

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 927 067**

(51) Int. Cl.:

A61K 38/29 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61P 19/08 (2006.01)
A61P 19/10 (2006.01)
C07K 14/47 (2006.01)
A61K 31/663 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2016 PCT/US2016/020787**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2016 WO16141250**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2016 E 16759540 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.06.2022 EP 3265115**

(54) Título: **Abaloparatida combinada con alendronato para la reducción de las fracturas óseas no vertebrales**

(30) Prioridad:

03.03.2015 US 201562127729 P
22.05.2015 US 201562165841 P
05.08.2015 US 201562201564 P
09.10.2015 US 201562239733 P
14.01.2016 US 201662278762 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.11.2022

(73) Titular/es:

RADIUS HEALTH, INC. (100.0%)
22 Boston Wharf Road 7th Floor
Boston MA 02210, US

(72) Inventor/es:

HATTERSLEY, GARY

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 927 067 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Abaloparatida combinada con alendronato para la reducción de las fracturas óseas no vertebrales

5 **FONDO**

[0001] A medida que nuestra población envejece, se espera que las fracturas osteoporóticas tengan un impacto creciente en la salud de nuestra población. En la actualidad, se estima que la osteoporosis afecta a más de 20 millones de estadounidenses, y cada año se producen 1,5 millones de fracturas osteoporóticas en los Estados Unidos (1). En pacientes con osteoporosis establecida, los medicamentos actualmente disponibles solo pueden disminuir modestamente el riesgo de fractura clínica no vertebral (2, 3). En la actualidad, el pilar del tratamiento de la osteoporosis es el uso de bisfosfonatos orales e intravenosos. Estos fármacos actúan suprimiendo la resorción ósea pero también disminuyen la formación ósea (4). La teriparatida (TPTD, hPTH(1-34)) es el único agente anabólico disponible en la actualidad y actúa mediante un mecanismo que consiste en estimular la formación de hueso nuevo (junto con la reabsorción) y reconstituir la microarquitectura ósea interna (5-7). Los efectos de la teriparatida sobre la densidad mineral ósea (DMO) son superiores a los de los agentes antirresortivos en la columna vertebral, pero sus efectos en la cadera son más modestos y, a menudo, se retrasan hasta el segundo año de un ciclo de tratamiento de 2 años (8, 9). Dado que las fracturas de cadera son particularmente comunes entre los pacientes con osteoporosis, existe la necesidad de desarrollar nuevos tratamientos para mejorar la DMO y disminuir el riesgo de fractura de cadera en pacientes con osteoporosis.

[0002] Además, los pacientes con una alta porosidad cortical pueden tener un mayor riesgo de fractura, incluso con una DMO ligeramente reducida o normal (10). Por lo tanto, también existe la necesidad de desarrollar un nuevo tratamiento no solo para mejorar la DMO sino también la microarquitectura de los huesos para reducir el riesgo de fractura.

[0003] Un comunicado de prensa de fecha 21 de diciembre de 2014 (<http://ir.radiuspharm.com/news-releases/newsrelease-details/radius-announces-positive-phase-3-top-line-results-its?ReleaseID=888584>) y un comunicado de prensa del 22 de diciembre de 2014 (<http://www.mpmcapital.com/press/radius-announcespositive-phase-3-top-line-results>) se relacionan con los resultados principales de abaloparatida-SC en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis severa.

30 **RESUMEN**

[0004] La invención proporciona un polipéptido de SEQ ID NO: 1 y alendronato para usar en la prevención o reducción de fracturas óseas no vertebrales en un sujeto que lo necesite, en el que dicho uso comprende administrar al sujeto el polipéptido una vez al día mediante inyección subcutánea durante un primer período de tiempo de 18 meses, seguido de una administración de alendronato durante seis meses.

[0005] El análogo de P·THrP para usar en la presente invención es abaloparatida ([Glu^{22,25}, Leu^{23,28,31}, Aib²⁹, LyS₂^{6,30}] hPTHrP(1-34)NH₂), que tiene la secuencia de aminoácidos expuesta en SEQ ID NO:1:

[0006] Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln Asp Leu Arg Arg

[0007] Arg Glu Leu Leu Glu Lys Leu Leu Aib Lys Leu His Thr Ala. Aib es ácido a-aminoisobutírico o ácido 2-aminoisobutírico.

[0008] En ciertas formas de realización, el sujeto tiene diabetes (*p. ej.*, diabetes tipo II). En ciertas formas de realización, el sujeto tiene osteoporosis.

[0009] La abaloparatida y el alendronato para uso proporcionados en el presente documento comprenden administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de abaloparatida y alendronato.

[0010] El análogo de PTHrP para uso de la invención es abaloparatida. En ciertas formas de realización, las fracturas de huesos no vertebrales son fracturas de cadera o de muñeca. El método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del agente antirresortivo alendronato.

55 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS****[0011]**

60 Las Figs. 1-4: Fracturas en grupos de pacientes tratados con placebo, abaloparatida o teriparatida durante 18 meses. Tras una visita de seguimiento de un mes tras los 18 meses de tratamiento, el grupo placebo y el grupo abaloparatida fueron tratados posteriormente con alendronato durante otros 6 meses, lo que supone un total de 25 meses de estudios a partir del inicio del tratamiento.

65 Fig. 1: Fracturas osteoporóticas mayores en todos los grupos de pacientes. A: Fracturas osteoporóticas mayores en todos los grupos de pacientes al final del tratamiento de 18 meses. B: Curva de Kaplan-Meier de fracturas osteoporóticas mayores en todos los grupos de pacientes durante los tratamientos de 18 meses. C: Fracturas

osteoporóticas mayores en grupos de pacientes tratados con abaloparatida y alendronato o tratados con placebo y alendronato al final del estudio de 25 meses. D: Curva de Kaplan-Meier de fracturas osteoporóticas importantes en grupos de pacientes tratados con abaloparatida y alendronato o tratados con placebo y alendronato durante el estudio de 25 meses. E: Fracturas osteoporóticas importantes en grupos de pacientes tratados con abaloparatida y alendronato o tratados con placebo y alendronato durante los tratamientos de 6 meses con alendronato.

Fig. 2: Fracturas osteoporóticas clínicas en todos los grupos de pacientes. A: Fracturas osteoporóticas clínicas en todos los grupos de pacientes al final del tratamiento de 18 meses. B: Curva de Kaplan-Meier de fracturas osteoporóticas clínicas en todos los grupos de pacientes durante los tratamientos de 18 meses. C: Fracturas osteoporóticas clínicas en grupos de pacientes tratados con abaloparatida y alendronato o tratados con placebo y alendronato al final del estudio de 25 meses. D: Curva de Kaplan-Meier de fracturas osteoporóticas clínicas en grupos de pacientes tratados con abaloparatida y alendronato o tratados con placebo y alendronato durante el estudio de 25 meses.

Fig. 3: Nuevas fracturas vertebrales en todos los grupos de pacientes. A: Nuevas fracturas vertebrales al final de los tratamientos de 18 meses. B: Nuevas fracturas vertebrales en grupos de pacientes tratados con abaloparatida y alendronato o tratados con placebo y alendronato durante los tratamientos de 6 meses con alendronato.

Fig. 4: Fracturas no vertebrales en todos los grupos de pacientes. A: Fracturas no vertebrales en todos los grupos de pacientes al final del tratamiento de 18 meses. B: Curva de Kaplan-Meier de fracturas no vertebrales en todos los grupos de pacientes durante los tratamientos de 18 meses. C: Fracturas no vertebrales en grupos de pacientes tratados con abaloparatida y alendronato o tratados con placebo y alendronato al final del estudio de 25 meses. D: Curva de Kaplan-Meier de fracturas no vertebrales en grupos de pacientes tratados con abaloparatida y alendronato o tratados con placebo y alendronato durante el estudio de 25 meses. E: Fracturas no vertebrales en grupos de pacientes tratados con abaloparatida y alendronato o tratados con placebo y alendronato durante los tratamientos de 6 meses con alendronato.

Fig. 5: Efecto de la abaloparatida en la DMO de la muñeca y la reducción de las fracturas de muñeca en todos los grupos de pacientes. (A): cambios en la DMO de la muñeca en todos los grupos de pacientes durante 18 meses: pacientes tratados con placebo (rombo), pacientes tratados con abaloparatida (cuadrado) y pacientes tratados con teriparatida (triángulo).

Fig. 6: Cambios en los marcadores de recambio óseo (CTX y P1NP) en todos los grupos de pacientes durante 18 meses: pacientes tratados con placebo (rombo), pacientes tratados con abaloparatida (cuadrado) y pacientes tratados con teriparatida (triángulo). A: Cambios en P1NP en todos los grupos de pacientes. B: Cambios en CTX en todos los grupos de pacientes. *: $p < 0,001$ frente a placebo. #: $p < 0,01$ frente a teriparatida.

Fig. 7: Cambios en la DMO en la columna vertebral en todos los grupos de pacientes durante 18 meses: pacientes tratados con placebo (rombo), pacientes tratados con abaloparatida (cuadrado) y pacientes tratados con teriparatida (triángulo).

Fig. 8: Cambios en la DMO en sitios no vertebrales en todos los grupos de pacientes durante 18 meses: pacientes tratados con placebo (rombo), pacientes tratados con abaloparatida (cuadrado) y pacientes tratados con teriparatida (triángulo). (A): DMO total de cadera. (B): DMO del cuello femoral.

Fig. 9: Aumento medio de la DMO en el mes 25 tras el tratamiento con abaloparatida y alendronato (sin relleno) o con placebo y alendronato (con relleno) en columna, cadera y cuello femoral. Los pacientes fueron tratados con placebo o abaloparatida durante 18 meses y, posteriormente, tratados con alendronato durante otros 6 meses.

Fig. 10: Efecto de abaloparatida en cualquier fractura clínica en comparación con placebo, expresado como cociente de riesgos instantáneos (HR), en el rango de probabilidades de fractura osteoporótica mayor al inicio del estudio. La línea continua representa la razón de riesgo, mientras que las líneas punteadas representan la varianza/intervalo de confianza para esa razón de riesgo.

Figs. 11-16: A menos que se especifique lo contrario, ABL representa abaloparatida, TPTD representa teriparatida, PBO representa placebo y Veh representa vehículo.

Fig. 11: Disposición del sujeto para el Ejemplo 3.

Fig. 12: Cambios en la DMO (cambio porcentual medio \pm SE) en la columna vertebral en todos los grupos de pacientes durante 24 semanas: pacientes tratados con placebo (cuadrado), pacientes tratados con abaloparatida a 20 µg (triángulo), pacientes tratados con abaloparatida a 40 µg (triángulo invertido), pacientes tratados con abaloparatida a 80 µg (rombo) y pacientes tratados con teriparatida (círculo relleno). A: DMO columna PA. B: DMO del cuello femoral. C: DMO total de cadera. *: $p < 0,01$ frente a placebo. %: $p < 0,05$ frente a placebo. &: $p < 0,05$ frente a teriparatida.

Fig. 13: Porcentaje de sujetos que completaron todas las visitas del estudio con un aumento de $>3\%$ en la DMO después de 24 semanas de tratamiento. *: $p < 0,01$ frente a placebo. &: $p < 0,05$ frente a teriparatida y placebo.

Fig. 14: Cambios en los marcadores de recambio óseo (CTX, P1NP y osteocalcina) en todos los grupos de pacientes durante 24 semanas: pacientes tratados con placebo (cuadrado), pacientes tratados con abaloparatida a 20 µg (triángulo), pacientes tratados con abaloparatida a 40 µg (triángulo invertido), pacientes tratados con abaloparatida a 80 µg (rombo) y pacientes tratados con teriparatida (círculo relleno). R: CTX. B: P1NP. C: Osteocalcina. a: $p < 0,002$ frente a placebo a las 24 semanas. b: $p < 0,003$ frente a teriparatida a las 24 semanas.

Fig. 15: Efecto del tratamiento con abaloparatida sobre la DMO en ratas osteopénicas ovariectomizadas (OVX). (A): cambio de DMO desde el inicio en la columna lumbar. (B): DMO columna lumbar. (C): cambio de DMO desde el inicio en el fémur total. (D): DMO total de fémur. (E): cambio de DMO desde el valor inicial en el hueso cortical en la diáfisis femoral. (F): DMO del eje medio del fémur.

Fig. 16: Efecto del tratamiento con abaloparatida sobre la microarquitectura del hueso trabecular en ratas OVX. (A): Columna lumbar (L4). (B): Fémur distal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

5

[0012] El término "proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP)" (no como se reivindica) se refiere a PTHrP humana nativa (hPTHrP) y fragmentos de la misma. La secuencia de hPTHrP nativa (1-34) es: Ala Val Ser Glu His Gln Leu Leu His Asp Lys Gly Lys Ser Ile Gln Asp Leu Arg Arg Phe Phe Leu His His Leu Ile Ala Glu Ile His Tur Ala (SEQ ID N0:2). PTHrP es una proteína con homología con PTH en el extremo amino que se une al mismo receptor acoplado a proteína G. A pesar de un receptor común (PTHR), la PTH actúa principalmente como un regulador endocrino de la homeostasis del calcio, mientras que la PTHrP desempeña un papel paracrino fundamental en la mediación del desarrollo óseo endocondral (11). Los efectos diferenciales de estas proteínas pueden estar relacionados no solo con la expresión tisular diferencial, sino también con distintas propiedades de unión al receptor (12-14). Durante los últimos años, la PTHrP se ha investigado como un posible tratamiento para la osteoporosis. Los resultados de estos estudios han sido mixtos, algunos sugirieron que la administración intermitente de altas dosis de PTHrP aumenta la formación ósea sin estimulación concomitante de la resorción ósea y otros informaron una estimulación medible de la resorción ósea e hipercalcemia significativa (15-17).

10

[0013] Un "fragmento" de hPTHrP (no como se reivindica) se refiere a un polipéptido que tiene una secuencia que comprende menos del complemento completo de aminoácidos encontrado en hPTHrP, que no obstante provoca una respuesta biológica similar. Normalmente, los fragmentos se truncarán desde el extremo C-terminal y tendrán una longitud de entre 30 y 40 residuos.

15

[0014] Como se usa en el presente documento (no como se reivindica), un "análogo" de PTHrP se refiere a un polipéptido que tiene entre aproximadamente 1 y aproximadamente 20, entre aproximadamente 1 y aproximadamente 15, o entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 sustituciones, adiciones, o inserciones en relación con PTHrP (es decir, en relación con hPTHrP o un fragmento del mismo), o combinaciones de los mismos, que no excedan una combinación total de 20 sustituciones, adiciones e inserciones. Como se usa aquí (no como se reivindica), "inserciones" incluyen la inserción de un aminoácido entre dos aminoácidos existentes en la cadena peptídica. Como se usa aquí (no como se reivindica), "adición" significa la adición de un aminoácido al extremo Nor C de la cadena peptídica. Como se usa aquí (no como se reivindica), "sustitución" significa la sustitución de un aminoácido por un aminoácido existente en la cadena peptídica. Como se usa en este documento (no como se reivindica), las sustituciones, inserciones o adiciones "aceptadas en la técnica" son aquellas que un experto normal en la técnica esperaría mantener o aumentar la actividad biológica y/u hormonal del péptido y no afectar negativamente la actividad biológica del péptido. Las sustituciones aceptadas en la técnica incluyen, por ejemplo, la sustitución de un aminoácido con un aminoácido química o biológicamente similar, tal como la sustitución de un aminoácido hidrofóbico por otro aminoácido hidrofóbico. Los análogos de PTHrP se describen con referencia a su variación de la secuencia nativa de hPTHrP.

20

[0015] El análogo de PTHrP para uso de la invención es abaloparatida. La abaloparatida se seleccionó para mantener una potente actividad anabólica con una menor resorción ósea, menor potencial de movilización de calcio y una mejor estabilidad a temperatura ambiente (18). Los estudios realizados en animales han demostrado una marcada actividad anabólica ósea para el análogo de PTHrP, abaloparatida, con una reversión completa de la pérdida ósea en ratas y monos con osteopenia inducida por ovariectomía (19, 20).

25

[0016] Como se establece en los Ejemplos a continuación (no como se reivindica), los sujetos tratados con abaloparatida exhibieron una reducción significativa en ciertas fracturas óseas en comparación con los sujetos tratados con un placebo o con teriparatida.

30

[0017] Cuando se comparó con sujetos tratados con placebo, los sujetos tratados con abaloparatida mostraron una reducción estadísticamente significativa en fracturas osteoporóticas mayores, fracturas clínicas, nuevas fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales en un ensayo de 18 meses (ver, por ejemplo, Ejemplo 1, Tabla 1; no como se afirma).

35

[0018] Los sujetos tratados con teriparatida demostraron una reducción estadísticamente significativa de nuevas fracturas vertebrales en comparación con el grupo de placebo (no como se afirma). En comparación con los sujetos tratados con teriparatida, los sujetos tratados con abaloparatida demostraron una reducción estadísticamente significativa de las fracturas osteoporóticas importantes (no como se afirma).

40

[0019] Los sujetos tratados con abaloparatida también mostraron una reducción significativa en el riesgo de fracturas no vertebrales (*p. ej.*, fracturas de muñeca) y fracturas clínicas (ver, por ejemplo, Ejemplo 1, Tabla 1; no como se reivindica). Además, se descubrió que la abaloparatida reduce significativamente el riesgo de fracturas osteoporóticas importantes y cualquier fractura clínica en mujeres posmenopáusicas, independientemente de la probabilidad de fractura inicial, utilizando la Herramienta de evaluación del riesgo de fracturas (**FRAX**).

45

[0020] Los sujetos tratados con abaloparatida exhibieron un aumento significativo no solo en DMO, sino también en TBS (ver, por ejemplo, el Ejemplo 4; no como se reivindica). TBS es un análisis textural en escala de grises aplicado a imágenes

DXA de la columna vertebral que se ha demostrado que está correlacionado con la microarquitectura del hueso trabecular y la resistencia del hueso. TBS también es un predictor de fracturas por fragilidad de la columna vertebral y la cadera en mujeres posmenopáusicas, independientemente de la DMO y otros factores de riesgo clínicos importantes. Como tal, captura pacientes adicionales con riesgo de fractura que no se detectan solo con la DMO (35) y, junto con la DMO, captura con mayor precisión la resistencia ósea.

[0021] Aunque una DMO más baja se asocia normalmente con un riesgo de fractura más alto, una DMO normal o incluso ligeramente superior a la normal no indica necesariamente un riesgo de fractura más bajo. Por ejemplo, los sujetos con diabetes tipo II pueden tener un mayor riesgo de fracturas (especialmente en las caderas y/o las muñecas) a pesar de una DMO más alta (21). Un factor detrás de la discrepancia entre la **DMO** relativamente normal y los altos riesgos de fractura puede ser la mayor porosidad cortical de los sujetos con diabetes (*p. ej.*, diabetes tipo II). Por ejemplo, los sujetos con diabetes tipo II pueden tener una porosidad cortical hasta el doble que los controles (21). En ciertas formas de realización, la abaloparatida y el alendronato para uso (en la prevención o reducción de fracturas de huesos no vertebrales como se define más específicamente en el presente documento) pueden ser beneficiosos para sujetos que tienen diabetes y/o sujetos que tienen una mayor porosidad cortical.

[0022] Los sujetos tratados con abaloparatida durante 18 meses demostraron un aumento significativo de la **DMO** en la cadera total y el cuello femoral frente a los sujetos tratados con teriparatida (véase, por ejemplo, el Ejemplo 1, Tablas 4-5; no como se reivindica). La abaloparatida demostró un aumento estadísticamente significativo en la **DMO** de la columna lumbar a los 6 meses y 12 meses frente a teriparatida, y un aumento de la **DMO** no estadísticamente significativo a los 18 meses (ver, por ejemplo, Ejemplo 1, Tablas 4-5; no como se reivindica). Sin querer ceñirse a ninguna teoría, un aumento más temprano en el marcador de formación ósea P1NP en sujetos tratados con abalo **7** la paratida en comparación con los sujetos tratados con teriparatida puede contribuir a los efectos más rápidos de la abaloparatida sobre la DMO (ver, por ejemplo, el Ejemplo 1, Fig. 6A; y el Ejemplo 3, Fig. 14B; no como se reivindica). Para el marcador CTX (resorción ósea), los sujetos tratados con abaloparatida mostraron un regreso más temprano a la línea de base a los 18 meses en comparación con los sujetos tratados con teriparatida (ver, por ejemplo, el Ejemplo 1, Fig. 6B; no como se reivindica).

[0023] Los sujetos tratados con abaloparatida durante 18 meses seguidos de alendronato durante 6 meses mostraron una reducción significativa en el riesgo de fractura frente a sujetos tratados con placebo durante 18 meses seguidos de una terapia similar con alendronato (ver, por ejemplo, Ejemplo 1, Tabla 2).

[0024] Ejemplos de fracturas de huesos no vertebrales que pueden exhibir un riesgo de fractura reducido incluyen, sin limitación, fracturas de muñeca, cadera y fracturas no vertebrales clínicas (*p. ej.*, fracturas no vertebrales con o sin traumatismo grave, informe del radiólogo, informes de la sala de emergencias/atención urgente, informes de alta hospitalaria, informes de cirugía, notas clínicas o del hospital, u otra confirmación médica).

[0025] En ciertas formas de realización, el alendronato y la abaloparatida para usar como se reivindica (prevenir o reducir las fracturas de huesos no vertebrales) mejoran la DMO y/o la puntuación TBS del hueso trabecular en el sujeto. Los ejemplos de huesos que pueden exhibir DMO y/o TBS mejorados después de la administración incluyen, sin limitación, la cadera total, la muñeca, el fémur, el hueso cortical del fémur (diáfisis femoral) y/o el cuello femoral en el sujeto. Ejemplos de fracturas de huesos no vertebrales que pueden exhibir un riesgo de fractura reducido incluyen, sin limitación, fractura osteoporótica mayor, muñeca, cadera, fractura clínica.

[0026] El agente terapéutico antirresorción para usar en la presente invención es el bisfosfonato alendronato.

[0027] El término "sujeto que lo necesita" como se usa en el presente documento se refiere a un sujeto mamífero, por ejemplo, un ser humano. En ciertas formas de realización, un sujeto que lo necesita tiene un riesgo de fractura superior al normal. En ciertas formas de realización, la abaloparatida y el alendronato para uso (como se define más específicamente en este documento) son para uso en un sujeto que tiene baja DMO y alta porosidad cortical. DMO puede medirse mediante radiogrametría digital de rayos X (DXR) u otros métodos conocidos en la técnica. Tal como se usa en este documento, el término "DMO baja" significa una puntuación T de DMO \leq aproximadamente 2 o \leq aproximadamente -2,5, por ejemplo, en uno o más sitios seleccionados del grupo que consiste en columna vertebral (*p. ej.*, columna lumbar), cadera (*p. ej.*, cadera total o cuello femoral), y la muñeca. Tal como se utiliza en el presente documento, el término "porosidad cortical" significa la fracción del volumen óseo cortical que no está ocupada por el hueso. La porosidad cortical puede medirse mediante DXR u otros métodos conocidos en la técnica para proporcionar una estimación mínima de intensidad ("agujeros") en las regiones óseas corticales utilizando un algoritmo recursivo (ascendente) ritmo a partir de la región exterior (10). Una medida de porosidad combinada se deriva del porcentaje de área de orificios encontrados en la parte cortical en relación con toda el área cortical, promediando sobre los huesos involucrados y escalando para reflejar una relación volumétrica en lugar del área proyectada. Una "porosidad cortical alta" significa una porosidad de aproximadamente un 10 % más alta, aproximadamente un 15 % más alta, aproximadamente un 20 % más alta, aproximadamente un 50 % más alta, aproximadamente un 100 % más alta o aproximadamente un 150 % más alta que la de sujetos sanos del mismo grupo de edad como controles. Por ejemplo, el sujeto puede tener una porosidad cortical de aproximadamente 0,01256, mientras que el grupo de control tiene una porosidad cortical de aproximadamente 0,01093 (10). Los sujetos que tienen una porosidad cortical alta pueden tener una DMO ligeramente baja, una DMO normal o incluso una DMO ligeramente superior a la normal, *p. ej.*, una puntuación T de la DMO de al menos aproximadamente -2, al menos aproximadamente -1,5, al menos aproximadamente -1, al menos aproximadamente -0,5, al menos

aproximadamente -0,25, al menos aproximadamente -0,2, al menos aproximadamente -0,1, al menos aproximadamente 0, aproximadamente -2 a aproximadamente 3, aproximadamente -2 a aproximadamente 2,5, aproximadamente -2 a aproximadamente 2, aproximadamente -2 a aproximadamente 1,5, aproximadamente -2 a aproximadamente 1, aproximadamente -2 a aproximadamente 0,5, aproximadamente -2 a aproximadamente 0,25, aproximadamente -2 a aproximadamente 0,2, aproximadamente -2 a aproximadamente 0,1 o aproximadamente -2 a aproximadamente 0. Por ejemplo, los sujetos con diabetes tipo II pueden tener una porosidad cortical hasta el doble de la de los controles mientras tienen una DMO normal o incluso ligeramente superior a la normal (21). Los ejemplos de sujetos adecuados que lo necesitan incluyen, sin limitación, mujeres, mujeres con osteoporosis y/o diabetes (*p. ej.*, diabetes tipo I o tipo II), mujeres posmenopáusicas, mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y/o diabetes (*p. ej.*, tipo I o tipo II), y hombres con osteoporosis y/o diabetes (*p. ej.*, diabetes tipo I o tipo II).

[0028] El término "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en el presente documento, se refiere a una cantidad de un compuesto o agente que es suficiente para provocar la respuesta terapéutica y/o profiláctica requerida o deseada, según lo requiera el contexto de tratamiento particular. En determinadas formas de realización, la cantidad terapéuticamente eficaz es una cantidad de la composición que produce el máximo efecto terapéutico. En otras formas de realización, la cantidad terapéuticamente efectiva produce un efecto terapéutico que es menor que el efecto terapéutico máximo. Por ejemplo, una cantidad terapéuticamente eficaz puede ser una cantidad que produce un efecto terapéutico al mismo tiempo que evita uno o más efectos secundarios asociados con una dosificación que produce el máximo efecto terapéutico. Una cantidad terapéuticamente efectiva para una composición particular variará en función de una variedad de factores, que incluyen, entre otros, las características de la composición terapéutica (*p. ej.*, actividad, farmacocinética, farmacodinámica y biodisponibilidad), la condición fisiológica del sujeto (*p. ej.*, edad, peso corporal, sexo, tipo y etapa de la enfermedad, historial médico, estado físico general, capacidad de respuesta a una dosis dada y otros medicamentos presentes), la naturaleza de cualquier vehículo farmacéuticamente aceptable en la composición y la vía de administración. Un experto en las técnicas clínica y farmacológica será capaz de determinar una cantidad terapéuticamente eficaz a través de la experimentación rutinaria, concretamente, controlando la respuesta de un sujeto a la administración de una composición y ajustando la dosis en consecuencia. Para obtener orientación adicional, consulte, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22.^a edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2012, y The Pharmacological Basis of Therapeutics de Goodman & Gilman, 12.^a edición, McGraw-Hill, Nueva York, NY, 2011.

[0029] Los ejemplos de cantidades terapéuticamente eficaces de abaloparatida incluyen, sin limitación, 10 µg a 250 µg, 50 µg a 200 µg, 50 µg a 150 µg, 70 µg a 100 µg, 70 µg a 90 µg, 75 µg a 85 µg, aproximadamente 20 µg, aproximadamente 40 µg, aproximadamente 60 µg, aproximadamente 80 µg, aproximadamente 100 µg, aproximadamente 120 µg, aproximadamente 150 µg, aproximadamente 200 µg o aproximadamente 250 µg. Otros ejemplos de cantidades terapéuticamente eficaces de abaloparatida también pueden incluir, sin limitación, aproximadamente 5 µg/kg o aproximadamente 20 µg/kg. Un experto en la técnica puede seleccionar una cantidad terapéuticamente eficaz del alendronato. La cantidad de alendronato se puede optimizar aún más después de la terapia con abaloparatida.

[0030] La abaloparatida se administra mediante inyección subcutánea.

[0031] La abaloparatida se administra una vez al día durante 18 meses en la presente invención.

[0032] En ciertas formas de realización de la invención, el alendronato se administra una vez al día, dos veces al día, tres veces al día o más de tres veces al día. En otras formas de realización, la administración puede ocurrir una vez cada 2 días, una vez cada 3 días, una vez cada 4 días, una vez por semana, una vez por mes. En ciertas formas de realización, el alendronato se administra una vez al día.

