

**3º Curso Universitario de Postgrado de
Formación en Climaterio**

Tratamiento de Osteoporosis: Drogas Anabólicas

Dr. Fabio Massari

IDIM

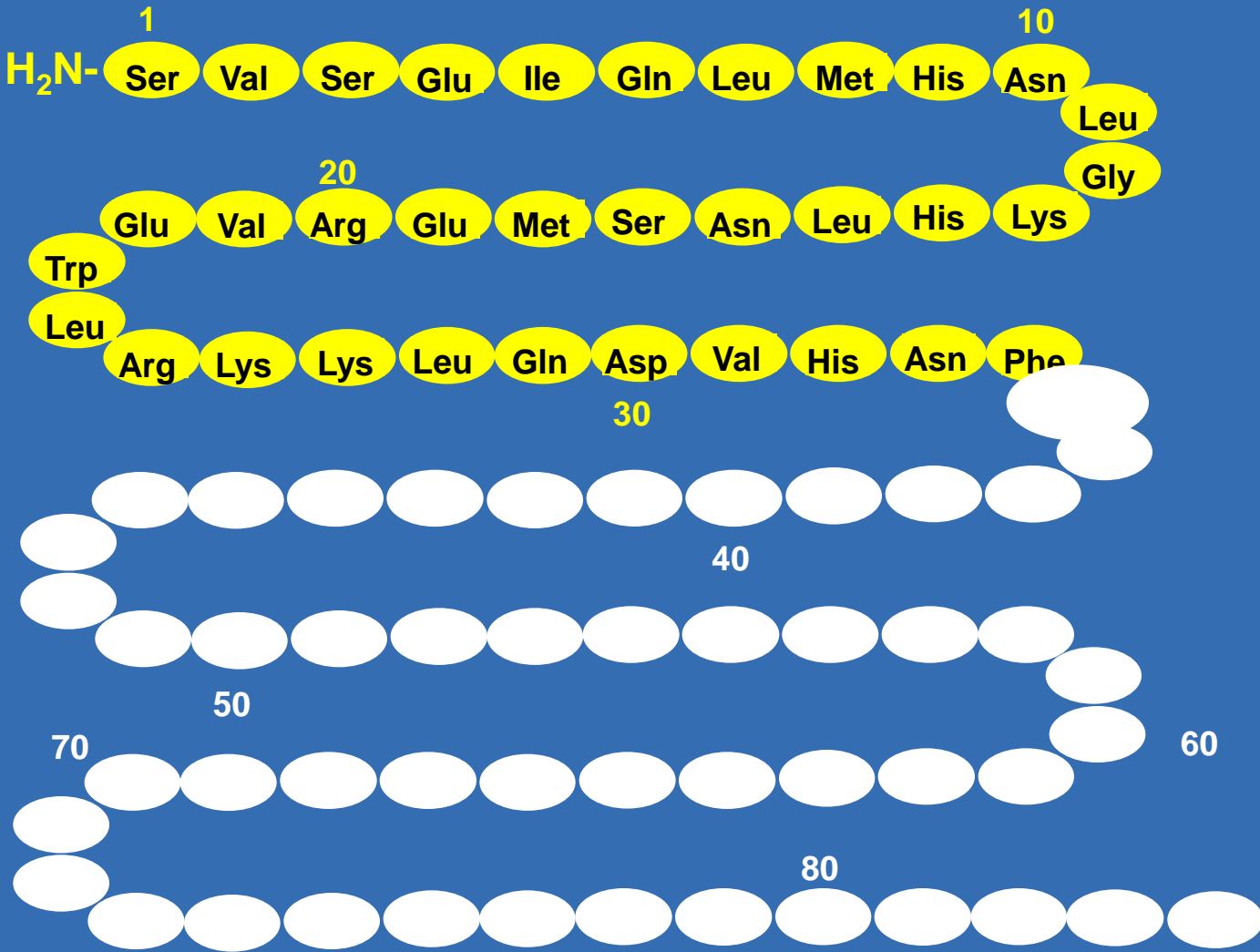
INSTITUTO
de DIAGNÓSTICO
e INVESTIGACIONES
METABÓLICAS

Drogas Anabólicas: Temario

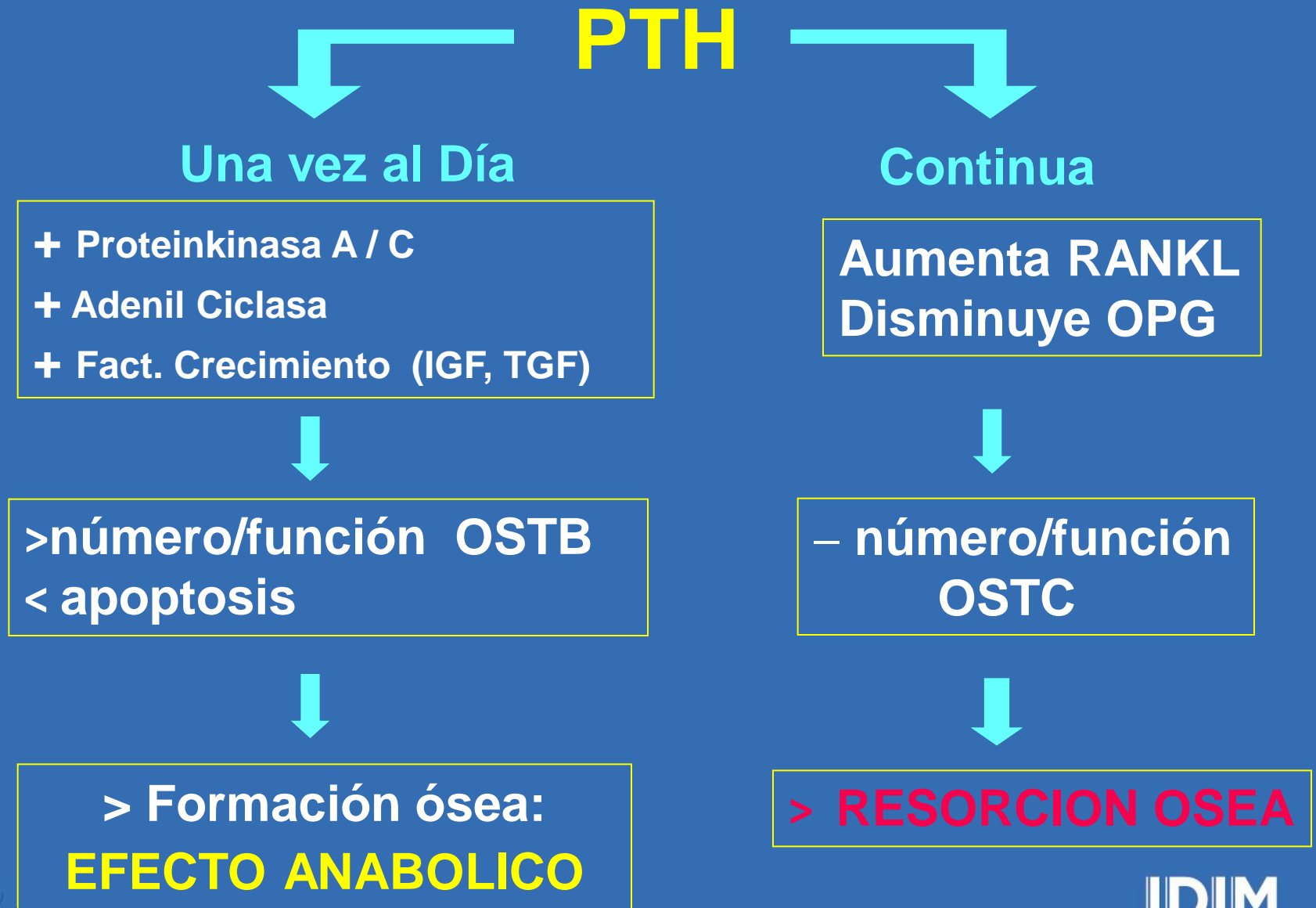
- Teriparatide
 - Mecanismo de acción
 - Evidencia clínica
 - Seguridad y tolerancia
 - Indicaciones y contraindicaciones
- Nuevas drogas anabólicas:
 - Abaloparatide
 - Romosozosumab
- Conclusiones

Hormona Paratiroidea Humana

1-84 y Teriparatide (1-34)



