Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Miércoles, 06 Julio 2016 19:16
Escrito por: Endoweb
Visitas: 14186

Abaloparatide estudio pivotal

Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et. al. JAMA. 2016 Aug 16;316(7):722-33.

Hace pocos días en el Journal of the American Medical Association (JAMA) fueron publicados los resultados del estudio ACTIVE (Abaloparatide ComparatorTrial In Vertebral Endpoints). El mismo fue doble ciego de fase III, en el cual se comparó el efecto de Abaloparatide (ABL) en dosis de 80 mcg subcutánea diaria, en relación al placebo y a un comparador activo, la Teriparatide (TPTD) a dosis de 20 mcg subcutánea diaria en la incidencia de fracturas vertebrales osteoporóticas. Todos los pacientes recibieron suplementos de calcio y vitamina D.

La abaloparatide es un análogo del Péptido Relacionado a la Paratohormona (PTHrp) y gracias a la modificación de su estructura aminoacídica, presenta una acción anabólica ósea ya demostrada en estudios previos. Al igual que la teriparatide, de conocida acción anabólica, interactúa con el receptor de la paratohormona tipo 1, manteniendo una ligadura transitoria lo que permite mediante el acople a la proteína G, adoptar una conformación ligando-receptor, llamada RG, que activa una serie de vías intracelulares, cuyo objetivo es la diferenciación y aumento de la sobrevida y de la acción osteoblástica, generando así, una respuesta anabólica ósea.

En este artículo, el Dr. Miller comparte los resultados a 18 meses en 2463 mujeres postmenopáusicas. Los criterios de inclusión eran una densitometría ósea con un Tscore <â 2.5 y >â 5 en columna lumbar o cuello femoral sumada a fracturas vertebrales radiológicas (2 leves o 1 moderada) o historia de una fractura no vertebral por fragilidad en los últimos 5 años. Las pacientes mayores de 65 años podían ingresar si tenían una fractura y un Tscore < â 2 y >â 5 o no presentar fractura pero una densitometría con valores de Tscore <â 3 y >â 5.

La media de edad de las pacientes incluidas fue de 69 años (46-89), y la media de TScore de cuello femoral fue -2.1. En cuanto a las fracturas prevalentes, 24 % presentaban fracturas vertebrales, 31 % presentaban fracturas no vertebrales y 37 % no presentaban ninguna.

Entre los objetivos secundarios, se evaluó la respuesta de los marcadores óseos que mostraron un pico precoz, que se hace máximo al sexto mes, en el marcador de formación ósea (P1NP) con ABL y TPTD, seguido de un pico en el marcador de resorción (NTX) que siempre es de menor magnitud y que desciende mucho más rápidamente con ABL que con

Phoca PDF

TPTD, evidenciándose así, según los autores, un mayor efecto neto anabólico.

Otro objetivo secundario evaluado fue la densitometría ósea, en la cual ABL mostro un incremento significativo a 18 meses en comparación al placebo de + 3.6 % en cuello femoral y + 11 % en columna lumbar, siendo los valores finales semejantes a los obtenidos con TPTD aunque con valores levemente superiores a los 6 y 12 meses con ABL, demostrando de alguna manera, según los autores, una repuesta densitometrica más precoz que la TPTD.

En relación al objetivo primario del estudio, nuevas fracturas morfométricas, se presentaron en 4 pacientes del grupo ABL (0.58%) y en 30 del grupo placebo (4.22%) determinándose un riesgo relativo RR: 0.14 [95% CI,0.05–0.39] P<.001). En el grupo TPTD, 6 pacientes (0.84%) presentaron nuevas fracturas, determinando un riesgo relativo RR: 0.20 [95%CI,0.08–0.47] P<.001) en relación al placebo.

También fueron significativamente menores las incidencias de fracturas no vertebrales (todas las fracturas atraumáticas excepto vértebras, dedos, cara, cráneo, rótula y esternón), las fracturas clínicas y las llamadas fracturas mayores (grupo que incluye húmero, radio, cadera y vertebra).