[0033] En ciertas formas de realización, la abaloparatida y el alendronato para uso proporcionado en el presente documento reducen el riesgo de fractura de muñeca de sujetos tratados con abaloparatida en un 40 % a 70 %, 50 % a 65 %, 55 % a 60 % o al menos 58 % cuando en comparación con sujetos no tratados o sujetos tratados con placebo. En ciertas formas de realización, el riesgo de fractura de muñeca para sujetos tratados con abaloparatida se reduce en un 40 % a 80 %, 50 % a 75 %, 60 % a 75 %, 65 % a 75 %, 70 % a 75 % o al menos 72 % en comparación con sujetos tratados con teriparatida.

[0034] En ciertas formas de realización de la invención, a los sujetos se les administra abaloparatida en una dosis diaria de 20 mg, 40 mg u 80 mg durante 18 meses y luego se les administra alendronato durante 6 meses con una dosis de 10 mg/ día o 70 mg/semana (*p. ej.*, oral), 5 mg/día o 35 mg/semana (*p. ej.*, oral), 15 mg/día o 105 mg/semana (*p. ej.*, oral), 20 mg/día o 140 mg/semana (*p. ej.*, oral), 5 a 20 mg/día o 35 a 140 mg/semana (*p. ej.*, oral), 5 a 15 mg/día o 35 a 105 mg/semana (*p. ej.*, oral), 5 a 10 mg/ día o 35 a 70 mg/semana (*p. ej.*, oral), o 10 a 20 mg/día o 70 a 140 mg/semana (*p. ej.*, oral). En determinadas formas de realización de la invención, esto da como resultado un aumento significativo de la DMO en el cuello femoral y la cadera total (véase, por ejemplo, la Fig. 12). En determinadas formas de realización de la invención, la DMO en el cuello femoral puede aumentar al menos un 2,2 %, al menos un 2,7 %, al menos un 3 %, al menos un 3,1 %, al menos un 4,5 %, al menos un 5 %, al menos un 6 %, un 1,5 % a 4 %, 2 % a 4 %, 2,5 % a 4 %, 2 % a 3,5 %, 1,5 % a 6 %, 2 % a 6 %, 2,5 % a 6 %, 1,5 % a 5 %, 2 % a 5 %, 2,5 % a 5 %, 1,5 % a 4,5 %, 2 % a 4,5 % o 2,5 % a 4,5 %; y la DMO de la cadera total puede aumentar al menos un 1,4 %, al menos un 2,0 %, al menos un 2,6 %, al menos un 3 %, al menos un 3,5 %, al menos un 4 %, al menos un 4,5 %, al menos un 5 %, al menos al menos 5,5 %, al menos 6 %, al menos 7 %, 0,6 % a 3 %, 1 % a 3 %, 1,5 % a 3 %, 0,6 % a 3,5 %, 1 % a 3,5 %, 1,5 % a 3,5 %, 0,6 % a 4 %, 1 %

a 4 %, 1,5 % a 4 %, 2 % a 4 %, 0,6 % a 4,5 %, 1 % a 4,5 %, 1,5 % a 4,5 %, 2 % a 4,5 %, 0,6 % 5 %, 1 % a 5 %, 1,5 % a 5 %, 2,0 % a 5 %, 0,6 % a 5,5 %, 1 % a 5,5 %, 1,5 % a 5,5 %, 2 % a 5,5 %, 0,6 % a 6 %, 1 % a 6 %, 1,5 % a 6 %, 2 % a 6 %, 0,6 % a 6,5 %, 1 % a 6,5 %, 1,5 % a 6,5 %, 2,0 % a 6,5 %, 0,6 % a 7 %, 1 % a 7 %, 1,5 % a 7 % o 2 % a 7 %.

- 5 [0035] En ciertos métodos descritos en el presente documento (no como se reivindica), la abaloparatida se administra en combinación con una o más terapias adicionales para la osteoporosis, incluida, por ejemplo, una terapia con alendronato. En estas divulgaciones (no como se reivindica), la terapia adicional para la osteoporosis puede administrarse antes, durante o después del tratamiento con abaloparatida. La abaloparatida y la terapia adicional para la osteoporosis pueden administrarse por separado o como parte de la misma composición. La administración de los dos agentes puede ocurrir en o alrededor del mismo tiempo, por ejemplo, simultáneamente, o los dos agentes pueden administrarse en diferentes momentos.

10 [0036] En determinadas formas de realización, la abaloparatida y el alendronato se administran en composiciones farmacéuticas como ingrediente(s) activo(s). Dichas composiciones farmacéuticas pueden comprender además un vehículo farmacéuticamente aceptable. Un "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable que participa en el transporte de un compuesto o molécula de interés desde un tejido, órgano o parte del cuerpo a otro tejido, órgano, o parte del cuerpo. Un vehículo farmacéuticamente aceptable puede comprender una variedad de componentes, incluidos, entre otros, un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente, tampón, material de encapsulación, tensioactivo, agente estabilizador, aglutinante o pigmento, o alguna combinación de los mismos. Cada componente del vehículo debe ser "farmacéuticamente aceptable" en el sentido de que debe ser compatible con los demás ingredientes de la composición y debe ser adecuado para el contacto con cualquier tejido, órgano o parte del cuerpo que pueda encontrar, lo que significa que debe no conllevar un riesgo de toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad o cualquier otra complicación que supere en exceso sus beneficios terapéuticos.

15 [0037] Los ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables que se pueden usar junto con las composiciones descritas en el presente documento (no como se reivindica) incluyen, entre otros, (1) azúcares, como lactosa, glucosa, sacarosa o manitol; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) polvo de tragacanto; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles tales como propilenglicol; (11) polioles tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agentes dispersantes tales como agar o carbonato de calcio; (14) agentes tamponadores o de ajuste del pH tales como soluciones tampón de hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, cloruro de sodio, lactato de sodio, cloruro de calcio y fosfato; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcoholes tales como alcohol etílico y alcohol propano; (20) parafina; (21) lubricantes, como talco, esteárate de calcio, esteárate de magnesio, polietilenglicol sólido o laurilsulfato de sodio; (22) agentes colorantes o pigmentos; (23) deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, talco y almidón o fosfato de calcio tribásico; (24) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en composiciones farmacéuticas tales como acetona; y (25) combinaciones de los mismos.

[0038] En determinadas formas de realización, la abaloparatida se administra como una composición farmacéutica que tiene un intervalo de pH de 2 a 7, de 4,5 a 5,6 o de aproximadamente 5,1.

45 Ejemplos

Ejemplo 1. Evaluación del análogo de PTHrP abaloparatida para su uso en la reducción de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

50 [0039] Se realizó el ensayo de prevención de fracturas de fase 3 ACTIVE para abaloparatida en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis que, por lo demás, estaban sanas. Los sujetos inscritos fueron tratados con 80 microgramos (μg) de abaloparatida, un placebo equivalente o la dosis diaria aprobada de 20 μg de teriparatida durante 18 meses. El ensayo ACTIVE evaluó las tasas de fractura, los riesgos de fractura, la DMO y los biomarcadores de recambio óseo (p. ej., CTX y PI NP) en todos los grupos de pacientes. Los sujetos elegibles en los grupos de tratamiento con abaloparatida y placebo continuaron en un estudio de extensión (ACTIVEExtend), en el que recibieron una terapia aprobada con alendronato para el manejo de la osteoporosis durante 6 meses y se evaluó la incidencia de fracturas.

55 [0040] La reducción del riesgo de fractura y la relación de riesgo (HR) se derivaron de la curva de Kaplan-Meier (KM). El grupo de tratamiento con abaloparatida exhibió una reducción significativa en el riesgo de fracturas no vertebrales (p. ej., muñeca) y fracturas clínicas (excluyendo los dedos de manos y pies, esternón, rótula, cráneo y huesos faciales). En comparación con el grupo de placebo, el grupo de tratamiento con abaloparatida mostró una reducción estadísticamente significativa en fracturas osteoporóticas mayores, fracturas clínicas, nuevas fracturas vertebrales y fracturas no vertebrales tanto durante el ensayo ACTIVE como en el estudio ACTIVEExtend (Tablas 1 y 2). En comparación con los sujetos tratados con placebo, los sujetos tratados con teriparatida demostraron una reducción de fracturas estadísticamente significativa solo en fracturas vertebrales nuevas, pero no mostraron una reducción estadísticamente significativa en fracturas osteoporóticas mayores, fracturas clínicas o fracturas no vertebrales (Tabla 1).

[0041] Además, la abaloparatida demostró una reducción estadísticamente significativa en fracturas osteoporóticas importantes y fracturas de muñeca frente a teriparatida. De hecho, el grupo de teriparatida mostró un riesgo de fracturas de muñeca superior al del grupo de placebo.

5

Tabla 1: Reducción del riesgo de fracturas después de 18 meses del ensayo ACTIVE

Fig. Nº	Tipo de fractura	Tasa de fractura			Reducción del riesgo de fractura		
		PBO	ABL	TPTD	ABL contra PBO	TPTD contra PBO	ABL contra TPTD
1A	Fracturas osteoporóticas mayores	4,1 %	1,2 %	2,8 %	70 % (p=0,0004)	33 % (p=0,135)	55 % (p=0,0309)
2A	Fracturas clínicas incidentes	6,0 %	3,3 %	4,3 %	43 % (p=0,0165)	29 % (NS)	19 % (CI 95 %=0,43-1,45)
4A	Fracturas no vertebrales incidentes	4,0 %	2,2 %	2,9 %	43 % (p =0,0489)	28 % (p=0,2157)	21 % (NS)
	Muñeca	1,8 %	0,8 %	2,1 %	51 % (p =0,1080)	-13 % (p =0,7382)	57 % (p =0,0521)
NS: no estadísticamente significativo							

Tabla 2: Reducción del riesgo de fractura en el mes 25 en el estudio ACTIVExtend

Fig. Nº	Fractura	Tasa de fractura		PBO/ALN contra ABL/ALN	Valor P
		OBP/ALN	ABL/ALN		
1C	Fracturas osteoporóticas mayores	4,6 %	2,0 %	58 %	0,0122
2C	Fracturas clínicas incidentes	7,1 %	3,9 %	45 %	0,0210
3B	Nuevas fracturas vertebrales incidentes	4,4 %	0,55 %	87 %	<0,0001
4C	Fracturas no vertebrales incidentes	5,5 %	2,7 %	52 %	0,0168

[0042] También se evaluaron la DMO y los biomarcadores de recambio óseo (CTX y P1NP) en todos los grupos de pacientes para comparar los efectos de abaloparatida frente a teriparatida. En todos los sitios probados, incluida la columna vertebral (*p. ej.*, columna lumbar), cadera y cuello femoral, los pacientes tratados con abaloparatida durante 18 meses seguidos de un tratamiento con alendronato durante 6 meses exhibieron un aumento significativo de la DMO (Fig. 9). Más pacientes en el grupo de tratamiento con abaloparatida que en el grupo de placebo alcanzaron la respuesta del umbral de DMO como se muestra en la Tabla 7.

[0044] Abaloparatida también demostró un aumento estadísticamente significativo de la DMO versus teriparatida en la DMO total de la cadera y la DMO del cuello femoral durante el ensayo ACTIVE de 18 meses (Tablas 4-5). La abaloparatida demostró un aumento de la DMO estadísticamente significativo frente a la teriparatida en la columna lumbar a los 6 y 12 meses, y un aumento de la DMO no estadísticamente significativo a los 18 meses (Tablas 4-5).

[0045] El grupo de abaloparatida (cuadrado) demostró un aumento más temprano (alrededor de un mes) en el marcador P1NP (formación ósea) en comparación con el grupo de teriparatida (triángulo) (Fig. 6A). Para el marcador CTX (resorción ósea), la abaloparatida (cuadrado) mostró un retorno más temprano (a los 18 meses) en comparación con el grupo de teriparatida (triángulo) (Fig. 6B).

55 Diseño del ensayo:

[0046] El ensayo pivotal de prevención de fracturas de fase 3 ACTIVE para el análogo de PTHrP abaloparatida, estudio BA058-05-003 (consulte ClinicalTrials.gov), fue un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en mujeres osteoporóticas posmenopáusicas aleatorizadas recibir dosis diarias de uno de los siguientes durante 18 meses: 80 microgramos (μg) de abaloparatida; un placebo correspondiente; o la dosis diaria aprobada de 20 μg de teriparatida. El tratamiento con abaloparatida a una dosis diaria de 80 μg o placebo permaneció cegado a todas las partes durante todo el estudio. La teriparatida utilizada era una combinación patentada de dispositivo y medicamento prellenado que no se podía volver a envasar. Por lo tanto, su identidad no podía ocultarse a los médicos y pacientes tratantes una vez que comenzó su uso. La medicación del estudio se autoadministró diariamente mediante inyección subcutánea durante un máximo de 18 meses. Todos los pacientes incluidos también recibieron suplementos de calcio y vitamina D desde el momento de la inscripción hasta el final del período de tratamiento. Se recomendó a los pacientes que también continuaran

con estos suplementos durante el período de seguimiento de un mes.

[0047] El ensayo completó la inscripción en marzo de 2013 con 2463 pacientes en 28 centros médicos en 10 países en los Estados Unidos, Europa, América Latina y Asia. Las características basales de los pacientes seleccionados se detallan en la Tabla 3 a continuación.

5 Tabla 3: Características basales de los pacientes seleccionados para los estudios ACTIVE

		Placebo (N=821)	Abaloparatida (N=824)	Teriparatida (N=818)	Total (N=2463)
10	Años de edad)	68,7	68,9	68,8	68,8
15	Grupos de edad (%)				
	< 65 años	19,6	18,4	18,5	18,8
	65 a 74	62,4	62,7	61,5	62,2
	> 74	18	18,8	20,0	19,0
20	Fractura vertebral prevalente basal (%)	22,9	21,5	26,9	23,8
	Historia previa de fracturas no vertebrales (%)	50,7	49,2	45,4	48,4
	Puntuación T de la DMO de la columna lumbar (LS)	-2,9	-2,9	-2,8	-2,9
	Puntuación T DMO de cadera total (TH)	-1,9	-1,9	-1,8	-1,9
	Puntuación T de la DMO del cuello femoral (FN)	-2,2	-2,2	-2,1	-2,1

25 **[0048]** El estudio inscribió a mujeres ambulatorias por lo demás sanas de 49 a 86 años (inclusive) que habían sido posmenopáusicas durante al menos cinco años, cumplían los criterios de entrada en el estudio y habían proporcionado su consentimiento informado por escrito. Las mujeres inscritas en el estudio tenían una puntuación T de DMO ≤ -2,5 en la columna lumbar o la cadera (cuello femoral) mediante absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) y evidencia radiológica de dos o más fracturas vertebrales lumbares o torácicas leves o una o más moderadas o antecedentes de fractura de antebrazo, húmero, sacro, pelvis, cadera, fémur o tibia por traumatismo leve en los últimos cinco años. Las mujeres posmenopáusicas mayores de 65 años que cumplieron con los criterios de fractura anteriores pero que tenían una puntuación T de <-2,0 también podrían inscribirse. Las mujeres de 65 años o más que no cumplían con los criterios de fractura también podían inscribirse si su puntuación T era <-3,0. Todos los pacientes debían gozar de buena salud general según lo determinado por el historial médico, el examen físico (incluidos los signos vitales) y las pruebas de laboratorio clínico. Esta población de estudio contenía una población de pacientes que reflejaba el tipo de pacientes con osteoporosis grave que se esperaría que los especialistas trataran en sus prácticas.

30 40 **[0049]** Como se establece en el protocolo ACTIVE, el criterio principal de valoración de la eficacia fue el número de pacientes tratados con abaloparatida con fracturas vertebrales incidentes al final del tratamiento en comparación con los que recibieron placebo. Los parámetros de eficacia secundarios preespecificados incluyeron, entre otros criterios de valoración, la reducción de la incidencia/riesgo de fracturas no vertebrales; cambios en la DMO de la columna vertebral, la cadera y el cuello femoral desde el inicio hasta el final del tratamiento según lo evaluado por DXA y en comparación con teriparatida; y el número de eventos de hipercalcemia en pacientes tratados con abaloparatida en comparación con teriparatida al final del tratamiento.

45 **[0050]** Las evaluaciones de seguridad realizadas en el ensayo ACTIVE incluyeron exámenes físicos, signos vitales, electrocardiogramas de 12 derivaciones o ECG, pruebas de laboratorio clínico y monitorización, y registro de eventos adversos. Las evaluaciones de seguridad específicas incluyeron la determinación del calcio sérico antes y después de la dosis (cuatro horas), la determinación del aclaramiento de creatinina, las evaluaciones de ECG posteriores a la dosis en visitas seleccionadas y las evaluaciones de hipotensión postural (60 minutos después de la dosis) en visitas clínicas seleccionadas.

50 55 **[0051]** Cada uno de los pacientes en los grupos de abaloparatida 80 µg y placebo en el ensayo ACTIVE de fase 3 fue elegible para continuar en un estudio de extensión (ACTIVEExtend), en el que están recibiendo una terapia de alendronato aprobada para el tratamiento de la osteoporosis. Los criterios de valoración clave para el programa de desarrollo de abaloparatida son la reducción de las fracturas vertebrales y no vertebrales incidentes en hasta 24 meses en todos los pacientes aleatorizados, incluidos los pacientes tratados con abaloparatida y los tratados con placebo, todos los cuales son tratados con alendronato en ACTIVEExtend.

60 **[0052]** El estudio ACTIVEExtend incluyó una administración de alendronato (10 mg/día o 70 mg/semana, oral) a los pacientes durante 6 meses después del tratamiento con abaloparatida 80 µg /día durante 18 meses (N=558). Los datos se recopilaron en el mes 25. El grupo de placebo también fue tratado con alendronato durante el mismo período de tiempo (N=581).

Resultados

Reducción del riesgo de fractura

[0053] En los criterios de valoración secundarios en comparación con el placebo, la abaloparatida logró una reducción del riesgo de fractura estadísticamente significativa del 43 % ($p = 0,0489$, CI del 95 % = 0,32-1,00) en el subconjunto de

5 pacientes con fractura no vertebral adjudicada (grupo placebo: n=33, tasa de fracturas 4,0 % y grupo abaloparatida: n=18, tasa de fracturas 2,2 %) (Fig. 4A); una reducción estadísticamente significativa del 43 % ($p = 0,0165$, CI del 95 % = 0,35-0,91) en el grupo de fractura clínica adjudicada, que incluye tanto fracturas vertebrales como no vertebrales (grupo

10 placebo: n = 49, tasa de fractura del 6,0 %; y grupo abaloparatida: n=27, tasa de fracturas 3,3 %) (fig. 2A); y una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo hasta la primera fractura no vertebral incidente tanto en la fractura no vertebral

15 adjudicada (Fig. 4B) como en el subgrupo de pacientes con fractura clínica (Fig. 2B). El grupo de tratamiento con inyección de teriparatida [origen ADNr] de etiqueta abierta, en comparación con el placebo, logró una reducción del riesgo de fractura del 28 % ($p = 0,2157$, CI del 95 % = 0,42-1,22) en el subconjunto de pacientes con fracturas no vertebrales adjudicadas

(Fig. 4A) y una reducción del 29 % (CI 95 % = 0,46-1,09) en el grupo de fractura clínica adjudicada (Fig. 2A). La reducción

15 del riesgo de fractura observada en el grupo de tratamiento con abaloparatida, en comparación con teriparatida de etiqueta abierta, no fue estadísticamente significativa (Figs. 2A y 4A, y Tabla 1).

[0054] Alternativamente, el criterio principal de valoración de la reducción de la fractura vertebral incidente se realizó excluyendo el empeoramiento de las fracturas vertebrales e incluyendo solo las fracturas vertebrales nuevas (Figs. 3A y

20 3B). Con este análisis, en el criterio principal de valoración de reducción de nuevas fracturas vertebrales (excluido el empeoramiento), abaloparatida (N=690, n=4, tasa de fracturas 0,58 %) logró una reducción estadísticamente significativa

del 86 % en comparación con el grupo tratado con placebo (N=711, n=30, tasa de fractura 4,22 %) (*: $p < 0,0001$) (Fig.

3A). El grupo de tratamiento abierto con inyección de teriparatida (N = 717, n = 6, tasa de fractura 0,84 %) mostró una

reducción estadísticamente significativa del 80 % de nuevas fracturas vertebrales (sin incluir el empeoramiento) en

comparación con el grupo tratado con placebo (*: $p < 0,0001$) (Fig. 3A).

25 [0055] Como se muestra en las Figs. 1A y 1B, después de 18 meses de tratamiento, abaloparatida demostró inesperadamente una reducción significativa del 70 % (95 % CI = 0,15-0,61) del riesgo de fracturas osteoporóticas mayores en comparación con el placebo (Fig. 1A, *: $p = 0,0004$, abaloparatida frente a placebo), y una reducción

30 significativa del 55 % en el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores en comparación con el grupo de teriparatida (Fig. 1A, †: $p = 0,0309$, abaloparatida frente a teriparatida). Sin embargo, el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores en el grupo tratado con teriparatida no mostró una reducción estadísticamente significativa del 33 % en comparación con el placebo ($p = 0,135$, CI del 95 % = 0,39-1,14). El riesgo de fractura osteoporótica mayor se redujo significativamente más con abaloparatida que con teriparatida (**HR 0,45, p = 0,0309, CI del 95 % = 0,21-0,95**). La abaloparatida también demostró

35 efectos significativamente mejorados en las fracturas osteoporóticas importantes en comparación con la teriparatida a los 18 meses. Como se muestra en las Figs. 1C e 1D, en el mes 25, los pacientes (N = 558) tratados con abaloparatida durante

18 meses y seguidos de un tratamiento con alendronato durante otros 6 meses demostraron una reducción significativa

40 del 58 % en el riesgo de fracturas osteoporóticas mayores en comparación con el placebo que fueron tratados con alendronato solo sin el tratamiento anterior de abaloparatida (N=581) ($p=0,0122$). La Fig. 1E muestra que durante los seis meses de tratamiento con alendronato, los pacientes tratados previamente con abaloparatida durante 18 meses (N=558)

45 tuvieron un riesgo reducido de fracturas osteoporóticas mayores (n=2) en comparación con el placebo que fueron tratados solo con alendronato sin la tratamiento precedente de abaloparatida (N=581, n=4).

[0056] Como se muestra en las Figs. 2A y 2B, a los 18 meses, la abaloparatida demostró una reducción significativa del

45 43 % en el riesgo de fracturas clínicas en comparación con el placebo ($p=0,0165$). La abaloparatida también demostró mejores efectos sobre las fracturas clínicas en comparación con la teriparatida a los 18 meses. Como se muestra en las

50 Figs. 2C y 2D, a los 25 meses, los pacientes tratados con abaloparatida durante 18 meses y seguidos de un tratamiento con alendronato durante otros 6 meses demostraron una reducción significativa del 45 % en el riesgo de fracturas clínicas

en comparación con placebo que fueron tratados solo con alendronato sin el tratamiento anterior de abaloparatida ($p=0,0210$).

55 [0057] Como se muestra en las Figs. 3A y 3B, a los 18 meses, la abaloparatida demostró una reducción significativa del 86 % en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales en comparación con el placebo ($p<0,0001$). La abaloparatida

también demostró mejores efectos en las nuevas fracturas vertebrales en comparación con la teriparatida (80 % de

55 reducción) a los 18 meses ($p<0,0001$). La Fig. 3B demuestra además que ningún paciente tratado con abaloparatida tuvo una fractura vertebral durante el período de tratamiento de 6 meses con alendronato.

[0058] Como se muestra en las Figs. 4A y 4B, a los 18 meses, la abaloparatida demostró una reducción significativa del

60 43 % en el riesgo de fracturas no vertebrales en comparación con el placebo ($p=0,0489$). Teriparatida demostró una reducción NS (28 %) en el riesgo de fracturas no vertebrales en comparación con el placebo ($p = 0,2157$). La abaloparatida

también demostró mejores efectos sobre las fracturas no vertebrales en comparación con la teriparatida a los 18 meses.

Como se muestra en las Figs. 4C y 4D, a los 25 meses, los pacientes tratados con abaloparatida durante 18 meses y

65 seguidos de un tratamiento con alendronato durante otros 6 meses (N=558) demostraron una reducción significativa del 52 % ($p=0,0168$) en el riesgo de fracturas no vertebrales en comparación a placebo que fueron tratados con alendronato solo sin el tratamiento anterior de abaloparatida (N = 581). La Fig. 4E muestra que durante los seis meses de tratamiento

con alendronato, los pacientes tratados previamente con abaloparatida durante 18 meses (N=558) tuvieron un riesgo

reducido de fracturas no vertebrales (n=3) en comparación con el placebo que fueron tratados solo con alendronato sin el

tratamiento precedente de abaloparatida (N=581, n=7).

Biomarcadores de DMO y recambio óseo

- 5 [0059] La figura 5A demostró cambios en la DMO de la muñeca en todos los grupos de pacientes: placebo (rombo), pacientes tratados con abaloparatida (cuadrado) y pacientes tratados con teriparatida (triángulo). En comparación con la teriparatida, la abaloparatida mostró inesperadamente una mejora significativa en el mantenimiento de la DMO en el radio ultradistal a los 18 meses.
- 10 [0060] La Fig. 6A y la Fig. 6B demostraron los cambios en los marcadores de recambio óseo: CTX (resorción ósea) y P1NP (formación ósea) en todos los grupos de pacientes: placebo (diamante), pacientes tratados con abaloparatida (cuadrado) y pacientes tratados con teriparatida (triángulo). La Fig. 6A y la Fig. 6B demuestran que para el marcador P1NP (formación ósea), la abaloparatida (cuadrado) mostró un aumento más temprano en aproximadamente un mes en comparación con la teriparatida (triángulo); y para el marcador CTX (resorción ósea), abaloparatida (cuadrado) mostró un retorno más temprano a los 18 meses en comparación con teriparatida (triángulo).
- 15

[0061] Se completaron los análisis comparativos de abaloparatida frente a teriparatida en los siguientes criterios de valoración secundarios de DMO usando un método de modelo de efectos mixtos para medidas repetidas (MMRM), que se muestra en la Tabla 4 a continuación:

20

Tabla 4: Cambio porcentual medio en la densidad mineral ósea (DMO) desde el inicio (MMRM)

	Espina lumbar			Cadera total			Cuello femoral		
	6 meses	12 meses	18 meses	6 meses	12 meses	18 meses	6 meses	12 meses	18 meses
25	Placebo	0,60 %	0,45 %	0,63 %	0,31 %	0,09 %	-0,10 %	-0,13 %	-0,41 %
	Abaloparatida	6,58 % **	9,77 % **	11,20 % *	2,32 % **	3,41 % **	4,18 % **	1,72 % **	2,65 % **
	Teriparatida	5,25 % * *	8,28 % *	10,49 % *	1,44 % *	2,29 % *	3,26 % *	0,87 % *	1,54 % *

** p <0,0001 frente a placebo y teriparatida
* p <0,0001 frente a placebo

35

[0062] Se completaron los análisis comparativos de los análogos de PTHrP, abaloparatida y teriparatida en los siguientes criterios de valoración secundarios de DMO utilizando un enfoque ANCOVA, que se muestra en la Tabla 5 a continuación:

40

Tabla 5: Cambio porcentual medio en la densidad mineral ósea (DMO) desde el inicio (ANCOVA)

	Espina lumbar			Cadera total			Cuello femoral		
	6 meses	12 meses	18 meses	6 meses	12 meses	18 meses	6 meses	12 meses	18 meses
45	Placebo	0,55 %	0,39 %	0,48 %	0,29 %	0,10 %	-0,08 %	-0,12 %	-0,37 %
	Abaloparatida	5,90 % **	8,19 % ***	920 % *	2,07 % **	2,87 % ***	3,44 % * ***	1,54 % **	2,21 % * **
	Teriparatida	4,84 % *	7,40 % *	9,12 % *	1,33 % *	2,03 % *	2,81 % *	0,80 % *	1,41 % *

* frente a placebo p <0,0001
** frente a teriparatida p <0,0001
*** frente a placebo p <0,0001 Y frente a teriparatida p =0,0087
**** frente a placebo p <0,0001 Y frente a teriparatidep=0,0003
***** frente a placebo p <0,0001 Y frente a teriparatida p =0,0016

55

[0063] Reabsorción ósea: Los cambios en la resorción ósea mostraron una diferencia significativa entre pacientes tratados con abaloparatida y pacientes tratados con teriparatida. En todos los puntos temporales, la CTX aumentó significativamente más en el grupo de teriparatida que en el grupo tratado con abaloparatida. Mientras que la abaloparatida mostró un nivel elevado transitorio de CTX en comparación con el placebo, la teriparatida mostró un nivel elevado persistente de CTX en comparación con el placebo. La diferencia en los niveles de CTX entre el grupo de abaloparatida y el grupo de teriparatida puede indicar diferentes "ventanas anabólicas" entre los dos tratamientos. A los 18 meses, el nivel de CTX en el grupo tratado con abaloparatida fue estadísticamente insignificante en comparación con el placebo; mientras que la teriparatida mostró niveles elevados en comparación con el placebo.