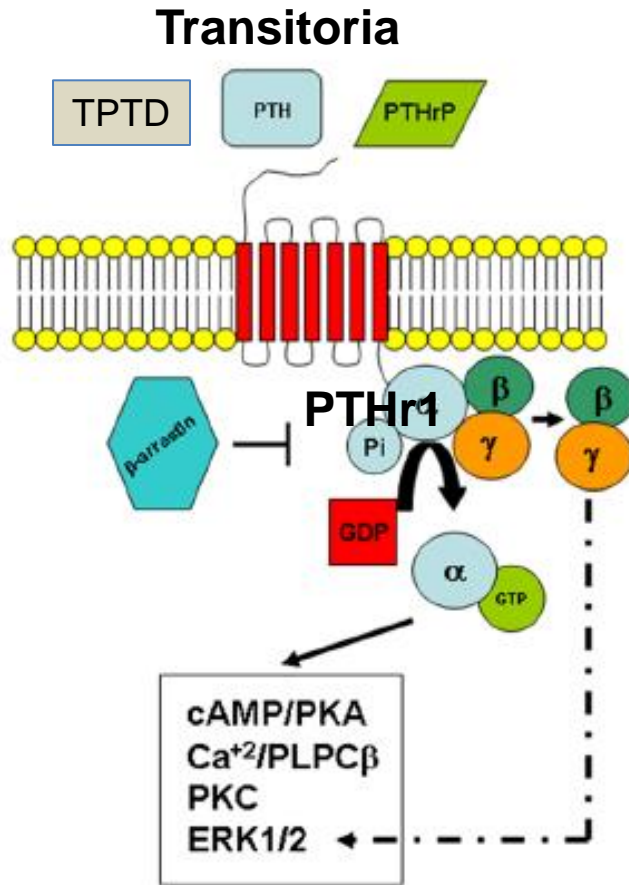
Respuesta ósea a PTH según administración



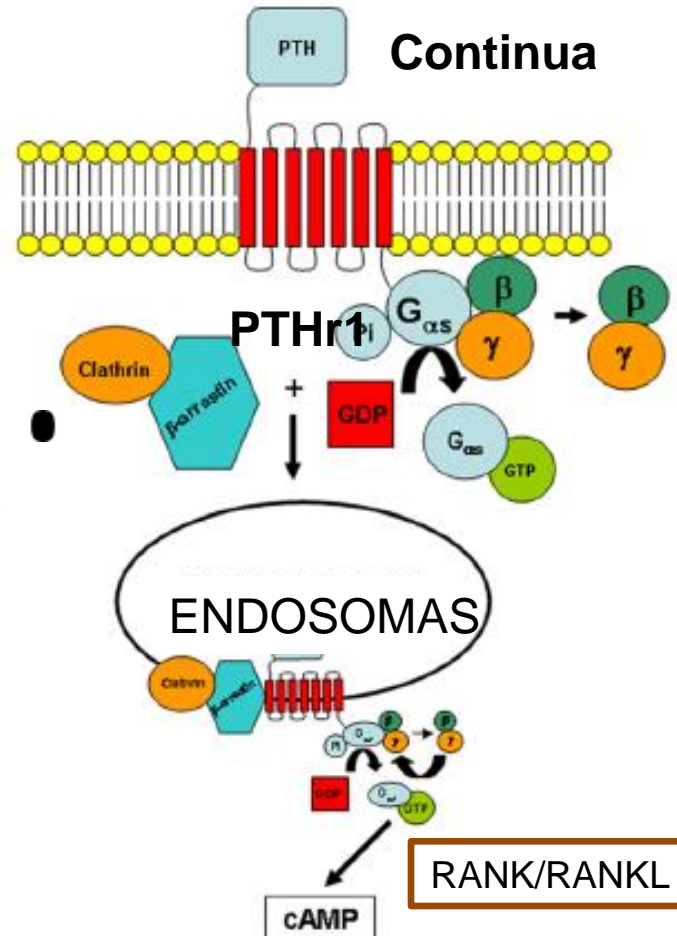
Activación receptor PTH Tipo 1:

CONFORMACION RG:

CONFORMACION R0:



ANABOLISMO



CATABOLISMO

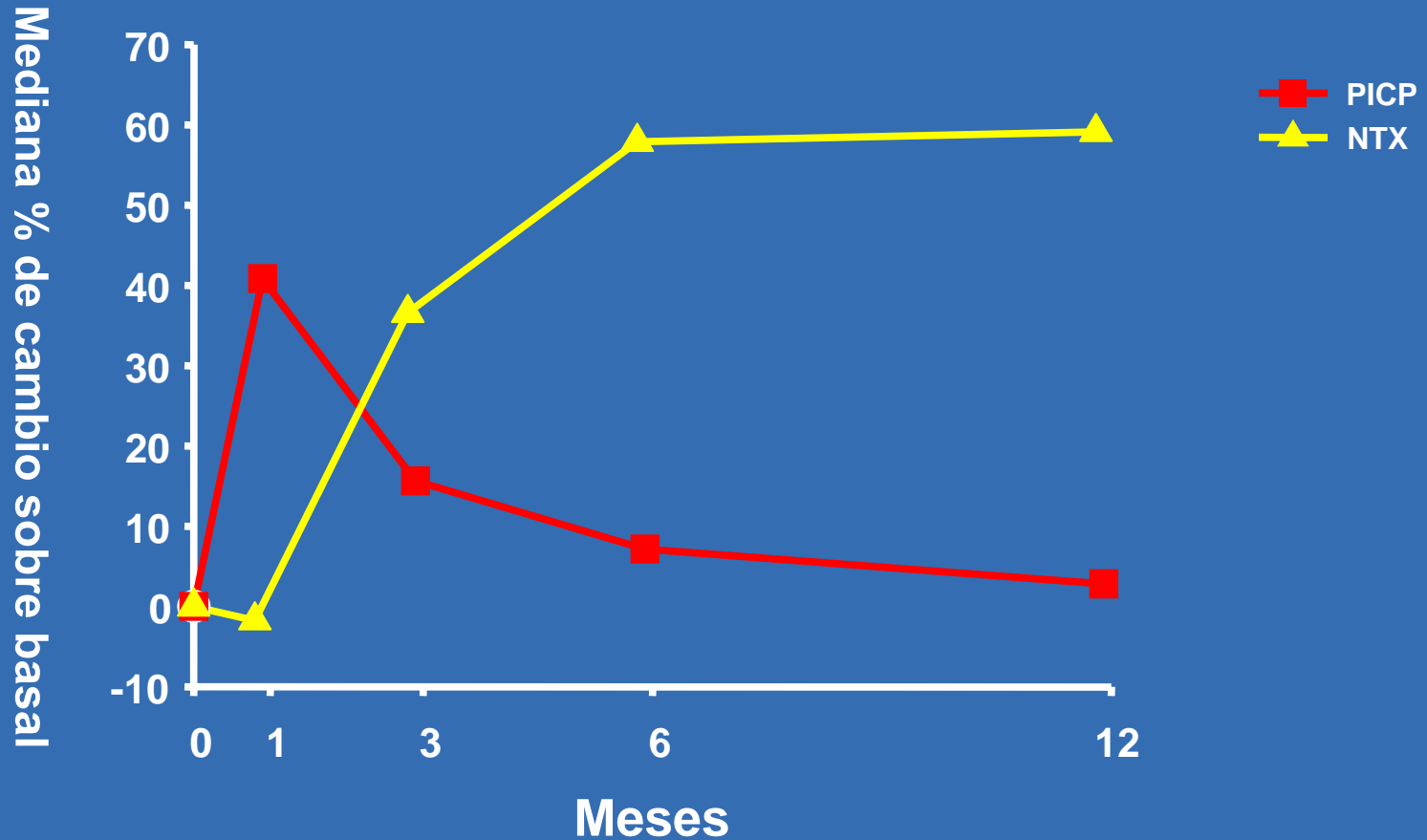
Teriparatide Estudio Pivotal de Fracturas: Características basales (prom \pm DS)

	Placebo	TPTD20	TPTD40
	N = 544	N = 541	N = 552
Edad (años)	69 \pm 7	70 \pm 7	70 \pm 7
Años de postmenopausia	21 \pm 9	21 \pm 9	22 \pm 8
Terapia OP previa (%)	15	16	13
sDMO Columna (mg/cm ²)	821 \pm 172	820 \pm 167	821 \pm 172
T-score de Columna	-2.6	-2.6	-2.6
Fracturas Vertebrales			
1	28%	31%	32%
2	62%	60%	58%

