L1-L4) o en cadera (cuello del fémur), y la mediana del T-score lumbar en los 3 brazos estuvo alrededor de -3,00 (grupo abaloparatida (-3,50 a -2,50), grupo placebo (-3,50 a -2,60) grupo teriparatida (-3,50 a -2,40)).

La variable primaria (incidencia de nuevas fracturas vertebrales a los 18 meses) se analizó sobre la población por intención de tratar modificada (ITTm), que consistió en aquellas pacientes de la población ITT con evaluaciones radiológicas pre y postratamiento. El resto de variables de eficacia se analizaron en la población ITT. Por diversas razones predefinidas en el protocolo (29), una parte de la ITT aleatorizada no finalizó su evaluación radiológica y esto supuso que alrededor del 14% de la ITT fuera excluida del análisis primario, pasando de una ITT (n=2.070) a una ITTm (n=1.783) que agrupaba al 86,1% de la población por intención de tratar aleatorizada. De esta forma, las cohortes quedaron de la siguiente manera en este análisis: brazo de abaloparatida (n=583); brazo de placebo (n=600) y brazo de teriparatida

(n=600). El número de pacientes sin evaluaciones radiológicas tras el tratamiento varió entre los diferentes grupos, siendo mayor en las pacientes tratadas con abaloparatida en comparación con las que recibieron placebo o teriparatida.

El análisis de la variable principal de nuevas fracturas vertebrales se basó tanto en radiografías programadas (visita 1 y 9) como no programadas. Abaloparatida demostró diferencias estadísticamente significativas sobre el placebo en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (variable principal): 3 (0,51%) de nuevas fracturas en la población tratada con abaloparatida y 25 (4,17%) en la población que recibió placebo, con una RR de -3,65 (IC 95% -5,59 a -2,00, $p < 0,0001$). Esto se traduce en una reducción del riesgo relativo (RRR) del 88% de los pacientes tratados con abaloparatida frente a los tratados con placebo (RRR: -0,88, IC 95%: -0,96 a -0,59; $p < 0,0001$). Con teriparatida la incidencia de nuevas fracturas vertebrales fue del 0,67%, con diferencias estadísticamente significativas frente a placebo, RR -3,50 (IC 95% -5,45 a -1,82, $p < 0,0001$), con un RRR: -0,84; IC 95%: -0,94 a -0,54; $p < 0,0001$). El estudio no estaba diseñado para encontrar diferencias entre teriparatida y abaloparatida, por lo que las diferencias entre éstos son descriptivas. La tasa de eventos de fracturas vertebrales fue menor que la esperada durante el planteamiento del estudio (3% para abaloparatida y 7% para placebo).

Se realizó un análisis de sensibilidad con el fin de determinar el impacto de los datos perdidos por la ITTm, basándose en la ITT usando el método de imputación múltiple (MI): la incidencia de nuevas fracturas vertebrales con abaloparatida (0,86%) frente a placebo (3,98%), resultó en una RR de -3,12 (IC 95% -4,82 a -1,42, $p = 0,0003$) y teriparatida (0,87%) frente a placebo (3,98%), RR -3,11 (IC 95% -4,77 a -1,45; $p = 0,0002$). Teniendo en cuenta que sólo se realizó un análisis de sensibilidad, y que la manera en que se aplicó el método estadístico dejó incertidumbres, se solicitaron más análisis de sensibilidad que tuvieran en cuenta otros posibles patrones de pérdida de datos, como un análisis de imputación múltiple de placebo (pMI). Estos análisis respaldaron de forma general el resultado primario mostrando superioridad estadísticamente significativa de abaloparatida frente a placebo en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (30).

El estudio ACTIVE (BA058-05-003) termina a los 18 meses, y tras un mes de seguimiento, a partir del mes 19 hasta el mes 43 (24 meses), los brazos que recibieron abaloparatida o placebo pasaron a recibir únicamente alendronato, un tratamiento estándar para la osteoporosis (16). En este punto se dejó de estudiar a las pacientes que recibieron teriparatida. En este ensayo, ACTIVEExtend, la variable primaria, al igual que en el estudio ACTIVE, se analizó en la población ITTm, aunque alrededor del 30% de esta población no fue incluida en este nuevo análisis, quedando el brazo de los previamente tratados con abaloparatida con n=457 participantes y el brazo de los previamente tratados con placebo con n=489 participantes.

La guía de la EMA sobre la evaluación de medicamentos en el tratamiento de la osteoporosis primaria (31) recomienda un periodo de seguimiento no inferior a 24 meses para considerar los resultados en fracturas (vertebrales/no vertebrales) y/o en la DMO. Los análogos de la PTH, como abaloparatida y teriparatida, presentan unos potenciales eventos adversos por la aparición de osteosarcoma en ratas con teriparatida, por ello el ensayo ACTIVE tenía una duración de 18 meses. Para satisfacer los requisitos de la guía comunitaria, los dos brazos que participaron en el estudio ACTIVEExtend continuaron durante los 6 primeros meses con doble ciego, tras el que se realizó un análisis estadístico en la misma línea que su estudio predecesor.

En el estudio ACTIVEExtend, en los meses 18 y 43 respectivamente, la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en los pacientes incluidos en el estudio de extensión fue, en el grupo de abaloparatida sc/alendronato, de 2/457 (0,44%) en el mes 18 y de 4/457 (0,88%) en el mes 43; mientras que en el grupo de placebo/alendronato la incidencia fue de 16/489 (3,27%) en el mes 18 y de 26/489 (5,32%) en el mes 43. Por lo que durante los 24 meses del ensayo ACTIVEExtend (desde el mes 18 al 43) se produjeron 2 nuevas fracturas vertebrales en el grupo tratado previamente con abaloparatida frente a las 10 nuevas que padecieron en el grupo tratado previamente con placebo. La reducción del riesgo en el grupo tratado con abaloparatida en comparación con el grupo placebo en % fue de -4,4 (IC95% -6,86 a -2,30, $p < 0,0001$) medido hasta el mes 43 desde el inicio del estudio ACTIVE (BA058-05-003) en la población del estudio ACTIVEExtend (BA058-05-005) (RRR -0,84; IC 95%: -0,94 a -0,53; $p < 0,0001$), por lo que la reducción del riesgo en el grupo de abaloparatida comparado con el placebo permanece estadísticamente significativa en esta extensión.

Para el resto de las variables, la población de análisis fue la ITT. Como variables secundarias clave se encuentran las fracturas no vertebrales. En el ensayo ACTIVE (BA058-05-003) los resultados demostraron que abaloparatida prolongaba el tiempo de aparición de nuevas fracturas no vertebrales frente al placebo, no obstante, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas (HR: 0,74; IC 95%: 0,38 a 1,43; p=0,37). Tampoco fueron significativas las diferencias halladas entre placebo y teriparatida (HR: 0,56; IC 95%: 0,28 a 1,15; p=0,11), ni entre la comparación del brazo de abaloparatida con el de teriparatida (si bien la comparación entre abaloparatida y teriparatida es descriptiva). En relación a los resultados de la variable fracturas no vertebrales en el estudio ACTIVEExtend (BA058-05-005), estos se obtuvieron de la ITT, aunque al igual que para la variable primaria, en una población más reducida ya que alrededor del 30% de la ITT inicial no se incluyó en la continuación. Por lo que los dos brazos quedaron de esta manera: brazo previamente tratado con abaloparatida (n=469) y brazo previamente tratado con placebo (n=494). No se observaron reducciones estadísticamente significativas en el riesgo de fracturas no vertebrales en los grupos tratados previamente con abaloparatida frente al grupo anteriormente tratado con placebo ni a los 25 meses (HR:0,52; IC 95%: 0,25 a 1,08; p=0,073) ni a los 43 meses (HR:0,61; IC 95%: 0,35 a 1,08; p=0,088). Durante el tratamiento con alendronato desde el mes 25 al 43, se produjeron 8 (de 11 a 19) nuevas fracturas no vertebrales en el brazo previamente tratado con abaloparatida y 10 (de 22 a 32) nuevas fracturas en los que recibieron placebo antes que alendronato.

La otra variable secundaria clave del estudio era la DMO en cadera total, cuello del fémur y vértebras lumbares. En el mes 18 del estudio ACTIVE (BA058-05-003) la DMO se redujo o no varió en el grupo que recibió placebo, sin embargo, ésta aumentó en todos los sitios analizados tanto en los grupos que recibieron abaloparatida como teriparatida. El cambio más rápido y notable se produjo en las vértebras lumbares con un aumento aproximadamente del 9% en los grupos que recibieron tratamiento activo frente al 0,5% en el grupo placebo. Para abaloparatida y teriparatida, respectivamente, la DMO en la cadera total fue de 3,3% y 3,0%, y para el cuello del fémur de 2,7% y 2,3%. Este incremento en la DMO se siguió observando en la extensión del estudio, con diferencias a favor del brazo que previamente había recibido abaloparatida frente al que recibió placebo en todos los puntos analizados. En el mes 43, un mayor número de participantes del grupo de abaloparatida/alendronato (59%) ganó > 3% de DMO mientras que sólo el 23% de los pacientes tratados con placebo/alendronato consiguió este mismo resultado. Si se aumenta a >6% de DMO, en el brazo de abaloparatida/alendronato llegó el 31% y en el de placebo/alendronato el 4%. La DMO aumentó en todos los pacientes a los que se les administró alendronato.

