

LONG-ACTING GH: A CHE PUNTO SIAMO?

Il trattamento con ormone somatotropo (GH) ricombinante nei pazienti con deficit di GH (GHD) viene utilizzato sin dagli anni '80. La terapia è risultata sicura ed efficace nel promuovere una crescita staturale adeguata in età pediatrica e un miglioramento delle alterazioni clinico-metaboliche in età adulta. La necessità di somministrare il farmaco giornalmente per via sottocutanea è di ostacolo a un'aderenza ottimale e in alcuni casi ne limita l'efficacia. Uno studio recente (1) su 606 bambini con GHD ha evidenziato che circa il 35% dei pazienti ha una aderenza < 80%. Inoltre, la **scarsa aderenza** alla terapia con GH può determinare un incremento inappropriato dei dosaggi, con aumento della spesa sanitaria.

Negli anni sono stati diversi i tentativi, purtroppo infruttuosi, di trovare alternative alla somministrazione di GH, o con molecole differenti (GHRH, analoghi orali della ghrelina) o cambiando la via di somministrazione (intra-nasale, inalatoria, trans-dermica). La ricerca si è quindi concentrata sullo sviluppo di **preparazioni di GH a lunga durata d'azione** (*long-acting* GH, LAGH). Il primo LAGH fu studiato nel 1979: si trattava di una preparazione *depot* con soluzione di GH in gel al 15%, risultata inefficace per il mancato raggiungimento di concentrazioni sufficienti in circolo. Nel 1999 fu approvata negli USA per la terapia del GHD una preparazione di LAGH, Nutropin Depot, con GH adeso a microsferiche polimeriche di acido polilattico-co-glicolico biodegradabili, successivamente rimossa dal mercato nel 2004 per efficacia inferiore rispetto alla formulazione giornaliera e per problematiche legate alla produzione (2,3).

Sono **attualmente in studio diverse formulazioni di LAGH** che prevedono la somministrazione bi-settimanale, settimanale o mensile. Le tecniche utilizzate per prolungare l'azione del GH sono diverse: alcune formulazioni creano un deposito sottocutaneo di GH da cui l'ormone si diffonde lentamente in circolo, altre sono rapidamente assorbite dal sito di iniezione, ma l'ormone viene poi rimosso lentamente dal circolo (ridotta *clearance*). La molecola di GH può essere strutturalmente analoga al GH originale o modificata per prolungarne l'emivita. La tabella riporta le formulazioni attualmente in fase di sperimentazione clinica più avanzata in Europa.

Farmaco	TransCon GH (ACP-001)	Somapacitan (NNC0195-0092)	Somatrogon (MOD-4023)
Casa farmaceutica	Ascendis Pharma (Denmark)	Novo Nordisk (Denmark)	OPKO Health, Pfizer (USA)
Formulazione	GH naïve, legato transitoriamente a un trasportatore (mPEG), con un legame dipendente da pH e temperatura (22 kDa)	GH con una mutazione puntiforme che permette il legame con una coda di acidi grassi che lega reversibilmente l'albumina (23 kDa)	GH legato a 3 copie della porzione C-terminale della subunità β della hCG (47.5 kDa)
Somministrazione	Settimanale	Settimanale	Settimanale
Stato attuale	Adulti: fase 2 conclusa. Bambini: fase 3 conclusa. In attesa di approvazione per la commercializzazione.	Adulti: fase 3 conclusa. Bambini: <ul style="list-style-type: none"> fase 2 in corso in pazienti SGA (piccoli per l'età gestazionale); fase 3 in corso in pazienti GHD. 	Adulti: fase 3 conclusa. Bambini: fase 3 completata in Giappone, in corso in USA ed Europa.
Risultati	Sicurezza del farmaco sovrapponibile alla terapia giornaliera. In età pediatrica efficacia superiore alla terapia giornaliera.	Superiorità rispetto al <i>placebo</i> , efficacia e sicurezza sovrapponibili alla terapia giornaliera.	Efficacia e sicurezza del farmaco sovrapponibile alla terapia giornaliera.



In base alla tecnologia utilizzata, si possono distinguere **diverse classi** (2,3).