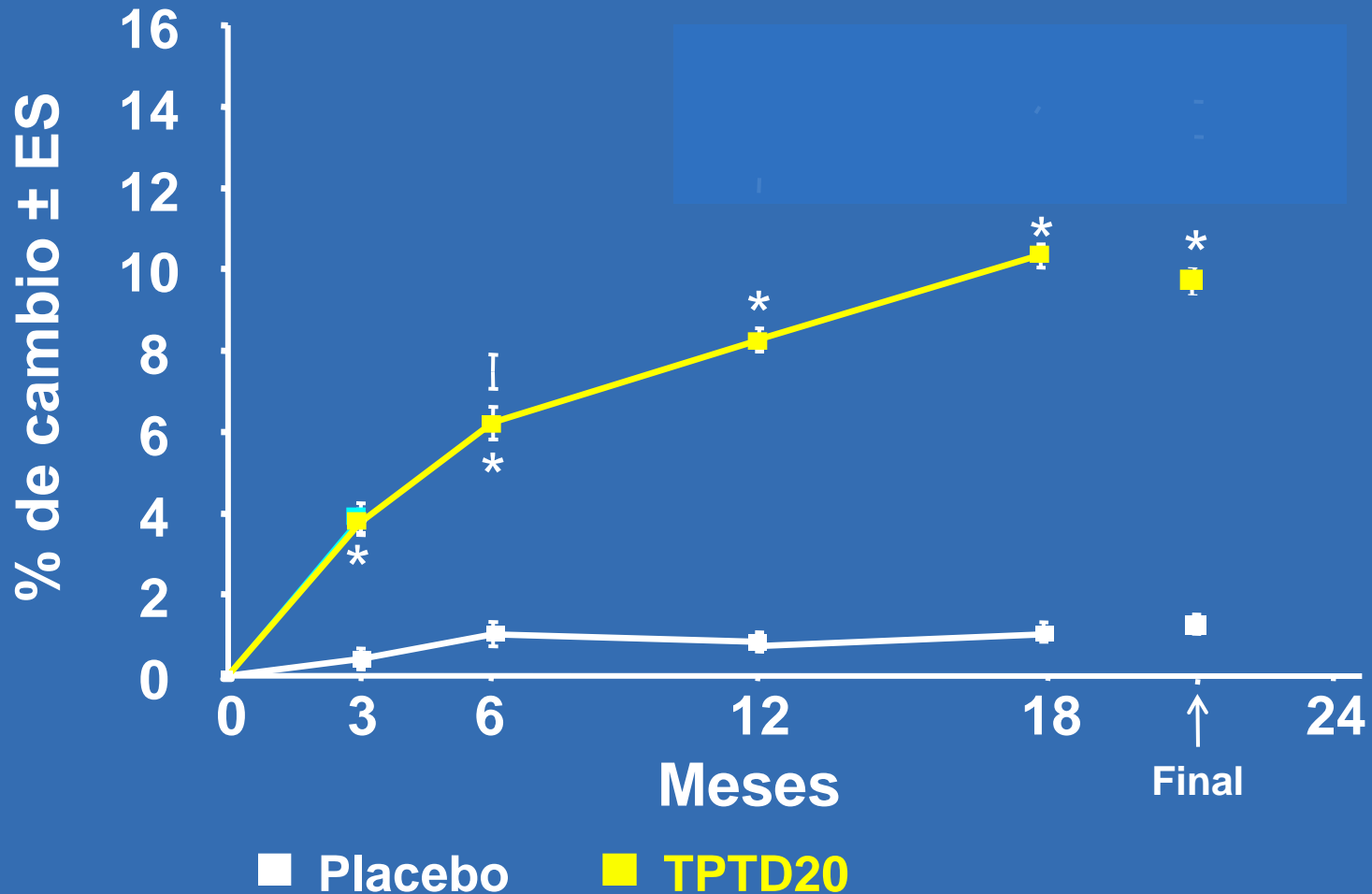
sDMO = DMO standardizada para diferentes máquinas



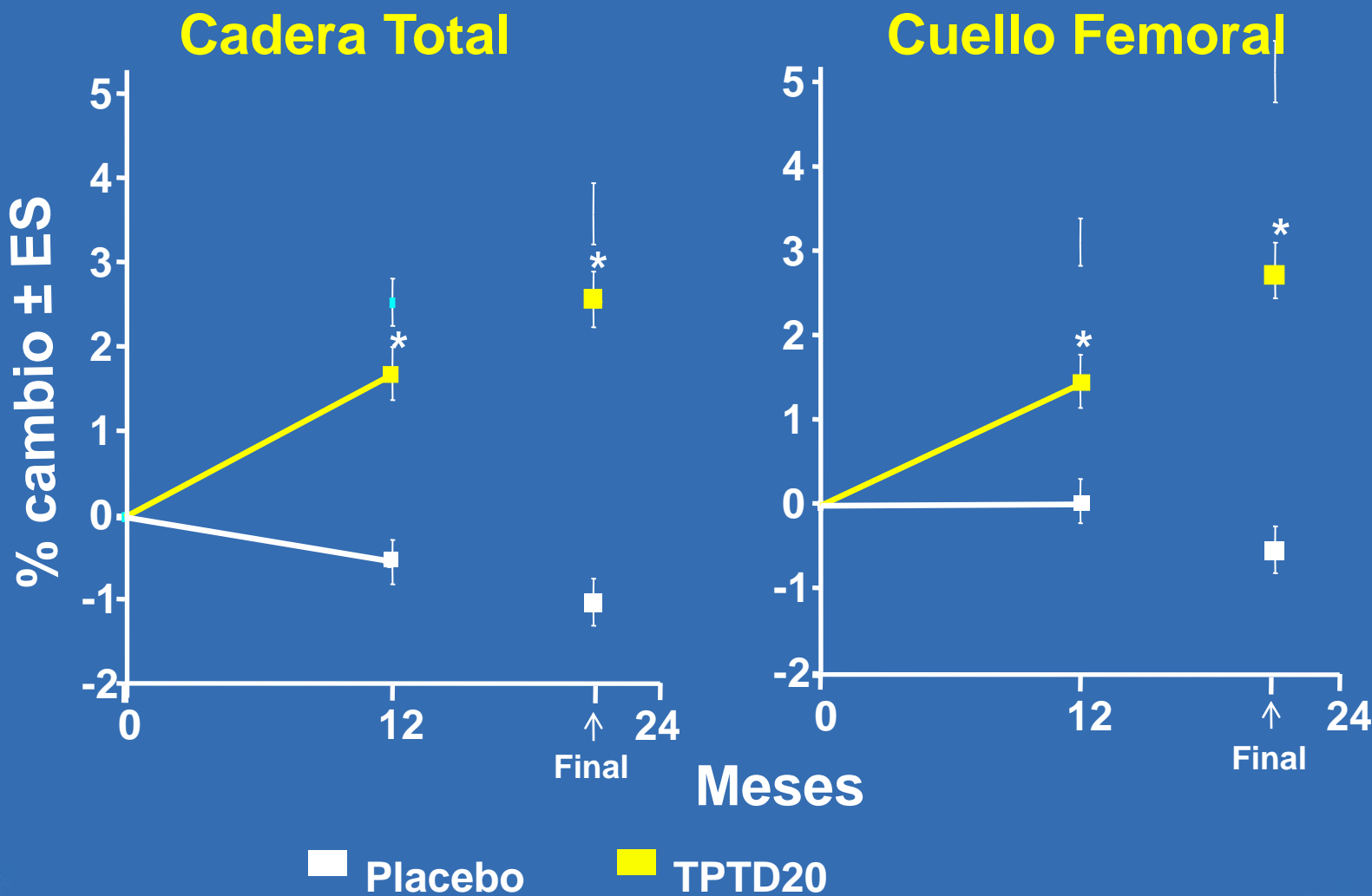
Efecto Teriparatide sobre Marcadores de Recambio Oseo