En una subpoblación aleatoria del ensayo ACTIVE (n=624 pacientes) se hizo un análisis posthoc para medir la densidad volumétrica de cadera mediante 3D-DXA e investigar los efectos de abaloparatida y teriparatida en los compartimentos cortical y trabecular del fémur proximal. Se observó que abaloparatida aumentaba la densidad cortical mientras que abaloparatida y teriparatida, aumentaban la densidad trabecular a los 18 meses. Este análisis se realizó de manera exploratoria.

Para la variable principal de fracturas vertebrales y la variable secundaria clave de fracturas no vertebrales se realizaron análisis de subgrupos en función de la edad, los años que habían transcurrido desde la menopausia, raza, región, tener o no cualquier fractura previa, tener o no cualquier fractura vertebral o no vertebral previa, cualquier fractura osteoporótica grave previa, etc. En general, los resultados estuvieron en línea con los de la población global y favorecieron al grupo de abaloparatida.

Para evaluar el nivel de gravedad de la enfermedad al inicio del estudio y determinar si había relación entre la eficacia y la gravedad de la enfermedad, se pre-especificaron análisis con FRAX (análisis exploratorio), una herramienta accesible online que permite calcular el riesgo de fractura a partir de una serie de factores de riesgo clínicos, tanto si se conoce la DMO como si no se conoce (32). Estos análisis mostraron que no había una relación significativa para la probabilidad de la fractura entre la eficacia y la gravedad de la enfermedad.

Por último, en relación a los resultados de eficacia de los ensayos ACTIVE y ACTIVEExtend, se realizaron un conjunto de análisis sobre el tiempo de incidencia en otros puntos de fractura, que no estaban pre-especificados. Los resultados

obtenidos de estos análisis en general se encuentran en la misma línea que los resultados presentados por la variable primaria y las secundarias clave (23).

El estudio ACTIVE-J (ITM-058-301) (26) es un ensayo clínico de eficacia y seguridad fase III, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico realizado en pacientes japoneses hombres y mujeres posmenopáusicas entre 55 y 85 años con osteoporosis y alto riesgo de fractura. Se aleatorizaron 213 pacientes, en una proporción 2:1, en dos brazos: 141 recibieron 80 mcg de abaloparatida y 72 placebo como control (Full Analysis Set (FAS) population). Los pacientes se estratificaron en función de la DMO y del sexo.

Para poder participar, además del alto riesgo de fractura y otros criterios de inclusión, debían presentar cualquiera de estas situaciones:

- En la columna lumbar una DMO < 80% según la media de jóvenes adultos (YAM, término utilizado en publicaciones japonesas), y al mismo tiempo, una o más fracturas vertebrales por fragilidad.
- En la columna lumbar una DMO $\leq 70\%$ o -2,5 de desviación estándar según YAM, y ser mayor de 65 años.
- En la columna lumbar una DMO < 65% según YAM.

En este estudio la variable principal fue el cambio en el porcentaje de la DMO en las vértebras lumbares (L1-L4) en un periodo de 18 meses. La variable principal se analizó en primer lugar en la población global, y en caso de que la diferencia fuera estadísticamente significativa, se procedió a analizar en la subpoblación de mujeres posmenopáusicas.

Para el análisis primario fueron incluidos 206 pacientes, 136 del grupo activo y 70 del control. La edad media de los participantes fue de 68,7 años; más del 60% se encontraban entre los 65 y 75 años y aunque la mayoría de ellos fueron mujeres (90,3%), también hubo un pequeño porcentaje de hombres (9,7%). Dentro del grupo de las mujeres, la media de años que habían pasado desde la menopausia fue de 17 años.

En comparación con el estudio BA058-05-003, la población de ACTIVE-J tuvo una representación mayor de pacientes menores de 65 años.

La variable primaria se evaluó según un análisis de mínimos cuadrados. La media de los mínimos cuadrados del porcentaje de cambio de la DMO en las vértebras lumbares (L1-L4) en la última visita del paciente fue de un 16,33% en el brazo que recibió abaloparatida y de un 3,78% en el brazo control con placebo en la población FAS- incluyendo tanto a los hombres como a las mujeres posmenopáusicas-, siendo la diferencia entre brazos de 12,55% (IC 95%: 10,30 a 14,80; $p < 0,001$). Por su parte, sólo analizando a las mujeres posmenopáusicas (grupo abaloparatida $n=122$ y grupo placebo $n=64$), el porcentaje de cambio en la DMO por mínimos cuadrados en la última visita fue de un 14,15% para las pacientes que recibieron abaloparatida y de un 1,93% para aquellas que no lo hicieron, con una diferencia de 12,22% (IC 95%: 12,22 a 14,36; $p < 0,001$). Estos resultados muestran un incremento significativo de la DMO en los grupos analizados con abaloparatida desde el inicio del ensayo hasta su última visita.

Si se compara con los resultados obtenidos en el ensayo ACTIVE (BA058-05-003), el cambio a los 18 meses en la DMO en la población analizada del estudio ACTIVE fue de aproximadamente un 9% en los pacientes que recibieron abaloparatida y un 0,5% en los del grupo control, mientras que en el estudio ACTIVE-J el grupo que recibió abaloparatida aumentó la DMO un 16% frente al grupo que no lo recibió con aproximadamente un 4% de aumento.

También se llevó a cabo un análisis de la incidencia de nuevas fracturas vertebrales. Teniendo en cuenta el limitado número de pacientes, no se identificaron nuevas fracturas en el grupo de abaloparatida vs 3 fracturas en el brazo placebo, lo que está en el mismo rango que en el estudio BA058-05-003.

Aparte de estos estudios, en la segunda solicitud de autorización se proporcionaron más datos que provenían de estudios como el BA058-05-028, un estudio de cohortes retrospectivo que analizó y comparó la efectividad y seguridad cardiovascular de abaloparatida y teriparatida en las mujeres posmenopáusicas que son tratadas con estas terapias

anabólicas. Se utilizaron datos recogidos durante 18 meses de la base de datos "Patient Source Integrated Dataverse (IDV)" procedente de actualizaciones de las prescripciones realizadas por hospitales de los Estados Unidos. Se definieron dos cohortes; una para aquellas mujeres a las cuales se prescribió al menos una vez abaloparatida y otra para las que a su vez lo hicieron para teriparatida. La variable principal fue la incidencia de la primera fractura no vertebral (cadera, pelvis, hombro, radio, cúbito, muñeca, fémur, tibia o peroné y tobillo) dentro de los 18 meses más 30 días de seguimiento después del inicio del tratamiento. Los resultados de esta variable, tras analizar a más de 11.000 pacientes en cada cohorte, no mostraron diferencias estadísticamente significativas (HR: 0,94; IC 95%: 0,81 a 1,10; p=0,4295). Se produjeron 313 eventos en el grupo de abaloparatida y 333 en el de teriparatida.

Seguridad

Los datos de seguridad de abaloparatida provienen de 10 ensayos clínicos, pero la evaluación primaria se basa principalmente en los datos a 18 meses del ensayo BA058-05-003 (ACTIVE), en el que se comparó el tratamiento de abaloparatida con teriparatida y placebo en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Para el análisis de estos datos, quedaron excluidos los sujetos pertenecientes a los dos centros que no cumplieron las BPC. En este estudio, de los 694 pacientes que recibieron abaloparatida, 507 (73%) completaron los 18 meses de duración del tratamiento, mientras que del grupo que recibió teriparatida (n=686) completaron el tiempo establecido el 80% (546 pacientes) y del grupo placebo lo consiguieron 531 (77%) del total de 687 pacientes asignadas a este brazo.

En el estudio ACTIVE, el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento y la incidencia de eventos adversos que condujeron a la interrupción del ensayo fue mayor en los pacientes tratados con abaloparatida (9,8%) que los tratados con teriparatida (6,7%) o placebo (6,0%). Los eventos adversos que con más frecuencia se asociaron con la interrupción del tratamiento en los pacientes tratados con abaloparatida fueron náuseas, palpitations, mareos y cefalea. Estas dos últimas, mareos y cefalea, se encuentran también entre los eventos adversos que con más frecuencia se asociaron a la interrupción del tratamiento por teriparatida, pero las frecuencias fueron menores que en el grupo de abaloparatida. En el estudio ACTIVEExtend, la incidencia global de eventos adversos que provocaron la interrupción del tratamiento fue similar entre los pacientes tratados con alendronato después de 6 meses y de 24 meses y que previamente habían sido tratados con placebo y abaloparatida.