65

[0064] Formación ósea: Los cambios en el recambio óseo mostraron un patrón diferente de los cambios en la reabsorción

ósea. El nivel de P1NP del grupo de teriparatida fue superior al del grupo tratado con abaloparatida, mientras que la diferencia de los niveles de P1NP no fue tan significativa como la diferencia de los niveles de CTX. Los niveles de P1NP de ambos grupos de tratamiento fueron significativamente más altos que los del placebo en todos los puntos temporales.

- 5 [0065] La figura 7 demuestra cambios en la DMO en la columna vertebral en todos los grupos de pacientes: placebo (rombo), pacientes tratados con abaloparatida (cuadrado) y pacientes tratados con teriparatida (triángulo). La abaloparatida mostró un aumento significativamente mayor de la DMO en comparación con la teriparatida a los 6 y 12 meses en la columna lumbar.
- 10 [0066] La figura 8 demuestra cambios en la DMO en sitios no vertebrales (cadera total y cuello femoral) en todos los grupos de pacientes: placebo (rombo), pacientes tratados con abaloparatida (cuadrado) y pacientes tratados con teriparatida (triángulo). En todos los puntos temporales, la abaloparatida y la teriparatida mostraron un aumento de la DMO significativamente mayor en comparación con el placebo. La abaloparatida mostró un aumento significativamente mayor de la DMO en comparación con la teriparatida a los 6, 12 y 18 meses en la cadera total y el cuello femoral. Además, 15 hubo un retraso de unos 6 meses en el grupo de teriparatida en comparación con el grupo tratado con abaloparatida para lograr el mismo nivel de aumento de la DMO en la cadera total y el cuello femoral. Por lo tanto, la abaloparatida logró resultados significativos en la respuesta rápida de la DMO.
- 20 [0067] En el mes 6, el 19,1 % de los sujetos tratados con abaloparatida mostró un aumento de la DMO de >3 % en los tres sitios (columna lumbar, cadera total, cuello femoral) en comparación con el 0,9 % del grupo de placebo y el 6,5 % del grupo de teriparatida. A los 12 meses, el 33,2 % del grupo tratado con abaloparatida tuvo aumentos de DMO de >3 % en comparación con el grupo de placebo (1,5 %) o el grupo de teriparatida (19,8 %). A los 18 meses, el 44,5 % del grupo tratado con abaloparatida tuvo aumentos de DMO de >3 % en comparación con el grupo de placebo (1,9 %) o el grupo de teriparatida (32,0 %). Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p <0,0001$.
- 25 [0068] La Fig. 9 demuestra que en todos los sitios evaluados, incluida la columna vertebral (*p. ej.*, la columna lumbar), la cadera y el cuello femoral, los pacientes tratados con abaloparatida durante 18 meses seguidos de un tratamiento con alendronato durante 6 meses mostró un aumento significativo de la DMO.
- 30 [0069] Además, la Tabla 6 demuestra el porcentaje de pacientes con aumento de DMO en la columna, cadera y cuello femoral a los 25 meses. Más pacientes en el grupo de tratamiento con abaloparatida alcanzaron el umbral de respuesta de DMO.

35 **Tabla 6: Porcentaje de pacientes con aumento de la DMO en la columna. Cadera y Cuello Femoral**

DMO	Placebo (%)	Abaloparatida (%)	Valor P
> 0 %	40,0	83,1	< 0,0001
> 3 %	7,4	51,7	< 0,0001
> 6 %	0,5	20,4	< 0,0001

Eficacia:

45 [0070] La Fig. 4B demuestra la curva de tiempo de Kaplan-Meier hasta el primer incidente de fracturas no vertebrales por grupo de tratamiento en la intención de tratar población (excluidos los dedos de las manos y los pies, el esternón, la rótula, el cráneo y los huesos de la cara). La Fig. 2B muestra la curva de Kaplan-Meier de tiempo hasta la primera fractura clínica incidente por grupo de tratamiento en la población por intención de tratar (excluyendo los dedos de las manos y los pies, el esternón, la rótula, el cráneo y los huesos faciales). Las curvas de Kaplan-Meier muestran una reducción significativa 50 del riesgo de fracturas no vertebrales y clínicas en el grupo tratado con abaloparatida.

Seguridad:

[0071] El ensayo ACTIVE también evaluó varias medidas de seguridad potenciales, incluidos los niveles de calcio en sangre, hipotensión ortostática, náuseas, mareos y reacciones en el lugar de la inyección. Los eventos adversos (EA) informados por $\geq 5\%$ en cualquier grupo de tratamiento se resumen a continuación en la Tabla 7 para los grupos tratados con placebo, abaloparatida y teriparatida, respectivamente.

Tabla 7: EA informados para grupos de pacientes (N = 2460)

	EA informados con mayor frecuencia informados por ≥ 5 % en cualquier grupo de tratamiento	Placebo, n=820	Abaloparatida, n=822	Teriparatida, n=818
5	Hipercalcemia *	0,37 %	3,41 % †	6,37 % †
	Hipercalcioria	9,0 %	11,3 %	12,5 % ‡
	Mareo	6,1 %	10,0 % ‡	7,3 %
10	Artralgia	9,8 %	8,6 %	8,6 %
	Dolor de espalda	10,0 %	8,5 %	7,2 % ‡
	Náuseas	3,0 %	8,3 % ‡	5,1 % ‡
	Infección del tracto respiratorio superior	7,7 %	8,3 %	8,9 %
15	Dolor de cabeza	6,0 %	7,5 %	6,2 %
	Hipertensión	6,6 %	7,2 %	5,0 %
	Influenza	4,8 %	6,3 %	4,2 %
20	Nasofaringitis	8,0 %	5,8 %	6,5 %
	Infección del tracto urinario	4,6 %	5,2 %	5,0 %
	palpitaciones	0,4 %	5,1 % ‡	1,6 % ‡
	Dolor en la extremidad	6,0 %	4,9 %	5,1 %
25	Estreñimiento	5,1 %	4,5 %	4,2 %
	* Valor de calcio corregido por albúmina sérica ≥ 10,7 mg/dL;			
	† p =0,006 abaloparatida frente a teriparatida;			
	‡ p <0,05 frente a placebo.			

25 [0072] Cada uno del grupo de abaloparatida y del grupo de teriparatida tuvo tasas de eventos de hipercalcemia estadísticamente significativamente más altas en comparación con el grupo de placebo, y el grupo de abaloparatida tuvo una tasa de eventos de hipercalcemia estadísticamente significativamente más baja en comparación con el grupo de teriparatida (p=0,006).

30 [0073] Las medidas de seguridad también se realizaron en una población de 1133 pacientes tratados con alendronato durante el estudio ACTIVExtend. Los eventos adversos de los pacientes tratados con alendronato se detallan en la Tabla 8 a continuación. La abaloparatida mostró un perfil de seguridad favorable y fue bien tolerada.

35 Tabla 8: Eventos adversos de pacientes tratados con alendronato

	EA notificados con mayor frecuencia (N = 1133)	Placebo/Alendronato (n = 580)	Abaloparatida/Alendronato (n = 553)
40	Artralgia	4,7 %	4,3 %
	Dispepsia	2,2 %	2,7 %
	Infección del tracto respiratorio superior	4,5 %	2,5 %
	Infección del tracto urinario	1,0 %	2,4 %
45	Dolor de huesos	1,2 %	2,2 %
	Diarrea	1,4 %	2,0 %
	Hipercalcioria	1,6 %	2,0 %
	Influenza	1,0 %	2,0 %
50	Nasofaringitis	1,4 %	2,0 %
	Dolor abdominal, superior	2,6 %	1,8 %
	Dolor de espalda	2,1 %	1,6 %
	Dolor en la extremidad	2,4 %	1,3 %
55	Hipertensión	2,1 %	1,1 %

Ejemplo comparativo 2. Eficacia de los análogos de PTHrP abaloparatida para la prevención de fracturas osteoporóticas importantes o cualquier fractura.

[0074] Este ejemplo demuestra la eficacia del análogo de PTHrP abaloparatida frente al riesgo de fractura inicial utilizando la herramienta FRAX.

60 [0075] La evaluación del riesgo de fractura, y FRAX específicamente, es bien conocida en la técnica (ver, por ejemplo, Unnanuntana et al., "Current Concepts Review: The Assessment of Fracture Risk", J Bone Joint Surg Am. 92: 743-753 (2010)). Brevemente, FRAX es una herramienta de predicción para evaluar el riesgo de fractura de un individuo mediante la incorporación de factores de riesgo clínicos no relacionados con la DMO, que incluyen edad, sexo, peso, altura, fractura previa, fractura de cadera del padre, tabaquismo actual, alcohol o glucocorticoides, artritis reumatoide, y osteoporosis secundaria, además de o en alternativa a la DMO del cuello femoral. FRAX puede estimar una probabilidad de 10 años de fractura de cadera específica de un país y una probabilidad de 10 años de una fractura mayor u osteoporótica (fractura

clínica de columna, antebrazo, cadera u hombro).

[0076] Los factores de riesgo clínicos de referencia (como edad, IMC, fractura previa, uso de glucocorticoides, artritis reumatoide, tabaquismo e historial materno de fractura de cadera) se ingresaron en modelos FRAX específicos del país para calcular la probabilidad de 10 años de fracturas osteoporóticas mayores, con o sin inclusión de la DMO del cuello femoral. La interacción entre la probabilidad de una fractura osteoporótica importante y la eficacia del tratamiento se examinó mediante una regresión de Poisson.

[0077] 821 mujeres asignadas al azar al grupo de placebo y 824 mujeres en abaloparatida fueron seguidas durante un máximo de 2 años. Al inicio del estudio, la probabilidad a 10 años de fracturas osteoporóticas mayores (con DMO) osciló entre 2,3 y 57,5 %. El tratamiento con abaloparatida se asoció con una disminución del 69 % en las fracturas osteoporóticas mayores (FMO) en comparación con el tratamiento con placebo (CI del 95 %: 38-85 %). El riesgo de cualquier fractura clínica (FA) disminuyó en un 43 %; (CI 95 %: 9-64 %). Los índices de riesgo para el efecto de la abaloparatida en el resultado de la fractura no cambiaron significativamente con el aumento de la probabilidad de fractura ($p > 0,30$ para MOF y $p = 0,11$ para FA (Fig. 10)). Se observaron resultados similares para la interacción cuando se calculó la probabilidad de FRAX sin incluir la DMO.

[0078] Por lo tanto, la abaloparatida disminuyó significativamente el riesgo de fractura osteoporótica mayor y cualquier fractura clínica en mujeres posmenopáusicas, independientemente de la probabilidad de fractura inicial.

Ejemplo comparativo 3. Efectos del análogo de PTHrP abaloparatida sobre la DMO en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

Pacientes y métodos

Sujetos del estudio

[0079] Se inscribieron en el estudio mujeres posmenopáusicas sanas entre las edades de 55 a 85 (basado en una historia de 5 años de amenorrea y un nivel sérico elevado de FSH) si cumplían uno de los siguientes definiciones de osteoporosis:

- 1) DMO derivada de DXA puntuación T -2,5 en la columna lumbar o cuello femoral o cadera total.
- 2) Puntuación T de DMO derivada de DXA -2,0 con antecedentes de fractura de bajo trauma previo de antebrazo, húmero, vértebras, sacro, pelvis, cadera, femoral o tibial en los últimos cinco años.
- 3) Puntuación T de DMO derivada de DXA -2,0 con un factor de riesgo de osteoporosis adicional, como 65 años de edad o antecedentes maternos significativos de osteoporosis (definida como una fractura relacionada con la osteoporosis u osteoporosis determinada por los criterios de DMO).

[0080] Las mujeres debían tener un índice de masa corporal (IMC) entre 18,5 y 33 kg/m², niveles normales de calcio sérico, PTH (1-84), 25-hidroxivitamina D, fósforo y fosfatasa alcalina, y parámetros cardiovasculares normales (ECG normal, presión arterial sistólica 100 y 155 mmHg, presión arterial diastólica 40 y 95 mmHg).

[0081] Las mujeres fueron excluidas por antecedentes de osteosarcoma u otros trastornos óseos (*p. ej.*, enfermedad de Paget u osteomalacia), radioterapia, malabsorción, nefrolitiasis, urolitiasis, disfunción renal (creatinina sérica $>1,5$ mg/dl) o cualquier afección médica que pudiera interferir con la realización del estudio. También se excluyeron las mujeres con anomalías de la columna vertebral que prohibirían la evaluación de la **DMO** y las que se habían sometido a un reemplazo de cadera bilateral. En cuanto a los medicamentos, se excluyeron los sujetos que habían sido tratados con calcitonina, estrógenos, derivados de estrógenos, moduladores selectivos de los receptores de estrógenos, tibolona, progestágenos, esteroides anabólicos o glucocorticoides diarios en los últimos seis meses, si habían recibido bisfosfonatos o estroncio en los últimos seis meses. Últimos cinco años, o si alguna vez habían recibido hormona paratiroides o sus análogos, fluoruro, nitrato de galio o denosumab.

Diseño del estudio

[0082] Este estudio (clinicaltrial.gov #NCT00542425) fue un ensayo aleatorizado, de grupos paralelos, multicéntricos, de búsqueda de dosis, doble ciego, controlados con placebo realizado en 30 centros de estudio en los Estados Unidos, Argentina, India, y el Reino Unido. Todos los sujetos dieron su consentimiento informado por escrito antes de iniciar cualquier procedimiento de estudio. Se evaluó la elegibilidad de los sujetos y luego se aleatorizaron a uno de los siguientes grupos de tratamiento autoadministrado de 24 semanas: inyección subcutánea diaria de placebo, abaloparatida, análogo de la PTHrP (20 µg, 40 µg u 80 µg), inyección subcutánea diaria, o teriparatida (Forteo®; Eli Lilly) 20 µg por inyección subcutánea al día. Todos los sujetos recibieron suplementos de calcio (500-1000 mg) y vitamina D (400-800 UI) según la práctica local. Los pacientes y los investigadores permanecieron cegados al tratamiento con abaloparatida y placebo durante todo el estudio, aunque los pacientes aleatorizados a teriparatida no estaban cegados debido a la necesidad de utilizar el fármaco comercializado y el dispositivo de administración. La DMO se evaluó mediante DXA al inicio del estudio y nuevamente 3 y 6 meses después del inicio del tratamiento. Se obtuvieron marcadores bioquímicos de recambio óseo, niveles séricos de abaloparatida y mediciones de formación de anticuerpos anti-abaloparatida durante todo el período de tratamiento. Los niveles de calcio en sangre se evaluaron 4 horas y 24 horas después de la administración del fármaco.

Los sujetos fueron monitoreados por eventos adversos (EA) y tolerancia local en el sitio de inyección en cada visita. Los parámetros de seguridad clínicos y de laboratorio, electrocardiogramas, también se midieron en cada visita del estudio.

Mediciones

5

[0083] Absorciometría dual de rayos X: se obtuvieron escaneos DXA en cada sitio local y luego se enviaron a un lector de imágenes central (BioClinica Inc. Newton, PA) donde se sometieron a una revisión de control de calidad y luego se analizaron de acuerdo con las pautas de cada fabricante. Se adquirieron exploraciones realizadas durante el período de tratamiento en el mismo instrumento utilizado para la exploración inicial. Cada sitio de estudio realizó un control de calidad del instrumento a lo largo del tiempo (estandarización del instrumento y calibración fantasma) que fue revisado por el lector central.

10

[0084] Marcadores bioquímicos del recambio óseo: Se obtuvieron muestras de sangre matutina en ayunas (recolectadas 24 horas después de la última inyección si tomaba teriparatida) en cada visita. La osteocalcina sérica (OC) se midió mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza), con intraensayo con coeficientes de variación (CV) de 1,8 % y 4,8 % respectivamente. El propéptido sérico amino-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) se midió mediante radioinmunoensayo (Orion Diagnostica, Espoo, Finlandia) con CV interensayo e intraensayo del 4,5 % y 5,5 % respectivamente. El telopeptido sérico β-c-terminal de colágeno tipo uno (CTX) se midió mediante un ensayo de electroquimioluminiscencia (Roche Diagnostics, Basilea, Suiza) con CV interensayo e intraensayo de 3,8 % y 6,9 % respectivamente.

20

Análisis estadístico

25

[0085] Se evaluaron la eficacia y la seguridad utilizando todos los pacientes aleatorizados que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio. Las características iniciales y los parámetros de seguridad se resumieron mediante estadísticas descriptivas. Los criterios de valoración principales de la eficacia fueron los cambios desde el inicio hasta las 24 semanas en la DMO y los marcadores de recambio óseo. Los criterios de valoración de la eficacia se analizaron mediante un modelo mixto de análisis de medidas repetidas del cambio en cada visita, que incluía el grupo de tratamiento, la visita del estudio y la interacción tratamiento por visita como efectos fijos. Se supuso que la matriz de varianza-covarianza entre visitas no estaba estructurada. Las comparaciones del cambio medio desde el inicio para cada dosis de abaloparatida versus placebo en la Semana 24 se evaluaron utilizando este modelo de manera secuencial, comenzando con el grupo de 80 mg, luego con el de 40 mg y por último los 20 mg. La comparación de teriparatida frente a placebo también se realizó utilizando este modelo. Debido a la asimetría del cambio porcentual desde el inicio en los resultados de los marcadores óseos, se informan los rangos intercuartílicos y de la mediana. Para las comparaciones de tratamientos, los resultados de los marcadores óseos se transformaron logarítmicamente antes de realizar el análisis de medidas repetidas del modelo mixto. La relación dosis-respuesta de dosis crecientes de abaloparatida a una mayor respuesta de eficacia se evaluó probando un contraste lineal entre los tres grupos de dosis de abaloparatida y el grupo de placebo utilizando el mismo modelo pero excluyendo el grupo de teriparatida. En un análisis post-hoc, también evaluamos el número (%) de pacientes que lograron una DMO >3 % en la columna vertebral, cuello femoral, cadera total después de 24 semanas de tratamiento con placebo, teriparatida y abaloparatida 80-μg grupos solamente. El umbral del 3 % se eligió en función de la precisión del escáner DXA de aproximadamente el 1 % correspondiente al cambio menos significativo (LSC) en la DMO en los límites de confianza del 95 % del 3 % y para cumplir con los análisis de respondedores anteriores (22-28). En el análisis de los respondedores, solo se incluyeron aquellos pacientes que tenían mediciones de DMO basales y de la semana 24 (completadores válidos). La diferencia en el número (%) de respondedores entre los grupos de tratamiento se evaluó mediante la prueba de Chi-cuadrado. Todas las hipótesis se probaron con un nivel de significación del 5 % bilateral. Debido a que se trataba de un estudio de fase II, dosis-respuesta, generador de hipótesis, los valores de p no se ajustaron para comparaciones múltiples. Para el análisis estadístico se utilizó el SAS System Versión 8.2 (SAS Institute Inc.).

40

45

50

Estudio de extensión

55

[0086] Se añadió una extensión de 24 semanas como enmienda al protocolo mientras el estudio estaba en marcha. Para ser elegible para la extensión, los sujetos del estudio debían haber estado dentro de las dos semanas de haber recibido su última dosis de tratamiento. Un total de 69 pacientes fueron elegibles para la extensión y de ellos, 55 continuaron el tratamiento hasta las 48 semanas (grupo placebo n=11, abaloparatida 20-μg n=13, abaloparatida 40- μg n=10, abaloparatida 80- μg n=7, teriparatida 20- μg n=14). La DMO se volvió a medir en la visita de las 48 semanas.

Resultados

60

[0087] La figura 11 muestra la disposición de los sujetos del estudio. De los 222 pacientes aleatorizados, todos menos 1 recibieron al menos 1 dosis del fármaco del estudio, 191 (86 %) pacientes tuvieron mediciones de DMO a las 12 semanas y 184 (83 %) completaron el estudio durante la visita de 24 semanas. Los sujetos de los 5 grupos de tratamiento eran similares en cuanto a las características demográficas y clínicas, incluidas las mediciones de la DMO basal y los niveles de marcadores bioquímicos del recambio óseo.

65

Densidad mineral ósea

[0088] La figura 12 muestra los cambios de 24 semanas en la DMO de la columna lumbar (figura 12A), cuello femoral (figura 12B) y cadera total (figura 12C) en los diversos grupos de tratamiento: pacientes tratados con placebo (cuadrado), pacientes tratados con abaloparatida a 20 µg (triángulo), pacientes tratados con abaloparatida a 40 µg (triángulo invertido), pacientes tratados con abaloparatida a 80 µg (rombo) y pacientes tratados con teriparatida (lleno circulo).

[0089] DMO de la columna lumbar: A las 24 semanas, la DMO de la columna lumbar (\pm DE) aumentó en $1,6 \pm 3,4$ % en el grupo de placebo, $5,5 \pm 4,1$ % en el grupo de teriparatida y $2,9 \pm 2,6$ %, $5,2 \pm 4,5$ %, y $6,7 \pm 4,2$ % en los grupos de abaloparatida 20, 40 y 80 µg, respectivamente. En comparación con el placebo, los aumentos en la DMO en los grupos de 40 y 80 µg de abaloparatida y el grupo de teriparatida fueron estadísticamente significativos ($p <0,001$). La diferencia en el aumento de la DMO entre el grupo de 80 µg de abaloparatida y el grupo de teriparatida no fue estadísticamente significativa. Además, los efectos de la abaloparatida en la DMO de la columna lumbar mostraron una respuesta significativa a la dosis (tendencia lineal) ($p <0,001$).

[0090] DMO del cuello femoral: a las 24 semanas, la DMO en el cuello femoral aumentó en $0,8 \pm 4,8$ % en el grupo de placebo, $1,1 \pm 4,6$ % en el grupo de teriparatida y $2,7 \pm 4,0$ %, $2,2 \pm 4,4$ % y $3,1 \pm 4,2$ % en los grupos de abaloparatida 20, 40 y 80 µg, respectivamente. En comparación con el placebo, los aumentos en la DMO del cuello femoral en el grupo de 80 µg fueron estadísticamente significativos ($p = 0,036$), mientras que no hubo diferencias significativas en los aumentos de la DMO entre los sujetos tratados con placebo y los tratados con teriparatida, abaloparatida 20-µg, o abaloparatida 40-µg. La diferencia entre el aumento de la DMO del cuello femoral en el grupo de abaloparatida 80 µg y el grupo de teriparatida no fue estadísticamente significativa ($p = 0,066$).

[0091] DMO de cadera total: a las 24 semanas, la DMO de cadera total aumentó en $0,4 \pm 3,1$ % en el grupo de placebo, $0,5 \pm 3,9$ % en el grupo de teriparatida y $1,4 \pm 2,6$ %, $2,0 \pm 3,7$ % y $2,6 \pm 3,5$ % en grupos de abaloparatida 20, 40 y 80 µg, respectivamente. En comparación con el placebo, la DMO total de la cadera aumentó más en el grupo de 80 µg de abaloparatida únicamente ($p=0,007$). Además, el aumento de la DMO en la cadera total fue significativamente mayor en los grupos de abaloparatida 40 µg y abaloparatida 80 µg que en el grupo de teriparatida ($p = 0,047$ y $p = 0,006$, respectivamente).

30 Respuesta a la terapia

[0092] Los resultados de los análisis de respondedores se muestran en la Fig. 13. El porcentaje de sujetos con una ganancia de DMO >3 % en la columna lumbar fue mayor en el grupo de abaloparatida (dosis de 80 mg, 86 %) que el grupo placebo (36 %) (* $p <0,001$) pero no el grupo teriparatida (70 %) ($p=0,092$) (Fig. 13A). Además, más mujeres tratadas con abaloparatida tuvieron una ganancia total de DMO de cadera >3 % (37 %) que aquellas tratadas con teriparatida (16 %, $p <0,02$) o placebo (15 %, $p <0,04$) (Fig. 13C). No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de mujeres que experimentaron aumentos de DMO >3 % en el cuello femoral en cualquiera de los tres grupos (Fig. 13B).

40 Marcadores bioquímicos del recambio óseo

[0093] La figura 14 muestra los cambios de 24 semanas en los marcadores bioquímicos séricos de formación ósea (P1NP) (figura 14B), OC (figura 14C) y reabsorción ósea (CTX, figura 14A) en los distintos grupos de tratamiento: pacientes tratados con placebo (cuadrado), pacientes tratados con abaloparatida a 20 µg (triángulo), pacientes tratados con abaloparatida a 40 µg (triángulo invertido), pacientes tratados con abaloparatida a 80 µg (rombo), y pacientes tratados con teriparatida (círculo lleno). a: $p<0,002$ frente a placebo a las 24 semanas. b: $p <0,003$ frente a teriparatida a las 24 semanas.

[0094] Formación ósea: en los grupos de abaloparatida de 40 µg y 80 µg (y el grupo de teriparatida), P1NP comenzó a aumentar en la semana 1. Después de 24 semanas, la mediana (rango intercuartílico) de P1NP había aumentado un 55 (-2, 160) % en el grupo de 40 µg de abaloparatida, un 52 (0, 158) % en el grupo de 80 µg de abaloparatida y un 98 (21, 184) % en el grupo de teriparatida (todos los cambios estadísticamente significativos difieren del placebo, que disminuyó en un 20 (7, 28) %, $p <0,001$). P1NP aumentó más en el grupo de teriparatida que en el grupo de 20 µg de abaloparatida ($p <0,001$), pero el aumento no fue significativamente diferente en comparación con los dos grupos de dosis más altas de abaloparatida. El patrón del cambio en OC fue generalmente similar a los observados en P1NP. Para ambos marcadores, los efectos de la abaloparatida mostraron una respuesta a la dosis significativa (tendencia lineal) ($p <0,001$).

[0095] Reabsorción ósea: los cambios en la resorción ósea mostraron un patrón ligeramente diferente al de la formación ósea, con aumentos no aparentes hasta la semana 12. Después de 24 semanas, la mediana (rango intercuartílico) de CTX había aumentado un 32 (-13, 77) % en el grupo de 40 µg de abaloparatida, un 23 (-9, 86) % en el grupo de 80 µg de abaloparatida, y en un 76 (13, 130) % en el grupo de teriparatida (todos los cambios estadísticamente significativos difieren del placebo, que disminuyó en un 7 (-19, 26) %). CTX aumentó más en el grupo de teriparatida que en cualquier grupo de abaloparatida ($p<0,003$). En contraste con los marcadores de formación ósea, no hubo un aumento incremental en CTX entre los grupos de 40 µg de abaloparatida y 80 µg de abaloparatida.

Seguridad

[0096] Durante el período de tratamiento de 24 semanas, se informaron de EA emergentes del tratamiento (TEAE) en 164 (74 %) de 221 pacientes. La proporción de pacientes que experimentaron EAET fue similar entre los grupos de tratamiento, con 71 %, 72 %, 74 %, 76 % y 78 % en los grupos de placebo, abaloparatida 20, 40 y 80 µg y teriparatida, respectivamente. Los TEAE considerados por el investigador como posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento del estudio se informaron en 66 (30 %) de 221 pacientes, con 27 %, 21 %, 35 %, 38 % y 29 % en placebo, abaloparatida 20, 40 y 80 µg, y grupos de teriparatida, respectivamente. La incidencia de dolor de cabeza fue numéricamente mayor con abaloparatida 40 µg y 80 µg en comparación con placebo, con 7 %, 5 %, 14 % y 13 % de pacientes en los grupos de placebo, abaloparatida 20, 40 y 80 µg, respectivamente, y similar a la teriparatida (13 %). El mareo también fue más alto con abaloparatida 80 µg, con 4 %, 0 %, 9 %, 11 % y 4 % en los grupos de placebo, abaloparatida 20, 40 y 80 µg y teriparatida, respectivamente. La mayoría de las reacciones en el lugar de la inyección fueron de intensidad leve o moderada y similares en los grupos de tratamiento con abaloparatida y teriparatida. La mayoría de los TEAE fueron de gravedad leve a moderada. Ocho pacientes (4 %) experimentaron al menos 1 evento de intensidad grave durante el período de estudio de 24 semanas; la incidencia de eventos graves fue similar entre los grupos de tratamiento. Los eventos graves incluyeron dolor de espalda y de pecho (grupo placebo), influenza, ascitis y cáncer epitelial de ovario (grupo abaloparatida 20 µg, diagnosticado después de 14 días de tratamiento), dolor de cabeza (grupo abaloparatida 40 µg), dispesia, síncope, diarrea y dolor abdominal superior (grupo de abaloparatida 80 µg), y artralgia y lesión articular (grupo de teriparatida). Un evento de intensidad grave, síncope en un paciente del grupo de abaloparatida 80 µg, se evaluó como probablemente relacionado con el tratamiento del estudio; el evento se informó como resuelto en 1 día y no requirió tratamiento. Todos los demás eventos de intensidad grave se informaron como no relacionados con el tratamiento del estudio. Se informaron TEAE graves en tres pacientes (1 %): bronquitis aguda en un paciente tratado con placebo, cáncer de ovario con ascitis en un paciente asignado a abaloparatida 20 µg y diverticulitis en un paciente en el grupo de abaloparatida 80 µg. Ninguno se clasificó como relacionado con el tratamiento y no se informaron muertes. Siete pacientes (3 %) discontinuaron debido a EA, incluidos uno (2 %) en los grupos de abaloparatida 20 µg y 40 µg, tres pacientes (7 %) en el grupo de abaloparatida 80 µg y dos pacientes (4 %) en el grupo de teriparatida. No se observaron diferencias clínicamente significativas entre los grupos de tratamiento activo y placebo para los parámetros de ECG.