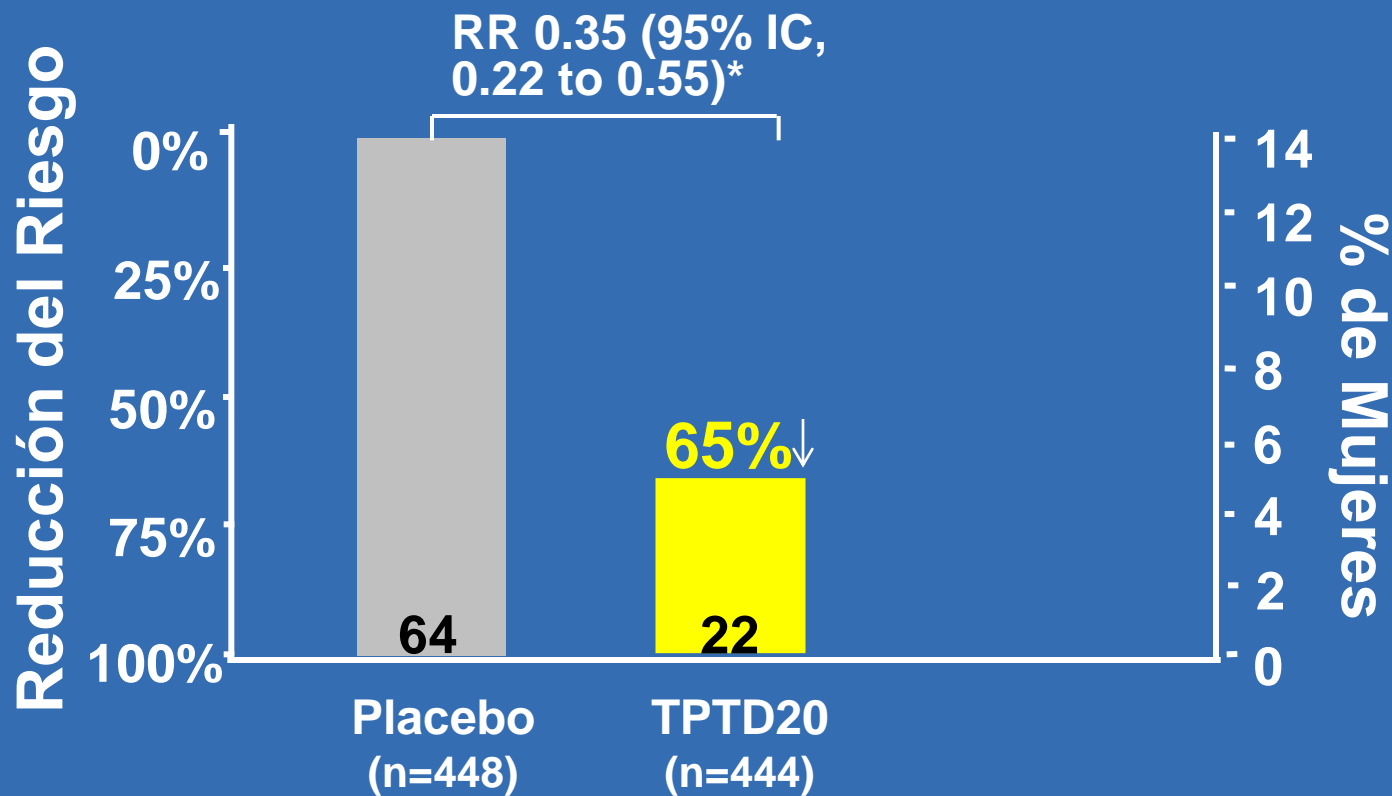
Efecto Teriparatide DMO Columna Lumbar



Efecto Teriparatide en DMO Fémur

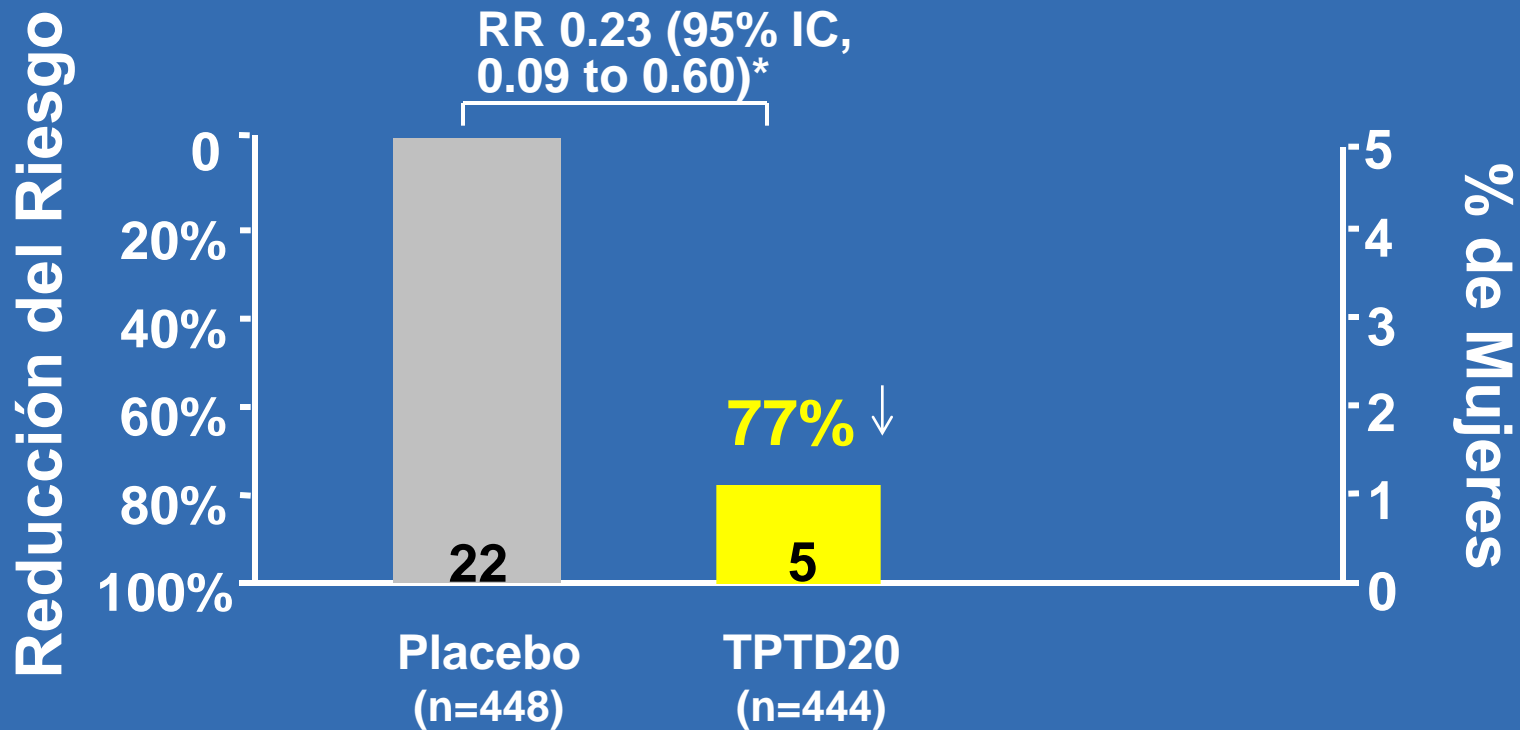


Teriparatide: Riesgo de Nueva Fx Vertebral



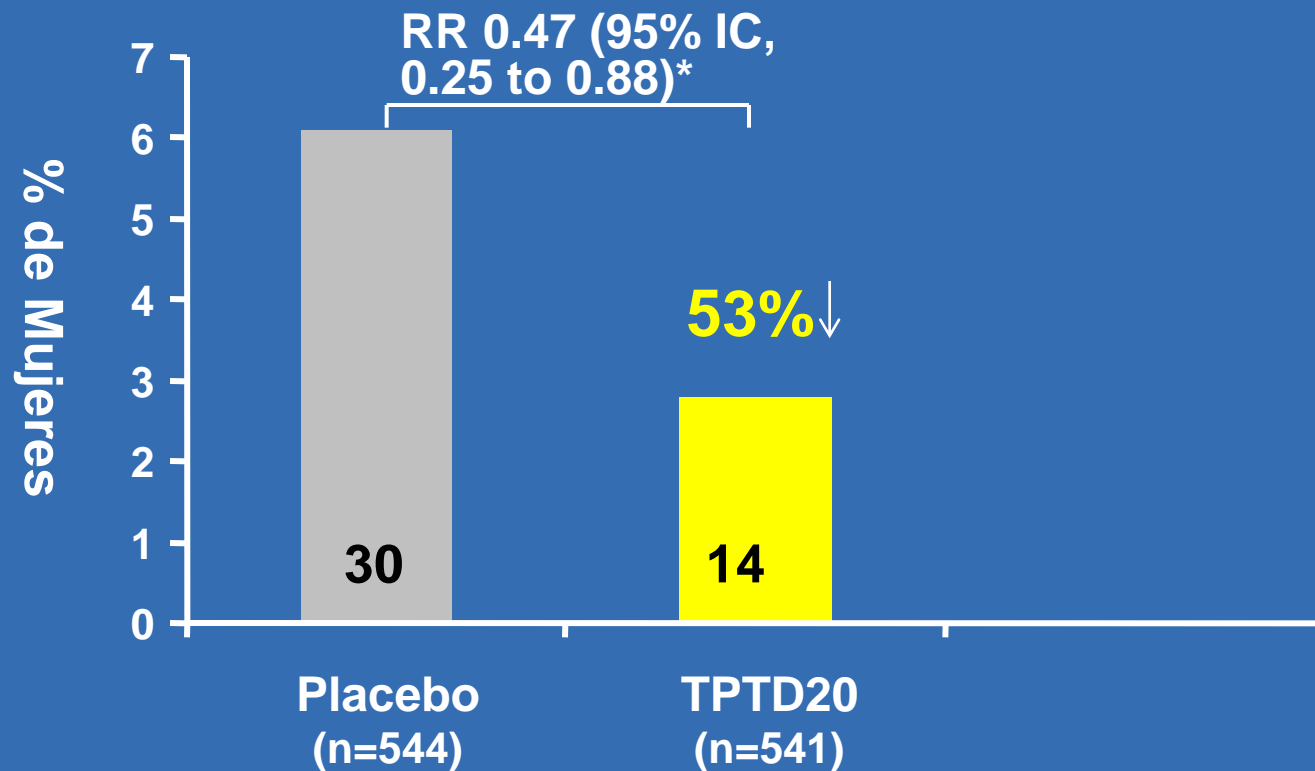
N° de mujeres que tuvieron ≥ 1 fractura

Teriparatide: Riesgo de Múltiples Fx Vertebrales



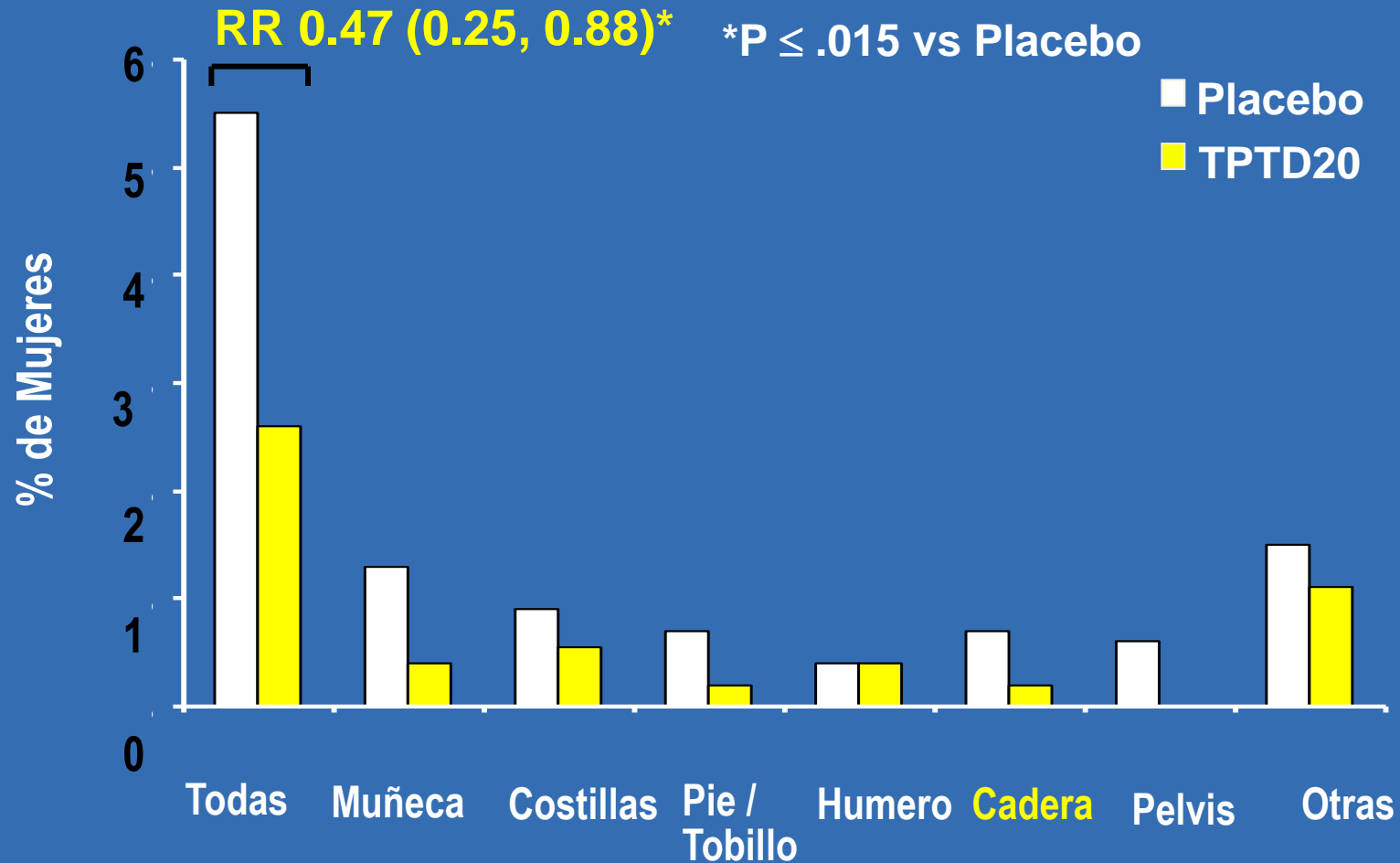
Nº de Mujeres que tuvieron > 1 fractura

Teriparatide: Riesgo de Fx No Vertebrales por Fragilidad

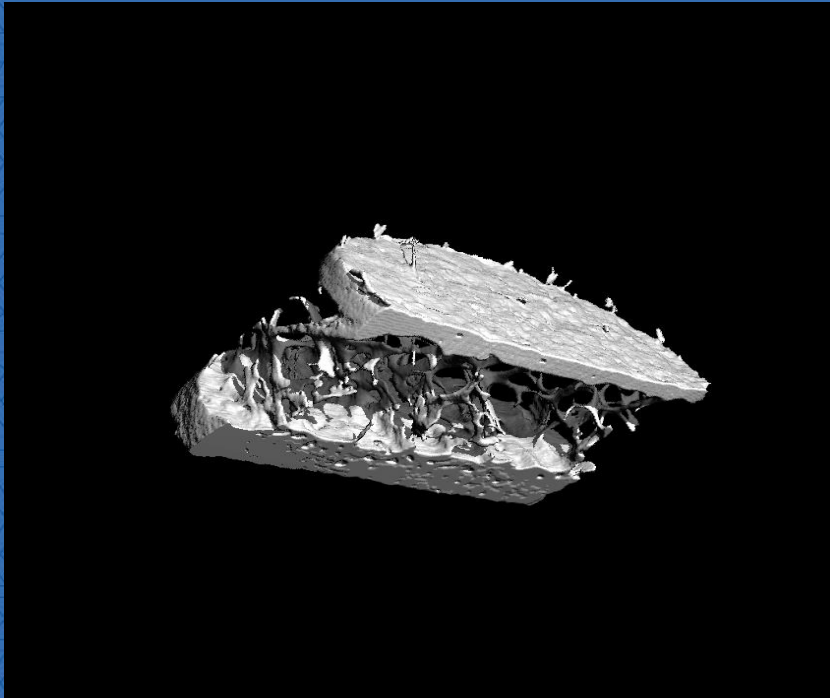


N° de Mujeres que tuvieron ≥ 1 fractura x fragilidad

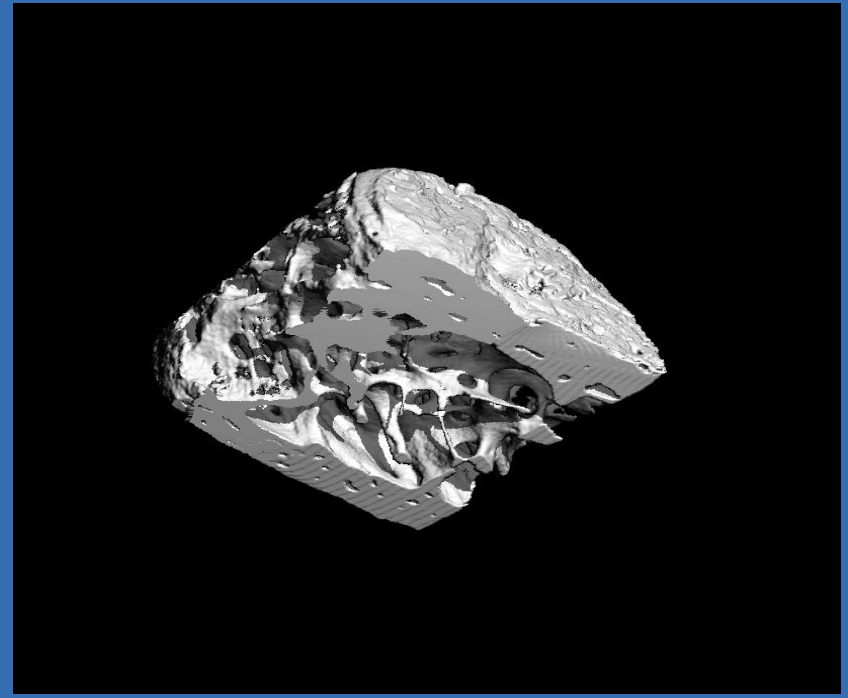
Teriparatide: Fx No Vertebrales por Fragilidad (por sitio)