Dentro de la clasificación de eventos adversos por órganos y sistemas, en el estudio ACTIVE, la incidencia de eventos adversos fue mayor en los pacientes tratados con abaloparatida en comparación con los tratados con teriparatida o placebo a nivel de trastornos cardíacos (12%, 6,3% y 5,4% respectivamente), a nivel de trastornos gastrointestinales (27%, 23% y 24% respectivamente) y a nivel de trastornos del sistema nervioso (25%, 20% y 20% respectivamente). Dentro de cada uno de los órganos y sistemas, el evento adverso que con más frecuencia se dio entre los trastornos cardíacos fueron las palpitations (5,6% del brazo de abaloparatida, 1,7% del brazo de teriparatida y 0,4% del brazo de placebo), así como dentro de la clase de trastornos gastrointestinales las náuseas (8,5% de los pacientes tratados con abaloparatida, 5,4% de los de teriparatida y 3,1% de los de placebo). Por último, de los trastornos del sistema nervioso destacaron los mareos (11% abaloparatida, 8,2% teriparatida y 7,1% placebo) y la cefalea (8,5% abaloparatida, 7,1% teriparatida y 5,8% placebo). Las diferencias en la frecuencia de los eventos adversos podrían atribuirse en parte al diferente abandono entre los grupos de tratamiento: menos pacientes tratados con abaloparatida que con teriparatida o placebo completaron el ensayo de 18 meses BA058-05-003 y los pacientes tratados con abaloparatida abandonaron el tratamiento antes que con teriparatida o placebo.

La hipercalciuria apareció ligeramente en menor medida en los pacientes tratados con abaloparatida (16%) en comparación con los de teriparatida (18%), pero en mayor proporción respecto al grupo placebo (13%).

Generalmente, la mayor incidencia de eventos adversos por órganos y sistemas se produjo dentro de los 2 primeros meses de tratamiento y las diferencias en la aparición de los eventos adversos se manifestaron sobretodo en este periodo.

Alrededor del 80% de los eventos adversos se consideraron de leves a moderados y las frecuencias fueron comparables entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, la frecuencia de eventos graves fue demasiado baja como para realizar una comparación fiable entre los grupos.

En el estudio ACTIVE (003) más pacientes interrumpieron el tratamiento en el grupo de abaloparatida (n=189/696, 27,2%) que en el de teriparatida (n=140/696, 20,4%) y placebo (n=157/688, 22,8%). De los pacientes que interrumpieron el tratamiento, un mayor número de los que recibieron abaloparatida fue por eventos adversos (38,1%) comparado con los que recibieron teriparatida (31,4%) o placebo (26,1%). Además, más pacientes del grupo placebo tuvieron que interrumpir su tratamiento debido a un deterioro de la DMO comparado con los dos grupos que recibieron tratamiento. A la hora de seleccionar los pacientes para la ITT modificada, se excluyó un mayor número de sujetos que recibieron abaloparatida que teriparatida o placebo debido a una falta de evaluación radiológica post-basal. Los detalles por los que esta evaluación radiológica no se llegó a realizar en un alto número de pacientes se discutió en el procedimiento previo. Según el solicitante, las dos razones principales fueron que las pacientes interrumpieron en los 3 primeros meses, que las pacientes rechazaron el procedimiento, que no acudieron a la visita final y que los centros clínicos no llevaron correctamente el procedimiento. La razón más frecuente en el grupo que recibió abaloparatida fue la interrupción temprana (estos datos se han obtenido antes de eliminar los dos centros que no cumplieron BPC, por lo que no corresponden con la población a analizar).

Eventos adversos de especial interés

Hipercalcemia

En el estudio BA058-05-003 los eventos adversos de hipercalcemia se dieron con más frecuencia en el grupo de teriparatida (4,8%) que en el de abaloparatida (2,2%) o en el placebo (0,6%). Los eventos de hipercalcemia graves sólo se notificaron para el grupo de teriparatida en un 0,1% de la población.

Hiper calciuria

La incidencia de eventos adversos (EA) de hiper calciuria fue ligeramente menor en el brazo tratado con abaloparatida (16%) que para el tratado con teriparatida (18%), y mayor que para los pacientes que recibieron placebo (13%). Sólo se notificó un paciente del grupo de teriparatida con un EA grave de hiper calciuria relacionado con la administración de teriparatida. Aproximadamente el 89% de los eventos ocurridos en el grupo de abaloparatida se resolvieron sin tratamiento médico.

Insuficiencia renal

En el estudio BA058-05-003, el análisis de los EA de insuficiencia renal no reveló diferencias significativas entre los grupos de abaloparatida (7%), teriparatida (4%) y placebo (7%). Tras la revisión de los datos individuales, se observó que una amplia mayoría de los pacientes con fallo renal habían visto reducido su aclaramiento de creatinina sin ningún signo o síntoma de insuficiencia renal.

Efectos sobre el hueso

El análisis de las biopsias óseas no indicó ningún efecto patológico en los parámetros óseos, así como las histomorfometrías realizadas tampoco mostraron evidencia de efectos anabólicos por abaloparatida o teriparatida.

Hipotensión ortostática y frecuencia cardíaca

La hipotensión ortostática ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de abaloparatida que en el grupo de teriparatida. En el estudio ACTIVE, este evento se produjo en el 28,4% de los pacientes con abaloparatida, el 19,8% de los que recibieron teriparatida y el 14,4% de los que recibieron placebo.

El aumento de la frecuencia cardíaca puede estar asociado con la hipotensión ortostática, ya que abaloparatida tiene un efecto vasodilatador que provoca el descenso de la presión sanguínea y por lo tanto aumenta la frecuencia cardíaca. Además, abaloparatida tiene un efecto cronotrópico positivo sobre el músculo cardíaco que puede producir un aumento de la frecuencia cardíaca. Aproximadamente el 42% de los pacientes del grupo de abaloparatida experimentaron un aumento de la frecuencia cardíaca superior a 15 ppm en comparación con los niveles basales del estudio en cualquier momento de éste, mientras que en el grupo de teriparatida este hecho apareció en el 31% de los sujetos y para el grupo de placebo, en el 10%.

Palpitaciones

Los eventos adversos de especial interés relacionados con las palpitaciones incluían: palpitaciones, taquicardias, fibrilaciones, extrasístoles, taquicardias sinusales y arritmias. Se produjo una mayor incidencia de eventos adversos asociados a palpitaciones en el grupo de abaloparatida (8,5% vs 3,5% en el grupo de teriparatida y 2,3% en el grupo placebo), que se debieron principalmente a palpitaciones y taquicardia.

Eventos cardiovasculares y MACE

La frecuencia de eventos MACE (análisis posthoc) en el estudio BA058-05-003 fue de 0,4% para el grupo que recibió abaloparatida, 0,7% para el de teriparatida y 1,2% para el de placebo. Ni el tratamiento con abaloparatida ni con teriparatida estuvieron asociados con un incremento en EA graves cardíacos. El estudio observacional retrospectivo BA058-05-028 analizó el riesgo específico de eventos CV (infarto de miocardio, ictus, muerte por causas CV) después del tratamiento con abaloparatida o teriparatida, respectivamente, como una variable secundaria. La media de duración de exposición a los tratamientos de abaloparatida y teriparatida fue de 10 meses, con más del 45% de los pacientes en ambos grupos con una exposición de más de 12 meses. En este estudio se analizaron 11.027 pacientes que recibieron en EEUU abaloparatida y 11.027 que recibieron teriparatida. A los 18 meses, más uno de seguimiento, se produjeron 495 (4,5%) eventos en el grupo de abaloparatida y 471 (4,3%) en el grupo de teriparatida. La incidencia de la variable compuesta de eventos CV (infarto de miocardio no fatal, ictus no fatal, fallo cardíaco y muerte por evento CV) fue comparable en ambos grupos (HR: 1,08; IC 95%: 0,95 a 1,22).

Se recogió la incidencia de 3 variables que expresaban diferentes formas de aumento de la frecuencia cardíaca, y se resolvió que las incidencias eran comparables entre el grupo de abaloparatida y teriparatida: en la variable arritmias (10,69 frente a 10,74 respectivamente), en fibrilación atrial (5,70 frente a 5,81, respectivamente) y en la variable otras arritmias (6,80 frente a 6,60 respectivamente). El riesgo de evento CV fue el doble en mayores de 75 años (HR: 1,14; IC 95%: 0,85 a 1,52) comparado con el grupo entre 50 y 74 años (HR: 1,01; IC 95%: 0,79 a 1,29).

