

NUEVAS TERAPIAS ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA

GH de larga acción

Long-acting growth hormone

Lidia Castro-Feijóo, Paloma Cabanas Rodríguez, Roberto Tejera Pérez, José María Iglesias Meleiro

Endocrinología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. Instituto de Investigación de Santiago (IDIS). Santiago de Compostela

Resumen

En los últimos 60 años hemos asistido a importantes y relevantes avances en el conocimiento del déficit de la hormona del crecimiento (DGH) tanto en la etiopatogenia como a nivel terapéutico. Cuando en 1985 se autorizó el uso de la GH recombinante (rhGH) en el DGH se abrió la posibilidad de tratar a más pacientes y también a nuevas indicaciones de la hormona de crecimiento (GH) en pediatría y medicina de adultos. El tiempo ha demostrado que la rhGH de administración diaria es segura y eficaz. Recientemente, y después de años de investigación, la posibilidad de tratar al paciente con DGH con hormona de crecimiento de larga acción u acción prolongada (LAGH) es una realidad. Previsiblemente será la forma preferida de terapia con GH en los próximos años, aumentando la adherencia a la terapia con GH y disminuyendo la carga de tratamiento y, en consecuencia, mejorando la calidad de vida del paciente y su familia. Los resultados de los ensayos clínicos, de las LAGH autorizadas para su uso en diferentes regiones del mundo, muestran una seguridad y eficacia similar a la GH de administración diaria. No obstante, la cautela es importante, y debemos, tal como se hizo cuando hubo disponibilidad de la rhGH, realizar un seguimiento estrecho en la práctica clínica y considerar la importancia de los estudios poscomercialización.

Introducción

En los últimos años han ocurrido importantes avances en el conocimiento de la etiología, la patogenia y el abordaje clínico de las enfermedades endocrinas; entre ellas, el déficit de hormona del crecimiento (DGH). Para adentrarse en el presente y futuro del manejo terapéutico, y valorar los avances que se nos presentan con la aparición de la hormona del crecimiento de larga

acción u acción prolongada (LAGH), incluso de nuevos tratamientos en fase de ensayo, como un nuevo secretagogo oral de la hormona del crecimiento, antes debemos conocer la entidad que vamos a tratar.

Déficit de hormona de crecimiento

El DGH se define como la combinación de anomalías auxológicas, clínicas, bioquímicas y metabólicas causadas por la falta o insuficiente secreción de hormona del crecimiento (GH), que conduce a una disminución de la producción de hormonas dependientes de la GH y factores de crecimiento. La incidencia se estima en 1/3.000 a 1/10.000 nacidos vivos. En el niño, generalmente, los estados de hipopituitarismo se presentan con un DGH asociado o no al de otras hormonas hipofisarias; los casos de otras deficiencias hormonales aisladas son infrecuentes.

La secreción de GH se encuentra bajo el control de múltiples factores hormonales y metabólicos. Los dos más importantes son las hormonas hipotalámicas GHRH, como factor estimulante, y la somatostatina como factor inhibidor. Múltiples neurotransmisores y neuropéptidos regulan la secreción de GH a través de la modulación de las neuronas somatostatinérgicas y productoras de GH. También, secretagogos como GHRP-6 o GHRP-2 estimulan fisiológicamente la liberación de GH actuando tanto a nivel central (hipotalámico) como a nivel de las células somatotropas. Además, existen factores periféricos, como la grelina, que tienen influencia en la secreción de GH, y otros con un papel modulador, como los esteroides sexuales, que tendrían un rol importante en el patrón dimórfico sexual de la secreción de GH.

La principal función de la GH es la de estimular el crecimiento posnatal del niño. Su secreción muestra un

ritmo circadiano con picos de mayor amplitud durante las primeras horas de sueño nocturno, que coinciden con sus fases III y IV (fases de ondas lentas en el electroencefalograma). Con la llegada de la pubertad, la producción de GH aumenta, y los picos nocturnos son más amplios y altos. Muchas de las acciones mitógenas y anabólicas de la GH están mediadas por la familia de péptidos del factor de crecimiento pseudoinsulínico (IGF). Sus concentraciones en suero varían con la edad, y presentan un patrón característico de niveles bajos al nacer que van incrementándose progresivamente hasta la pubertad, a partir de la cual los niveles descienden. Dado que los niveles de IGF1 circulantes también están influenciados por otros factores (nutrición, valores de tiroxina, enfermedades crónicas), no es un marcador ni sensible ni específico de deficiencia o alteración de la GH, si bien se utiliza como control en el seguimiento del paciente que está en tratamiento con GH para el ajuste de la dosis terapéutica.