TPTD: Microtomografía Computada (3D)



Basal



Seguimiento

Paciente 1124

- Aumento de conectividad trabecular (+10 % vs. -4 % PCB)
- Aumento de espesor cortical (+22 % vs. +3 % PCB)

Efectos en hueso Cortical: pQCT

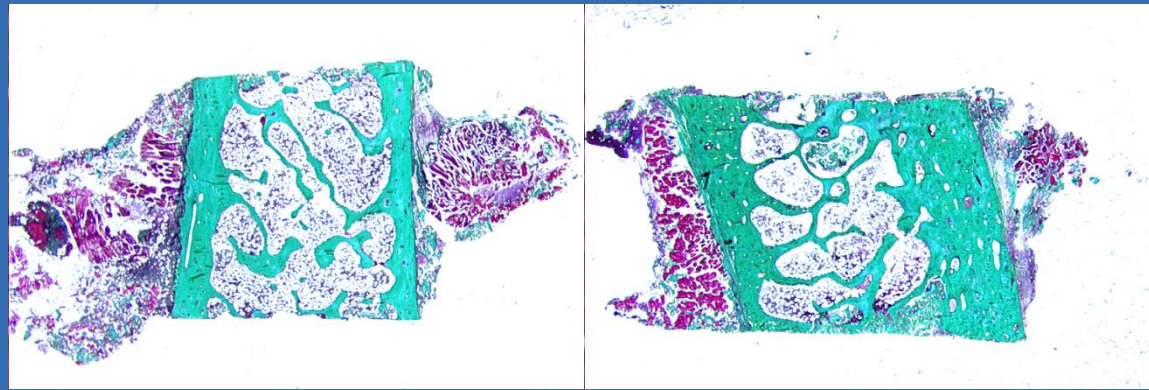
- Subestudio del FPT (n: 101 pac)
- Tomografía Computada Cuantitativa Periférica (pQCT)
- Evalúa hueso cortical (radio distal)
- Con TPTD 20 μ cg
 - Mayor aposición mineral *Superficie Perióstica*
 - Mayor resorción ósea *Superficie Endocortical*
 - Mejora de la *Geometría*: Mejora **momentos de inercia polar y axial**
- Conclusion: TPTD mejora la *resistencia a la torsión y a la flexión* del hueso cortical