La incidencia de la variable MACE (variable combinada que agrupa los eventos de infarto de miocardio no fatal, infarto cerebrovascular no fatal y muerte por causa CV) en el estudio BA058-05-003 fue del 0,5-1,2%, mientras que en el estudio observacional las incidencias fueron del 2%.

Al igual que en el ensayo clínico, hubo interrupciones más tempranas en el grupo de abaloparatida. En general, la media de exposición del estudio observacional fue de 10 meses y en el ensayo clínico de más de 15 meses.

Hay que tener en cuenta que la incidencia de eventos CV graves fue similar en los pacientes tratados con abaloparatida o teriparatida con antecedentes de ictus o infarto de miocardio un año antes de la fecha de inicio o aquellos con factores de riesgo CV, que representaban al 75% de los pacientes del estudio.

Seguridad en poblaciones especiales

Edad

En el estudio ACTIVE, la mayoría de los sujetos (65%) se encontraban en el grupo de entre 65 y 75 años de edad. En un análisis por grupos de edad, los problemas vasculares ocurrieron con más frecuencia en el grupo de abaloparatida que de teriparatida y placebo, y se demostró una relación entre el aumento de edad, y la presencia de estos eventos: un mayor porcentaje de los pacientes con más de 75 años de edad del grupo de abaloparatida mostraron eventos de hipertensión que en los grupos de teriparatida o placebo.

No existieron diferencias clínicamente relevantes en los subgrupos por edad en el ensayo ACTIVE.

Eventos inmunológicos

La incidencia de eventos adversos de hipersensibilidad fue comparable entre los pacientes tratados con abaloparatida y teriparatida. Durante los 18 meses del ensayo ACTIVE (BA058-05-003), la ratio de desarrollo de anticuerpos fue elevada. Alrededor del 50% de las mujeres tratadas con abaloparatida desarrolló anticuerpos antifármaco, incluyendo el 30% con anticuerpos neutralizantes. Todos los pacientes del grupo de abaloparatida con ADA anticuerpos antifármaco positivos al final del estudio ACTIVE y que continuaron en el estudio ACTIVEExtend fueron reanalizadas a intervalos de 6 meses durante un máximo de 97 meses hasta que se seroconvirtieron en anticuerpo negativo, o bien se perdió el seguimiento. El número de pacientes con anticuerpos antifármaco decayó durante el periodo de extensión en el estudio ACTIVEExtend (BA058-05-005) cuando los pacientes fueron tratados con alendronato, y aproximadamente un cuarto de las pacientes presentaba todavía anticuerpos positivos a los 6 meses de la extensión. En el mes 97 de seguimiento, solo 1 sujeto presentaba resultados positivos de anticuerpos antifármaco. Unos pocos pacientes tratados con abaloparatida desarrollaron anticuerpos antifármaco o anticuerpos neutralizantes que presentaban reactividad cruzada con la hormona PTH. No obstante, en base al seguimiento realizado, se puede concluir que generalmente la presencia de anticuerpos antifármaco no produjo efectos en el perfil global de seguridad de abaloparatida.

Discusión

Abaloparatida es un fármaco autorizado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas que presentan un aumento del riesgo de fractura, en base a los datos aportados en el ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado por placebo y controlado a la vez con un producto activo no enmascarado (teriparatida), denominado ACTIVE (BA058-05-003) y la extensión de éste, ACTIVEExtend (BA058-05-005), que es un estudio en fase III, multicéntrico y abierto (se mantuvo el cegamiento sobre el tratamiento previo) para recoger datos adicionales de eficacia y seguridad en las pacientes que participaron en los brazos de abaloparatida o placebo de ACTIVE, y que pasaron a recibir alendronato en ambos grupos. El análisis primario de abaloparatida frente a placebo se realizó con datos recogidos con doble ciego. El tratamiento con control activo (teriparatida) fue abierto y el resto de variables de fracturas y la DMO fueron llevadas a cabo por un organismo ciego independiente. En este último grupo, un segundo evaluador revisó los resultados del primer evaluador ciego independiente solo para aquellas radiografías donde se hubiera demostrado incidencia de fractura, y esto pudo generar incertidumbre.

El otro agente análogo a la hormona PTH autorizado es la teriparatida: un fragmento activo (1-34) de la hormona paratiroidea humana endógena. Está indicada en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura en base a los resultados del ensayo clínico pivotal que incluyó a 1.637 mujeres posmenopáusicas. A todas las pacientes se les administraron 1.000 mg de calcio al día y al menos 400 UI de vitamina D al día. Después de 24 meses de tratamiento con teriparatida (mediana: 19 meses) se demostró una reducción de las fracturas vertebrales (HR: 0,35; IC 95%: 0,22 a 0,55) y no vertebrales (HR: 0,47; IC 95%: 0,25 a 0,87) estadísticamente significativa (21).

La duración de los estudios ACTIVE (003) y ACTIVEExtend (005) fueron establecidos tras asesoría científica de la EMA. La guía clínica de la EMA para la evaluación de nuevas terapias para la osteoporosis (31) recomienda una duración mínima de 24 meses para los ensayos clínicos, sin embargo, en el caso del estudio de abaloparatida se determinó una duración de 18 meses debido a las preocupaciones en seguridad a largo plazo que despierta este tratamiento anabólico (se ha observado un aumento del riesgo de osteosarcoma en ratas después de la administración a largo plazo de abaloparatida). Para poder proporcionar datos sobre fracturas a 24 meses, duración que recomienda la guía, a los 18 meses del estudio ACTIVE (003) se les añadieron los primeros 6 meses del ensayo ACTIVEExtend (005) para el análisis de fracturas. De esta forma, quedan disponibles los datos de los brazos que recibieron abaloparatida y placebo. No obstante, las pacientes que recibieron teriparatida no fueron estudiadas en la extensión del estudio por lo que sus resultados no estuvieron disponibles en el análisis de los 24 meses. La FDA ha eliminado recientemente esta restricción temporal de uso, ya que los datos recientes de farmacovigilancia van en contra de esta asociación entre los análogos de PTH y osteosarcoma, y solo sugiere evitar su uso en pacientes con mayor riesgo de osteosarcoma.

Abaloparatida presentó una primera solicitud para esta indicación en 2015, pero ésta fue rechazada. Los motivos fueron que solo se había llevado a cabo un estudio pivotal y que se encontraron graves hallazgos relacionados con las BPC, por lo que se excluyeron los datos de dos centros, reduciendo el tamaño de la población de estudio, con lo que el estudio no consiguió demostrar diferencias estadísticamente significativas en las fracturas no vertebrales frente a placebo. Años más tarde, y tras la autorización de la FDA, abaloparatida presentó otra solicitud de autorización de comercialización, con base al mismo estudio pivotal, pero aportando nuevos datos de seguridad y eficacia en poblaciones bastante amplias con el uso de abaloparatida en EEUU.

La variable primaria en el ensayo ACTIVE fue la incidencia de fracturas vertebrales. El tratamiento con abaloparatida mostró una diferencia del riesgo absoluto frente al placebo de -3,65% (IC95% -5,59 a -2,00; $p < 0,0001$), que se traduce en una reducción del riesgo relativa del 88%, estadísticamente significativo. Para las pacientes que estaban en el grupo de teriparatida, la diferencia absoluta de reducción del riesgo de nuevas fracturas frente a placebo fue de -3,50 (IC95% -5,45 a -1,82; $p < 0,0001$), que equivale a una reducción relativa del riesgo del 84%. Otra variable definida por la guía de la EMA es la incidencia de fracturas no vertebrales. Abaloparatida no prolongó de forma estadísticamente significativa el tiempo hasta la primera fractura no vertebral en comparación con placebo a los 18 meses (estudio ACTIVE-003; HR: 0,74; IC 95%: 0,38 a 1,43; $p = 0,37$).

En el estudio ACTIVEExtend se evaluaron 18 meses de tratamiento con abaloparatida o placebo seguido de 24 meses más con alendronato. Con respecto a las nuevas fracturas vertebrales a los 43 meses, estas se produjeron en un 0,88% de los pacientes que recibieron abaloparatida/alendronato y en un 5,32% de los que recibieron placebo/alendronato, diferencia absoluta de riesgo -4,44 (IC95% -6,86 a -2,30, $p < 0,0001$).