Hipercalcemia

[0097] Se observaron niveles de calcio sérico $\geq 10,5$ mg/dL 4 horas después de la dosis en 1 paciente (2 %) en el grupo de placebo, 3 pacientes (7 %) en el grupo de abaloparatida 20 µg, 6 pacientes (14 %) en el grupo de abaloparatida 40 µg, 5 pacientes (11 %) en el grupo de abaloparatida 80 µg y 18 pacientes (40 %) en el grupo de teriparatida. La incidencia de hipercalcemia a las 4 horas fue mayor en el grupo de teriparatida que en cada grupo de abaloparatida ($p < 0,01$). Cuando se midió 24 horas después de la última inyección, se observaron niveles de calcio sérico $\geq 10,5$ mg/dL en 1 paciente (2 %) en el grupo de placebo, 2 pacientes (5 %) en el grupo de abaloparatida 20 µg, 3 pacientes (7 %) en el grupo de abaloparatida 40 µg, 4 pacientes (9 %) en el grupo de abaloparatida 80 µg y 7 pacientes (16 %) en el grupo de teriparatida (sin diferencias significativas entre grupos). Los valores más altos obtenidos por cualquier sujeto 4 horas después de la dosis fueron 10,5, 11,0, 11,2, 11,6 y 12,6 mg/dL en el placebo, abaloparatida 20 µg, abaloparatida 40 µg, abaloparatida 80 µg y grupos de teriparatida, respectivamente. Los valores más altos obtenidos por cualquier paciente 24 horas después de la dosis fueron 10,7, 11,3, 11,1, 10,7 y 11,2 mg/dL en el placebo, abaloparatida 20 µg, abaloparatida 40 µg, abaloparatida 80 µg y grupos de teriparatida, respectivamente.

Formación de anticuerpos

[0098] Despues de 24 semanas, 16 (12 %) pacientes que habían recibido abaloparatida demostraron un título de anticuerpos antiabaloparatida positivo, bajo ($\leq 1:20$). El número y los tipos de EA en este grupo fueron similares a los EA en general. No se informaron eventos relacionados con el sistema inmunitario en pacientes con anticuerpos positivos. Un paciente con anticuerpos positivos en el grupo de abaloparatida 40 µg tuvo evidencia de actividad neutralizante de abaloparatida in vitro a las 24 semanas, aunque no hubo evidencia aparente de atenuación de la eficacia en este paciente (aumento del 9,3 % en la DMO total analizable de la columna a las 24 semanas), o eventos de seguridad relacionados.

Estudio de extensión

[0099] Las características demográficas de referencia y de referencia en la población de extensión fueron similares a las de la cohorte de estudio completa y el número de sujetos por grupo de tratamiento osciló entre 7 y 14 mujeres. A las 48 semanas, la DMO de la columna lumbar aumentó en un 0,7 %, 5,1 %, 9,8 %, 12,9 % y 8,6 % en los grupos de placebo, abaloparatida 20, 40 y 80 µg y en el grupo de teriparatida, respectivamente. La DMO total de la cadera aumentó en un 0,7 %, 1,9 %, 2,1 %, 2,7 % y 1,3 % en los grupos de placebo, abaloparatida 20, 40 y 80 µg y en el grupo de teriparatida, respectivamente. La DMO del cuello femoral aumentó en un 1,0 %, 3,9 %, 1,8 %, 4,1 % y 2,2 % en los grupos de placebo, abaloparatida 20, 40 y 80 µg y en el grupo de teriparatida, respectivamente. Dado el pequeño número en el estudio de extensión, no hubo diferencias significativas entre los grupos con la excepción de la DMO de la columna, que aumentó más en los grupos de abaloparatida 40 µg, abaloparatida 80 µg y teriparatida en comparación con el placebo.

[0100] Como en toda la cohorte, la tolerabilidad fue similar en todos los grupos con TEAE relacionados con el tratamiento que ocurrieron en 36 %, 31 %, 30 %, 29 % y 21 % en el placebo, abaloparatida 20 µg, 40 µg y 80 µg, y grupos de teriparatida, respectivamente. Los EA más comunes fueron artralgia e infección del tracto urinario (cada 15 %), bronquitis,

influenza y nasofaringitis (cada 9 %) y anemia, dolor de espalda, mareos, dislipidemia, hipercalciuria y hematoma en el lugar de la inyección (cada 7 %). Se notificó un SAE, inflamación de las articulaciones, en un paciente que recibió placebo y un SAE, hospitalización por reparación de hernia femoral bilateral que no estaba relacionada con el tratamiento, se notificó con abaloparatida 80 µg. Un paciente en el grupo de 40 µg de abaloparatida interrumpió el tratamiento debido a 5 un síntome moderado que el investigador clasificó como posiblemente relacionado con la abaloparatida.

Discusión

[0101] En este estudio, 24 semanas de abaloparatida aumentaron la DMO en la columna lumbar, el cuello femoral y la cadera total. La magnitud de estos aumentos fue sólida en comparación con las terapias disponibles actualmente. En la columna lumbar, se demostró una relación dosis-respuesta entre abaloparatida a las dosis probadas y aumentos en la DMO. Además, en la cadera, las dosis diarias de 40 µg y 80 µg de abaloparatida aumentaron la DMO más que la dosis diaria de 20 µg de teriparatida actualmente comercializada. Además, menos mujeres que recibieron 80 µg/día de abaloparatida perdieron DMO en el cuello femoral y la cadera que aquellas que recibieron teriparatida 20 µg/día. 10 Finalmente, los cambios en la DMO observados en la población limitada inscrita en el estudio de extensión sugieren que el aumento de la DMO con abaloparatida se mantuvo relativamente lineal durante el primer año de tratamiento.

[0102] Los mecanismos fisiológicos subyacentes a los distintos efectos de la DMO observados con 80 µg de abaloparatida frente a 20 µg de teriparatida no están claros. Si bien el tratamiento con abaloparatida estimuló tanto la formación como 20 la resorción ósea, la magnitud de estos aumentos (incluso a las dosis más altas probadas) fue menor que con teriparatida. En particular, el aumento de 24 semanas en los marcadores de formación ósea fue aproximadamente un 50 % mayor en el grupo de teriparatida que en el grupo de abaloparatida 80 µg, mientras que el aumento en el marcador de resorción (CTX) fue un 100 % mayor. Por lo tanto, es posible que la relación más alta entre formación y reabsorción en las mujeres 25 tratadas con abaloparatida fuera un factor que contribuyera a los efectos diferenciales de estos dos agentes sobre la DMO. Además, estudios previos han sugerido que los efectos tempranos de la PTH y la teriparatida en sitios corticales como la cadera y el radio se deben a una mayor remodelación del hueso intracortical, lo que conduce a una mayor porosidad cortical (29-32). Dado que el aumento en la tasa de resorción ósea después del tratamiento con abaloparatida, un análogo de la PTHrP, fue más limitado y tardío en comparación con la PTH, es posible que las ganancias más 30 tempranas en la DMO en los sitios con una mayor proporción de hueso cortical también fueran el resultado de una tasa absoluta más baja de reabsorción intracortical por lo tanto menos porosidad cortical. Cabe señalar que el aumento de la porosidad cortical en sitios anatómicos ricos en hueso cortical en pacientes tratados con teriparatida no se asoció con una reducción de la resistencia ósea estimada, una observación que puede deberse a una mejora en la microarquitectura trabecular (29-33). Queda por probar si los aumentos en la DMO de la cadera inducidos por abaloparatida, junto con los 35 aumentos en el hueso trabecular como lo demuestran los grandes aumentos de la DMO en la columna, se asocian con mayores aumentos en la resistencia ósea estimada. Los estudios que evalúan la microarquitectura cortical y trabecular mediante imágenes in vivo o biopsia ósea pueden ser útiles para definir mejor los efectos de la abaloparatida en la calidad del hueso.

[0103] Se desconocen los mecanismos moleculares subyacentes a las diferencias entre teriparatida y abaloparatida, pero 40 pueden relacionarse con las diferentes afinidades de los dos fármacos con las conformaciones específicas de PTHR, como se ha demostrado con PTH y PTHrP (12-14). Específicamente, se ha informado que la actividad de PTHrP en el PTHR está restringida a la superficie celular, mientras que la teriparatida permanece asociada con el PTHR y se acopla a la proteína G y se desplaza a los compartimentos internos de la célula, actuando potencialmente como un complejo ternario activo y persistente. Todavía no está claro si estas interacciones diferenciales con los receptores explican las 45 diferencias entre la PTH y la PTHrP cuando se usan farmacológicamente, o si los efectos de la abaloparatida también se ven afectados por la distinta fisiología de la unión posterior a la PTHR.

[0104] La incidencia de EA fue similar entre los grupos, y la mayoría de los eventos fueron de intensidad leve o moderada. Aunque se informó un título de anticuerpos anti-abaloparatida positivo con títulos bajos ($\leq 1:20$) en 16 pacientes con 50 abaloparatida, no se informaron eventos relacionados con el sistema inmunitario. De los cinco pacientes en el grupo de dosis diaria de 80 µg que desarrollaron anticuerpos en las primeras 24 semanas de exposición, todos menos uno tenían un título de anticuerpos de 1:1, y ninguno fue positivo recientemente en la fase de extensión. También fue notable la incidencia relativamente baja de hipercalcemia observada en sujetos tratados con abaloparatida. Esto puede deberse a las tasas más bajas de resorción ósea observadas en pacientes con abaloparatida, pero no se pueden excluir efectos 55 diferenciales en el riñón.

[0105] En resumen, 24 semanas de abaloparatida, especialmente a la dosis subcutánea diaria de 80 µg, aumentó la DMO de la columna vertebral y la cadera de una manera potencialmente clínicamente significativa. Los aumentos inducidos por abaloparatida en la DMO de la columna lumbar fueron sólidos y los aumentos de la DMO en la cadera total fueron mayores 60 que los del placebo y la teriparatida, al igual que las tasas de respuesta de los pacientes en la cadera y el cuello femoral. Esta capacidad para aumentar la DMO, junto con los datos de seguridad presentados, la baja incidencia de hipercalcemia y la estabilidad a temperatura ambiente del análogo de PTHrP abaloparatida, respaldan la investigación continua de abaloparatida como tratamiento anabólico prometedor para la osteoporosis posmenopáusica.

Ejemplo comparativo 4. Efectos del análogo de PTHrP abaloparatida sobre la puntuación del hueso trabecular (TBS) en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis.

[0106] Para evaluar los efectos del análogo de PTHrP abaloparatida en la microarquitectura trabecular según lo evaluado indirectamente por TBS, el TBS (TBS Calculator v2.2, Medimaps group, Plan-les-Ouates, Ginebra, Suiza) de manera ciega a 0, 12 y 24 semanas en 222 mujeres osteoporóticas posmenopáusicas (de 55 a 85 años) que fueron aleatorizadas para recibir 24 semanas de inyecciones subcutáneas diarias de placebo, abaloparatida 20 µg, abaloparatida 40 µg. se calculó retrospectivamente abaloparatida 80 µg o teriparatida (TPTD) 20 µg. Las diferencias entre los grupos en los cambios porcentuales medios de TBS se evaluaron mediante la prueba t no pareada.

Resultados:

[0107] De 221 mujeres tratadas, 77 mujeres no pudieron ser evaluadas porque el escáner DXA no era compatible con el software TBS. Los sujetos (N= 145) en los 5 grupos de tratamiento fueron similares en cuanto a las características demográficas y clínicas, incluidas las mediciones de la DMO inicial y los niveles de marcadores bioquímicos del recambio óseo. Después de 12 semanas, el TBS aumentó significativamente en + 1,2 %, +1,7 %, +1,9 % y +1,5 % en los grupos de abaloparatida 20 µg, abaloparatida 40 µg, abaloparatida 80 µg y TPTD, respectivamente, y disminuyó en - 0,2 % en el grupo placebo (PBO). Los aumentos porcentuales medios de 12 semanas en TBS en los grupos de tratamiento con abaloparatida 40 µg y abaloparatida 80 µg fueron significativamente mayores que en el grupo placebo (ambos p = 0,05). Después de 24 semanas, TBS aumentó en +2,4 %, +2,7 %, +3,6 % y +2,6 % en los grupos de abaloparatida 20 µg, abaloparatida 40 µg, abaloparatida 80 µg y TPTD, y disminuyó en-1,1 % en el grupo placebo (PBO). Los aumentos de TBS a las 24 semanas fueron significativamente mayores en todos los grupos de tratamiento en comparación con el cambio en el grupo de placebo (p<0,005).

Resumen:

[0108] 24 semanas de tratamiento con abaloparatida mejoraron significativamente la microarquitectura trabecular según lo evaluado indirectamente por TBS. Combinados con los efectos de la abaloparatida sobre la DMO, estos resultados respaldan la investigación adicional de la abaloparatida como terapia anabólica en la osteoporosis posmenopáusica.

Ejemplo comparativo 5. Efectos de los análogos de PTHrP abaloparatida sobre la DMO, la microarquitectura y la fuerza vertebral y femoral en ratas osteopénicas ovariectomizadas (OVX).

[0109] Se evaluó el efecto anabólico óseo de la administración diaria durante seis semanas del análogo de PTHrP abaloparatida a ratas osteopénicas adultas ovariectomizadas (**OVX**). La masa ósea en ratas osteopénicas **OVX** recibió ganancias marcadas en respuesta al tratamiento con abaloparatida. Se observaron ganancias en la masa ósea no solo en el compartimiento del hueso trabecular de la columna lumbar y el fémur, sino también en el hueso cortical del fémur (diáfisis femoral). Estas ganancias dependientes de la dosis en la masa ósea se asociaron con una microarquitectura ósea mejorada y propiedades biomecánicas óseas aumentadas.

Materiales y métodos

Animales

[0110] Todos los procedimientos, protocolos y diseños de estudio fueron revisados, aprobados y supervisados por el Comité de Cuidado y Uso Institucional (IACUC) en Radius Health. Se alojaron individualmente ratas Sprague-Dawley hembra de 10 semanas de edad (Charles River Laboratories) en jaulas de policarbonato ventiladas con acceso a comida y agua ad libitum. Su ambiente se mantuvo a 18-26°C con 30-70 % de humedad relativa y un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas.

Diseño experimental

[0111] Las ratas Sprague-Dawley fueron operadas de forma simulada (simulación) u ovariectomizadas (OVX) a las 12 semanas de edad y permanecieron sin tratar durante 8 semanas (período de agotamiento óseo). Se trataron ratas OVX osteopénicas (n = 20-24/grupo) una vez al día mediante inyección subcutánea (SC) con vehículo (0,9 % NaCl), abaloparatida 5 µg/kg o abaloparatida 20 µg/kg durante 6 semanas. Se trataron ratas simuladas con vehículo (n = 24). El diseño del estudio se describe en la Tabla 9.

Tabla 9: Diseño del estudio

Modelo quirúrgico	Tratamiento	N	Sexo Especie Edad	Régimen de dosificación
Simulación	Vehículo	24	Ratas Sprague-Dawley 20 semanas	6 semanas de tratamiento diario SC
OVX	Vehículo	20		
OVX	abaloparatida 5 u2:/kg	20		
OVX	abaloparatida 20 u2:/kg	21		

[0112] La densitometría ósea (DMO) se midió *in vivo* mediante adsorciometría de rayos X de energía dual (DXA) al inicio

y al final del estudio a las seis semanas. A continuación, se sacrificó a los animales y se recogieron los fémures y las vértebras L4, se envolvieron con una gasa empapada en etanol y se congelaron a -20 °C para una TC de alta resolución (μ CT) y pruebas biomecánicas.

5 *Densitometría ósea mediante rayos X de energía dual*

[0113] Se anestesiaron ratas con isoflurano y se usó DXA (PIXImus, GE-Lunar Corporation, Fitchburg, WI) para medir la densidad mineral ósea (DMO) *in vivo* (gramos por centímetro cuadrado) de la cuarta vértebra lumbar (L4) y fémur completo. La DMO se midió al inicio y al final del período de dosificación de 6 semanas.

10

Mediciones de microtomografía computarizada (μ TC)

15

[0114] Se utilizó microtomografía computarizada cuantitativa (mCT40 μ TC scanner, Scanco Medical AG, Basserdorf, Suiza) *ex vivo* para evaluar la morfología del hueso trabecular en las vértebras lumbares anteriores y la metáfisis femoral distal, y geometría de hueso cortical en la diáfisis femoral media.

20

[0115] La exploración del hueso trabecular en la metáfisis femoral distal se inició proximalmente al nivel de la placa de crecimiento y se extendió distalmente 250 cortes. Las evaluaciones se realizaron en 150 cortes a partir de ~0,2 mm distales a la placa de crecimiento. Se escaneó toda la vértebra L4 y se evaluó el hueso trabecular dentro de las placas de crecimiento craneal y caudal y la corteza. Parámetros morfométricos, incluyendo fracción de volumen óseo (BV/TV, %), volumen óseo (BV, mm^3), volumen total (TV, mm^3), número trabecular (Tb.N, 1/mm), grosor trabecular (Tb.Th, mm), espacio trabecular (Tb.Sp, mm), densidad de conectividad (Conn.D, 1/ mm^3), índice de modelo estructural (SMI) y densidad ósea (BD, mg/mm²). En la diáfisis femoral media (hueso cortical), se obtuvieron 23 cortes transversales de TC y se usaron para calcular el volumen total (TV, mm^3), el volumen del hueso cortical (BV, mm^3), el volumen de la médula (MV, mm^3), el grosor cortical (Cort.Th, mm), y fracción de volumen óseo (BV/TV, %).

25

Pruebas biomecánicas

30

[0116] Los huesos de las vértebras (L4) se ensayaron mecánicamente mediante una prueba de compresión. Las vértebras frescas congeladas se descongelaron a temperatura ambiente, luego se extrajeron el arco pedicular posterior, la apófisis espinosa y los extremos craneal y caudal para obtener una muestra de cuerpo vertebral con dos superficies paralelas y una altura aproximada igual a 4 mm. Se midió el ancho en las direcciones medial-lateral y anterior-posterior en los extremos craneal y caudal para el cálculo del área de la sección transversal. Las vértebras se colocaron entre dos placas y se aplicó una carga a una velocidad de desplazamiento constante de 6 mm/min hasta el fallo en un instrumento de prueba mecánica Instron (Instron 4465 actualizado a 5500). La curva de carga y desplazamiento se registró mediante el software del instrumento (Bluehill v2.5, Instron). Las ubicaciones para la carga máxima en el fallo, la rigidez y la energía absorbida se seleccionaron manualmente a partir de la curva de carga y desplazamiento y se calcularon mediante el software del instrumento (Bluehill v2.5, Instron). Las propiedades intrínsecas, resistencia última, módulo elástico y tenacidad, se calcularon a partir de la carga máxima (N), la rigidez (N/mm), la energía absorbida (mJ), el área de la sección transversal y la altura (mm).

35

[0117] Se realizó pQCT en los fémures derechos extirpados utilizando un Stratec XCT-RM y software asociado (Stratec Medizintechnik GmbH, Pforzheim, Alemania; versión de software 5.40). La exploración se realizó al 50 % de la longitud femoral total desde el extremo distal del fémur. Las posiciones se verificaron utilizando vistas de exploración y se adquirió un corte de 0,5 mm perpendicular al eje longitudinal de la diáfisis femoral de cada sitio. Los escaneos se analizaron usando un umbral para la delineación del límite externo. El momento de inercia del área axial obtenido de la exploración pQCT se utilizó en el cálculo de los parámetros de fuerza intrínseca en la diáfisis femoral.

40

[0118] Para una prueba de flexión de tres puntos de la diáfisis femoral, cada fémur derecho se colocó en los soportes inferiores de un accesorio de flexión de tres puntos con el lado anterior mirando hacia abajo en un instrumento de prueba mecánica Instron (Instron 4465 adaptado a 5500). La luz entre los dos soportes inferiores se fijó en 14 mm. El dispositivo de carga superior se alineó con el centro de la diáfisis femoral. La carga se aplicó a una velocidad de desplazamiento constante de 6 mm/min hasta que se rompió el fémur. Las ubicaciones de carga máxima, rigidez y energía absorbida se seleccionaron manualmente a partir de la curva de carga y desplazamiento y los valores calculados por el software del instrumento (Bluehill v2.5, Instron). Las propiedades intrínsecas, resistencia última, módulo elástico y tenacidad, se calcularon a partir de la carga máxima (N), rigidez (N/mm), energía absorbida (mJ), diámetro anterior-posterior (mm) y momento de inercia (mm^4).

45

[0119] Para la prueba de compresión en voladizo del cuello femoral, la mitad proximal del fémur se colocó firmemente en una plataforma de anclaje donde el trocánter mayor se alojó en un corte de muesca en la plataforma. La prueba se realizó con un instrumento de prueba mecánica Instron (Instron 4465 actualizado a 5500). La carga se aplicó a la cabeza femoral con una sonda de acero inoxidable, paralela a la diáfisis femoral a una velocidad de desplazamiento constante de 6 mm/min hasta el fallo. Las ubicaciones de carga máxima (N), rigidez (N/mm) y energía absorbida (mJ) se seleccionaron manualmente de la curva de carga y desplazamiento y se calcularon mediante el software del instrumento (Bluehill v2.5, Instron).

50

55

60

65

Análisis estadístico

[0120] Los resultados se expresan como media y desviación estándar. El análisis estadístico se realizó mediante ANOVA seguido de la prueba de comparación múltiple de Tukey (Graphpad Instat, Cary, NC; versión 9.1). Todas las comparaciones realizadas en el texto son estadísticamente significativas ($p < 0,05$) a menos que se indique lo contrario.

Resultado

Densidad mineral ósea

[0121] Al final del período de agotamiento óseo, la DMO del fémur completo disminuyó significativamente en ratas OVX en comparación con ratas de simulación (11 %, $p < 0,001$ frente a simulación, datos no mostrados). Los valores de DMO en las ratas de control tratadas con OVX permanecieron disminuidos en comparación con las ratas simuladas intactas después de 6 semanas de tratamiento (disminución del 14 %, $p < 0,001$ frente al tratamiento simulado).

[0122] La densidad mineral ósea (DMO) se midió mediante DXA al inicio (antes del inicio de la dosis) y después de 6 semanas de tratamiento diario con vehículo o abaloparatida. En comparación con el valor inicial, el tratamiento de ratas OVX con 5 µg/kg de abaloparatida o 20 µg/kg de abaloparatida produjo aumentos significativos en la DMO en la columna (27 % y 39 % respectivamente, $p < 0,001$ frente al valor inicial, Fig. 15A). Seis semanas de tratamiento con abaloparatida dieron lugar a marcados aumentos dependientes de la dosis en la DMO vertebral frente a OVX-Veh (28 % y 33 %, para abaloparatida 5 µg/kg y abaloparatida 20 µg/kg respectivamente, $p < 0,001$ frente a OVX-Veh, Figura 15B). El tratamiento con abaloparatida no solo restauró la pérdida ósea inducida por OVX, sino que el tratamiento con 20 µg/kg de abaloparatida aumentó la DMO a niveles superiores a los de los valores de control de simulación ($p < 0,001$ frente a simulación).

[0123] La DMO de fémur completo aumentó significativamente y de forma dependiente de la dosis con abaloparatida 5 µg/kg y abaloparatida 20 µg/kg sobre el valor inicial en un 21 % y un 27 %, respectivamente ($p < 0,001$ frente al valor inicial, Fig. 15C). Se observaron aumentos similares en la DMO desde el inicio en la diáfisis del fémur (Fig. 15E). El tratamiento con abaloparatida dio como resultado ganancias significativas dependientes de la dosis en la DMO para el fémur total y en el eje medio femoral en comparación con las ratas de control OVX-Veh, así como con las ratas de control Sham ($p < 0,001$ frente a OVX-Veh, $p < 0,001$ frente a Sham, Figs. 14D y 14F). En conjunto, estos datos demostraron ganancias marcadas en la masa ósea en respuesta al tratamiento con abaloparatida.

Microarquitectura ósea

[0124] De acuerdo con las mediciones de DMO, OVX se asoció con un deterioro óseo significativo, particularmente en el compartimento trabecular (Fig. 16, Tablas 7 y 8). En comparación con las ratas de control de simulación, las ratas OVX-Veh tenían un BV/TV un 36 % más bajo en el hueso trabecular vertebral (Fig. 16A, Tabla 8, $p < 0,001$ frente a Sham). Además, Tb.N, Tb.Th y BD fueron más bajas junto con una Tb.Sp más alta en el hueso vertebral de ratas OVX-Veh en comparación con las ratas de control de simulación (Tabla 10).

Tabla 10: Efecto del tratamiento con OVX y abaloparatida en la columna lumbar L4, evaluado por µTC

	Vehículo de simulación	Vehículo OVX	OVX Abaloparatida	
			5 µg/kg	20 µg/kg
Columna lumbar L4				
VN/TV (%)	51,5 ± 4,3 ***	33,0 ± 0,5 \$\$\$	51,7 ± 4,7 ***	58,6 ± 5,3 *** \$\$\$
TV (mm ³)	30,4 ± 3,1	33,0 ± 4,1	32,3 ± 5,3	30,7 ± 4,6
BV (mm ³)	15,7 ± 1,9 ***	10,9 ± 2,1 \$\$\$	16,6 ± 2,7 *** §§	18,0 ± 2,8 ***
Tb.Th (mm)	0,110 ± 0,01 ***	0,095 ± 0,01 \$\$\$	0,136 ± 0,01 *** §§	0,152 ± 0,01 *** §§
Tb.N (1/mm)	4,87 ± 0,28 ***	3,62 ± 0,48 \$\$\$	3,91 ± 0,30 * §§§	4,05 ± 0,27 *** §§§
Tb.Sp (mm)	0,181 ± 0,01 ***	0,268 ± 0,05 \$\$\$	0,219 ± 0,03 *** §§§	0,201 ± 0,02 *** §§§

(Continuación)

	Vehículo de simulación	Vehículo OVX	OVX Abaloparatida	
			5 µg/kg	20 µg/kg
Columna lumbar L4				
5	Con.D (1/mm ³)	75,0 ± 12,9	68,3 ± 11,3	48,0 ± 5,4 *** §§§ 42,1 ± 7,2 *** §§§
10	SMI	-1,82 ± 0,74 ***	0,29 ± 0,43 §§§	-1,33 ± 0,56 * -2,23 ± 0,92 *** §§§
15	DB (mg/mm ²)	560 ± 35 ***	394 ± 51 §§§	570 ± 46 *** 631 ± 50 *** §§§
20	Los datos son media ± desviación estándar. n = 20-24 por grupo de tratamiento.			
25	BV/TV, fracción de volumen óseo; TV, Volumen total; BV, Volumen óseo; MV: volumen de médula; TC.Th, grosor cortical, Tb.Th, grosor trabecular; Tb.N: número trabecular; Tb.Sp, separación trabecular; Conn.D, densidad de conectividad; SMI, Índice de modelo de estructura; DB, densidad ósea.			
30	<i>p</i> frente a ratas OVX tratadas con vehículo: * <i>p</i> ≤ 0,05; ** <i>p</i> < 0,01; *** <i>p</i> < 0,001.			
35	<i>p</i> frente a ratas de simulación tratadas con vehículo: § <i>p</i> ≤ 0,05; § § <i>p</i> < 0,01; § § § <i>p</i> < 0,001.			
40	<i>p</i> en negrita 20 µg/kg de abaloparatida frente a 5 mg/kg de abaloparatida en ratas OVX tratadas: <i>p</i> < 0,05.			

[0125] En el compartimento trabecular del fémur distal, BV/TV fue un 71 % menor en ratas OVXVeh con respecto a ratas de simulación (Fig. 16B, Tabla 9, *p* < 0,001 frente a Sham). En comparación con las ratas de control de simulación, Tb.N, Tb.Th y Conn.D fueron inferiores en las ratas OVXVeh (Tabla 11). El hueso cortical también disminuyó con OVX, con BV/TV y TC.Th significativamente más bajos en la diáfisis del fémur de ratas OVX-Veh que en ratas control de simulación (Tabla 13, *p* < 0,01 frente a simulación).