Teriparatide: Biopsias Apareadas (2D)

Basal

Punto final

TPTD20



TBV 20%

TBV 22%

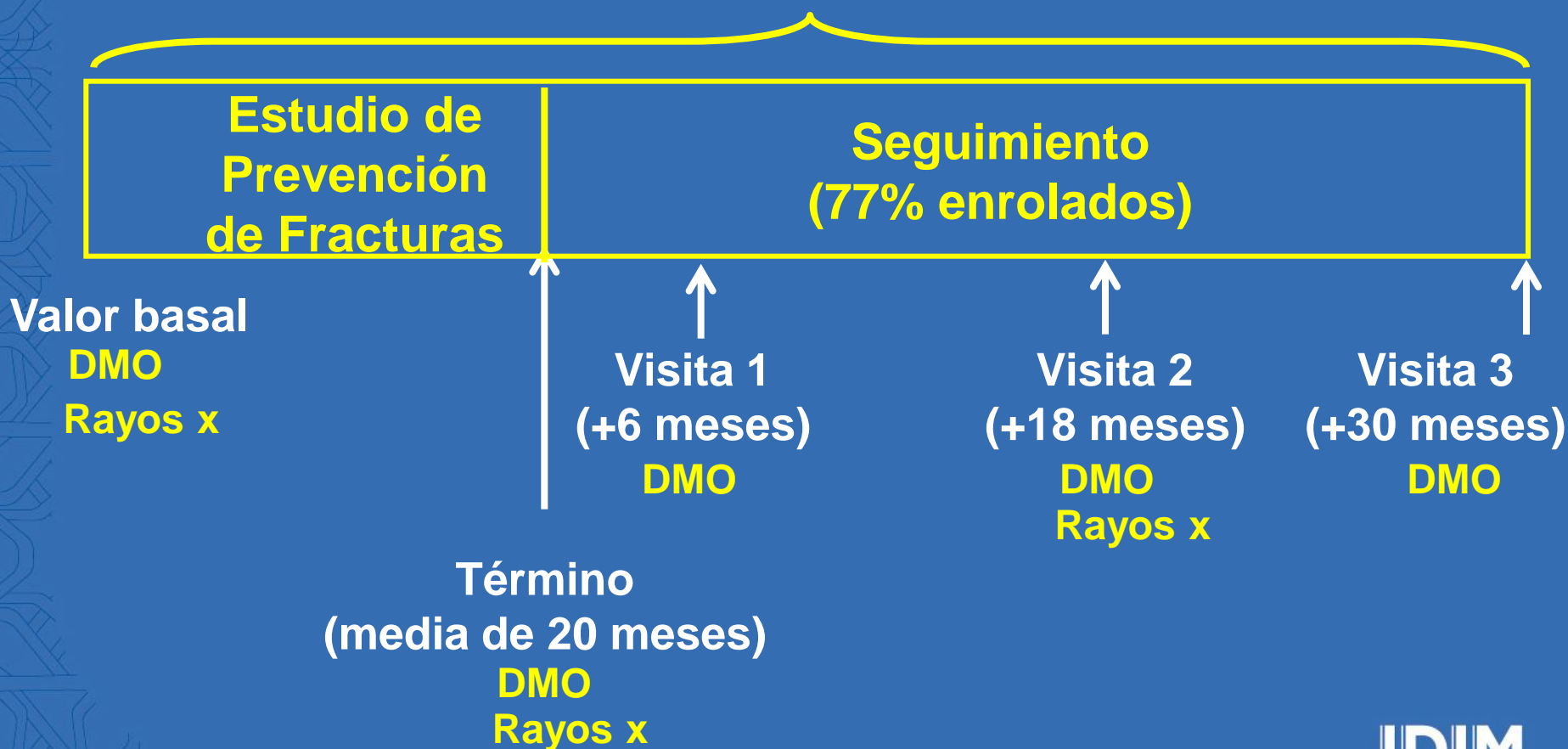
- No se aprecian defectos de mineralización, ni arquitectura anormal
- Aumento del volumen y de la conectividad trabecular (+ 14 % vs -24 % PCB)

• Jiang et al. JBMR 2003 18: 1932 -Kurland et al 2000 JCEM 85; 3069 -Dempster et al 2001 16; 1846

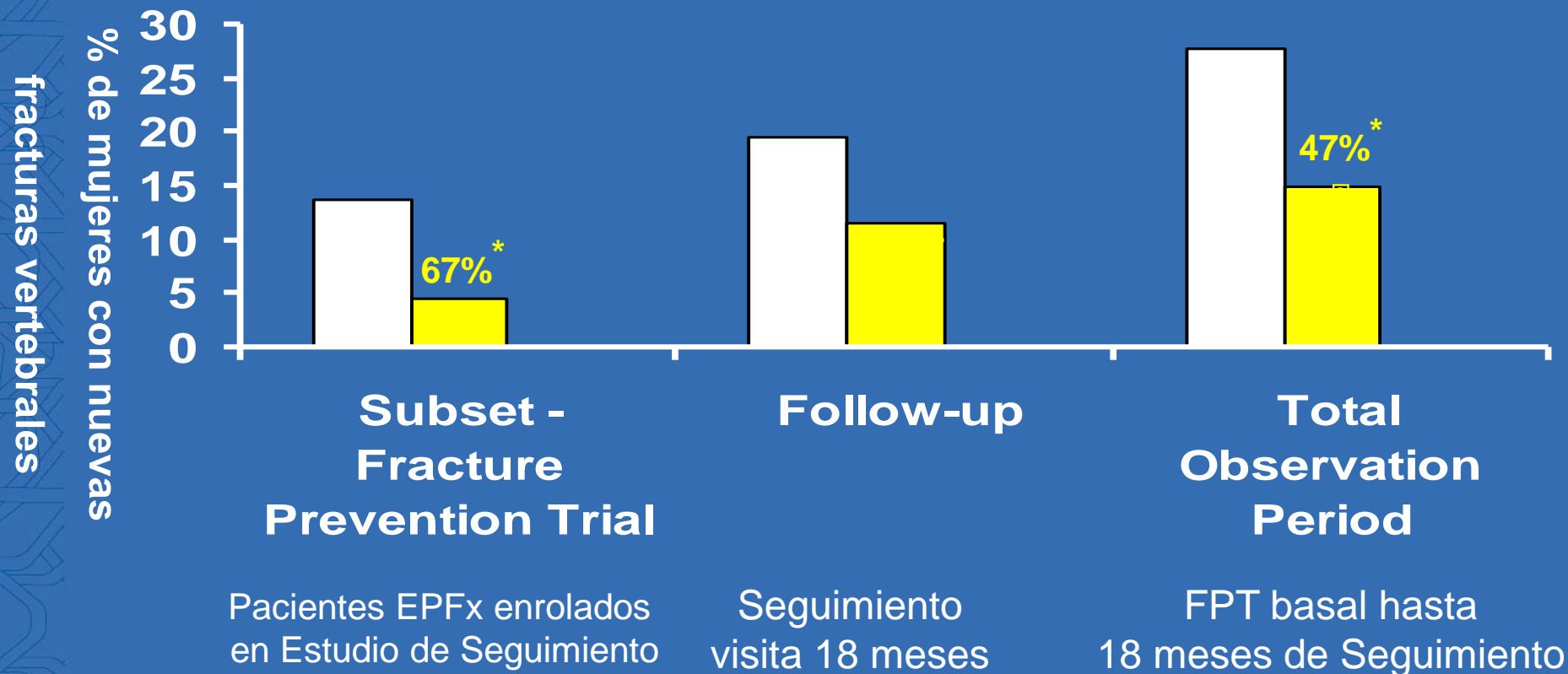
Estudio de Prevención de Fracturas

Estudio de Seguimiento

Promedio de Seguimiento (50 meses)



Estudio de Seguimiento del Estudio de Prevención de Fracturas (EPFx) Incidencia de Nuevas Fracturas Vertebrales



* P<0.001 vs. placebo

† P<0.01 vs. placebo

Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: Meta-analysis of randomised controlled trials.