Por otra parte, el 95% de los IGF circulantes están unidos a unas proteínas transportadoras (IGFBP), de las cuales se han caracterizado seis (IGFBP 1-6). La IGFBP-3 es la principal transportadora de IGF y la más dependiente de la GH, lo que permite obtener una idea aproximada de los niveles circulantes de IGF, así como del estado de secreción/acción de GH. Esta proteína transportadora forma un complejo ternario con el IGF y la subunidad ácido-lábil o ALS. Otro marcador útil, en combinación con los niveles de IGF1 e IGFBP-3, es la IGFBP-2, cuyos niveles en plasma son más estables. También la proteína transportadora de GH podría ser útil en la valoración de los casos de resistencia a la GH, ya que su estructura es idéntica a la porción extracelular del receptor de la GH, por lo que sus concentraciones plasmáticas serían un reflejo de las concentraciones tisulares de los receptores de la GH, y podrían estar disminuidas en los casos de resistencia a la GH.

En general, los hechos clave de la historia clínica que pueden indicar la existencia de DGH son: hipoglucemia, ictericia prolongada, micropene y/o criptorquidia en el neonato varón, parto traumático, irradiación craneal, traumatismo craneal o infección del sistema nervioso central, consanguinidad o afectación de un miembro de la familia, anomalías de la línea media craneofacial y en la exploración una talla baja importante, aumento del panículo adiposo a nivel de abdomen, proporciones esqueléticas normales, frente amplia, hipoplasia del tabique nasal, y retraso de la maduración ósea e, incluso, de la pubertad. En ocasiones, el hecho clínico más destacable es sólo la talla baja.

Los criterios auxológicos que se deben valorar para iniciar la investigación en la búsqueda del diagnóstico de DGH son: a) talla baja importante, más de 3 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media; b) talla a más de 1,5 DE por debajo de la talla media parental; c) talla que esté a más de 2 DE por debajo de

la media y cuya velocidad de crecimiento esté durante un año a más de 1 DE por debajo de la media para la edad cronológica, o que exista una disminución de la DE de la talla de más de 0,5 durante un año en niños mayores de 2 años; d) en ausencia de talla baja, una velocidad de crecimiento de más de 2 DE por debajo de la media durante un año o más de 1,5 DE de forma sostenida durante dos años; e) signos indicativos de lesión intracraneal; f) signos de deficiencia combinada de hormonas hipofisarias; y g) signos y síntomas de DGH en el neonato.

Una vez que se han analizado los hechos clínicos y los criterios auxológicos, la sospecha clínica de DGH debe ser confirmada mediante otras exploraciones complementarias: bioquímica hormonal para el estudio de la secreción de GH, así como estudios radiológicos y genéticos.

El DGH puede ser idiopático u orgánico, familiar o esporádico, con alteración genética reconocible o vinculado a una disfunción neuroendocrina de la secreción de GH.

El DGH puede presentarse como un problema aislado o en combinación con la deficiencia de otras hormonas hipofisarias. El diagnóstico del DGH en la infancia es un proceso que requiere la integración de diferentes aspectos: clínica, auxología, y valoración fisiológica, genética y morfológica del eje GH-IGF1. La evaluación del DGH en el niño con talla baja (talla por debajo de -2 DE para la media poblacional para sexo y edad) no se debería iniciar hasta descartar otras causas de fallo de crecimiento, como hipotiroidismo, enfermedades sistémicas crónicas, síndrome de Turner y trastornos esqueléticos, entre otros.

Tratamiento del déficit de hormona del crecimiento

El principal objetivo de la terapia en el DGH en el niño es la normalización de la talla durante la niñez, conseguir que los pacientes alcancen una talla adulta lo más normal posible y evitar las consecuencias psicológicas negativas derivadas de una estatura baja.