Eficacia anti fractura luego de 18 meses de tratamiento:

	Study Participants With Fracture, No. (%)[a]			Abaloparatide vs Placebo			Abaloparatide vs Teriparatide			Teriparatide vs Placebo		
	Abaloparatide (n = 824)	Placebo (n = 821)	Teriparatide (n = 818)	RD (95% CI)[b]	HR (95% CI)[c]	P Value[d]	RD (95% CI[b])	HR (95% CI)[c]	P Value[d]	RD (95% CI)[b]	HR (95% CI)[c]	P Value[d]
Primary End Point												
New vertebral fracture	4 (0.6)	30 (4.2)	6 (0.8)	−3.64 (−5.42 to −2.10)	RR, 0.14 (0.05 to 0.39)[e]	<.001				−3.38 (−5.18 to −1.80)	RR, 0.20 (0.08 to 0.47)[e]	<.001
Secondary End Point												
Nonvertebral fracture	18 (2.7)	33 (4.7)	24 (3.3)	−2.01 (−4.02 to −0.00)	0.57 (0.32 to 1.00)	.049	−0.55 (−2.34 to 1.24)	0.79 (0.43 to 1.45)	.44	−1.46 (−3.50 to 0.58)	0.72 (0.42 to 1.22)	.22
Exploratory End Points												
Major osteoporotic fracture	10 (1.5)	34 (6.2)	23 (3.1)	−4.73 (−8.07 to −1.40)	0.30 (0.15 to 0.61)	<.001	−1.65 (−3.18 to −0.11)	0.45 (0.21 to 0.95)	.03	−3.09 (−6.53 to 0.36)	0.67 (0.39 to 1.14)	.14
Clinical fracture	27 (4.0)	49 (8.3)	35 (4.8)	−4.24 (−7.93 to −0.54)	0.57 (0.35 to 0.91)	.02	−0.73 (−2.89 to 1.43)	0.81 (0.49 to 1.33)	.40	−3.51 (−7.22 to 0.21)	0.71 (0.46 to 1.09)	.11

Las curvas de Kaplan–Meier estimando la tasa de eventos de fracturas no vertebrales a 24 meses también fueron menores que ABL en comparación al placebo (2.7% vs. 4.7%, implicando un Hazard Ratio [HR], 0.57 [95% CI, 0.32–1.00]; P=.04. También se observaron reducciones al aplicar estas curvas para estimar las tasas de

Phoca PDF

Categoría: Publicaciones destacadas
Publicado: Miércoles, 06 Julio 2016 19:16
Escrito por: Endoweb
Visitas: 14186

fracturas clínicas (HR: 0.57 [95% CI, 0.35 to 0.91];P = .02) y de fracturas mayores (HR: 0.30 [95% CI, 0.15 to 0.61]; P < .0010).

En cuanto a la tolerancia y seguridad, no se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento en relación al porcentaje de pacientes con 1 o más eventos adversos, o de eventos adversos serios o eventos relacionados con muerte. Sí se observó una tasa mayor de eventos que llevaron a la discontinuación del tratamiento en el grupo que recibió ABL (9.9%), mientras la discontinuación fue menor (6.8%) en TPTD y también en el grupo placebo (6.1%).Los eventos que más frecuentemente llevaron a la discontinuación de ABL fueron náuseas (1.6%), mareos (1.2%), cefalea (1.0%), y palpitaciones (0.9%).

En relación a la incidencia de hipercalcemia, predefinida como un valor superior a 10.7mg/dL de calcemia corregida por albúmina, la tasa total fue menor con ABL (3.4%) mientras que con TPTD fue de (6.4%) (Diferencia de Riesgo RD: â 2.96 [95%CI,â 5.12aâ 0.87];P=.006) para cualquier punto de tiempo incluyendo pre dosis y post dosis, y sin presentarse alteraciones cardiológicas.

Los autores plantean algunas limitaciones, como la tasa de fracturas basales, no coincidente con la presentada en el estudio pivotal de TPTD (Neer et al NEJM 2001), pero sobre todo la limitación del diseño contra comparador activo en vez de un estudio cabeza a cabeza contra TPTD, lo cual sería dificultoso por la cantidad de pacientes que este último diseño requeriría para tener suficiente poder estadístico (> 40000 sujetos)

Su conclusión es que la ABL es un nuevo agente anabólico, que reduce significativamente la tasa de fracturas vertebrales y no vertebrales en comparación al placebo, pero que sería necesario incorporar aún más datos clínicos sobre su eficacia y su seguridad. Cabe destacar que si bien esta droga ya ha sido presentada a la FDA, su aprobación todavía está pendiente.

Por el Dr. Fabio Massari

Copyrigth2018 ENDOweb. Citar este artículo: Efecto de Abaloparatide vs. Placebo en nuevas fracturas vertebrales en mujeres post menopáusicas con Osteoporosis: estudio clínico randomizado– ENDOweb– 6 de Julio 2016

Phoca PDF