- 8 trials (2400 pac aprox) osteoporosis PM
- DMO:
 - CL: + 8% [95% (CI): 6.7-9.5%]
 - CF: +2.48% (95% CI: 1.6-3.3%)
- Fracturas:
 - Vertebrales: RR: 0.30 (95% CI: 0.2-0.4)
 - No Vertebrales: RR: 0.62 (95% CI: 0.4-0.8)

Han S et al. . Int J Clin Pract 2012

Efecto en cadera: Review 2014

- DEXA
- Tomografía por emisión de positrones (PET)
- Tomografía computada cuantitativa (QCT)
- Analisis de elementos finitos (FEA)
 - Mejora del DMO areal y volumetrica
 - Mejora del grosor cortical
 - Mejora en parametros de resistencia osea

Eriksen E. Bone 2014

Efecto en cadera: Review 2014

- Fracturas No vertebrales
 - Reanálisis del Fracture Prevention Trial
 - DANCE Study
 - EFOS Study
 - Reducción 30/40 %
 - Con 12 meses de tratamiento y sostenido hasta 24 meses
 - Efecto residual post suspensión?

Eriksen E. Bone 2014

**Diciembre de 1998:
Finalización prematura del estudio
(Decisión sponsor x hallazgo de
Osteosarcoma en ratas)**

**Media del tratamiento (20 ugr):
18 ± 6 meses (mediana 19 meses)**

Tratamiento en Ratas vs. Humanos: 2 Modelos muy distintos

- **Modelo de Carcinogenicidad Ratas Fisher (n: 344):**
 - **Tratamiento x 2 a. (80% del tiempo de vida)**
 - **Dosis 20-60 veces superior a la humana**
 - **Sin Remodelación Osteonal**
 - **Crecimiento longitudinal oseo permanente**
- **Osteoporosis Postmenopáusica:**
 - **Tratamiento x 18-24 meses (2% del tiempo de vida)**
 - **Dosis bajas**
 - **Con Remodelación Osteonal**
 - **Crecimiento longitudinal oseo concluido (Esqueleto envejecido)**

Interpretación de los hallazgos de Teriparatide en Ratas

- Respuesta exagerada con osteoesclerosis ; algunas evolucionaron a Osteosarcomas
- No se observaron Osteosarcomas en monos a altas dosis, ni en humanos con TPTD
- Conclusión Comité Expertos Independiente:
 - *Resultados no traspolables a seres humanos*
- Conclusion FDA (2002) y CEE (2003): Aprobacion Dosis
20 ucg/d

Teriparatide: Efectos Adversos

- Baja incidencia (< 5 %)
- La mayoría son leves
- No conllevan a suspensión del tratamiento (<5 %)
- Mas frecuentes:
 - Nauseas, cefaleas, calambres , artralgias, hipotension, rash, somnolencia
 - Hipercalcemia transitoria (3-10 %)
 - Hipercalciuria 24 hs leve: sin > incidencia de litiasis

TPTD: Indicaciones

- Pacientes con DMO muy baja
- Pacientes con Fracturas por fragilidad
- Pacientes con mala respuesta a antiresortivos
- Pacientes con contraindicaciones o intolerancia a antiresortivos

Teriparatide: Contraindicaciones

- Enfermedad de Paget ósea
- FAL elevada sin causa
- Antecedente de Radioterapia en esqueleto
- Antec de neoplasias o MTS óseas
- Otras Enfermedades Metabólicas Oseas
- Población Pediátrica, Embarazo, Lactancia
- Contraindicaciones relativas:
 - Urolitiasis activa o reciente
 - Hipotensión Ortostática, Digitalicos

Nuevas direcciones

1. Tratamientos secuenciales: AR... TPTD

1. ALN; RSD; RLX

– OPTAMIZE, EUROFORS, EFOS, PATH Studies.

2. Tratamientos combinados: TPTD + ...

1. Alendronato: Black D et al 2003

2. Zolendronato: Cosman F et al 2013:

3. Denosumab DATA Study. Leder B. et al. 2014/2015

3. Tratamientos mas cortos?

– Cosman F. J Bone Miner Res. 2009

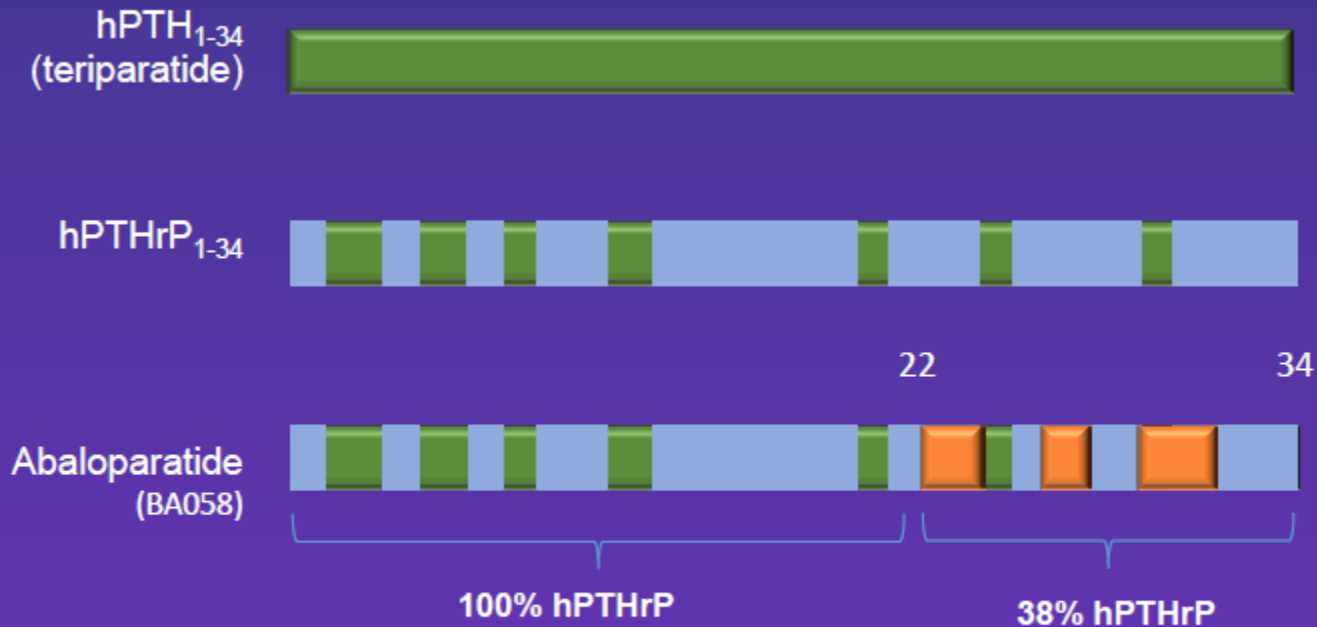
– Schafer A. J Clin Endocrinol Metab 2012

Nuevas drogas anabólicas

- **ABALOPARATIDE**
- **ROMOSUZUMAB**

Abaloparatide:

