

## GH LONG-ACTING NEI BAMBINI CON GHD (disponibile anche in Italia)

**Coordinatori**  
Vincenzo Toscano & Renato Cozzi  
**Editor**  
Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

### BACKGROUND

Il deficit dell'ormone della crescita (GHD) nei bambini in età evolutiva è una malattia rara, causata, nella gran parte dei casi, da un *deficit* della secrezione ipofisaria di ormone somatotropo (GH). I bambini affetti da GHD presentano bassa statura patologica, alterazione dei parametri metabolici e ridotta qualità della vita.

Da decenni, lo *standard* di cura per il GHD è l'iniezione sottocutanea giornaliera di GH ricombinante (rhGH), con lo scopo di migliorare la crescita e il quadro metabolico. La necessità di somministrazione quotidiana di tale terapia può portare a ridotta *compliance* nel tempo, con riduzione dell'effetto complessivo del trattamento.

Da anni sono in corso diversi studi per lo sviluppo di una formulazione di GH *long-acting* (LAGH), con differenti tecnologie:

- formulazioni *depot*/microsfere;
- formulazioni PEGilate;
- pro-farmaci;
- molecola con aumentata affinità per l'albumina;
- proteine di fusione.

Alcuni LAGH sono in commercio in paesi asiatici, ma finora nessuno aveva avuto l'approvazione della FDA e dell'EMA.

### IL FARMACO

Lonapegsomatropin (codice identificativo TransCon hGH, nome commerciale Skytrofa®) ha ricevuto la sua prima approvazione nell'agosto 2021 negli USA per il trattamento di pazienti pediatriche con GHD (almeno 1 anno di età e peso  $\geq 11.5$  kg).

La Commissione Europea nel gennaio 2022 ne ha rilasciato l'autorizzazione all'immissione in commercio per tutti i pazienti affetti da GHD tra 3 e 18 anni.

Lonapegsomatropin è l'unico pro-farmaco del GH, progettato con la tecnologia "*transient conjugation*" ossia, collegato al vettore metossi-poli-etilen-glicole (mPEG, 4 x 10 kDa) tramite un *linker* TransCon proprietario. Il vettore riduce al minimo la *clearance* mediata dai recettori e l'escrezione renale. Dopo la somministrazione sottocutanea, lonapegsomatropin rilascia GH pienamente attivo tramite l'auto-scissione del *linker* TransCon. Il GH rilasciato presenta lo stesso meccanismo d'azione e distribuzione tissutale dell'rhGH giornaliero.

### STUDIO DI FASE 3

**Obiettivo:** valutare efficacia e sicurezza del lonapegsomatropin rispetto a rhGH giornaliero.

**Criteri di inclusione:** maschi e femmine, di età 3-12 anni, stadio Tanner 1, con valori di GH < 10 ng/mL con due test di stimolo.

**Criteri di esclusione:** precedenti trattamenti con rhGH, storia oncologica, malnutrizione, SGA (*Small for Gestational Age*) e bassa statura idiopatica.

**Pazienti e intervento:** 161 pazienti con GHD sono stati randomizzati 2:1 a lonapegsomatropin 0.24 mg hGH/kg/settimana o l'equivalente dose giornaliera di hGH (0.034 mg/kg/die).

**Endpoint primario:** velocità di crescita annualizzata (AHV) alla 52° settimana di trattamento.

**Endpoint secondario:** cambiamento dell'altezza rispetto al basale, espresso in *Standard Deviation Score* (SDS).

### Risultati

La AHV a 52 settimane era di 11.2 (0.2) cm/anno per lonapegsomatropin vs 10.3 (0.3) cm/anno per rhGH giornaliero (P = 0.009). **Lonapegsomatropin dimostrava** in tal modo, nei bambini GHD *naive* sia la **non inferiorità che la superiorità rispetto all'rhGH giornaliero**, con lo stesso profilo di sicurezza.



Alla 52° settimana veniva registrato aumento dell'altezza rispetto al basale, sia nei bambini trattati con lonapegsomatropin settimanale (+ 1.10 SDS) che nei bambini che assumevano rhGH giornaliero (+ 0.96 SDS). La differenza stimata era 0.16 SDS ( $p = 0.01$ ).

Il rapporto età ossea/età cronologica, la tollerabilità e l'immunogenicità erano simili tra i due gruppi.

Le **reazioni avverse** segnalate più di frequente con lonapegsomatropin sono state cefalea (11.1%), artralgia (4.6%), ipotiroidismo secondario (2.6%) e reazioni in sede di iniezione (1.6%). In generale, tali reazioni tendevano a essere transitorie, con una gravità da lieve a moderata. Gli eventi avversi erano sovrapponibili per tipo e frequenza a quelli osservati nel gruppo dei pazienti trattati con rhGH giornaliero; in entrambi i gruppi non sono stati segnalati eventi avversi gravi relativi al farmaco in studio.

## CONCLUSIONI

Lo studio ha raggiunto l'obiettivo primario di non inferiorità e di superiorità nell'AHV di lonapegsomatropin rispetto a rhGH giornaliero nei bambini affetti da GHD non ancora in trattamento con GH.

Lonapegsomatropin non ha mostrato alcun effetto metabolico avverso, non ha causato lipo-atrofia o lipo-distrofia e non ha determinato reazioni collaterali differenti rispetto a quelle già descritte e legate alla somministrazione di rhGH giornaliero.

La somministrazione mono-settimanale del farmaco si è mostrata efficace nell'aumentare la *compliance* del paziente e l'aderenza terapeutica, anche grazie all'utilizzo di aghi di minor diametro (rispetto a quelli contenuti nei dispositivi giornalieri) e quindi con minore percezione del dolore nel sito di iniezione.

Infine, non ci sono evidenze che documentino la presenza di anticorpi neutralizzanti lonapegsomatropin, con livelli di IGF-1 in terapia assolutamente paragonabili a quelli dei pazienti trattati con somministrazione giornaliera.

## IN ITALIA

Sono attualmente in corso studi clinici, presso alcuni centri selezionati, per la validazione di efficacia e sicurezza del farmaco.

Con determina AIFA del **25 marzo 2022 è autorizzata la distribuzione** del farmaco di nuova registrazione **lonapegsomatropin** (Ascendis Pharma), che è inserito nella **classe di rimborsabilità C**. Il farmaco è soggetto a prescrizione limitativa (RRL), vendibile al pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: ricetta accompagnata da prescrizione del centro ipostaturalismo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Lamb IN. Lonapegsomatropin: pediatric first approval. *Paediatr Drugs* [2022, 24: 83-90](#).
2. Thornton PS, et al. Weekly lonapegsomatropin in treatment-naïve children with growth hormone deficiency: the phase 3 heiGHt trial. *J Clin Endocrinol Metab* [2021, 106: 3184-95](#).