Abaloparatida no prolongó de forma estadísticamente significativa el tiempo hasta la primera fractura no vertebral (variable secundaria clave) en comparación con placebo, ni a los 18 meses (estudio ACTIVE-003; HR: 0,74; IC 95%: 0,38 a 1,43; $p = 0,37$), ni a los 25 meses ni 43 meses. La directriz del CHMP sobre osteoporosis requiere que también se demuestren los efectos de la eficacia de un nuevo fármaco antiosteoporótico en las fracturas no vertebrales, preferiblemente en un estudio separado con un poder estadístico adecuado. No obstante, conociendo los similares mecanismos de acción de teriparatida y abaloparatida, podría esperarse que abaloparatida tuviera una eficacia superior a placebo en la incidencia de nuevas fracturas no vertebrales, aunque esto se basa en un ejercicio de extrapolación (24). En este sentido, hubiera sido deseable estudios adicionales de eficacia para evaluar el efecto positivo del fármaco en la reducción de fractura no vertebral incluida la fractura de cadera. La ganancia de la DMO en ACTIVEExtend fue incluso mayor que la observada en el estudio ACTIVE. Tanto abaloparatida como teriparatida han aumentado de forma significativa la DMO en la columna vertebral, la cadera y el cuello del fémur a los 18 meses del estudio. El aumento de la DMO tuvo su punto álgido durante los 6 primeros meses de tratamiento. El cambio más rápido y evidente se produjo en la columna vertebral, aproximadamente un 9% tanto en abaloparatida como en el grupo de teriparatida comparado

con un 0,5% en el grupo placebo. También existió un aumento significativo, aunque menor entre la DMO de los grupos de teriparatida y abaloparatida en la cadera y el cuello del fémur. Mientras que en el grupo que recibió el placebo, no se percibió prácticamente ningún cambio. No obstante, se debe tener en cuenta que aproximadamente la mitad de las fracturas de cadera y fracturas no vertebrales se producen en mujeres con DMO normal, por lo que la variable más relevante es la reducción en la incidencia de nuevas fracturas.

Una limitación que presentan estos ensayos es que a la extensión ACTIVEExtend sólo entraron los 1.038 pacientes tratados previamente con placebo (n=531) y abaloparatida (n= 507), que pasaron a recibir alendronato. Por lo tanto, los datos de 24 meses para los pacientes que fueron tratados con teriparatida no están disponibles en ninguna de las comparaciones posteriores al estudio ACTIVE. Además, aunque la aproximación del estudio ACTIVEExtend (005) era igual a la del ACTIVE (003) para continuar con los análisis que empezaron en el segundo, al final aproximadamente el 30% de los pacientes que en un primer momento fueron aleatorizados a los grupos de abaloparatida o placebo respectivamente no fueron incluidos en el 005, pudiendo ser una fuente de incertidumbre de la evidencia ya que no se puede asegurar que los análisis se basen en una comparación verdaderamente aleatorizada.

Se realizó un análisis de sensibilidad, así como se solicitaron otros con el fin de confirmar la robustez de los datos, de especial importancia dado que el estudio BA058-05-003 era el único pivotal. Los estudios de sensibilidad solicitados se llevaron a cabo y de forma general respaldaron los resultados de la variable primaria mostrando diferencias estadísticamente significativas que demostraban superioridad y relevancia clínica de la eficacia de abaloparatida comparado con el placebo, aunque los efectos del tratamiento se reducen como era de esperar para los análisis que abordan el efecto del tratamiento asumiendo la pérdida del beneficio tras su interrupción. Estos análisis de sensibilidad se repitieron excluyendo los datos que provenían de los dos centros de la UE que se eliminaron.

El estudio ACTIVE-J también estudió las nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales, y los resultados están en línea con el estudio ACTIVE. Sin embargo, el número de las nuevas fracturas es tan bajo que no se puede extraer ninguna conclusión sobre la eficacia en la reducción de fracturas en este estudio.

El estudio en vida real BA058-05-028 (33), es un estudio de cohortes retrospectivo que analizó y comparó la efectividad y seguridad cardiovascular de abaloparatida y teriparatida en las mujeres posmenopáusicas que son tratadas con estas terapias anabólicas. Tras analizar más de 11.000 pacientes en cada cohorte (abaloparatida y teriparatida), abaloparatida fue comparable a teriparatida en la prevención de fracturas no vertebrales y dio lugar a menos fracturas de cadera (sin embargo, se deben tener precauciones en extraer conclusiones en este tipo de estudios por la existencia de sesgos).

En cuanto a la seguridad de abaloparatida, para la mayoría de las pacientes presenta un perfil toxicológico bien tolerado y aceptable. Los eventos adversos más frecuentes son hipercalciuria (15,6 %), mareo (11,1 %), dolor de espalda (8,6 %), náuseas (8,5 %), cefalea (8,5 %), artralgia (8,4 %), hipertensión (6,8 %), reacción en el lugar de inyección (6,2 %) y palpitations (5,6 %) (22). Es más probable que las pacientes que presentan eventos relacionados con palpitations o presión ortostática abandonen el tratamiento eventualmente. El aumento en la frecuencia cardíaca fue mayor en pacientes que recibieron abaloparatida, en comparación con aquellos que recibieron teriparatida. Existe la preocupación de que un aumento de la frecuencia cardíaca de la magnitud observada en los ensayos clínicos con abaloparatida podría tener consecuencias clínicas en pacientes vulnerables, como aquellas con cardiopatía isquémica o enfermedad cardiovascular no diagnosticada o tratada. El incremento en la frecuencia cardíaca podría suponer un riesgo en la seguridad de algunos grupos, como las pacientes con enfermedad cardíaca previa, diagnosticada o no. Por este motivo es importante identificar a estas pacientes y monitorizarlas antes de los primeros síntomas y consecuencias. El estudio pivotal tuvo criterios de exclusión restrictivos en cuanto al ECG y antecedentes médicos de enfermedad cardiovascular, por lo que el número de EA cardiovasculares en la población de estudio fue demasiado bajo para concluir sobre posibles riesgos relacionados con las medidas de frecuencia cardíaca y la presión arterial tras el inicio del tratamiento. Además, el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a palpitations, náuseas y mareos fue mayor en el grupo de abaloparatida que en los grupos de teriparatida y placebo, llevando a un posible sesgo

de seguimiento y un menor número de EA notificados en el grupo de abaloparatida durante el estudio. Se deben evaluar la presión arterial, el estado del corazón y el ECG antes de iniciar el tratamiento con abaloparatida.

El estudio de cohortes observacional y retrospectivo (BA058-05-028) mostró que abaloparatida estaba asociada a un incremento transitorio en la frecuencia cardiaca, pero sin embargo no existe asociación entre el tratamiento y un incremento del riesgo de eventos adversos CV graves (MACE o fallo cardiaco).

Siguen existiendo algunas dudas sobre la repercusión de los efectos hemodinámicos de abaloparatida, a pesar de que un amplio estudio observacional no ha mostrado ninguna repercusión sobre los eventos MACE en comparación con la teriparatida.

La presencia de anticuerpos antifármaco (ADA) puede relacionarse con una reducción de la actividad farmacológica o de la eficacia. Sin embargo, en este caso el impacto de los ADA sobre la DMO consistió en un aumento de la DMO en la cadera, el cuello del fémur, las vértebras lumbares y el radio ultra distal en aquellos grupos ADA+, ADA+/Nab+ (anticuerpos neutralizantes) y ADA+/Nab- si se compara con el subgrupo ADA-. Estas diferencias aumentan a lo largo del tiempo y llegaron a ser estadísticamente significativas para algunos parámetros de la DMO en los meses 12 y 18. Este hallazgo podría ser fortuito debido al tamaño de la muestra, pero ya que no existe un impacto negativo en la eficacia o la actividad farmacológica por la formación de ADA o NAb, no existen preocupaciones clínicas relacionadas con este hallazgo.

Cuando se establece un algoritmo de tratamiento de osteoporosis, es interesante conocer las eficacias relativas de los fármacos antirresortivos y de los fármacos anabólicos, con el fin de poder elegir la opción más adecuada entre las diferentes disponibles (34).

Así, el estudio multicéntrico, de doble ciego, doble simulación, aleatorizado VERO (35) comparó la eficacia del risedronato frente a la de teriparatida en nuevas fracturas de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave, durante 24 meses. Los resultados de los datos recogidos mostraban una disminución significativa en aquellas pacientes que recibieron teriparatida, con 5,4% de nuevas fracturas vertebrales, frente a las que recibieron risedronato, 12% (HR: 0,44; IC 95%: 0,29 a 0,68; $p < 0,0001$). Un resultado similar ocurría para las nuevas fracturas no vertebrales por fragilidad: se produjeron en un 4,0% de la cohorte que recibió teriparatida frente al 6,1% de la cohorte de risedronato (HR: 0,66; IC 95%: 0,39 a 1,10; $p = 0,10$), aunque los datos no fueron estadísticamente significativos. Estos resultados podrían significar que teriparatida es más eficaz que risedronato en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis grave.