Dosis 80 mcg/d sc

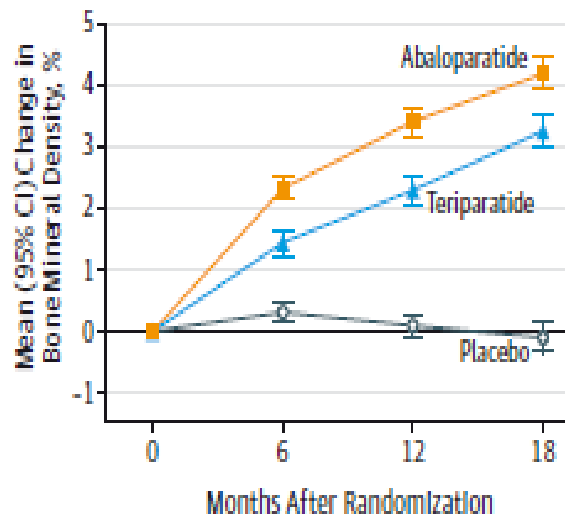


Interactua receptor PTH1: Conformacion RG
= Accion Anabolica

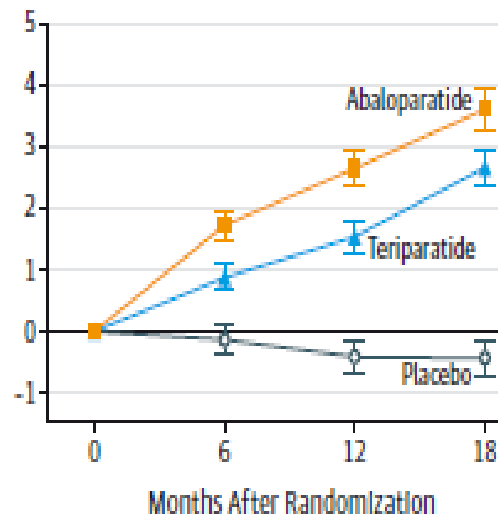
ACTIVE Trial: ABL DMO

n: 2463

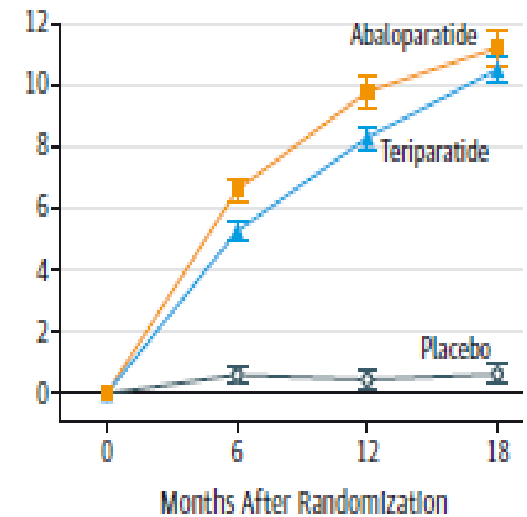
A Total hip



B Femoral neck



C Lumbar spine



Miller et al JAMA 2016

ACTIVE Trial: ABL Fracturas a 18 meses

Miller et al: JAMA 2016

- **Fx Vertebrales:** n: 2463
 - ABALO reduce vs PCB: 86% ($p < 0.000$)
 - TPTD reduce vs PCB: 80% ($p < 0.0001$).
- **Fx No Vertebrales:**
 - ABALO vs PCB reduce: 43% ($p = 0.0489$)
- **Fx Clinicas:**
 - ABALO vs PCB: reduce 45% ($p = 0.0112$)

Sin diferencia significativa en TPTD vs PCB en Fx No V y Clinicas. ($p = 0.215$ y 0.1127)

ABL: Tolerancia y Seguridad

- Suspensión de tto:
 - ABL: 9.9% vs. TPTD: 6.8% vs. PCB: 6.1%
- Eventos adversos más frecuentes:
 - Náusea, Mareos, Cefalea y Palpitaciones
- Hipercalcemia:
 - ABL: 3.4% vs. TPTD: 6.4%
 - (RD, -2.96 [95% CI, -5.12 to -0.87]; $P = .006$)

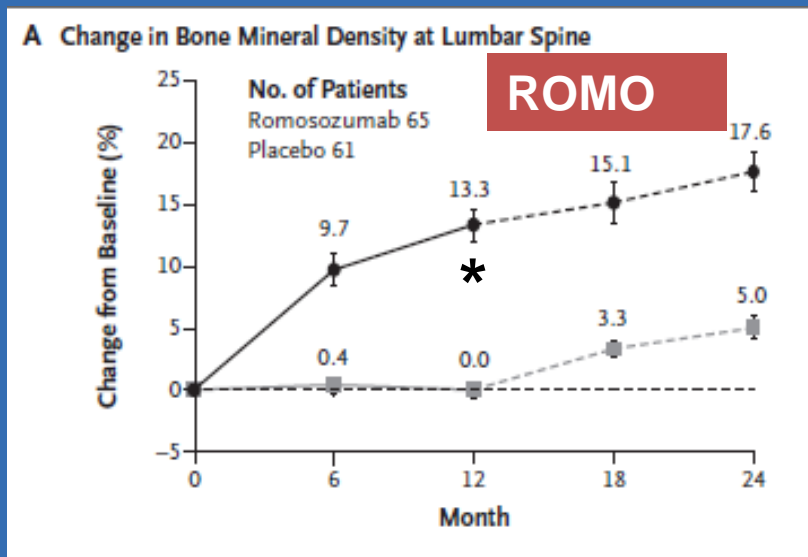
Miller et al JAMA 2016

Romosozumab = ROMO

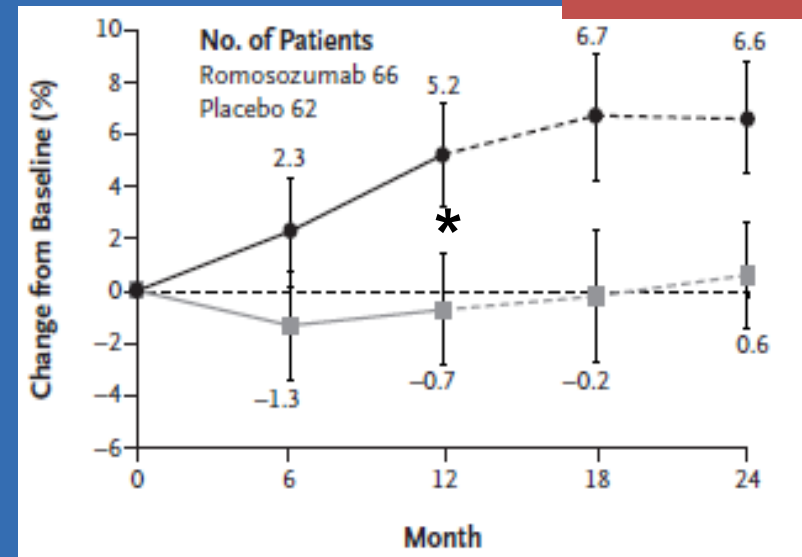
- ATC monoclonal que inhibe al gen SOST encargado de sintetizar la Esclerostina
- La Esclerostina, liberada por osteocitos es un *potente inhibidor de osteoblastogenesis* (via Wnt B catenina)
- A < acción Esclerostina = > Formación osea
- **Acción anabólica con inhibición de la resorción**
- Inyectable sc 210 mg mensual

FRAME Study: Efectos Densitometricos

DMO Col Lumbar



DMO Cuello Femur

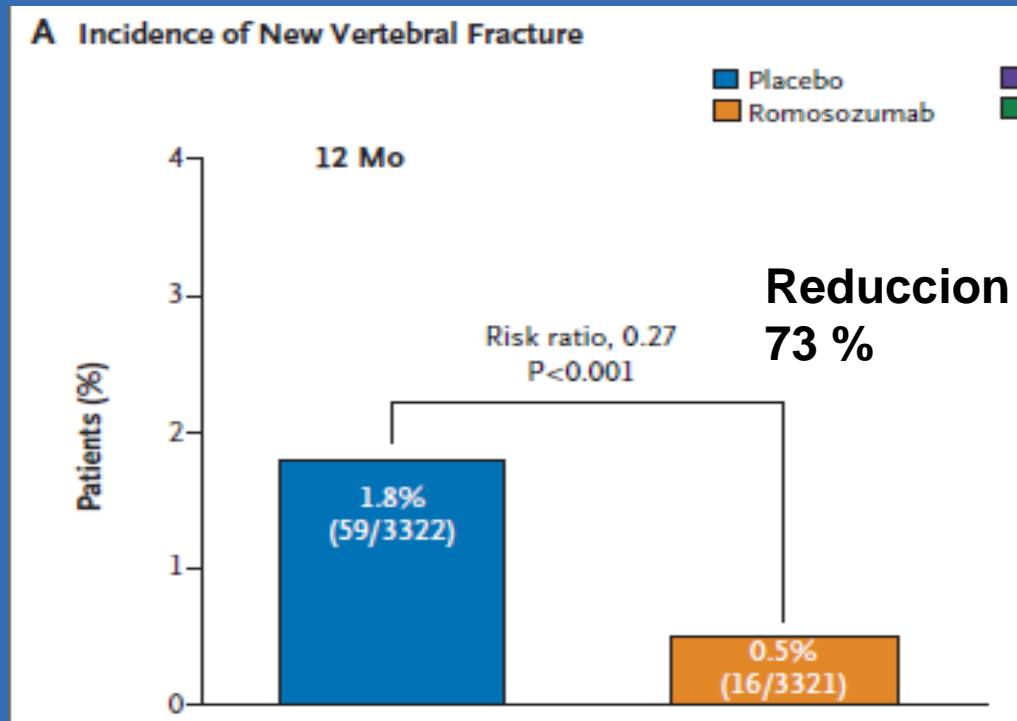


n: 7180

Cosman F et al. NEJM; 2016

Romoso: Fracturas Vertebrales a 12 meses

n: 7180



Fracturas No Verterbrales: ROMO: 1.6% vs. PCB: 2.1%
Hazard ratio, :0.75; 95% CI, 0.53 to 1.05; P = 0.10)

Romozosumab: Tolerancia y Seguridad

- Eventos adversos equilibrados en ambos grupos (ROMO – PCB)
- Eventos mas frecuentes (12 %):
 - Artralgia, nasofaringitis, dolor de espalda
- Reacción en el sitio de inyección (5.2% vs 2.9 % PCB)
- No hubo hipocalcemias
- ROMO: 1 caso ONM, 1 caso Fx atipica

Cosman F et al. NEJM; 2016

Conclusiones

- TPTD x ahora unico agente anabólico óseo disponible
- Indicado principalmente en Osteoporosis severas
- Acción favorable en DMO y arquitectura ósea en OSTP PM
- Reducción de Fx vertebrales y No vertebrales
- Perfil de tolerancia y seguridad adecuados (hasta 24 meses)
- Abaloparatide y Romozosumab aparecen como potenciales alternativas en este grupo

Muchas Gracias !!

Dr. Fabio Massari