25 Tabla 11: Efecto del tratamiento con OVX y abaloparatida sobre el hueso trabecular femoral distal y la diáfisis femoral. evaluado por µTC

	Vehículo simulación	Vehículo OVX	OVX Abaloparatida	
			5 µg/kg	20 µg/kg
Hueso trabecular femoral				
30	VN/TV (%)	53,0 ± 9,2***	15,2 ± 4,5 §§§	37,2 ± 6,5*** ss 56,2 ± 7,9***
35	TV (mm ³)	30,2 ± 2,8	28,9 ± 2,8	28,9 ± 3,5 29,2 ± 3,6
40	BV (mm ³)	16,11 3,8***	4,43 ± 1,5 §§§	10,76 ± 2,4*** §§§ 16,58 3,8***
45	Tb.Th (mm)	0,119 ± 0,02***	0,087 ± 0,01 §§§	0,128 ± 0,01*** §§§ 0,186 ± 0,03*** §§§
50	Tb.N (1/mm)	5,74 ± 0,62***	1,66 ± 0,59 §§§	2,43 ± 0,66*** §§§ 3,01 ± 0,52*** §§§
55	Tb.Sp (mm)	0,147 ± 0,03***	0,715 ± 0,28 §§§	0,494 ± 0,17 ** §§§ 0,399 ± 0,11*** §§§
Los datos son media ± desviación estándar. n = 20-24 por grupo de tratamiento.				
BV/TV, fracción de volumen óseo; TV, Volumen total; BV, Volumen óseo; MV: volumen de médula; TC.Th, grosor cortical, Tb.Th, grosor trabecular; Tb.N: número trabecular; Tb.Sp, separación trabecular; Conn.D, densidad de conectividad;				
<i>p</i> frente a ratas OVX tratadas con vehículo: * <i>p</i> ≤ 0,05; ** <i>p</i> < 0,01; *** <i>p</i> < 0,001.				
<i>p</i> frente a ratas de simulación tratadas con vehículo: § <i>p</i> ≤ 0,05; § § <i>p</i> < 0,01; § § § <i>p</i> < 0,001.				
<i>P</i> en negrita 20 µg/kg de abaloparatida frente a 5 mg/kg de abaloparatida en ratas OVX tratadas: <i>p</i> < 0,05.				

[0126] El tratamiento de seis semanas con abaloparatida mejoró las propiedades de la microarquitectura ósea en ratas OVX e inhibió completamente la pérdida ósea inducida por OVX, mejorando los parámetros óseos corticales y trabeculares a niveles en o por encima de las ratas tratadas con OVX-Veh y Sham-Veh. Específicamente, los animales tratados con abaloparatida 20 µg/kg tenían un BV/TV significativamente mayor en el compartimento del hueso trabecular vertebral en comparación con los animales OVX-Veh (77 %, *p* < 0,001 frente a OVX-Veh, Fig. 16A, Tabla 10) y animales de simulación Veh (14 %, *p* < 0,001 frente a OVX-Veh, Fig. 16A, Tabla 10); y el tratamiento con 5 µg/kg de abaloparatida aumentó la BV/TV en un 56 % con respecto al tratamiento con OVXVeh (*p* < 0,001 frente a OVX-Veh). En el hueso trabecular del fémur distal, el tratamiento con abaloparatida 5 µg/kg y abaloparatida 20 µg/kg aumentó la BV/TV en aproximadamente 2,5 y 3,7 veces, respectivamente, sobre OVX-Veh (*p* < 0,001 frente a OVX-Veh, Fig. 16B, Tabla 11). Tb.Th, Tb.N junto con menor Tb.Sp, mejor densidad de conectividad y más arquitectura tipo placa (SMI) mejoraron significativamente en

comparación con los animales tratados con vehículo en el fémur (Tabla 11). Además, seis semanas de tratamiento con abaloparatida 20 µg/kg mejoraron las propiedades del eje medio del fémur en animales OVX, aumentando significativamente la fracción de volumen óseo (BV/TV) en un 6 % y un 4 % en comparación con el tratamiento con OVX-Veh ($p < 0,05$ frente a OVXVeh, Tabla 11) y control de simulación-Veh, respectivamente, ($p < 0,001$ frente a simulación, Fig. 16B, Tabla 11).

[0127] El tratamiento de abaloparatida 20 µg/kg también condujo a un aumento del espesor cortical en comparación con el tratamiento con OVXVeh ($p < 0,05$, Tabla 11).

10 Resistencia ósea vertebral y femoral

[0128] La carga máxima de L4 y la resistencia máxima fueron ~28 % más bajas en ratas OVX-Veh en comparación con ratas control de simulación ($p < 0,01$, Tabla 12). Las pruebas de compresión de L4 mostraron que las ratas tratadas con abaloparatida 5 µg/kg y abaloparatida 20 µg/kg tenían valores de pruebas mecánicas significativamente más altos en comparación con el control de ratas tratadas con OVX-Veh con carga máxima (170 % y 180 %, $p < 0,05$ y 0,01 vs OVX-Veh, respectivamente, Tabla 12), energía absorbida (280 % y 290 %, $p < 0,001$), resistencia última (170 % y 180 %, $p < 0,001$) y tenacidad (270 %, ambos grupos, $p < 0,001$). Además, se observaron aumentos significativos en la carga máxima (126 %, $p < 0,05$) y la dureza (170 %, $p < 0,01$) de la vértebra L4 en ratas OVX tratadas con abaloparatida 20 µg/kg frente a ratas control de simulación.

20 Tabla 12: Efecto del tratamiento con OVX y abaloparatida en la columna lumbar L4, evaluado mediante pruebas biomecánicas

	Vehículo simulación	Vehículo OVX	OVX Abaloparatida
Compresión vertebral			5 µg/kg 20 µg/kg
Carga máxima (N)	265 ± 81**	190 ± 71 §§	323 ± 68*** §
Rigidez (N/mm)	2032 ± 913	1795 ± 894	1872 ± 1037 1845 ± 954
Energía (mJ)	35 ± 9**	22 ± 12 §§	62 ± 38*** §§
Última Fuerza (N/mm ²)	34 ± 9***	24 ± 8 §§§	40 ± 9*** §
Módulo elástico (MPa)	1052 ± 445	930 ± 437	963 ± 565 941 ± 509
Dureza (MJ/m ³)	1,09 ± 0,46***	0,66 ± 0,32 §§§	1,86 ± 1,04*** §§
Los datos son media ± desviación estándar. n = 20-24 por grupo de tratamiento.			
p frente a ratas OVX tratadas con vehículo: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.			
p frente a ratas de simulación tratadas con vehículo: § $p \leq 0,05$; §§ $p < 0,01$; §§§ $p < 0,001$.			

[0129] Los parámetros de fuerza de los fémures de las ratas OVX-Veh tendieron a ser más altos que los de las ratas de simulación, con carga máxima, los parámetros de energía y tenacidad fueron 8%, 25% y 18 %, respectivamente, mayor en ratas OVX-Veh ($p < 0,05$ frente a simulación, Tabla 13).

40 Tabla 13: Efecto del tratamiento con OVX y abaloparatida en el fémur, evaluado mediante pruebas biomecánicas

	Vehículo simulación	Vehículo OVX	OVX Abaloparatida
			5 mg/kg 20 µg/kg
Prueba de flexión de tres puntos del fémur			
Carga máxima (N)	188 ± 14 ***	204 ± 21 §§§	223 ± 16 ** §§§
Rigidez (N/mm)	771 ± 105	779 ± 133	874 ± 120 * §§
Energía (mJ)	56 ± 16 *	71 ± 19 §	78 ± n §§§
Última Fuerza (N/mm ²)	173 ± 16	176 ± 15	185 ± 18 §
Módulo elástico (MPa)	7479 ± 1113	7100 ± 1173	7381 ± 1502
Dureza (MJ/m ³)	4,9 ± 1,5 *	5,8 ± 1,4 §	6,3 ± 1,3 §§§
Diámetro AP (mm)	3,1 ± 0,1	3,1 ± 0,1	3,2 ± 0,1 ** §§
AAMI (mm ⁴)	5,9 ± 0,7	6,3 ± 0,8	6,9 ± 1,0 * §§§
Compresión en voladizo, cuello femoral			
Carga máxima (N)	100 ± 13	93 ± 15	123 ± 25 *** §§§
Rigidez (N/mm)	216 ± 55	189 ± 55	226 ± 65
Energía (mJ)	31 ± 10	34 ± 11	46 ± 25 §
Los datos son media ± desviación estándar. n = 20-24 por grupo de tratamiento.			
Última Fuerza = fuerza máxima; Diámetro AP = diámetro anteroposterior; AAMI = área axial del momento de inercia			
p frente a ratas OVX tratadas con vehículo: * $p \leq 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$.			
p frente a ratas de simulación tratadas con vehículo: § $p \leq 0,05$; §§ $p < 0,01$; §§§ $p < 0,001$.			

65 **[0130]** Los parámetros de fuerza de los fémures en ratas OVX-Veh que son más altos que el control de simulación medido

en las primeras 1-12 semanas desde el inicio se han informado previamente en ratas OVX (6). El tratamiento con abaloparatida 5 µg/kg y abaloparatida 20 µg/kg mejoró aún más las propiedades mecánicas del hueso del fémur en comparación con las ratas de control OVX, con carga máxima (110 %, $p < 0,05$ frente a OVX-Veh, Tabla 13), resistencia máxima (158 %, $p < 0,001$ vs OVX-Veh) y el área axial del momento de inercia (110 %, $p < 0,001$ vs OVX-Veh) superior al control OVX-Veh. Además, el tratamiento con abaloparatida 5 µg/kg y abaloparatida 20 µg/kg mejoró las propiedades mecánicas del fémur en comparación con las ratas control de simulación, con carga máxima (19 %, $p < 0,001$ vs OVX-Veh, Tabla 13), rigidez (13 %, $p < 0,01$ frente a OVX-Veh), energía (34 % y 37 %, respectivamente, $p < 0,001$ frente a OVX-Veh), resistencia última (7 %, $p < 0,05$ frente a OVX-Veh), tenacidad (22 % y 29 %, respectivamente, $p < 0,05$ vs OVX-Veh), y el área axial del momento de inercia (15 %, $p < 0,01$ vs OVX-Veh) mayor que el control OVX-Veh. La compresión en voladizo del cuello femoral mostró que la carga máxima tolerada era 108 % menor en ratas tratadas con OVX-Veh que en ratas de simulación ($p < 0,01$ frente a simulación, Tabla 13). Las ratas OVX tratadas con abaloparatida 5 µg/kg y abaloparatida 20 µg/kg demostraron un aumento de la fuerza del cuello femoral, con carga máxima (23 % y 16 %, respectivamente, $p < 0,01$ frente a OVX-Veh, Tabla 13) y energía (48 %, $p < 0,05$ vs OVX-Veh) mayor que el control OVX-Veh. Juntos, en consonancia con los aumentos en la DMO y la microarquitectura ósea, los datos demostraron que el tratamiento con abaloparatida mejoró los parámetros de resistencia ósea en ratas OVX.

Discusión

[0131] Se evaluó el efecto anabólico óseo de seis semanas de administración diaria de abaloparatida, un ejemplo de análogo de PTHrP sintético, en ratas osteopénicas ovariectomizadas adultas. Los resultados mostraron que el tratamiento con abaloparatida revirtió la pérdida ósea y el deterioro de las propiedades mecánicas óseas asociadas con la osteopenia inducida por OVX con aumentos de masa ósea y restauración de la microarquitectura ósea. El tratamiento con abaloparatida revirtió la masa ósea y restauró la calidad ósea, como lo demuestran los aumentos en la DMO, la microarquitectura trabecular y cortical y los valores de fuerza del cuello femoral y la diáfisis en las ratas OVX tratadas con abaloparatida, en comparación con las ratas OVX-Veh después de 6 semanas de tratamiento. Además, el tratamiento con abaloparatida resultó en valores que estaban en o por encima del grupo de control de vehículo de simulación. Estas observaciones de marcada actividad anabólica ósea después del tratamiento con abaloparatida en un modelo de osteoporosis inducida por OVX en ratas son consistentes con las ganancias de DMO observadas en los efectos del tratamiento con abaloparatida en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (*p. ej.*, Ejemplo 1).

[0132] Los resultados de este estudio demuestran que seis semanas de tratamiento con abaloparatida indujeron un aumento marcado y dependiente de la dosis en la DMO del compartimento del hueso trabecular en la columna lumbar (28 % y 33 %, para abaloparatida 5 µg/kg y 20 µg/kg, respectivamente) y hueso femoral (17 % y 23 %, abaloparatida 5 µg/kg y 20 µg/kg, respectivamente) en comparación con ratas de control con vehículo OVX. La evaluación de la microarquitectura del hueso trabecular proporcionó más información sobre la naturaleza de las ganancias de DMO inducidas por abaloparatida. Se observaron aumentos dependientes de la dosis de abaloparatida 5 µg/kg y abaloparatida 20 µg/kg en la fracción de volumen óseo (BV/TV) en el hueso trabecular vertebral (57 % y 78 %, respectivamente) y en el hueso trabecular del fémur distal (145 % y 270 %, respectivamente).

[0133] Estos aumentos estaban relacionados con aumentos en el espesor trabecular, número trabecular, acompañados por una disminución concomitante en la separación trabecular en comparación con las ratas tratadas con vehículo OVX. Estos aumentos en la masa ósea y los aumentos en los parámetros de la microarquitectura ósea en el compartimento del hueso trabecular se asociaron con un aumento de los parámetros biomecánicos. Después de 6 semanas de tratamiento, la masa ósea, la microarquitectura y la biomecánica se normalizaron para la mayoría de los parámetros en comparación con los controles simulados y muchos parámetros aumentaron significativamente en relación con el tratamiento simulado. Estos hallazgos son consistentes con los resultados de estudios clínicos informados recientemente donde el tratamiento con abaloparatida aumenta la DMO en la columna lumbar y la cadera tan pronto como a las 12 semanas de tratamiento en mujeres con osteoporosis (*ver, por ejemplo, el Ejemplo 1*). Como se muestra en el Ejemplo 1, las ganancias de DMO fueron mayores que las observadas con teriparatida (rhPTH(1-34)) en los puntos temporales de las 12 y 24 semanas. El aumento de la DMO de la columna lumbar con abaloparatida fue notablemente mayor que el observado con teriparatida 20 µg y fue comparable a las ganancias óseas inducidas por PTH notificadas anteriormente en estudios clínicos (37).

[0134] Los efectos del tratamiento con abaloparatida se observaron en todas las regiones del fémur, lo que sugiere que el efecto sobre la DMO incluye potencialmente efectos positivos sobre los compartimentos del hueso trabecular y cortical. De hecho, el hueso cortical mostró un aumento de aproximadamente el 8 % en la masa ósea después de seis semanas de tratamiento con 5 µg/kg y 20 µg/kg de abaloparatida en ratas OVX en comparación con las ratas tratadas con el vehículo OVX. Los mecanismos fisiológicos subyacentes a los efectos de la DMO en el hueso cortical observados con el tratamiento con abaloparatida no están del todo claros. El ejemplo 1 mostró aumentos significativos en la DMO total de la cadera con el tratamiento con abaloparatida en comparación con el tratamiento con teriparatida. La mayor proporción de formación frente a reabsorción en mujeres tratadas con abaloparatida puede ser un factor que contribuya a los efectos diferenciales de estos dos agentes sobre la DMO. Estudios anteriores informaron que el tratamiento con PTH en monos OVX aumentó la porosidad cortical en el húmero (38).

[0135] Además, los estudios clínicos sugirieron que los efectos tempranos de la PTH en los sitios corticales aumentan la remodelación del hueso intracortical, lo que conduce a una mayor porosidad cortical (29, 31, 32, 39, 37). Se sugirió además que el aumento en la tasa de resorción ósea después del tratamiento con abaloparatida es más limitado y tardío

en comparación con la PTH; es posible que las ganancias en la DMO cortical también sean el resultado de una tasa absolutamente más baja de resorción intracortical y, por lo tanto, de una menor porosidad cortical. Estudios experimentales adicionales que evaluaron el efecto de la abaloparatida en la porosidad cortical proporcionarían más información sobre el efecto en el hueso cortical. El estudio actual también demostró aumentos inducidos por abaloparatida en la DMO cortical, junto con aumentos en los parámetros de microarquitectura del hueso trabecular, donde se asoció con aumentos en la resistencia ósea. En conjunto, estos aumentos en los parámetros óseos sugirieron un efecto positivo en la calidad ósea.

[0136] Los mecanismos moleculares por los que la abaloparatida ejerce su acción anabólica no se comprenden completamente, pero pueden tener algunas similitudes con la proteína original, PTHrP. La PTH y la PTHrP comparten cierta homología de secuencia y pueden haber surgido por la duplicación de un gen ancestral común, pero cada una desempeña un papel distinto en la fisiología ósea. La PTH, secretada por las glándulas paratiroides, actúa de manera endocrina clásica para promover la reabsorción ósea osteoclástica y la movilización de calcio. Por el contrario, la PTHrP funciona como un regulador paracrino de la formación ósea. A pesar de estas diferencias, tanto la PTH como la PTHrP aumentan las concentraciones de AMPc intracelular al activar el mismo receptor de PTH/PTHrP tipo 1 (PTHR), un receptor acoplado a proteína G (GPCR). Sin embargo, la administración continua de PTH conduce a la sobreformación de reabsorción ósea, mientras que la administración continua de PTHrP estimula preferentemente la formación (40,41). Estudios recientes han proporcionado una base para las acciones divergentes de la PTH y la PTHrP en el hueso. Específicamente, la actividad de PTHrP en el PTHR está restringida a la superficie celular y produce un breve estallido de AMPc intracelular. Considerando que, la conformación asociada con la PTH estabiliza su unión al receptor y su proteína G acoplada y se mueve a los compartimentos internos de la célula y conduce a la generación persistente de cAMP (12, 14, 42, 43). La importancia de los ligandos que forman complejos más estables y más cAMP responde a una respuesta más catabólica que da como resultado niveles elevados de calcio en la sangre (13). Por el contrario, los ligandos como la PTHrP producen transitoriamente AMPc y movilizan el calcio, pero dan como resultado una acción anabólica mayor que la PTH.

[0137] De acuerdo con estos informes, un estudio reciente evaluó la unión de abaloparatida a dos conformaciones distintas de PTHR1. Los resultados sugirieron que la actividad anabólica ósea mejorada observada con el tratamiento con abaloparatida puede surgir de una unión más selectiva a la conformación RO PTHR1 que a la RG, en comparación con la PTH de acción prolongada (LA-PTH) o la PTHrP (44). Se requerirán más estudios para dilucidar los mecanismos moleculares de la abaloparatida que dan como resultado una mayor actividad anabólica.

[0138] En resumen, 6 semanas de tratamiento con abaloparatida en ratas osteopénicas OVX aumentaron la masa ósea y los parámetros de microarquitectura que dieron como resultado una mayor resistencia ósea. Esta capacidad de aumentar la DMO junto con las mejoras en la calidad ósea en este modelo preclínico destaca la actividad anabólica ósea de la abaloparatida y respalda la investigación continua de la abaloparatida como terapia potencial para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

REFERENCIAS

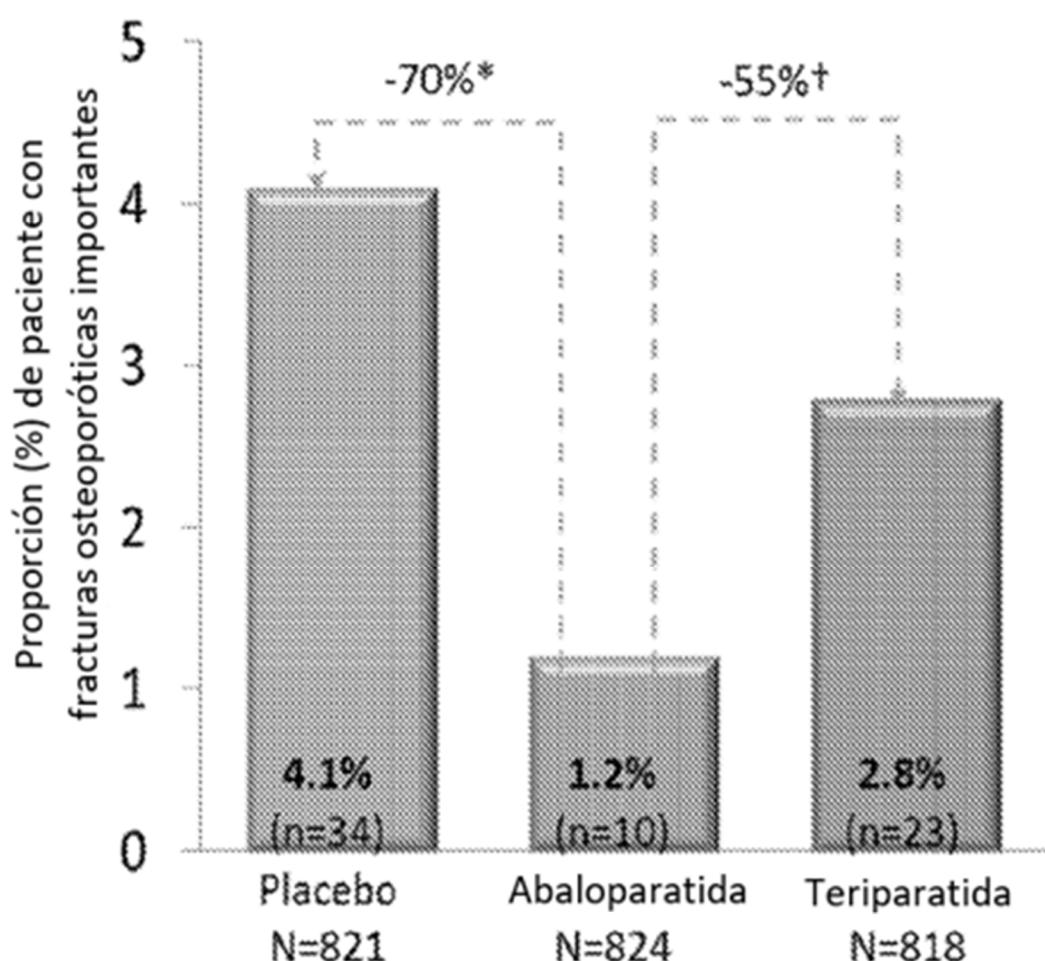
- [0139]**
1. 2004 Bone health and osteoporosis: A report of the Surgeon General. In: United States Department of Health and Human Services PHS ed.: Office of the Surgeon General.
 2. Papapoulos SE 2011 Use of bisphosphonates in the management of postmenopausal osteoporosis. Ann NY Acad Sci 1218:15-32.
 3. Cosman F 2008 Parathyroid hormone treatment for osteoporosis. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 15:495-501.
 4. MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttorp M, Mojica W, Timmer M, Alexander A, McNamara M, Desai SB, Zhou A, Chen S, Carter J, Tringale C, Valentine D, Johnsen B, Grossman J 2008 Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men and women with low bone density or osteoporosis. Ann Intern Med 148:197-213.
 5. Recker RR, Marin F, Ish-Shalom S, Moricke R, Hawkins F, Kapetanos G, de la Pena MP, Kekow J, Farrerons J, Sanz B, Oertel H, Stepan J 2009 Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate on bone biopsies and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. J Bone Miner Res 24:1358-1368.
 6. Dempster DW, Zhou H, Recker RR, Brown JP, Bolognese MA, Recknor CP, Kendler DL, Lewiecki EM, Hanley DA, Rao DS, Miller PD, Woodson GC, 3^a, Lindsay R, Binkley N, Wan X, Ruff VA, Janos B, Taylor KA 2012 Skeletal histomorphometry in subjects on teriparatide or zoledronic acid therapy (SHOTZ) study: a randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 97:2799-2808.
 7. Ma YL, Marin F, Stepan J, Ish-Shalom S, Moricke R, Hawkins F, Kapetanos G, de la Pena MP, Kekow J, Martinez G, Malouf J, Zeng QQ, Wan X, Recker RR 2011 Comparative effects of teriparatide and strontium ranelate in the periosteum of iliac crest biopsies in postmenopausal women with osteoporosis. Bone 48:972-978.
 8. Leder BZ, Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Zhu Y, Foley K, Lee H, Neer RM 2014 Two Years of Denosumab and Teriparatide Administration in Postmenopausal Women with Osteoporosis (The DATA Extension Study): a Randomized Controlled Trial. J Clin Endocrinol Metab: jc20134440.

9. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Miltak BH 2001 Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434-1441.
- 5 10. Dhainaut A, Hoff M, Syversen U, and Haugeberg G. Cortical hand bone porosity and its association with distal radius fracture in middle aged and elderly women. *PLOS* 2013; 7:1-6.
11. Kronenberg HM 2006 PTHrP and skeletal development. *Ann N Y Acad Sci* 1068:1-13.
- 10 12. Pioszak AA, Parker NR, Gardella TJ, Xu HE 2009 Structural basis for parathyroid hormone-related protein binding to the parathyroid hormone receptor and design of conformation-selective peptides. *J Biol Chem* 284:28382-28391.
- 15 13. Okazaki M, Ferrandon S, Vilardaga JP, Bouxsein ML, Potts JT, Jr., Gardella TJ 2008 Prolonged signaling at the parathyroid hormone receptor by peptide ligands targeted to a specific receptor conformation. *Proc Natl Acad Sci EE*. UU. 105:16525-16530.
14. Dean T, Vilardaga JP, Potts JT, Jr., Gardella TJ 2008 Altered selectivity of parathyroid hormone (PTH) and PTH-related protein (PTHrP) for distinct conformations of the PTH/PTHrP receptor. *Mol Endocrinol* 22:156-166.
- 15 15. Horwitz MJ, Augustine M, Khan L, Martin E, Oakley CC, Carneiro RM, Tedesco MB, Laslavic A, Sereika SM, Bisello A, Garcia-Ocana A, Gundberg CM, Cauley JA, Stewart AF 2013 A comparison of parathyroid hormonelated protein (1-36) and parathyroid hormone (1-34) on markers of bone turnover and bone density in postmenopausal women: the PrOP study. *J Bone Miner Res* 28:2266-2276.
- 20 16. Horwitz MJ, Tedesco MB, Garcia-Ocana A, Sereika SM, Prebehala L, Bisello A, Hollis BW, Gundberg CM, Stewart AF 2010 Parathyroid hormone-related protein for the treatment of postmenopausal osteoporosis: defining the maximal tolerable dose. *J Clin Endocrinol Metab* 95:1279-1287.
17. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Garcia-Ocana A, Bisello A, Hollis BW, Gundberg C, Stewart AF 2006 Safety and tolerability of subcutaneous PTHrP(1-36) in healthy human volunteers: a dose escalation study. *Osteoporos Int* 17:225-230.
- 25 18. Obaidi M, Chavira RE, Reinbolt L, Offman E, McKay E, O'Dea LL 2010 Pharmacokinetics and Pharmacokinetics and pharmacodynamic of subcutaneously (SC) administered doses of BA058, a bone mass density restoring agent in healthy postmenopausal women. In: AAPS(Abstract); W5385.
19. Doyle N, Varela A, Smith SY, Guldberg R, Hattersley G 2013 Long Term effect of BA058, a Novel Human PTHrP Analog, Restores Bone Mass in the Aged Osteopenic Ovariectomized Cynomolgus Monkey. *J Bone Miner Res* 28(Suppl 1)(abstract)
- 30 20. Hattersley G, Lesage E, Varela A, Mith SY 2013 BA058, a Novel Human PTHrP Analog, Restores Bone Density and Increases Bone Strength At the Spine and Femur in Osteopenic Rats. *Endocr Rev* 34(abstract).
21. Oei et al., High bone mineral density and fracture risk in type 2 diabetes as skeletal complications of inadequate glucose control.
- 35 22. Bonnick SL, Johnston CC, Jr., Kleerekoper M, Lindsay R, Miller P, Sherwood L, Siris E 2001 Importance of precision in bone density measurements. *J Clin Densitom* 4:105-110.
23. Bonnick S, Saag KG, Kiel DP, McClung M, Hochberg M, Burnett SM, Sebba A, Kagan R, Chen E, Thompson DE, de Papp AE 2006 Comparison of weekly treatment of postmenopausal osteoporosis with alendronate versus risedronate over two years. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2631-2637.
- 40 24. Gallagher JC, Rosen CJ, Chen P, Misurski DA, Marcus R 2006 Response rate of bone mineral density to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 39:1268-1275.
25. Hochberg MC, Ross PD, Black D, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Barrett-Connor E, Musliner T, Thompson D 1999 Larger increases in bone mineral density during alendronate therapy are associated with a lower risk of new vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Fracture Intervention Trial Research Group. Arthritis Rheum* 42:1246-1254.
- 45 26. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B, Reginster JY, Recker RR, Hughes C, Lewiecki EM, Felsenberg D, Delmas PD, Kendler DL, Bolognese MA, Mairon N, Cooper C 2005 Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 20:1315-1322.
- 50 27. Sebba AI 2008 Significance of a decline in bone mineral density while receiving oral bisphosphonate treatment. *Clin Ther* 30:443-452.
28. Sebba AI, Bonnick SL, Kagan R, Thompson DE, Skalky CS, Chen E, de Papp AE 2004 Response to therapy with once-weekly alendronate 70 mg compared to once-weekly risedronate 35 mg in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 20:2031-2041.
- 55 29. Hansen S, Hauge EM, Beck Jensen JE, Brixen K 2013 Differing effects of PTH 1-34, PTH 1-84, and zoledronic acid on bone microarchitecture and estimated strength in postmenopausal women with osteoporosis: an 18-month open-labeled observational study using HR-pQCT. *J Bone Miner Res* 28:736-745.
30. Tsai J, Uihlein A, Zhu Y, Foley K, Lee H, Burnett-Bowie SA, Neer R, Bouxsein M, Leder B 2013 Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density and microarchitecture: the DATA-HRpQCT Study. In: Meeting of the American Society of Bone and Mineral Research. Baltimore, MD.
- 60 31. Nishiyama KK, Cohen A, Young P, Wang J, Lappe JM, Guo XE, Dempster DW, Recker RR, Shane E 2014 Teriparatide increases strength of the peripheral skeleton in premenopausal women with idiopathic osteoporosis: a pilot HR-pQCT study. *J Clin Endocrinol Metab* 99:2418-2425.
32. Ma YL, Zeng QQ, Chiang AY, Burr D, Li J, Dobrig H, Fahrleitner-Pammer A, Michalska D, Marin F, Pavo I, Stepan JJ 2014 Effects of teriparatide on cortical histomorphometric variables in postmenopausal women with or

- without prior alendronate treatment. *Bone* 59:139-147.
33. Keaveny TM, McClung MR, Wan X, Kopperdahl DL, Mitlak BH, Krohn K 2012 Femoral strength in osteoporotic women treated with teriparatide or alendronate. *Bone* 50:165-170.
- 5 34. Han SL, Wan SL 2012 Effect of teriparatide on bone mineral density and fracture in postmenopausal osteoporosis: meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Pract* 66:199-209.
- 10 35. Silva et al., Trabecular bone score: a noninvasive analytical method based upon the DXA image, *J. Bone Miner. Res.* 29(3): 518-530 (2014).
- 15 36. Amugongo SK, Yao W, Jia J, Dai W, Lay YA, Jiang L, Harvey D, Zimmermann EA, Schaible E, Dave N, Ritchie RO, Kimmel DB, Lane NE. Effect of sequential treatments with alendronate, parathyroid hormone (1-34) and raloxifene on cortical bone mass and strength in ovariectomized rats. *Bone* 2014;67: 257-68.
- 20 37. Tsai JN, Uihlein AV, Lee H, Kumbhani R, Siwila---Sackman E, McKay EA, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Leder BZ. Teriparatide and denosumab, alone or combined, in women with postmenopausal osteoporosis: the DATA study randomized trial. *Lancet* 2013;382: 50-6.
- 25 38. Burr DB, Hirano T, Turner CH, Hotchkiss C, Brommage R, Hock JM. Intermittently administered human parathyroid hormone(1--34) treatment increases intracortical bone turnover and porosity without reducing bone strength in the humerus of ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Bone Miner Res* 2001;16: 157--65.
- 30 39. Tsai JN, Uihlein AV, Burnett-Bowie SA, Neer RM, Zhu Y, Derrico N, Lee H, Bouxsein ML, Leder BZ. Comparative effects of teriparatide, denosumab, and combination therapy on peripheral compartmental bone density, microarchitecture, and estimated strength: the DATA-HRpQCT Study. *J Bone Miner Res* 2015;30: 39-45.
- 35 40. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Hollis BW, Garcia-Ocana A, Stewart AF. Direct comparison of sustained infusion of human parathyroid hormone-related protein-(1-36) [hPTHrP-(1-36)] versus hPTH-(1-34) on serum calcium, plasma 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations, and fractional calcium excretion in healthy human volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88: 1603--9.
41. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Syed MA, Garcia-Ocana A, Bisello A, Hollis BW, Rosen CJ, Wysolmerski JJ, Dann P, Gundberg C, Stewart AF. Continuous PTH and PTHrP infusion causes suppression of bone formation and discordant effects on 1,25(OH)₂ vitamin D. *J Bone Miner Res* 2005;20: 1792-803.
42. Ferrandon S, Feinstein TN, Castro M, Wang B, Bouley R, Potts JT, Gardella TJ, Vilardaga JP. Sustained cyclic AMP production by parathyroid hormone receptor endocytosis. *Nat Chem Biol* 2009;5: 734-42.
43. Dean T, Linglart A, Mahon MJ, Bastepe M, Juppner H, Potts JT, Jr., Gardella TJ. Mechanisms of ligand binding to the parathyroid hormone (PTH)/PTH-related protein receptor: selectivity of a modified PTH(1-15) radioligand for GalphaS-coupled receptor conformations. *Mol Endocrinol* 2006;20: 931-43.
44. Hattersley G, Dean T, Gardella TJ. Differential binding selectivity of abaloparatide (BA058) compared to PTH and PTHrP for PTH Type 1 receptor conformations. The Endocrine Society's 96th Annual Meeting 201

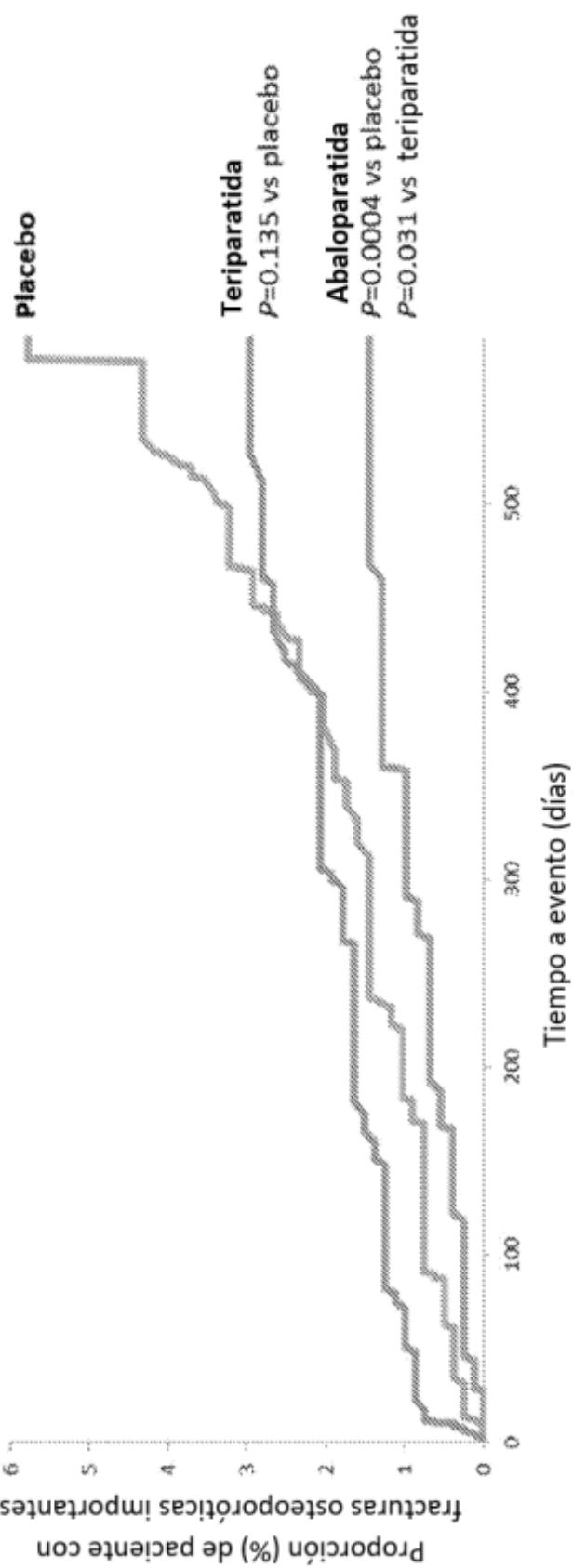
REIVINDICACIONES

- 5 1. Un polipéptido de SEQ ID NO:1 y alendronato para uso en la prevención o reducción de fracturas óseas no vertebrales en un sujeto que lo necesite, en el que dicho uso comprende administrar al sujeto el polipéptido una vez diariamente por inyección subcutánea durante un primer período de tiempo de 18 meses, seguido de una administración de alendronato durante seis meses.
- 10 2. El polipéptido de SEQ ID NO:1 para uso según la reivindicación 1, en el que el sujeto tiene osteoporosis.
- 15 3. El polipéptido de SEQ ID NO:1 para uso según la reivindicación 1, en el que el alendronato se administra por vía oral.
- 20 4. El polipéptido para uso según la reivindicación 3, en el que el alendronato se administra a una dosis de 5 o 10 mg/día o una dosis de 70 mg/semana.
- 25 5. El polipéptido para uso según la reivindicación 1, en el que el sujeto tiene osteoporosis posmenopáusica.
- 30 6. El polipéptido para uso según la reivindicación 1, en el que el sujeto experimenta una reducción del riesgo de fractura por fracturas de muñeca.
- 35 7. El polipéptido para uso según la reivindicación 1, en el que el sujeto experimenta una reducción del riesgo de fracturas de cadera.
- 40 8. El polipéptido para uso según la reivindicación 1, en el que el sujeto experimenta un aumento en la densidad mineral ósea total de la cadera del 2 % al 6,5 %.
- 45 9. El polipéptido para uso según la reivindicación 1, en el que el sujeto experimenta un aumento en la DMO total de la cadera de al menos un 5,5 %.
- 50 10. El polipéptido para uso según la reivindicación 1, en el que el sujeto experimenta un aumento en la DMO del cuello femoral de al menos un 4,5 %.
- 55 11. El polipéptido para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la cantidad de polipéptido de SEQ ID NO: 1 administrada es de 80 µg.



(A)

Fig. 1



(B)

Fig. 1 (Cont.)

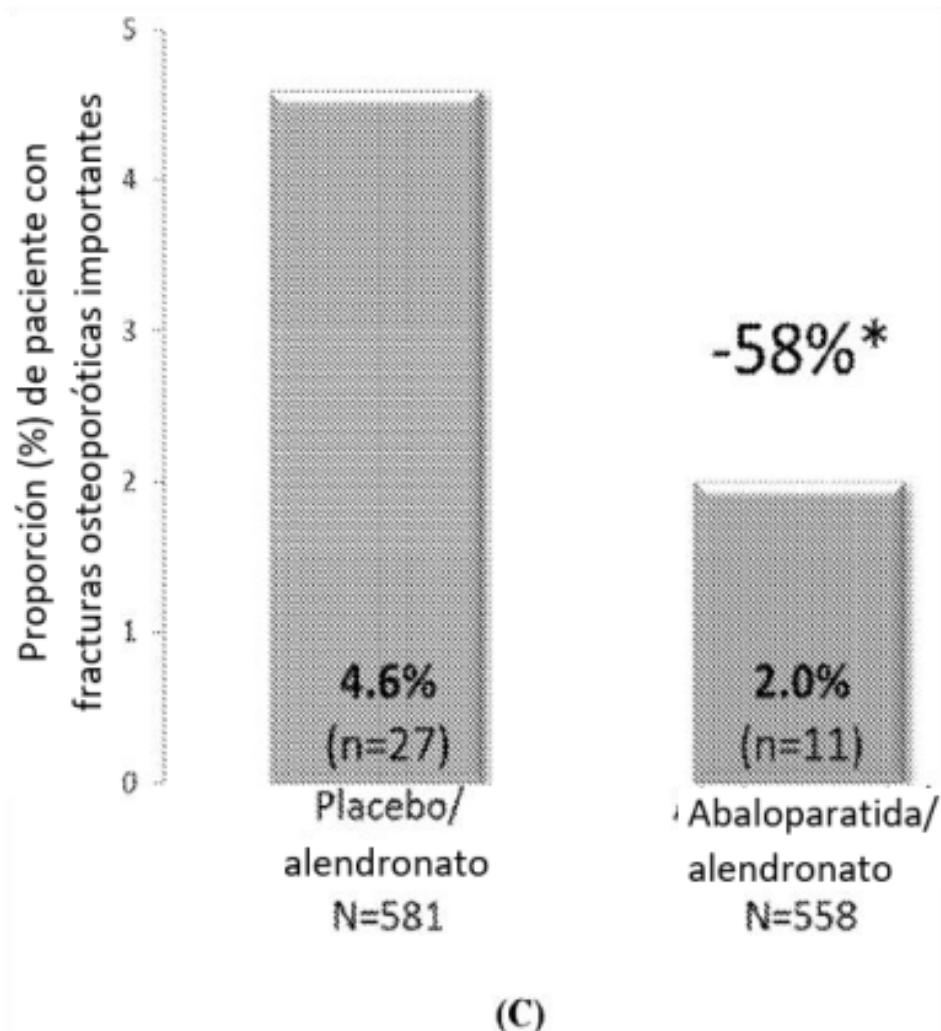
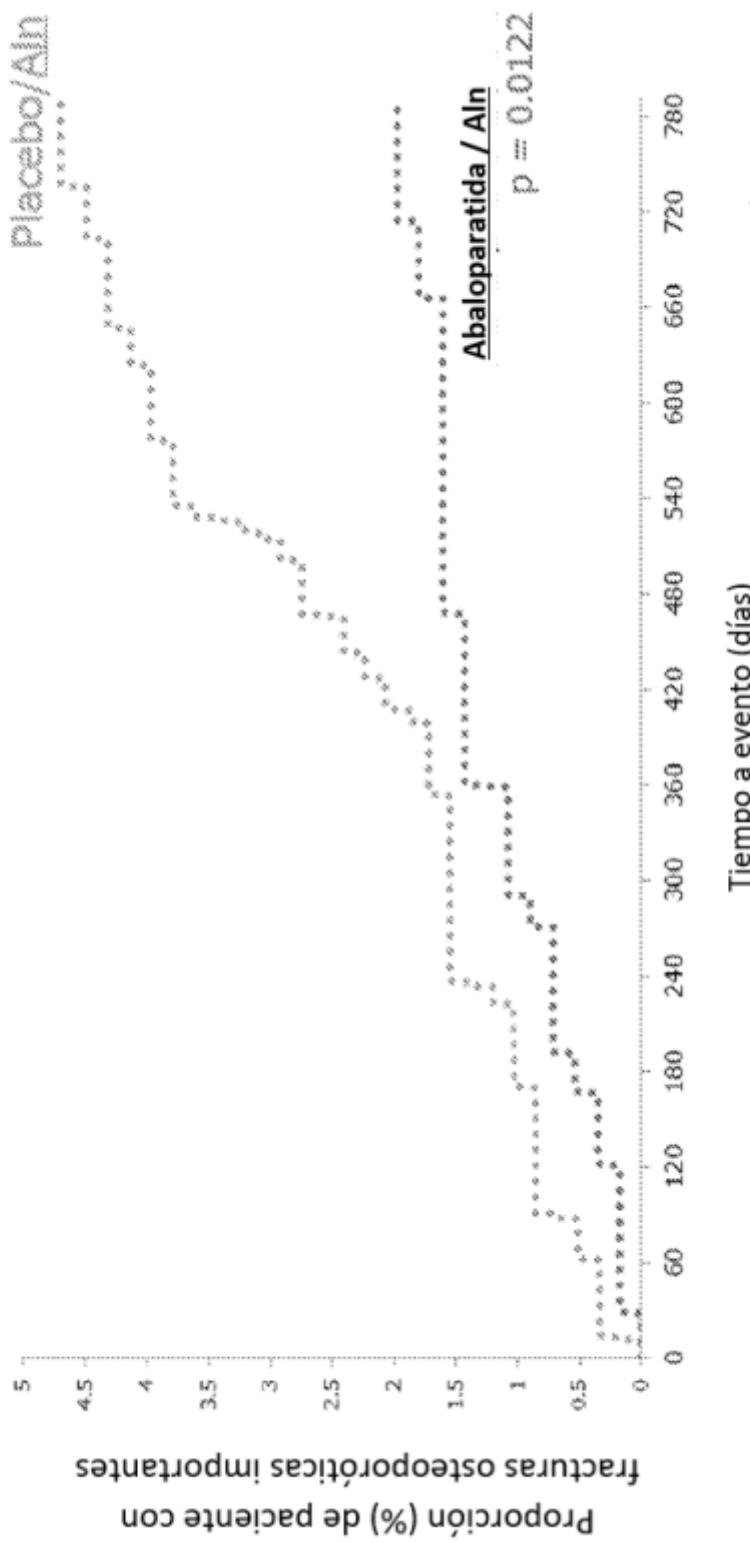


Fig. 1 (Cont.)



(D)

Fig. 1 (Cont.)

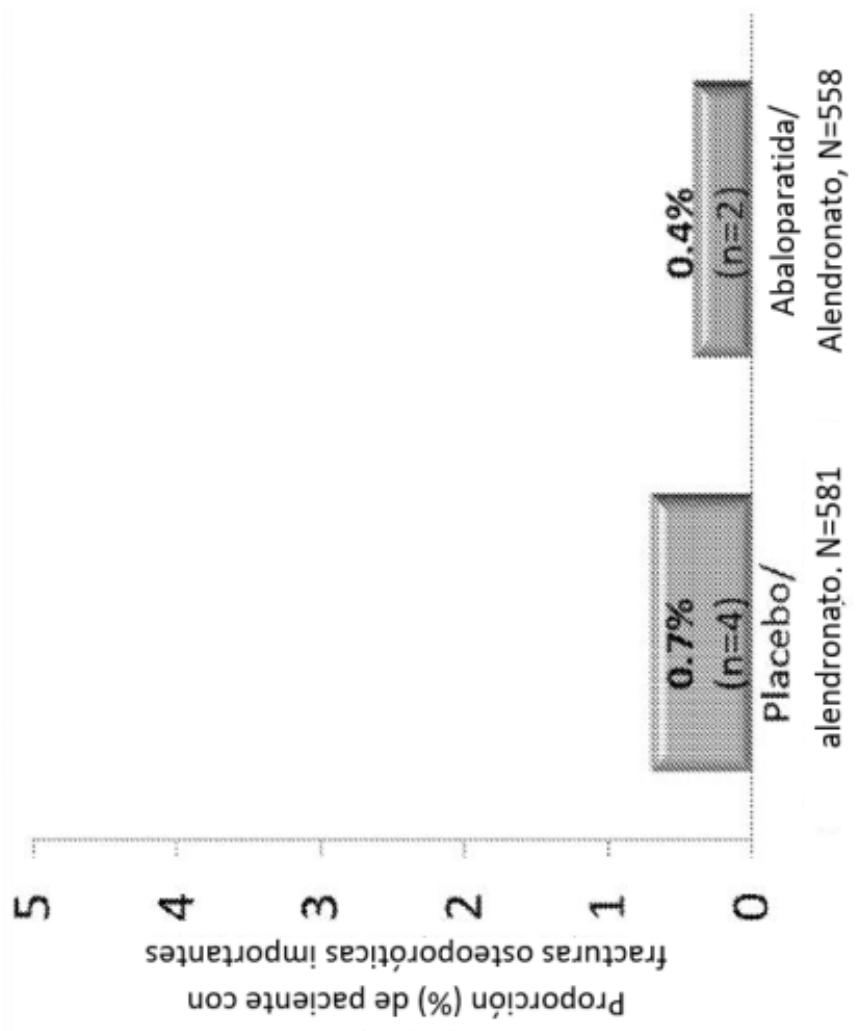
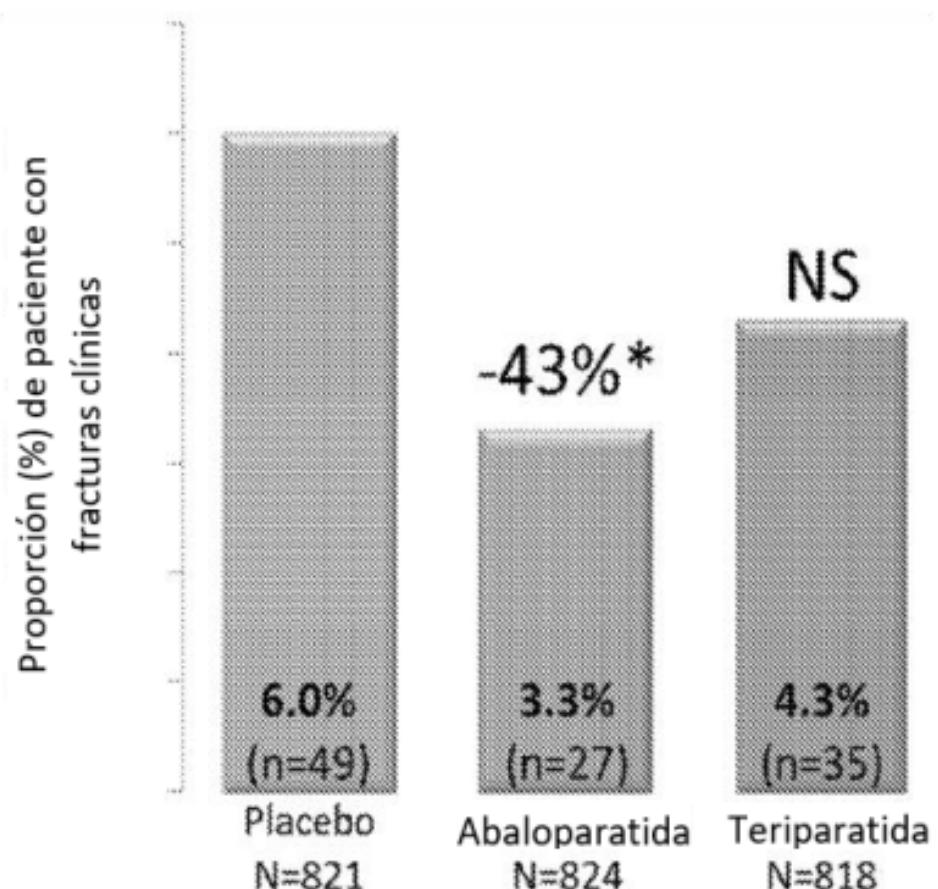


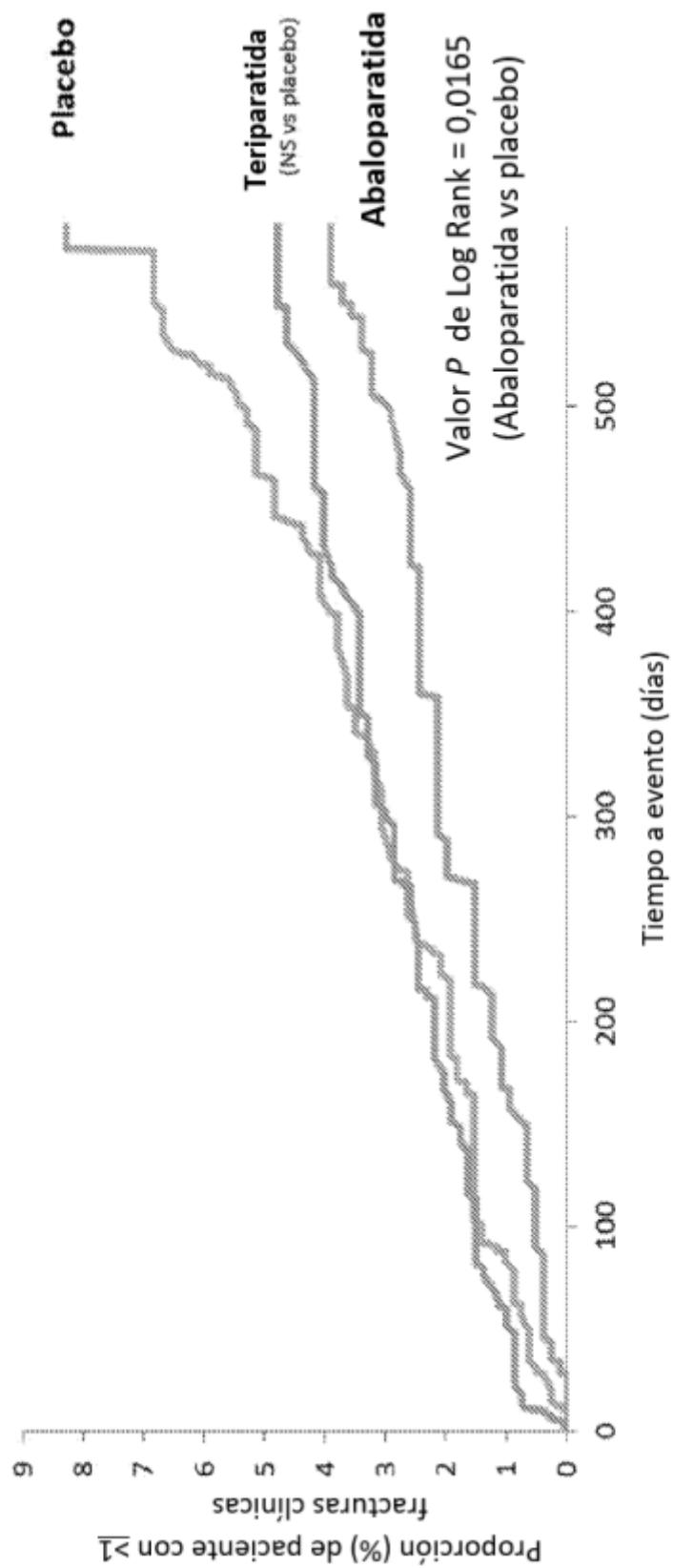
Fig. 1 (Cont.)
(E)



* $P=0.017$ vs placebo.

(A)

Fig. 2



(B)

Fig. 2 (Cont.)