El DGH no tuvo posibilidades terapéuticas hasta que a finales de la década de los cincuenta Maurice Raben pudo aislar y purificar GH a partir de la pituitaria de cadáveres humanos. Evidentemente, la disponibilidad de este tratamiento era limitada y su uso se restringió a casos de DGH graves en el niño.

En 1985, debido a la aparición de casos con encefalopatía esponjiforme o enfermedad de Creutzfeldt-Jacob, que puede transmitirse yatrógenamente a partir de derivados tisulares humanos, se interrumpió el uso de la hormona obtenida de hipófisis. Afortunadamente, la GH recombinante (rhGH) obtenida mediante bioingeniería genética estuvo disponible para su uso ese mismo año. La tecnología de ADN recombinante

se convirtió en el estándar de producción de la GH, favoreciendo una mayor disponibilidad en cantidades prácticamente ilimitadas, posibilitando la administración de dosis mayores en inyecciones subcutáneas diarias e incluso ampliando el espectro de indicaciones para su uso en el niño (Fig. 1), además de los casos de DGH, en el síndrome de Turner, la insuficiencia renal crónica, el síndrome de Prader-Willi, en el niño pequeño para edad gestacional que no recupera su crecimiento, en las alteraciones del gen *SHOX* y en el síndrome de Noonan. En EE.UU. la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la utilización de la GH también en la talla baja idiopática.

Asimismo, antes de reconocer el DGH como una enfermedad crónica, los niños sólo recibían tratamiento hasta conseguir la normalización de la talla adulta. Como sabemos, la GH ejerce acciones metabólicas importantes, por lo que se debe reevaluar el eje GH-IGF1 una vez alcanzada la talla final. Si el DGH persiste en la vida adulta, el paciente debería continuar tratamiento con GH. De persistir el déficit, se debe realizar la transferencia del paciente a las unidades de endocrinología de adultos.

Hormonas del crecimiento de larga acción

La forma de administrar la GH ha pasado a lo largo de los últimos 60 años de administraciones inicialmente intramusculares, tres veces por semana, a la inyección subcutánea diaria, nocturna con inyectables, dispositivos de tipo pluma y dispositivos que permiten la dosificación y la monitorización del tratamiento.

El régimen terapéutico de inyecciones diarias con rhGH ha mostrado en su uso a largo plazo problemas de cumplimiento que afectan a los resultados terapéuticos marcados por la carga de tratamiento: inyecciones diarias, molestias en el sitio de inyección, e interferencia en las dinámicas personales y familiares que inciden en la calidad de vida. De ahí la necesidad, al igual que en otras patologías, de dar un nuevo paso en el desarrollo de fármacos que permitan mejoras en la carga terapéutica que se reflejen en la calidad de vida y que muestren una eficacia y seguridad similar a la GH de uso diario.

Los fármacos de acción prolongada son un objetivo de investigación y desarrollo. La lista incluye insulinas,