También existe un estudio clínico fase III, multicéntrico y de doble ciego que comparaba romosozumab (actividad dual) frente a alendronato en la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis (36). En éste, la variable primaria era la incidencia de nuevas fracturas durante 24 meses. Las pacientes se aleatorizaron en dos brazos, romosozumab y alendronato durante los primeros 12 meses, y después ambos grupos recibieron alendronato. A los 24 meses, el tratamiento de romosozumab y posterior alendronato demostró un riesgo menor de incidencia de nuevas fracturas vertebrales que el de alendronato exclusivamente: 6,2% frente a 11,9%, respectivamente (HR: 0,52; IC 95%: 0,40 a 0,66; $p < 0,001$). Romosozumab también presentó una disminución del 27% del riesgo relativo en la variable de fracturas clínicas frente al tratamiento con solo alendronato (HR: 0,73; IC 95%: 0,61 a 0,88; $p < 0,001$). En cuanto a la seguridad, las incidencias de eventos adversos, graves o no, fueron similares en ambos grupos durante el primer periodo de los 12 meses, aunque sí que existió una superioridad por parte de romosozumab en los eventos CV. En la conclusión del estudio se podía destacar que romosozumab no solo estaba asociado a un menor riesgo de incidencia de nuevas fracturas comparado con alendronato, sino también a una mayor ganancia de DMO, relacionado con su efecto osteoformador.

En los dos estudios mostrados previamente, los agentes anabólicos han mostrado una mayor efectividad en la reducción de fracturas vertebrales en comparación con los antirresortivos.

Estos hallazgos demuestran que la secuencia de un antirresortivo después del tratamiento con un agente osteoformador puede ser una opción efectiva para mujeres posmenopáusicas con riesgo de fracturas por fragilidad osteoporótica (37).

Existen varios metaanálisis que han realizado comparaciones de la eficacia entre las distintas opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento en mujeres posmenopáusicas.

En un primer metaanálisis, que comparaba la eficacia de denosumab con bifosfonatos (alendronato, ibandronato y risedronato) y modificadores de los receptores de estrógenos (raloxifeno y bazedoxifeno); denosumab se asoció con mejoras significativas en la DMO medida tanto en la columna vertebral como en la no vertebral en relación con el placebo. En comparación con raloxifeno y bazedoxifeno, denosumab demostró mejoría de la DMO no vertebral mientras que para alendronato, ibandronato y risedronato también se expresaron estas diferencias significativas en la DMO en la columna vertebral. Con respecto a las fracturas vertebrales, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre denosumab y ninguno de los comparadores. En relación con placebo, denosumab se asoció con beneficios significativos en la DMO de la lumbar y cadera total. Denosumab (en comparación con placebo) no se asoció con reducciones en las fracturas vertebrales y no vertebrales (38).

En otro metaanálisis que comparaba la actividad clínica de los tratamientos anabólicos con los bifosfonatos, se encontró un efecto de todos los tratamientos sobre las fracturas vertebrales en comparación con placebo. En las comparaciones de tratamientos activos, denosumab, los agonistas de PTH y romosozumab fueron más eficaces que los bifosfonatos orales para prevenir las fracturas vertebrales. El efecto fue en su mayoría independiente de los indicadores de riesgo iniciales, excepto los tratamientos antirresortivos, que mostraron una mayor reducción de las fracturas clínicas en comparación con placebo en pacientes de edad avanzada. En resumen, los tratamientos anabólicos fueron más eficaces que los bifosfonatos en la prevención de fracturas clínicas y vertebrales, independientemente de los indicadores de riesgo basales (39).

En otro metaanálisis en red se comparó la eficacia y seguridad de denosumab, teriparatida, ácido zoledrónico e ibandronico en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Teriparatida disminuyó significativamente la aparición de fracturas vertebrales en comparación con el ácido ibandronico. Además, se encontró que tanto denosumab como teriparatida mejoran significativamente la DMO de la columna vertebral en comparación con el ácido ibandronico. Denosumab se asoció con un mayor beneficio en incrementar la DMO del radio, cadera, cuello femoral, primer tercio del radio y en la prevención de fracturas vertebrales. Teriparatida se asoció con un mayor beneficio en la prevención de fracturas no vertebrales y en la DMO de la columna lumbar. Por último, teriparatida expresó una disminución significativa en el riesgo de eventos adversos en comparación con el ácido zoledrónico. Este estudio concluía que denosumab o teriparatida podrían surgir como opciones preferentes para las mujeres con osteoporosis posmenopáusica sobre los antirresortivos (40). La literatura disponible parece indicar que, teniendo en cuenta la calidad variable de los estudios informados y las limitaciones que presentan per sé, la mayoría de los tratamientos aprobados para la osteoporosis posmenopáusica tienen una eficacia en la prevención de cualquier tipo de fractura, si bien existen ensayos comparativos que favorecen a los tratamientos anabólicos óseos y romosozumab sobre los bifosfonatos en la prevención de fracturas clínicas y vertebrales, aunque históricamente los bifosfonatos hayan sido considerados como la terapia estándar en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con mayor riesgo de fractura. Actualmente, la mayoría de las últimas guías para el manejo de la osteoporosis posmenopáusica nacionales e internacionales posicionan los fármacos anabólicos (análogos de la PTH y romosozumab) como primera línea de tratamiento para las pacientes con osteoporosis posmenopáusica y con riesgo muy alto de fractura, durante el tiempo establecido en las respectivas Fichas Técnicas, y seguidos de un tratamiento antirresortivo, ya que tras la suspensión del fármaco anabólico puede existir una pérdida progresiva de DMO.



Conclusión

Abaloparatida ha sido autorizado en el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas que presentan un aumento del riesgo de fractura. Es el segundo análogo de la PTH autorizado para esta indicación. Esta autorización ha estado basada en los datos de eficacia y seguridad procedentes del estudio ACTIVE (BA058-05-003), un estudio clínico en fase III, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento, controlado por placebo y controlado con un producto activo no enmascarado (teriparatida) y su ensayo de extensión ACTIVEExtend (BA058-05-005), un estudio multicéntrico y abierto para recoger datos adicionales de eficacia y seguridad en las pacientes que participaron en los brazos de abaloparatida o placebo del ensayo ACTIVE, con la administración de alendronato. El ensayo ACTIVE tuvo una duración de 18 meses hasta el análisis de la variable primaria y después un mes de seguimiento, tras el cual se solapó con el ensayo ACTIVEExtend, que contó con un primer periodo de estudio de 6 meses, momento en el que se analizó de nuevo la variable primaria y siguió con un periodo de 18 meses hasta la evaluación final. En total, la duración de ambos ensayos fue de 43 meses.

Los resultados del estudio ACTIVE, mostraron diferencias estadísticamente significativas de abaloparatida frente a placebo en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales: 0,51% de nuevas fracturas vertebrales en la población tratada con abaloparatida y un 4,17% en la población que recibió placebo, (RR -3,65; IC 95% -5,59 a -2,00, $p < 0,0001$). Esto se traduce en una reducción del riesgo relativo (RRR) del 88% de los pacientes tratados con abaloparatida frente a los tratados con placebo. Teriparatida, con una incidencia de 0,67% de nuevas fracturas vertebrales, mostró diferencias estadísticamente significativas frente a placebo (RR -3,50; IC 95% -5,45 a -1,82, $p < 0,0001$), con un RRR del 84%. Las comparaciones entre los grupos de abaloparatida y teriparatida fueron descriptivas, sin tener el estudio potencia estadística para mostrar diferencias entre los dos tratamientos activos.

La variable secundaria clave de incidencia de nuevas fracturas no vertebrales no consiguió demostrar diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los grupos de comparación: abaloparatida frente a placebo (HR: 0,74; IC 95%: 0,38 a 1,43; $p = 0,3675$), teriparatida frente a placebo (HR: 0,56; IC 95%: 0,28 a 1,15; $p = 0,1095$) y abaloparatida frente a teriparatida (HR: 1,30; IC 95%: 0,61 a 2,79; $p = 0,4919$).

Los resultados aportados por el estudio ACTIVEExtend siguen la línea de lo expresado en el estudio pivotal, si bien no sigue la cohorte que recibe teriparatida.

Con respecto a la seguridad, los eventos adversos notificados con mayor frecuencia en pacientes tratadas con abaloparatida en el estudio ACTIVE fueron hipercalcemia (15,6 %), mareo (11,1 %), dolor de espalda (8,6 %), náuseas (8,5 %), cefalea (8,5 %), artralgia (8,4 %), hipertensión (6,8 %), reacción en el lugar de inyección (6,2 %) y palpitations (5,6 %). Como eventos adversos de especial interés destacan, de forma más frecuente con abaloparatida, la hipotensión ortostática y aumento de frecuencia cardíaca y las palpitations, mientras que la hipercalcemia se observó con mayor frecuencia en las pacientes tratadas con teriparatida. Las palpitations o problemas CV asociados al uso de esta familia de productos, son manejables con monitorización de las pacientes con riesgo a sufrirlos. El estudio pivotal tuvo criterios de exclusión restrictivos en cuanto al ECG y antecedentes médicos de enfermedad cardiovascular, además, el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a palpitations, náuseas y mareos fue mayor en el grupo de abaloparatida que en los grupos de teriparatida y placebo.

El tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas presenta varias opciones en su arsenal farmacoterapéutico, como los bifosfonatos, raloxifeno, bazedoxifeno, denosumab, romosozumab y teriparatida, que se seleccionan de conformidad con las características de cada paciente, caso a caso, y en función del riesgo de fractura. Varios metaanálisis llevados a cabo para el tratamiento de osteoporosis en mujeres posmenopáusicas demuestran una eficacia a tener en cuenta de los formadores de hueso frente al uso de los antirresortivos clásicos en primer lugar para mujeres con muy alto riesgo de fractura, pero siempre considerando las diferentes características de cada paciente antes de establecer el tratamiento a seguir.

Considerando todo lo expuesto anteriormente, abaloparatida ha mostrado superioridad frente a placebo en la reducción del riesgo a nuevas fracturas vertebrales. No es posible establecer la superioridad ni inferioridad entre abaloparatida y teriparatida, ya que el estudio no tenía poder estadístico para detectar diferencias, y la comparación entre ellos fue meramente descriptiva. En resumen, abaloparatida es una opción de tratamiento más frente a los otros agentes indicados para la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo a fracturas. En la elección entre unos u otros se deberán tener en cuenta características individuales de cada paciente como el riesgo de fractura, debiendo considerar especialmente a los fármacos anabólicos, como abaloparatida, en mujeres con osteoporosis posmenopáusica con muy alto riesgo de fractura.

Grupo de expertos

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia, las Comunidades Autónomas y Ciudades Autónomas, INGESA, MUFACE, MUGEJU, ISFAS, el laboratorio titular, los laboratorios titulares de los comparadores, la Fundación Española de Reumatología (FER), la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH), la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFyC), la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI), la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN), la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), la Sociedad Española de Reumatología (SER), la Alianza General de Pacientes (AGP), la Asociación Española con la Osteoporosis y la Artrosis (AECOSAR), el Foro Español de Pacientes (FEP) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes (POP) han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento.

Anexo

Tabla 1. Características diferenciales comparadas con las principales opciones terapéuticas en osteoporosis para mujeres postmenopáusicas

Nombre	Abaloparatida	Teriparatida	Romosuzumab	Denosumab	Raloxifeno	Bazedoxifeno	Bifosfonatos
Presentación	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Subcutánea	Oral	Oral	Oral
Posología	La dosis recomendada es 80 mcg una vez al día	La dosis recomendada es de 20 microgramos administrados una vez al día	La dosis recomendada es de 210 mg (administrados como dos inyecciones por vía subcutánea de 105 mg cada una) una vez al mes durante 12 meses	La dosis recomendada es de 60 mg administrados en una única inyección subcutánea una vez cada 6 meses en el muslo, el abdomen o la parte superior del brazo	La dosis recomendada es de un comprimido (60 mg) al día	La dosis recomendada es de un comprimido (20 mg) una vez a día.	<p>Alendronato - La dosis recomendada es de un comprimido de 70 mg una vez a la semana</p> <p>Risedronato - La dosis recomendada es de 35 mg administrado por vía oral una vez a la semana.</p> <p>Ibandronato - La dosis recomendada es de un comprimido recubierto con película de 150 mg una vez al mes.</p>
Indicación aprobada en FT	Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas que presentan un	Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con un aumento del riesgo de fractura. En mujeres	Tratamiento de la osteoporosis grave en mujeres posmenopáusicas con un elevado riesgo de fractura	Tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de	Tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Se reduce de forma significativa el riesgo de	Tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con riesgo incrementado de fracturas.	Alendronato - tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Reduce el riesgo de fracturas vertebrales y de cadera

	aumento del riesgo de fractura	posmenopáusicas, se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales, pero no en fracturas de cadera		fracturas. En mujeres posmenopáusicas se reduce significativamente el riesgo de fracturas vertebrales, no vertebrales y de cadera	fracturas vertebrales osteoporóticas, pero no de fracturas de cadera		<p>Risedronato - tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica con elevado riesgo de fracturas</p> <p>Ibandronato – tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con riesgo elevado de fractura.</p>
Efectos adversos	Reacciones adversas más frecuentes: hipercalciuria, mareo, dolor de espalda, náuseas, cefalea, artralgia, hipertensión, reacción en el lugar de inyección y palpitaciones.	Reacciones adversas más frecuentes: náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo	Reacciones adversas más frecuentes: nasofaringitis, artralgia e hipersensibilidad. En los estudios aleatorizados y controlados se ha observado un aumento de los acontecimientos cardiovasculares graves (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) en las pacientes tratadas con romosozumab en comparación con los grupos de control	Reacciones adversas más frecuentes: dolor musculoesquelético y dolor en las extremidades	Reacciones adversas más relevantes clínicamente: episodios tromboembólicos venosos, los cuales se presentaron en menos del 1% de las pacientes tratadas	Reacciones adversas muy frecuentes: sofocos, espasmos musculares (incluyendo calambres en las piernas), edema periférico. Reacciones adversas frecuentes: hipersensibilidad, somnolencia, sequedad de boca, urticaria, erupción, prurito, elevación de triglicéridos en sangre, elevación de alanina aminotransferasa, elevación de aspartato aminotransferasa.	<p>Alendronato – RA muy frecuentes: dolor musculoesquelético (óseo, muscular o articular) en ocasiones grave</p> <p>Risedronato - RA frecuentes: dolor de cabeza, estreñimiento, dispepsia, náuseas, dolor abdominal, diarrea y dolor musculoesquelético</p> <p>Ibandronato – RA frecuentes: dolor de cabeza, esofagitis, gastritis, reflujo gastroesofágico, dispepsia, diarrea, dolor abdominal, náuseas, erupción cutánea, artralgia, mialgia, dolor musculoesquelético, calambres musculares, rigidez musculoesquelética, enfermedades pseudogripales.</p>

<p>Otras características diferenciales</p>	<p>La duración total máxima del tratamiento debe ser de 18 meses</p> <p>Las pacientes deben recibir suplementos de calcio y de vitamina D si la ingesta en la dieta es insuficiente</p> <p>Tras la suspensión del tratamiento las pacientes pueden continuar recibiendo otros tratamientos para la osteoporosis (se recomienda continuar con un antirresortivo).</p>	<p>La duración máxima del tratamiento debe ser de 24 meses</p> <p>Los pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D si el aporte dietético no es suficiente</p> <p>Después de suspender el tratamiento los pacientes pueden continuar con otros tratamientos para la osteoporosis (se recomienda continuar con un antirresortivo),</p>	<p>Antes y durante el tratamiento las pacientes deben recibir suplementos de calcio y vitamina D adecuados</p> <p>Después de finalizar el tratamiento se recomienda continuar con otros tratamientos para prolongar el beneficio obtenido más allá de los 12 meses</p>	<p>Los pacientes deben tomar suplementos adecuados de calcio y vitamina D</p> <p>No se ha establecido la duración óptima del tratamiento antirresortivo para la osteoporosis (incluyendo denosumab y bifosfonatos). La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de denosumab para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso.</p> <p>Tras la finalización del tratamiento con denosumab, se debe administrar bifosfonatos a los 6 meses de la última dosis.</p>	<p>En el momento de elegir entre raloxifeno u otros tratamientos, incluyendo estrógenos, para una mujer posmenopáusica concreta, hay que tener en cuenta los síntomas de la menopausia, los efectos sobre los tejidos uterino y mamario, así como los riesgos y beneficios cardiovasculares</p> <p>En mujeres con una dieta baja en calcio generalmente se recomienda administrar suplementos de calcio y vitamina D.</p>	<p>Debe añadirse a la dieta un suplemento de calcio y/o vitamina D si la ingesta diaria no fuera adecuada.</p>	<p>No se ha establecido la duración óptima del tratamiento con bifosfonatos para la osteoporosis. La necesidad de continuar con el tratamiento debe ser reevaluada periódicamente considerando los beneficios y riesgos potenciales de estos agentes para cada paciente de forma individualizada, sobre todo tras 5 o más años de uso</p>
---	--	---	--	--	---	--	---

Figura 1. Diseño de los estudios ACTIVE (003) y ACTIVEExtend (005)