- **Formulazioni depot/microsfere:** sono state elaborate diverse microsfere, ma uno dei problemi principali di questa tecnologia risiede nella necessità di somministrare quantità eccessive per garantire la dose corretta di principio attivo. Nella Corea del Sud è attualmente in uso il Declage (LB03002), GH naïve incorporato in microsfere di sodio ialuronato a somministrazione settimanale. Studi di fase 3, condotti sia in pazienti adulti che in età pediatrica, ne hanno dimostrato la sicurezza e la non inferiorità rispetto alla somministrazione giornaliera. Il farmaco è stato approvato anche in Europa, ma non è mai stato commercializzato.
- **Formulazioni PEGilate:** Il GH è legato a molecole di glicole polietilenico (PEG), un composto biologicamente inerte e non immunogenico, che ne prolungano l'emivita. I principali problemi di queste formulazioni sono legati all'alto peso molecolare, che può causare lipo-atrofia nel sito d'iniezione. Un esempio di LAGH PEGilato è il Jintrolong a somministrazione settimanale, risultato sicuro ed efficace in studi di fase 3 condotti su pazienti pediatrici con deficit di GH. Attualmente è utilizzato in Cina in età pediatrica ed è in corso uno studio di fase 4.
- **Profarmaci:** in queste formulazioni il GH è legato a un trasportatore a lunga durata d'azione, costituendo dunque un profarmaco inattivo. Sono stati conclusi gli studi di fase 3 in età pediatrica e di fase 2 in età adulta con il TransCon-GH (ACP-001), l'unico farmaco che utilizza, ad oggi, questa tecnologia. Il GH è legato a un trasportatore mediante un legame covalente idrolizzabile, che rilascia il GH a determinati valori di pH e temperatura, in modo quindi prevedibile. La somministrazione è settimanale e i risultati degli studi clinici sono promettenti (4,5).
- **GH con aumentata affinità per l'albumina:** questa tecnologia determina una riduzione della *clearance* renale del GH e ne prolunga l'emivita. Una delle formulazioni in studio (fase 3 completata in pazienti adulti e in corso in pazienti pediatrici) è il Somapacitan (NNC0195-0092), nel quale il GH è alchilato con un acido grasso ad alta affinità per l'albumina. Il farmaco si è dimostrato ben tollerato, l'efficacia e i valori di IGF-I sono risultati comparabili alla terapia classica con somministrazione giornaliera di GH (6,7).
- **Proteine di fusione:** sono state studiate formulazioni di LAGH legate a diverse proteine, tra cui albumina, frammenti di immunoglobuline, di *GH-binding protein*, di hCG, sequenze aminoacidiche non-senso. L'obiettivo di queste formulazioni è creare una proteina con un peso molecolare molto più alto rispetto al GH naïve, riducendone la *clearance* e prolungandone l'emivita. Gran parte degli studi con questi farmaci sono stati interrotti per la ridotta efficacia terapeutica. Tra i farmaci ancora in studio vi è il Somatrogen (MOD-4023), che non ha superato la fase 3 negli adulti per ridotta efficacia, mentre sono ancora in corso studi di fase 3 in età pediatrica (8,9).

Le formulazioni di LAGH hanno un **profilo farmaco-cinetico** molto diverso rispetto al GH a somministrazione giornaliera. È pertanto indispensabile stabilire la loro reale non-inferiorità rispetto alla somministrazione giornaliera e l'assenza di effetti collaterali.

Le problematiche evidenziate dalle sperimentazioni con LAGH sono diverse (2,3). Innanzitutto, il GH viene fisiologicamente secreto in modo pulsatile, con più picchi durante la giornata. Né la somministrazione giornaliera di GH né il LAGH, quindi, mimano la normale secrezione di GH. L'utilizzo di LAGH determina concentrazioni di farmaco molto alte nei primi giorni dopo la somministrazione e molto basse negli ultimi. Questo potrebbe influire sia sull'efficacia della terapia, sia su eventuali effetti collaterali.

L'**IGF-I** è il biomarcatore più utilizzato e affidabile nel monitoraggio della terapia con GH. In corso di terapia con LAGH deve essere ancora valutato il momento migliore per effettuare il dosaggio dell'IGF-I. È opportuno evitare che l'IGF-I raggiunga concentrazioni troppo elevate per un periodo di tempo prolungato, per evitare gli effetti collaterali (acromegalia iatrogena, tumori, intolleranza glucidica). Inoltre, le molecole di GH modificate potrebbero portare alla formazione di **anticorpi** che ne comprometterebbero l'efficacia. Infine, non può essere sottovalutato l'**aspetto economico**, dal momento che la terapia con LAGH non dovrebbe essere più costosa della terapia tradizionale.

In **conclusione**, le preparazioni di LAGH rappresentano un'importante opportunità per migliorare la qualità di vita dei pazienti con GHD, rendendo la terapia più facilmente accettabile. Attualmente sono in fase di studio diverse formulazioni di LAGH per valutarne l'efficacia, la sicurezza e la sostenibilità economica, e i risultati sono promettenti. Un accurato monitoraggio *post-marketing* della terapia con LAGH sarà fondamentale per capirne l'efficacia e la sicurezza a lungo termine.

Bibliografia

1. Koledova E, et al. Adherence and long-term growth outcomes: results from the easypod™ connect observational study (ECOS) in paediatric patients with growth disorders. *Endocr Connect* [2018, 7: 914-23](#).
2. Lal RA, Hoffman AR. Perspectives on long-acting growth hormone therapy in children and adults. *Arch Endocrinol Metab* [2019, 63: 601-7](#).
3. Miller BS, et al. Long-acting growth hormone preparations - current status and future considerations. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: dgz149](#).
4. Höybye C, et al. A phase 2 trial of long-acting TransCon growth hormone in adult GH deficiency. *Endocr Connect* [2017, 6: 129-38](#).
5. Vlachopapadopoulou E, et al. Once-weekly TransCon hGH vs. daily hGH in pediatric growth hormone deficiency: the phase 3 heiGHt Trial. ESPE meeting FC14.4. *Horm Res Paediatr* 2019, 91 suppl 1: 1-682.
6. Johannsson G, et al. Once-weekly Somapacitan is effective and well tolerated in adults with GH deficiency: a randomized phase 3 trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e1358-76](#).
7. Sävendahl L, et al. Once-weekly Somapacitan vs daily GH in children with GH deficiency: results from a randomized phase 2 trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2020, 105: e1847-61](#).
8. Kramer WG, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of a long-acting human growth hormone (MOD-4023) in healthy Japanese and Caucasian adults. *Clin Pharmacol Drug Dev* [2018, 7: 554-63](#).
9. Zelinska N, et al. Long-acting C-terminal peptide-modified hGH (MOD-4023): results of a safety and dose-finding study in GHD children. *J Clin Endocrinol Metab* [2017, 102: 1578-87](#).