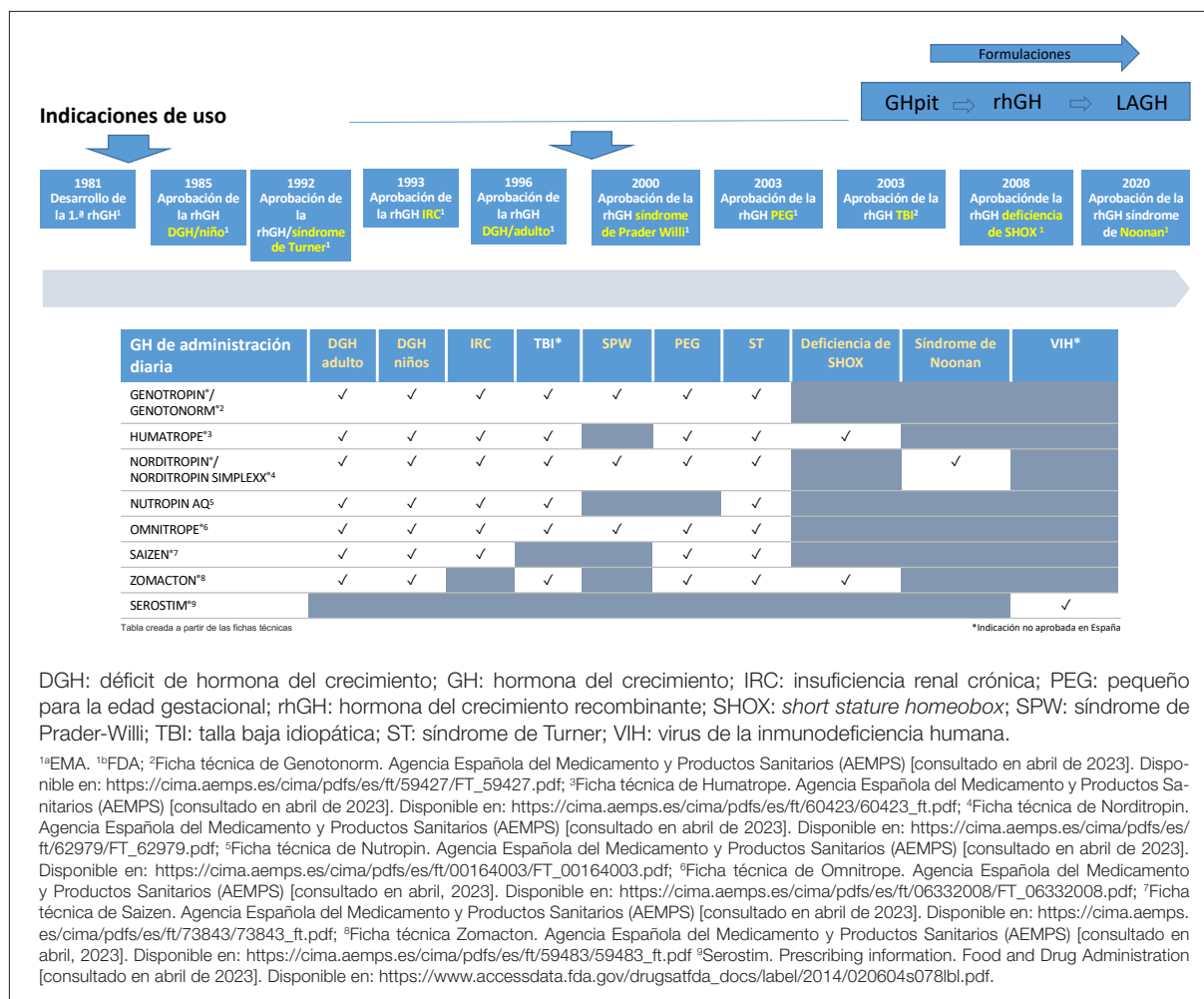


Figura 1. Historia del tratamiento con hormona del crecimiento.

cabergolina, hormona paratiroidea y aGnRH, entre otros. Ciertamente ha sido un anhelo de la endocrinología, especialmente la pediátrica, el poder contar con hormonas de crecimiento recombinante de acción prolongada que disminuirían las molestias derivadas de la inyección diaria y potencialmente optimizarían el cumplimiento terapéutico.

Tras estas últimas décadas de investigación, finalmente se ha convertido en una realidad: un paso adelante en la manera de tratar el DGH.

Historia de las hormonas del crecimiento de larga acción

Desde 1979, la industria farmacéutica se ha enfocado en investigar y desarrollar análogos de rhGH con una duración de acción más prolongada que la rhGH diaria (Fig. 2). En 2015, la Growth Hormone Research Society, en una reunión de trabajo, analizó el desarrollo de las LAGH. El grupo teorizó que, al disminuir la frecuencia de las inyecciones, se mejoraría la adherencia y, en consecuencia, los resultados terapéuticos. Sin embargo, también analizaron potenciales problemas de seguridad que deberían valorarse en el uso de las LAGH: elevaciones suprafisiológicas de GH y/o IGF1, niveles fluctuantes de IGF1, IGF1 elevado en ausencia de bioactividad de GH, distribución tisular no fisiológica debido a características biológicas distintas de los productos y composición química específica de cada producto de LAGH.