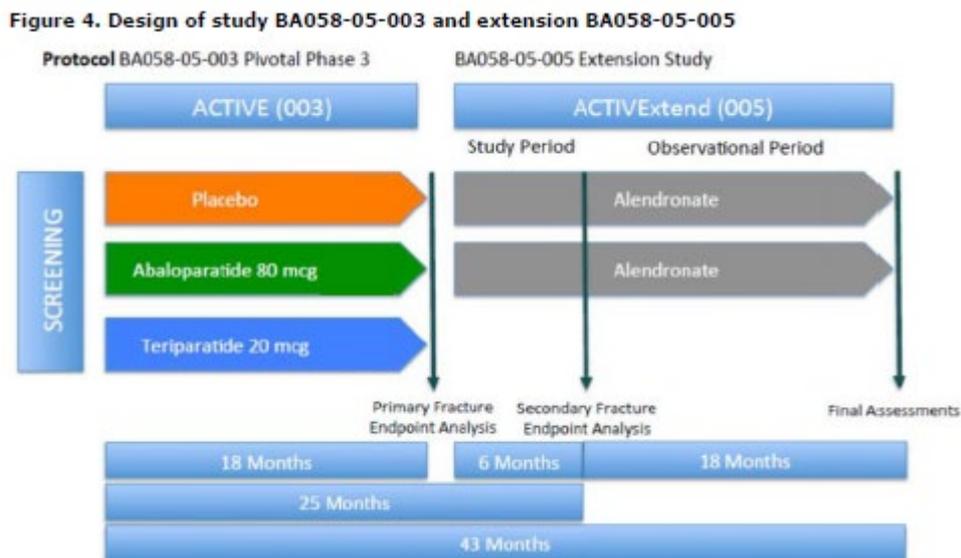


Tabla 2. Resultados incidencia nuevas fracturas vertebrales a los 18 meses (estudio ACTIVE)

Brazos de tratamiento (mITT)	Abaloparatida (N=583)	Teriparatida (N=600)	Placebo (N=600)
Comparación de grupos	Abaloparatida vs placebo		Teriparatida vs placebo
RR	-3,65		-3,50
(IC 95%)	(-5,59 a -2,00)		(-5,45 a 1,82)
P	< 0,0001		<0,0001
RRR	-0,88		-0,84
(IC 95%)	(-0,96 a -0,59)		(-0,94 a -0,54)
P	< 0,0001		<0,0001

Tabla 3. Resultados incidencia nuevas fracturas no vertebrales a los 19 meses (estudio ACTIVE)

Brazos de tratamiento (ITT)	Abaloparatida (N=696)	Teriparatida (N=686)	Placebo (N=688)
Comparación de grupos	Abaloparatida vs placebo	Teriparatida vs placebo	Abaloparatida vs Teriparatida
HR	0,74	0,56	1,30
(IC 95%)	(0,38 a 1,43)	(0,28 a 1,15)	(0,61 a 2,79)
p	0,3675	0,1095	0,4919

Referencias

1. Sabri SA, MD; Chavarria JC, MD; Ackert-Bicknell C, PhD; Swanson C, MD, MCR; Burger E, MD. Osteoporosis: An Update on Screening, Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Orthopedics*, 2023; 46(1): 20–26.
2. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000 : Geneva, Switzerland). (2003). Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group. World Health Organization
3. Asociación Española con la Osteoporosis y la Artrosis (AECOSAR). Osteoporosis. Disponible en: <https://www.aecosar.es/osteoporosis-2/>
4. Pallardo-Rodil B, Gómez-Pavón J, Menéndez-Martínez P. Mortalidad tras fractura de cadera: modelos predictivos. *Med Clin (Barc)* 2020; 154 (6): 221-231.
5. Hospital Clinic de Barcelona. Portal Clinic – Osteoporosis. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/osteoporosis/factores-de-riesgo>
6. Gopinath V, MD. Osteoporosis. *Med Clin N Am* 107 (2023); 213-225.
7. Rubin MR. Skeletal fragility in diabetes. *Ann N Y Acad Sci*. 2017 Aug;1402(1):18-30.
8. Plataforma para la prevención de fracturas por Osteoporosis. Disponible en: <https://fracturasporosteoporosis.com/fractura/mundo/>
9. Orueta R, Gómez-Caro S; Interpretación de la densitometría ósea; *Medicina de Familia. SEMERGEN*; Vol. 36, Num. 1, 27-30 (2010)
10. Riancho JA, Peris P, González-Macías J, 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 postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón (actualización 2022). *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2022;14(1):13-33. Disponible en: https://seiommm.org/wp-content/uploads/2022/05/Guías_de_practica_clinica_osteoporosis_postmenopausica-1.pdf
11. Aloumanis K, Mavroudis K. The "depressive" face of osteoporosis and the "osteoporotic" face of depression. *Hormones (Athens)*. 2013 Jul-Sep;12(3):350-62.
12. Institute of Medicine. Dietary Reference In-takes for Calcium and Vitamin D. The National Academies Press; 2011
13. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis 2016: Executive summary. *Endocr Pract*. 2016;22(9):1111-1118
14. Weaver CM, Gordon CM, Janz KF, et al. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. *Osteoporos Int*. 2016;27: 1281-1386.
15. Nogués, X., Carbonell, M. C., Canals, L., Lizán, L., & Palacios, S. (2022). Current situation of shared decision making in osteoporosis: a comprehensive literature review of patient decision aids and decision drivers. *Health Science Reports*, 5(6), e849
16. Ficha técnica ácido alendrónico, CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70911/FT_70911.html
17. Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *HORMONES* 2009, 8(2):96-110.
18. Ficha técnica denosumab, CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10618003/FT_10618003.html
19. Ficha técnica raloxifeno, CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/87122/FT_87122.html
20. Ficha técnica Evenity, CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191411/FT_1191411.html
21. Ficha técnica teriparatida, CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/03247001/FT_03247001.html
22. Ficha técnica Eladynos®(abaloparatida), CIMA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221706001/FT_1221706001.html
23. European Public Assessment Report (EPAR)- Eladynos, Procedure No. EMEA/H/C/005928/0000, october 2022
24. Leder BZ, Mitlak B, Hu MY, Hattersley G, Bockman RS. Effect of Abaloparatide vs Alendronate on Fracture Risk Reduction in Postmenopausal Women With Osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):938–43
25. European Public Assessment Report (EPAR)- Eladynos, Refusal Procedure No. EMEA/H/C/004157/0000, July 2018

26. Matsumoto T, Sone T, Soen S, Tanaka S, Yamashita A, Inoue T. Abaloparatide Increases Lumbar Spine and Hip BMD in Japanese Patients With Osteoporosis: The Phase 3 ACTIVE-J Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Sep 28;107(10):e4222-e4231.
27. 26. Clinical Trials. gov: NCT01343004 y NCT01657162
28. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep;8(9):1137-48.
29. Clinical Study Protocol. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Comparative Phase 3 Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of BA058 for Injection for Prevention of Fracture in Ambulatory Postmenopausal Women with Severe Osteoporosis and at Risk of Fracture. Version 4.0
30. Gonnelli S, Caffarelli C. Abaloparatide. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2016 May-Aug;13(2):106-109
31. EMA; Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis. Doc. Ref. CPMP/EWP/552/95 Rev. 2, 2006.
32. Gómez Vaquero C, Roig Vilaseca D. ¿Qué es el FRAX? Pros y contras; Seminarios de la Fundación Española de Reumatología. Vol. 11, Issue 3; July–September, Pages 100-106 (2010)
33. Cosman, F., Cooper, C., Wang, Y., Mitlak, B., Varughese, S., & Williams, S. A. Comparative effectiveness and cardiovascular safety of abaloparatide and teriparatide in postmenopausal women new to anabolic therapy: a US administrative claims database study. *Osteoporosis International* 2022; 33: 1703
34. Cipriani C, Bilezikian JP. Osteoanabolics Versus Antiresorptives: Which First? *J Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar 1;105(3)
35. Kendler DL, Marin F, Zerbini CAF, Russo LA, Greenspan SL, Zikan V, et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2018 Jan 20;391(10117):230-240
36. Saag KG, Petersen J, Brandi ML, et al. Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2017;377(15):1417-1427.
37. 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 Aug 1;103(8):2949-2957
38. Moshi MR, Nicolopoulos K, Stringer D, Ma N, Jenal M, Vreugdenburg T. The Clinical Effectiveness of Denosumab (Prolia®) for the Treatment of Osteoporosis in Postmenopausal Women, Compared to Bisphosphonates, Selective Estrogen Receptor Modulators (SERM), and Placebo: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int.* 2023 Jun;112(6):631-646
39. Händel MN, Cardoso I, von Bülow C, Rohde JF, Ussing A, Nielsen SM, et al. Fracture risk reduction and safety by osteoporosis treatment compared with placebo or active comparator in postmenopausal women: systematic review, network meta-analysis, and meta-regression analysis of randomised clinical trials. *BMJ.* 2023 May 2;381
40. Wang WY, Chen LH, Ma WJ, You RX. Drug efficacy and safety of denosumab, teriparatide, zoledronic acid, and ibandronic acid for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2023 Sep;27(17):8253-8268