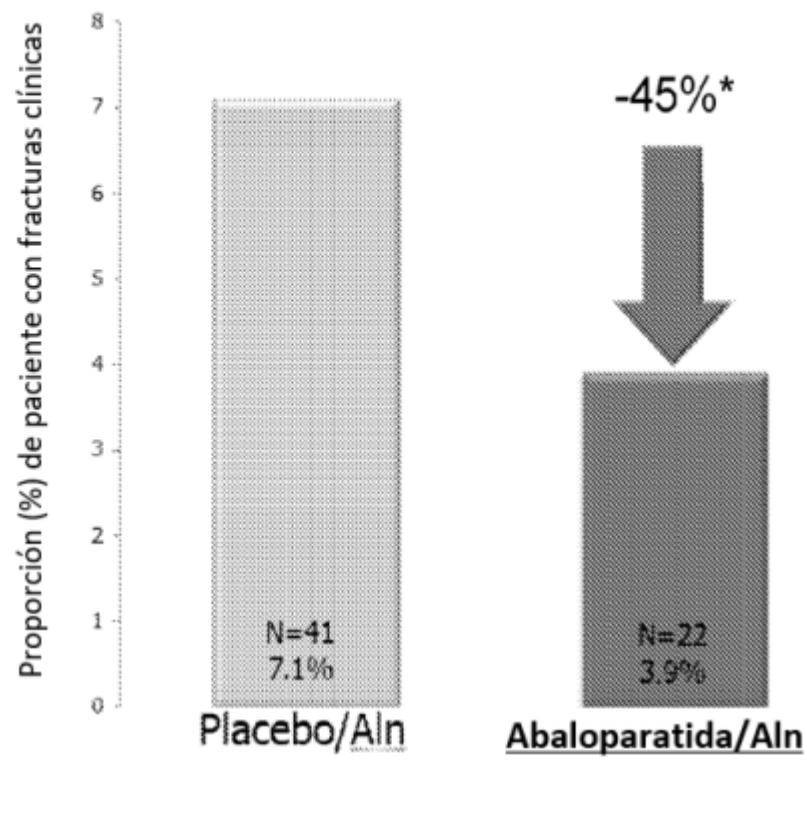
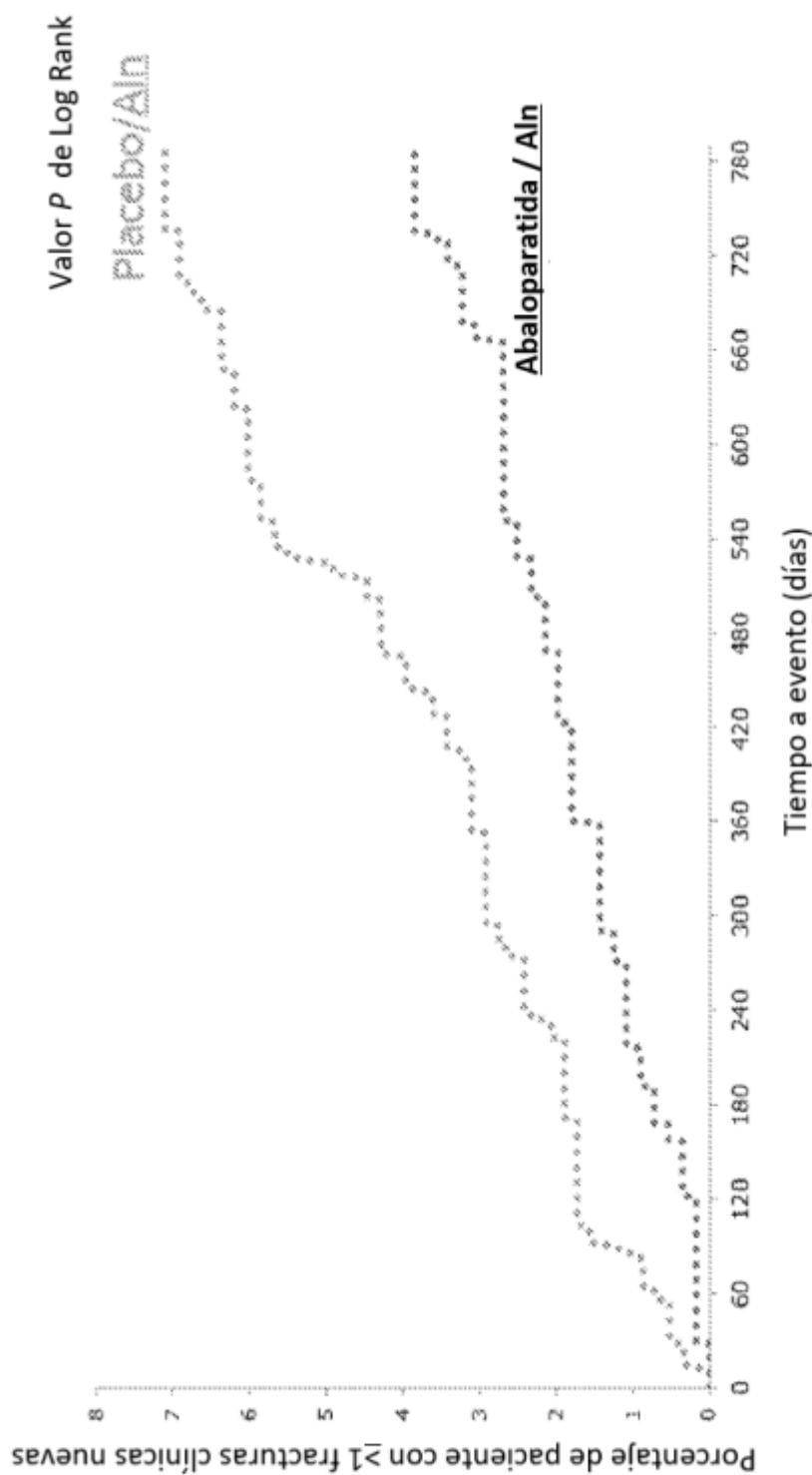
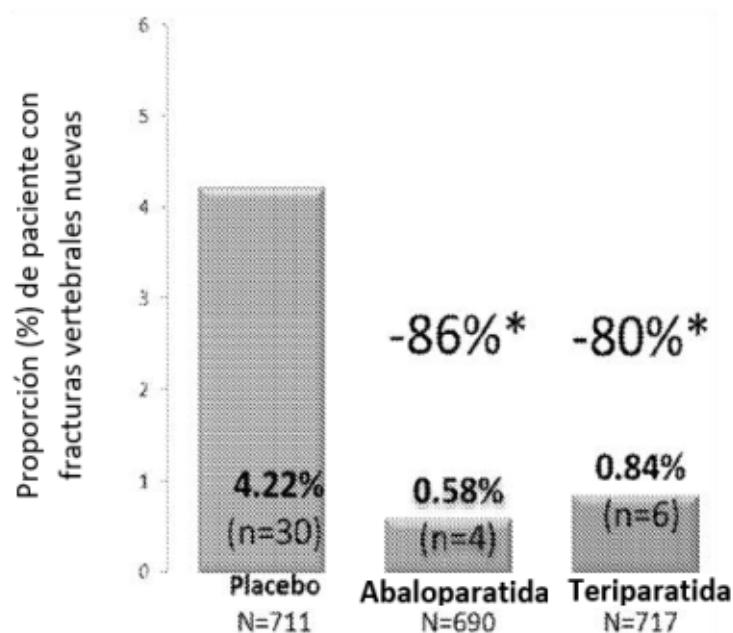
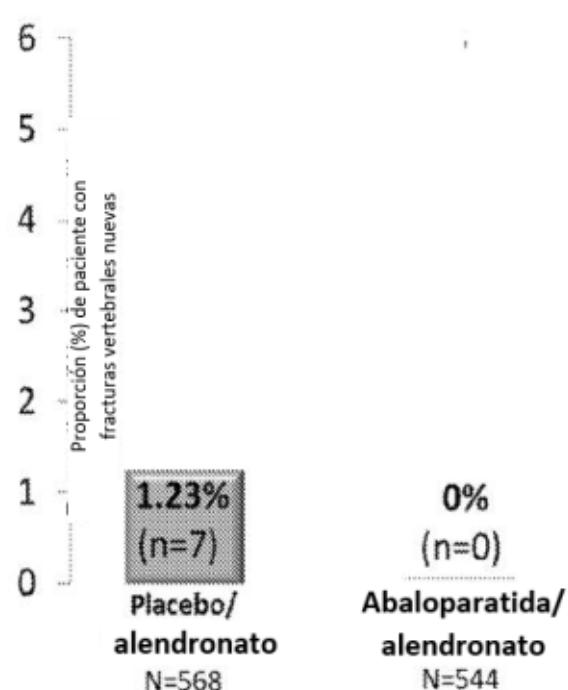


Fig. 2 (Cont.)

Fig. 2 (Cont.)
(D)

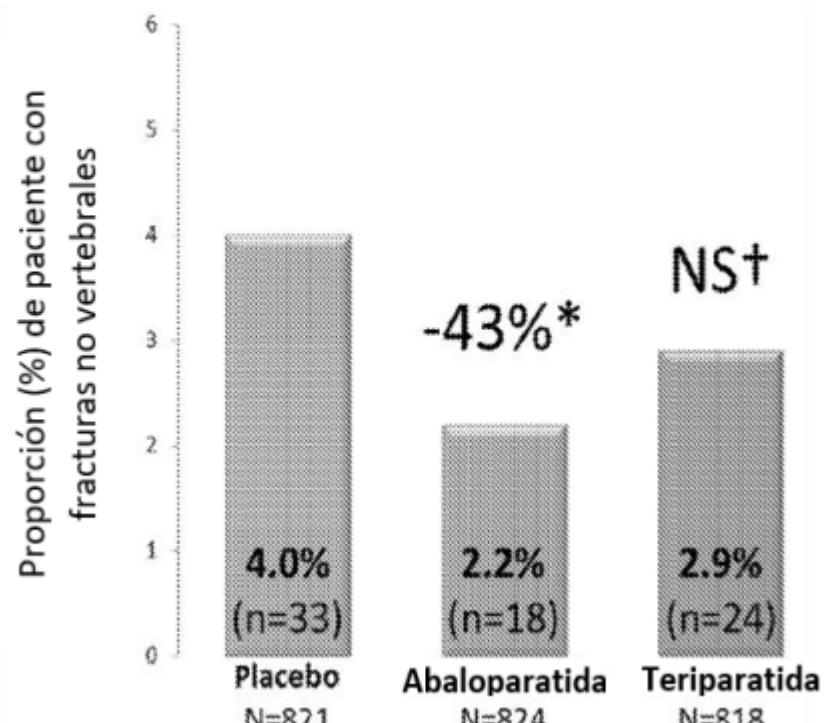


(A)



(B)

Fig. 3



* $P= 0.049$ vs placebo ; † $P=0.216$ vs placebo.

(A)

Fig. 4

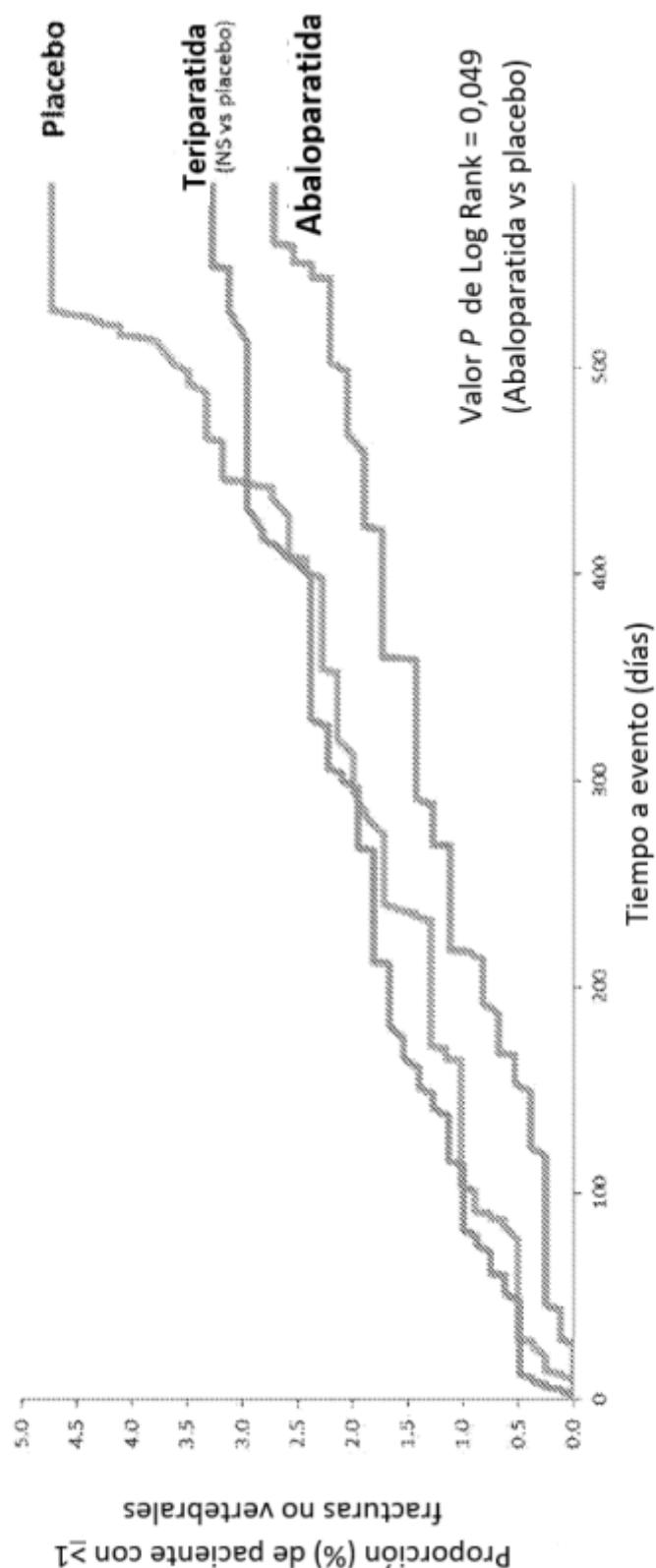
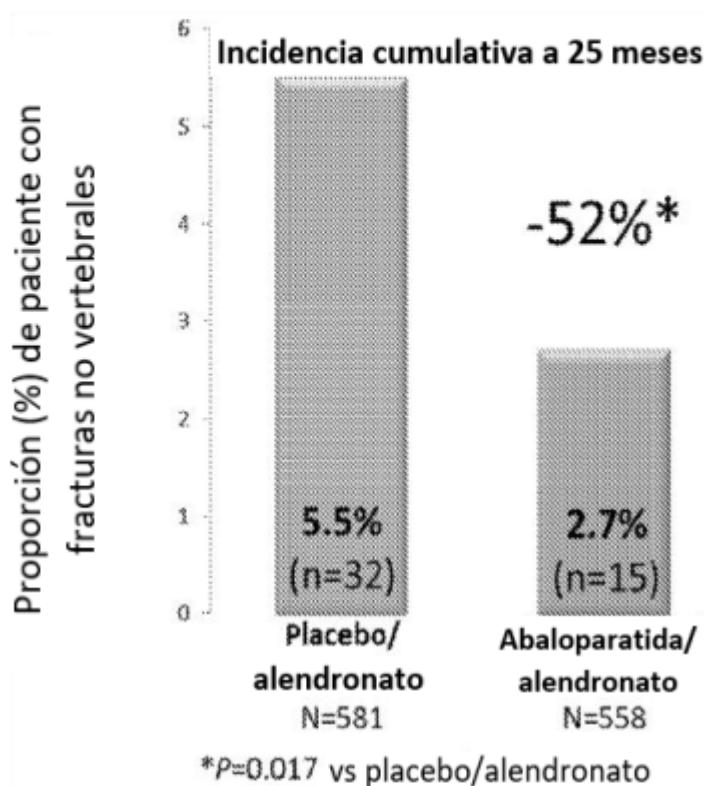


Fig. 4 (Cont.)



(C)

Fig. 4 (Cont.)

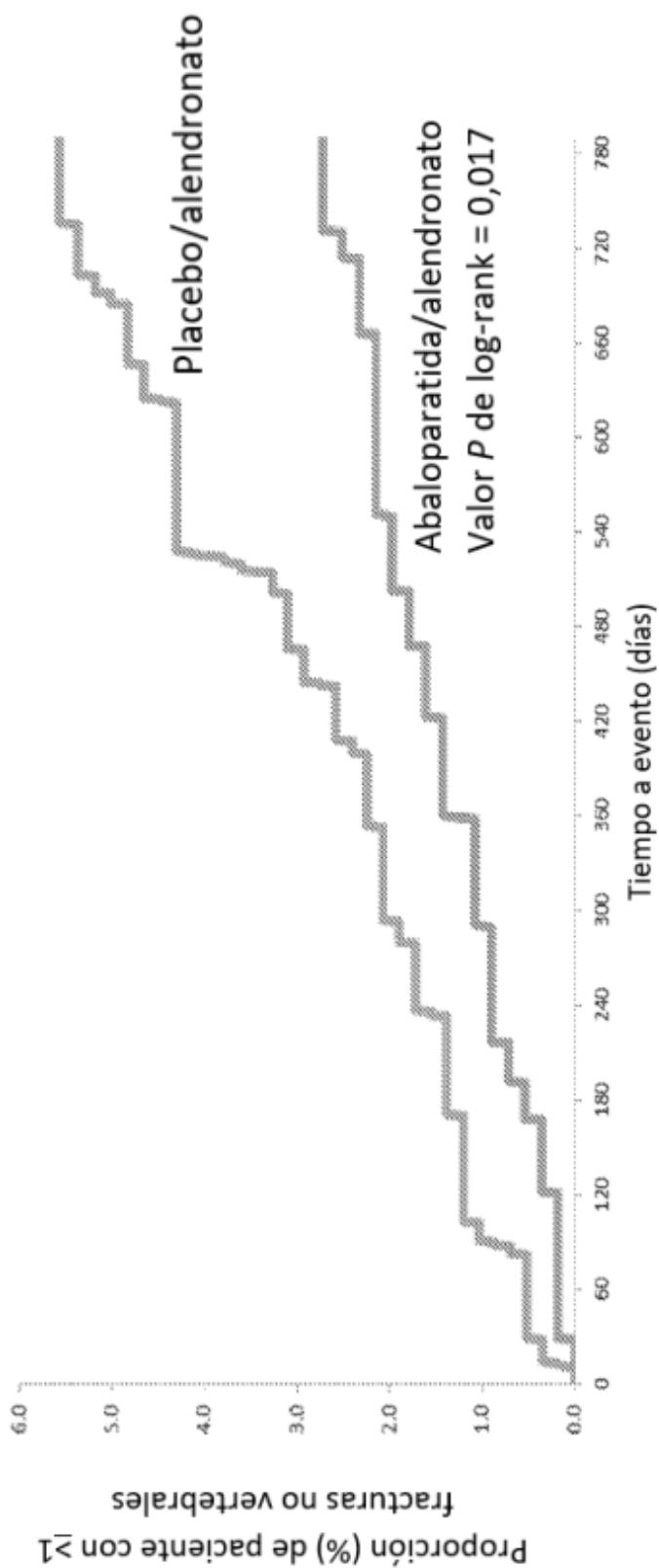
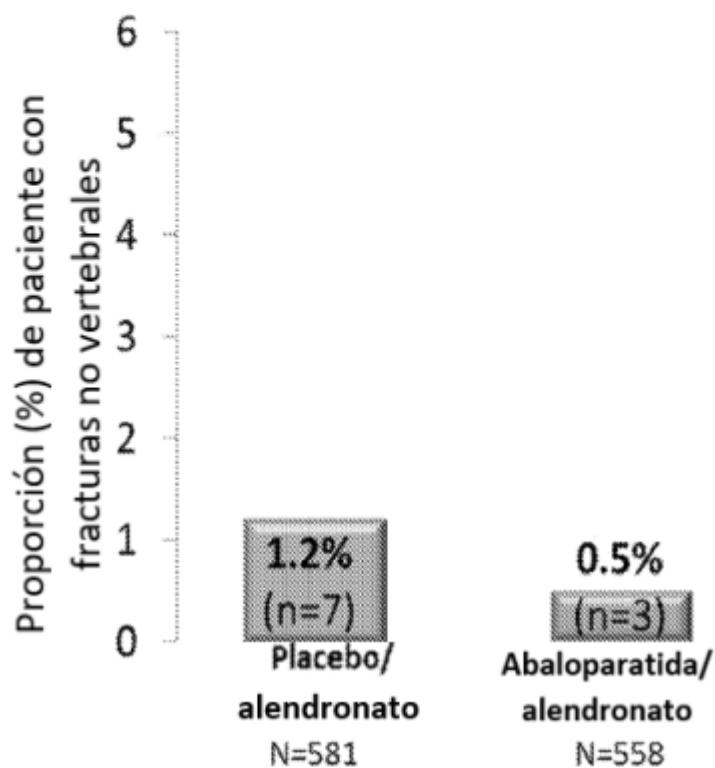


Fig. 4 (Cont.)



(E)

Fig. 4 (Cont.)

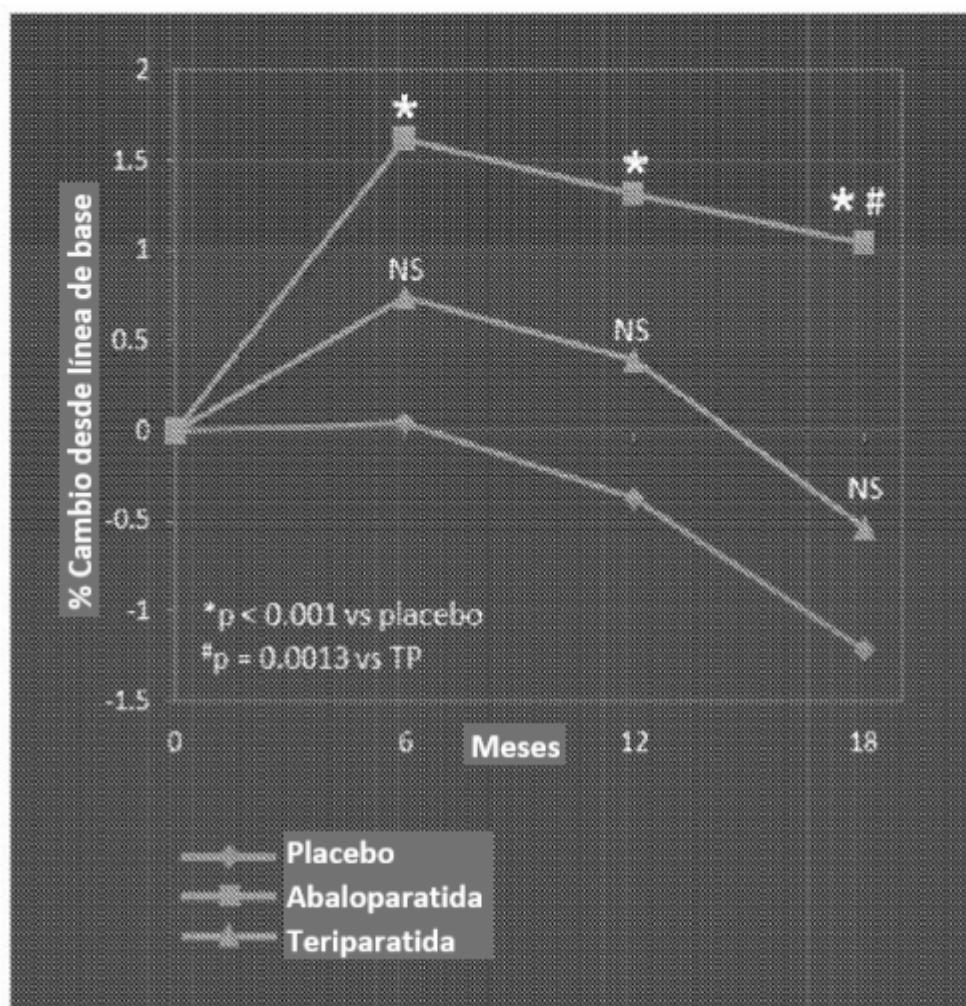
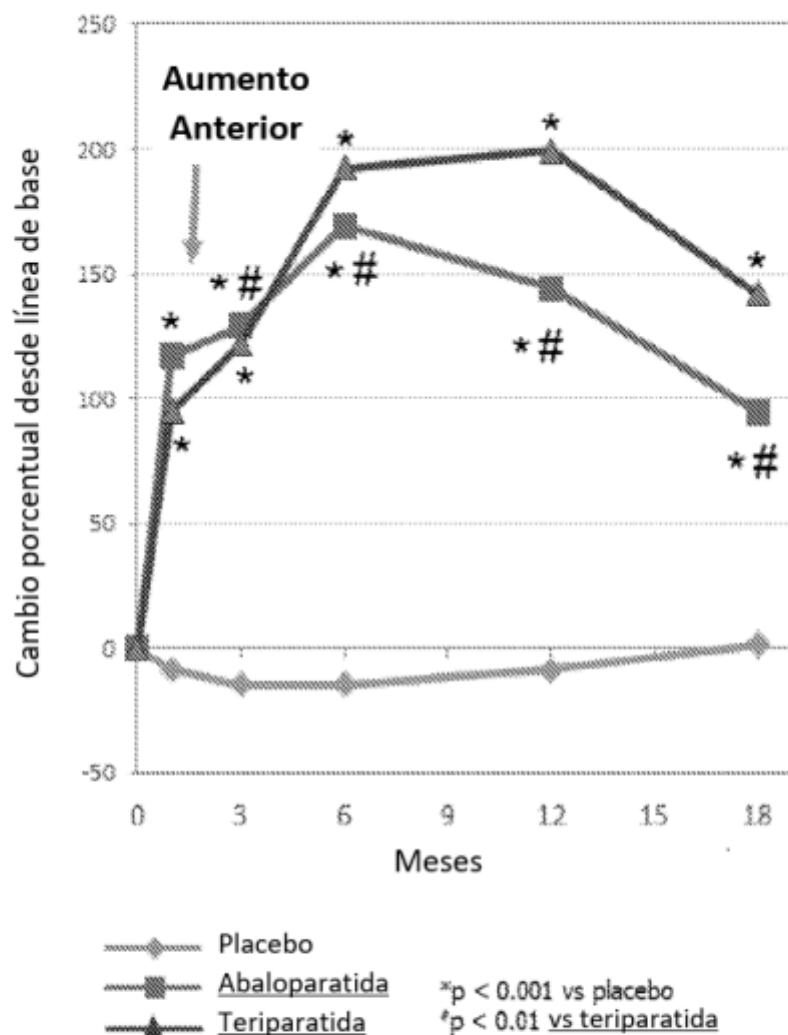
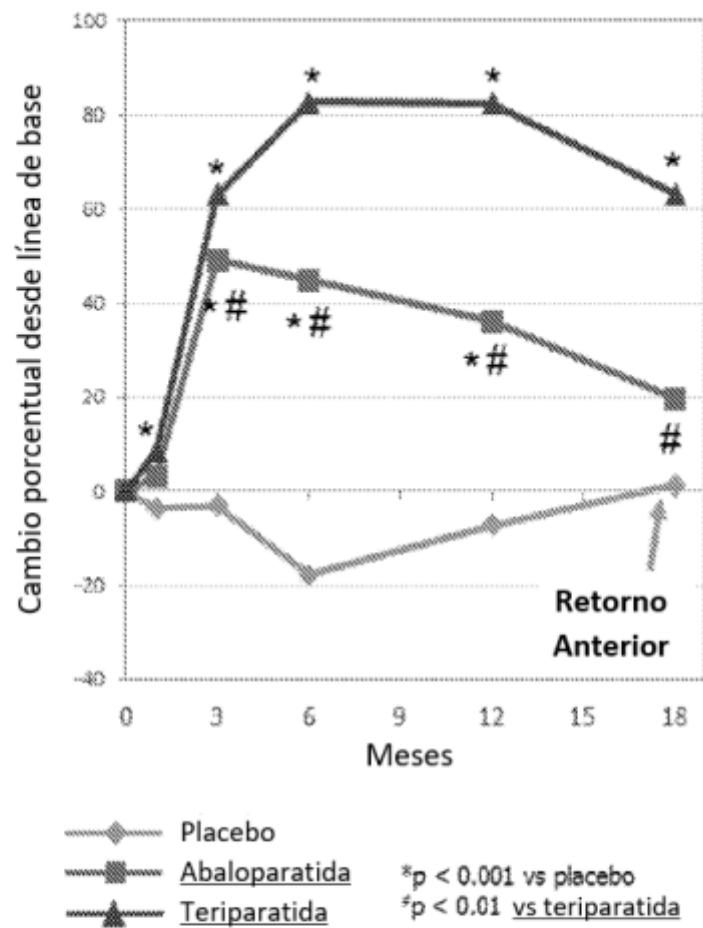


Fig. 5



(A)

Fig. 6



(B)

Fig. 6 (Cont.)

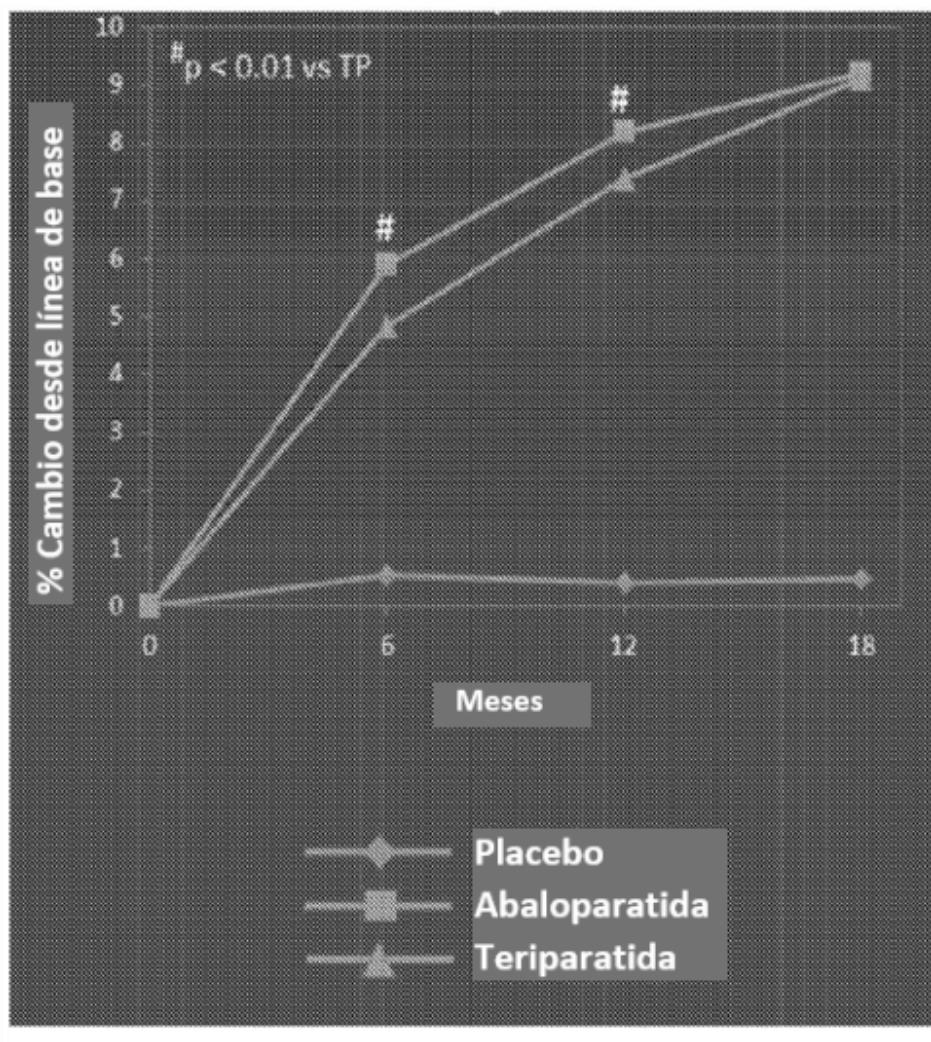


Fig. 7

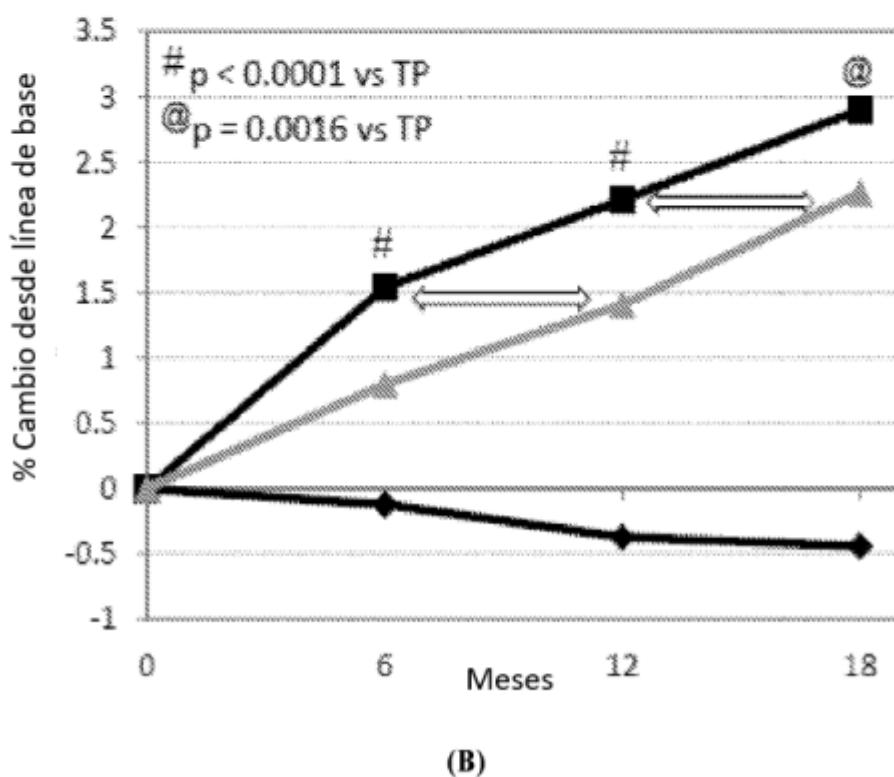
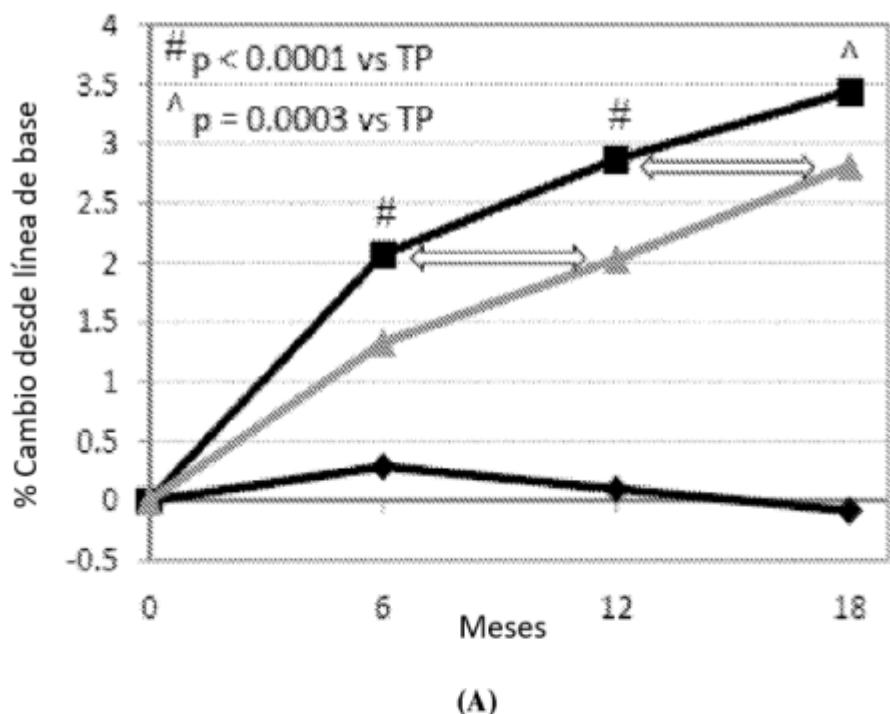
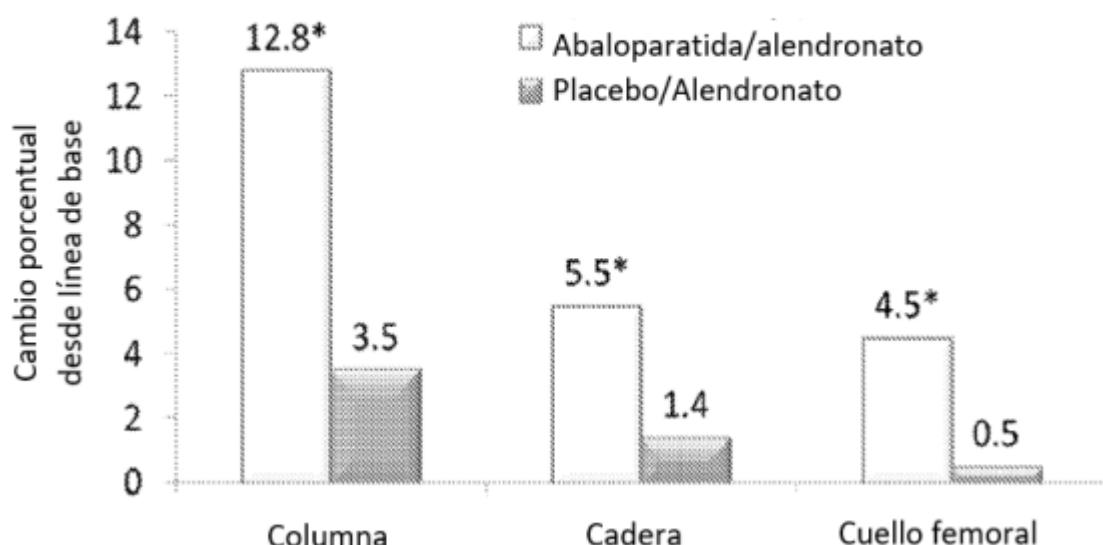


Fig. 8



* $P<0.0001$ vs placebo/alendronato

Fig. 9

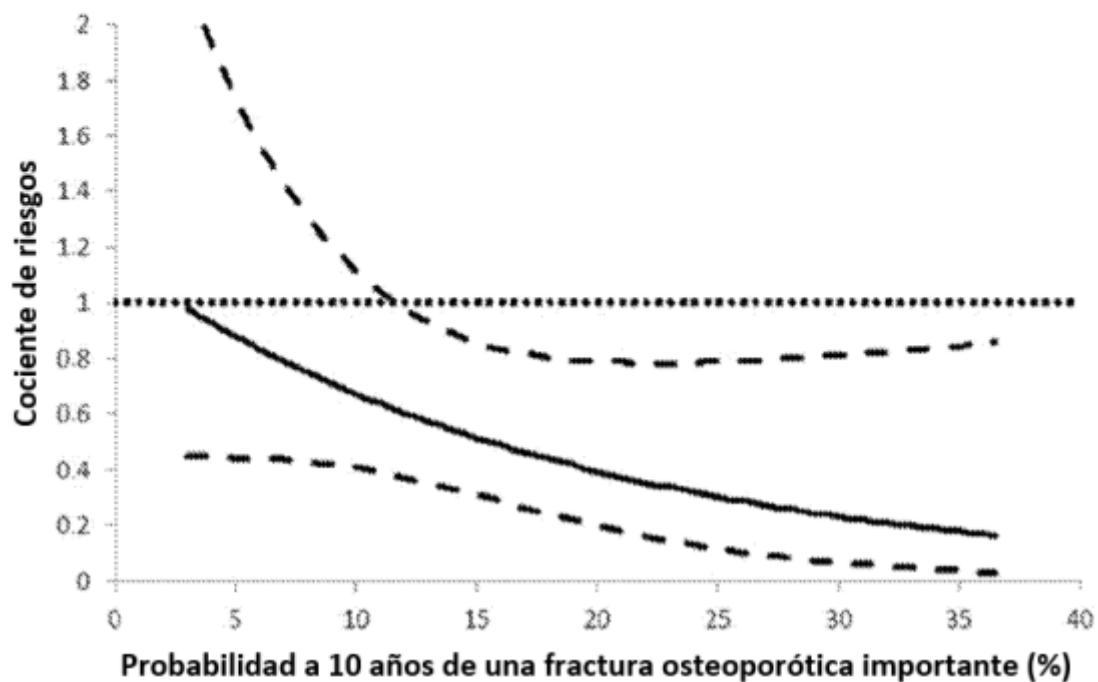
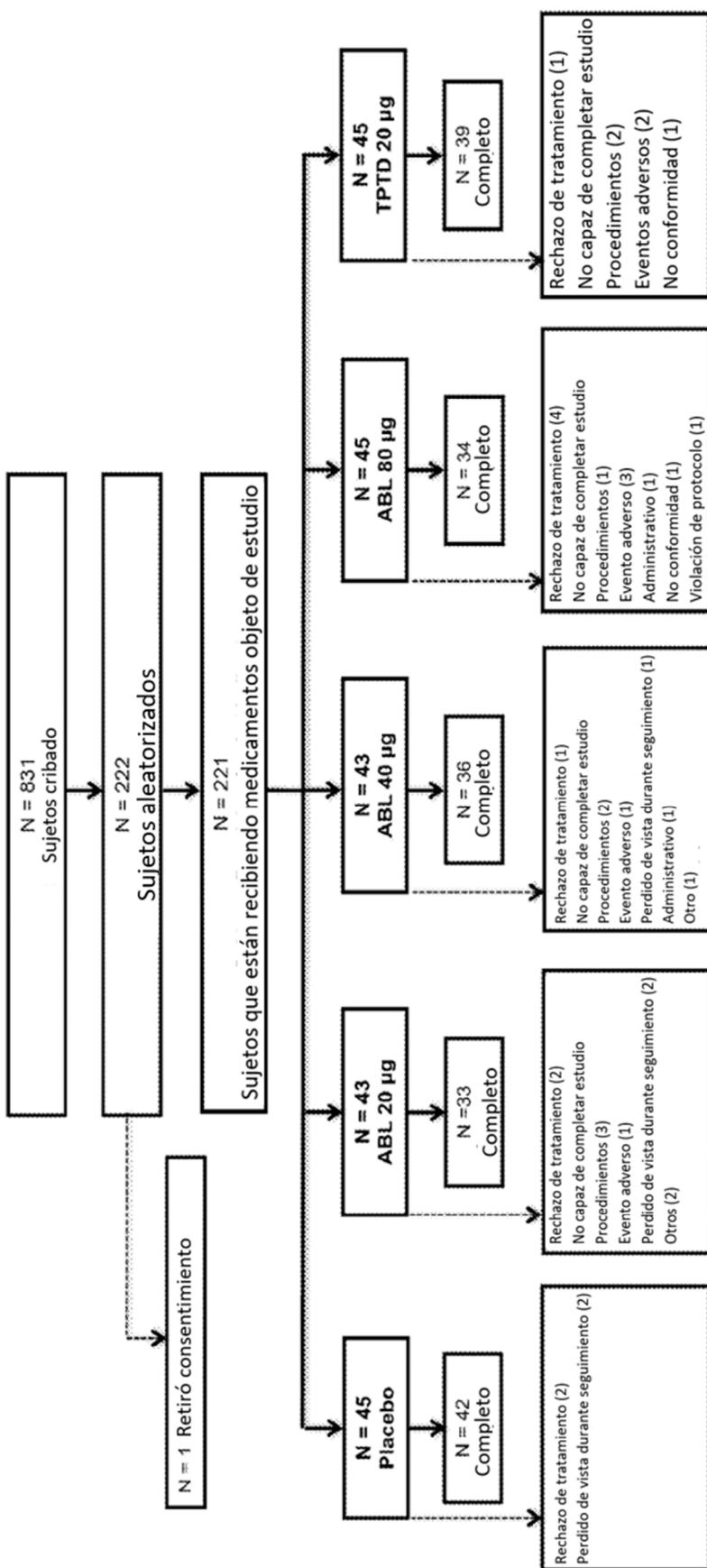


Fig. 10

**Fig. 11**

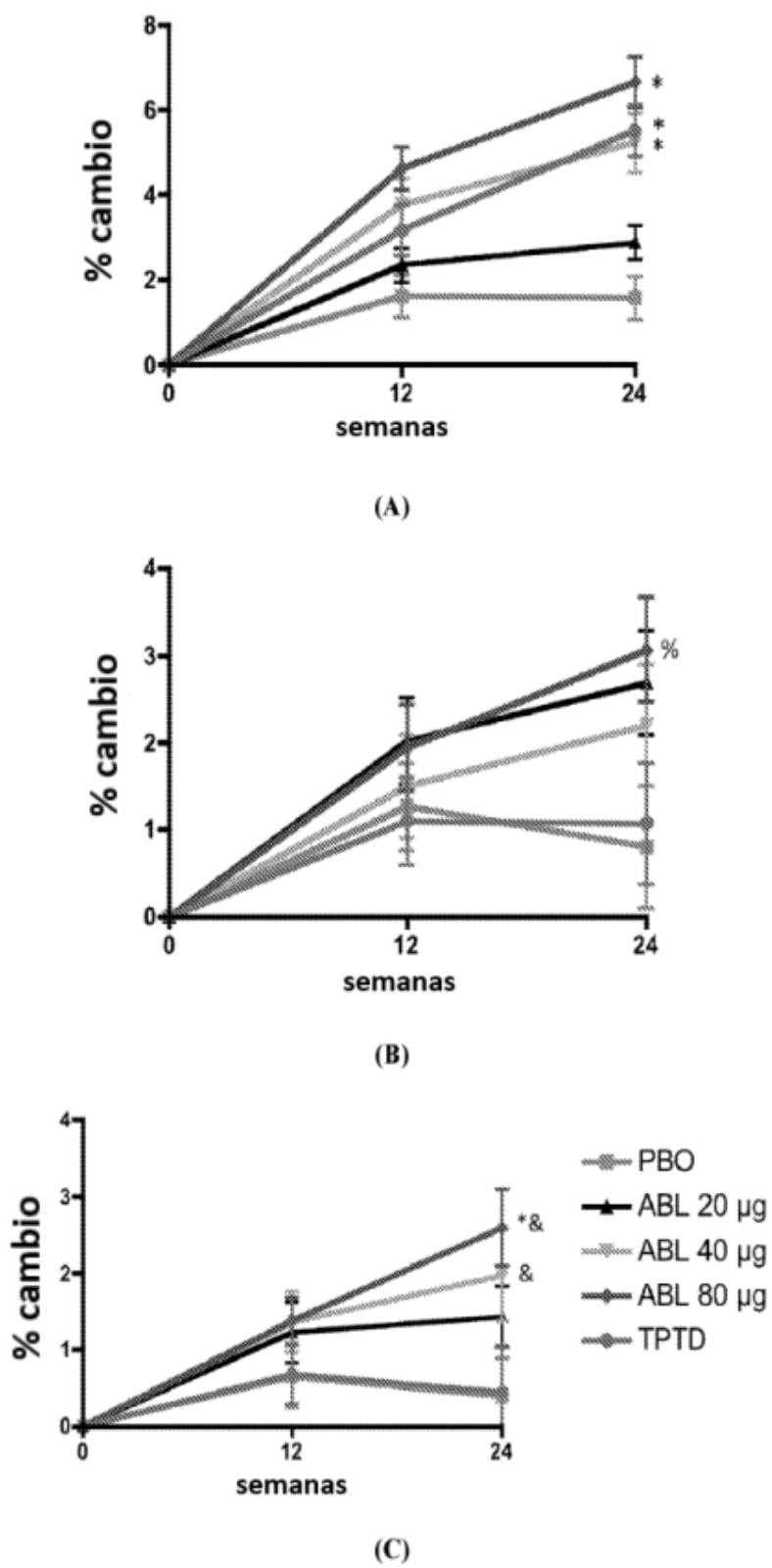
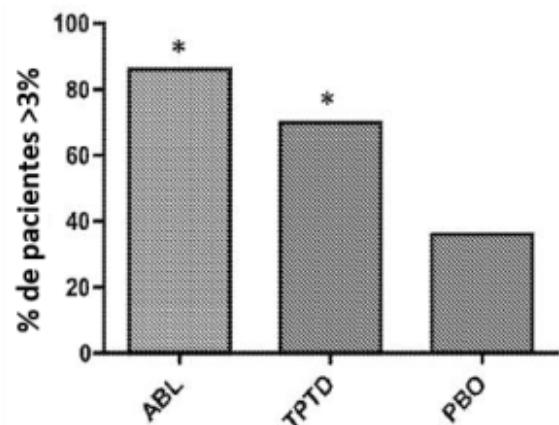
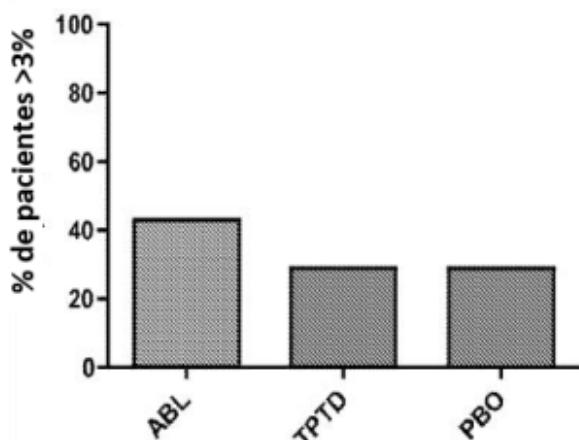


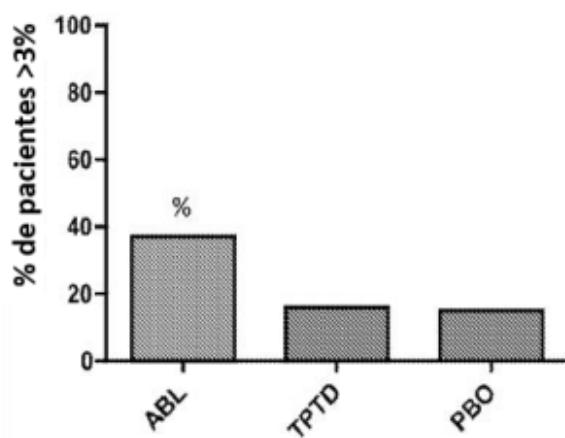
Fig. 12



(A)



(B)



(C)

Fig. 13

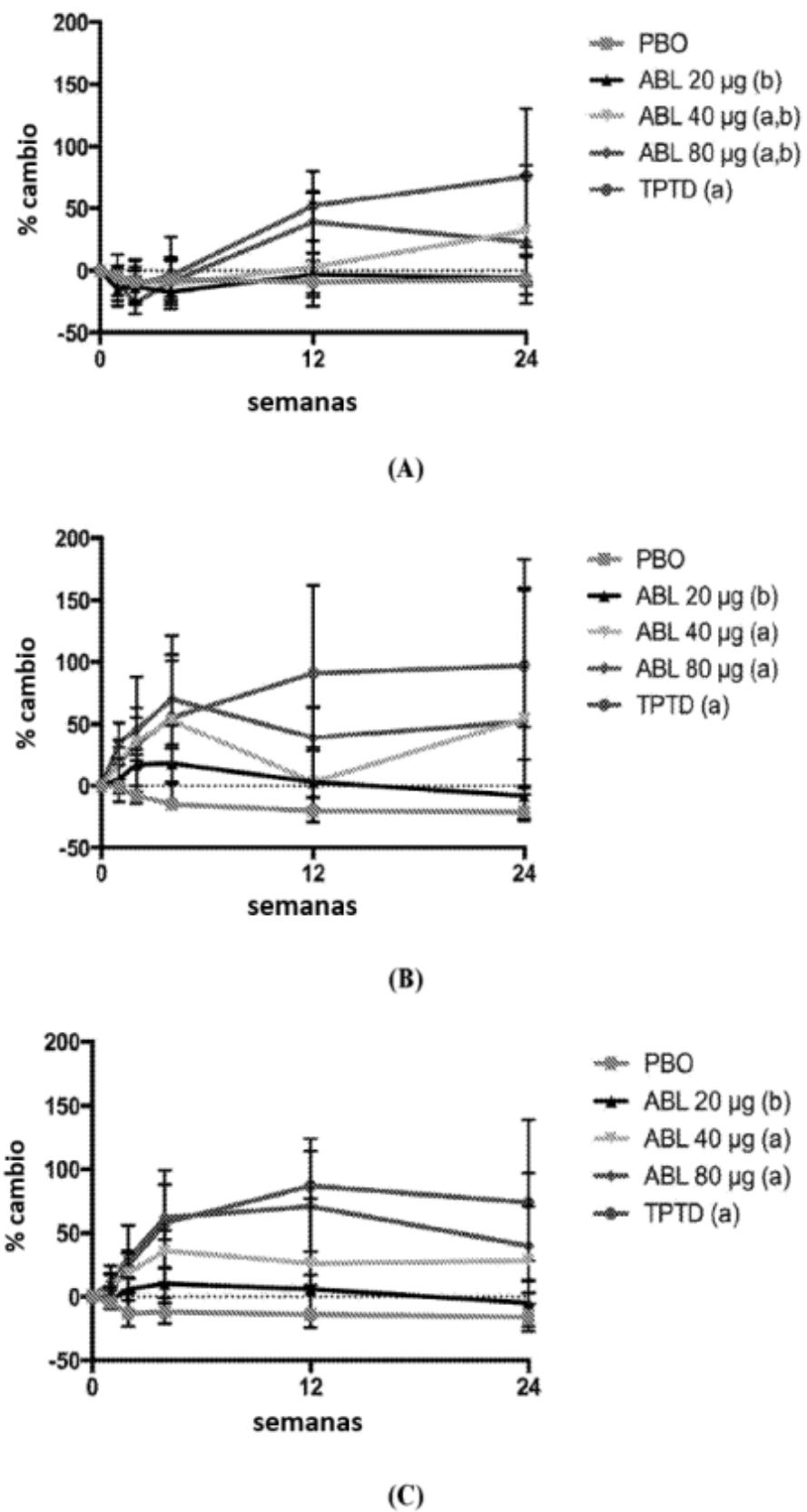


Fig. 14

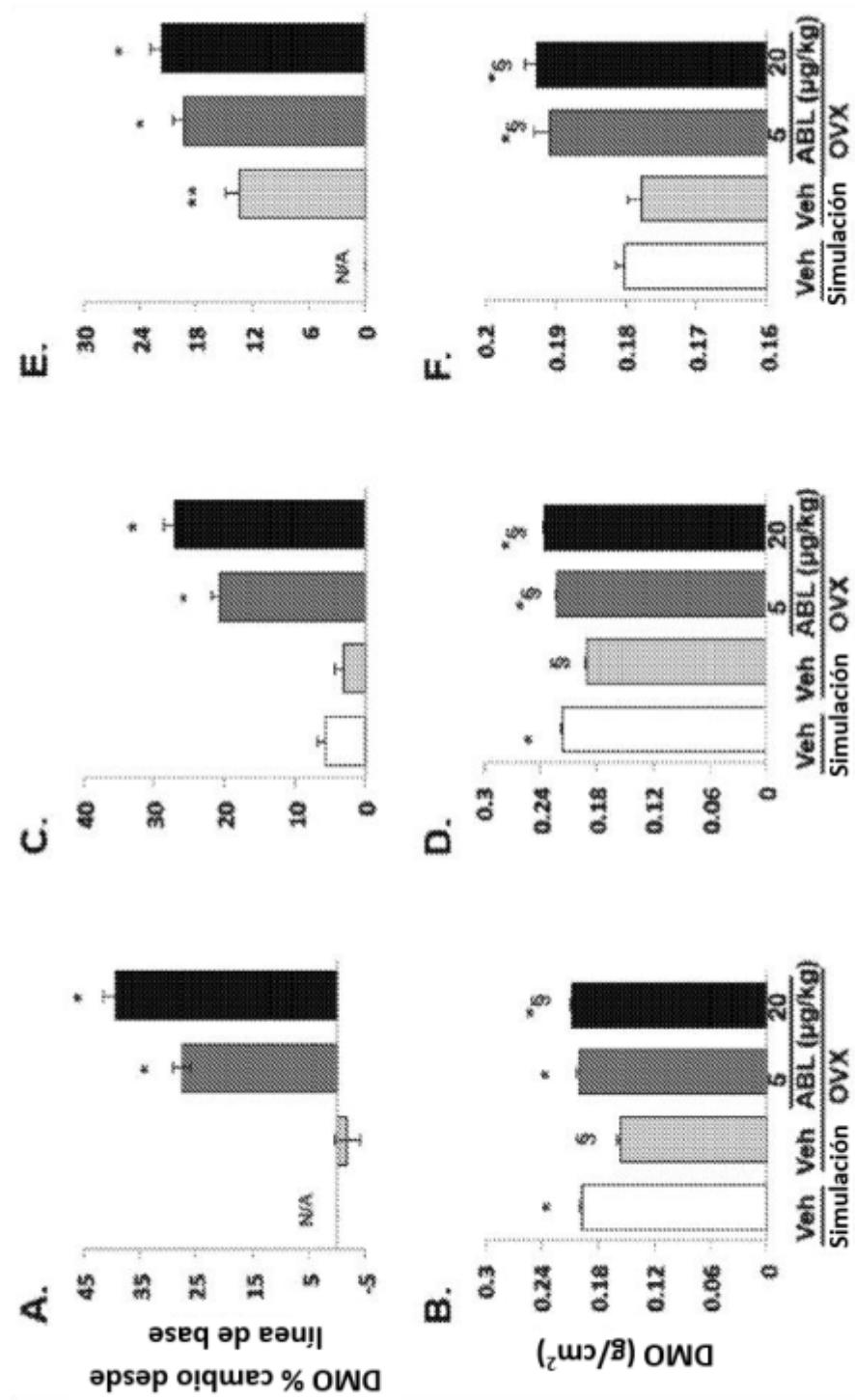


Fig. 15

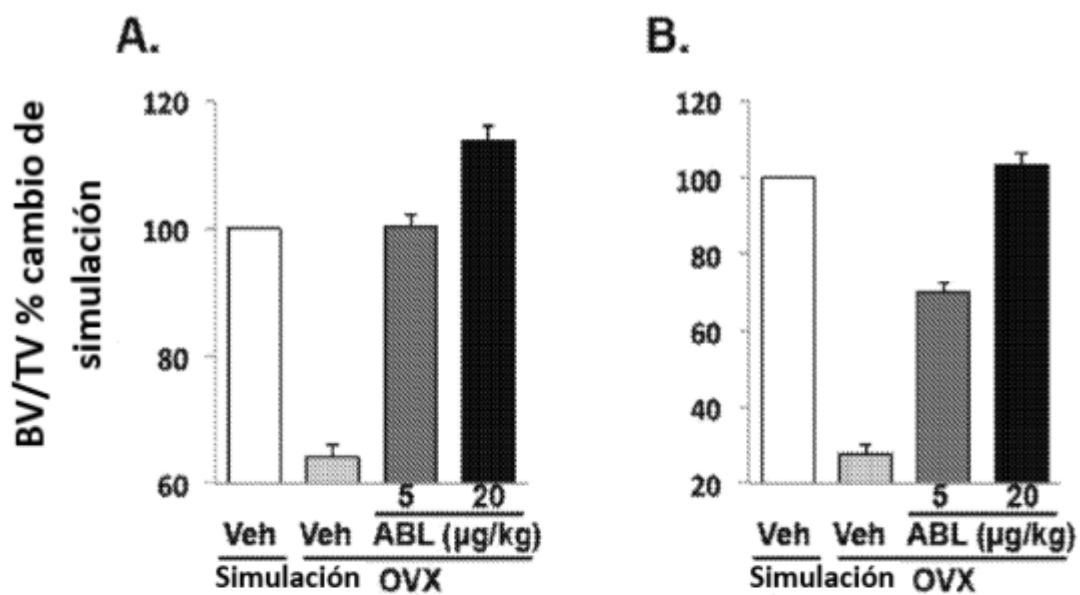


Fig. 16