Los mecanismos propuestos (Fig. 3) para alargar la acción de la GH son:

- Retrasar la liberación de GH: profármacos y formulaciones depot/microesferas

- Retrasar el aclaramiento de GH: proteínas de fusión, unión a albúmina y moléculas pegiladas.

Hasta el momento, al menos 14 LAGH han alcanzado diversas etapas de desarrollo en los ensayos clínicos. La mayoría no han alcanzado el objetivo de eficacia similar a la rhGH. Algunas se lanzaron, pero la comercialización no fue efectiva. Hay dos que están disponibles en otras regiones geográficas: China y Corea. Tres están autorizadas para su uso por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (Tabla 1). Una de ellas, somatrogón (Ngenla), tiene autorizada su comercialización en España, y otra, somapacitán (Sogroya), está en fase de revisión para la autorización de comercialización por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Desarrollo de las hormonas del crecimiento de larga acción

Genentech desarrolló en 1999 una preparación de LAGH, Nutropin Depot, que sólo fue aprobada para el tratamiento de la DGH en Estados Unidos. La preparación era GH sin modificar unida a microesferas biodegradables que condujeron a una liberación sostenida de GH durante cuatro semanas. Los niños mostraron un crecimiento de recuperación y el IGF1 alcanzó su punto máximo entre los 14 y 17 días. Después de su aprobación se registraron reacciones adversas, como dolor, atrofia y nódulos en los lugares de inyección. Además, las velocidades de crecimiento alcanzadas no fueron similares a las de la GH diaria. La comercialización del producto se suspendió en 2004.

LG Life Sciences desarrolló un prototipo de LAGH y en 2014 se publicaron datos de eficacia exitosos. Fue

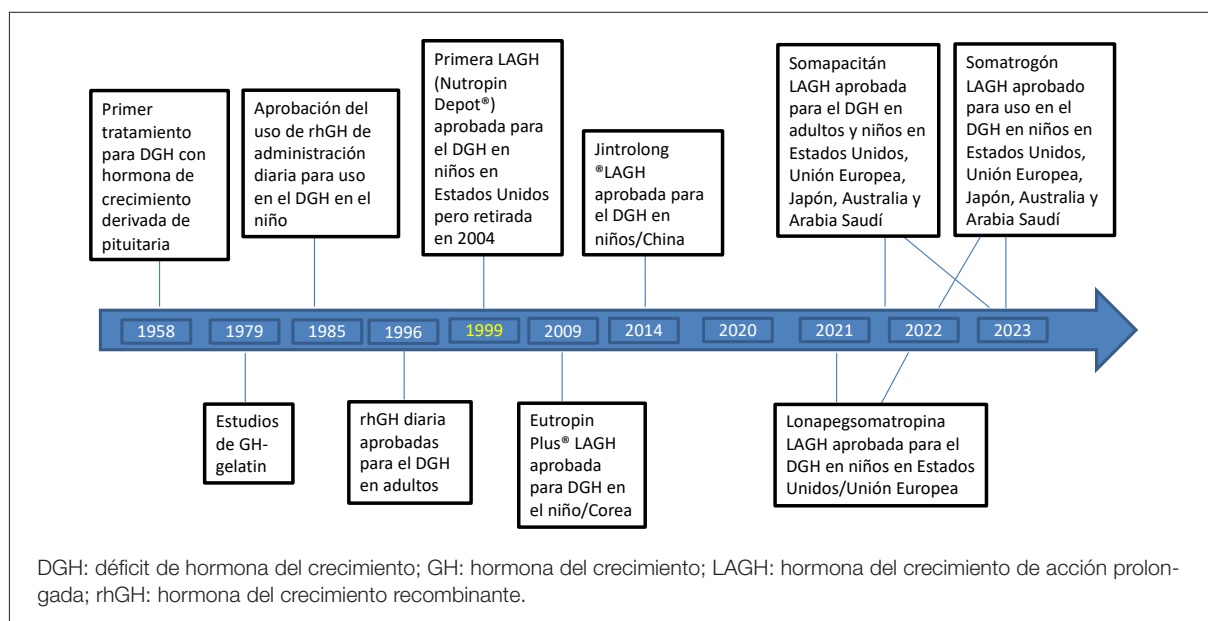


Figura 2. Desarrollo de las hormonas del crecimiento de acción prolongada.

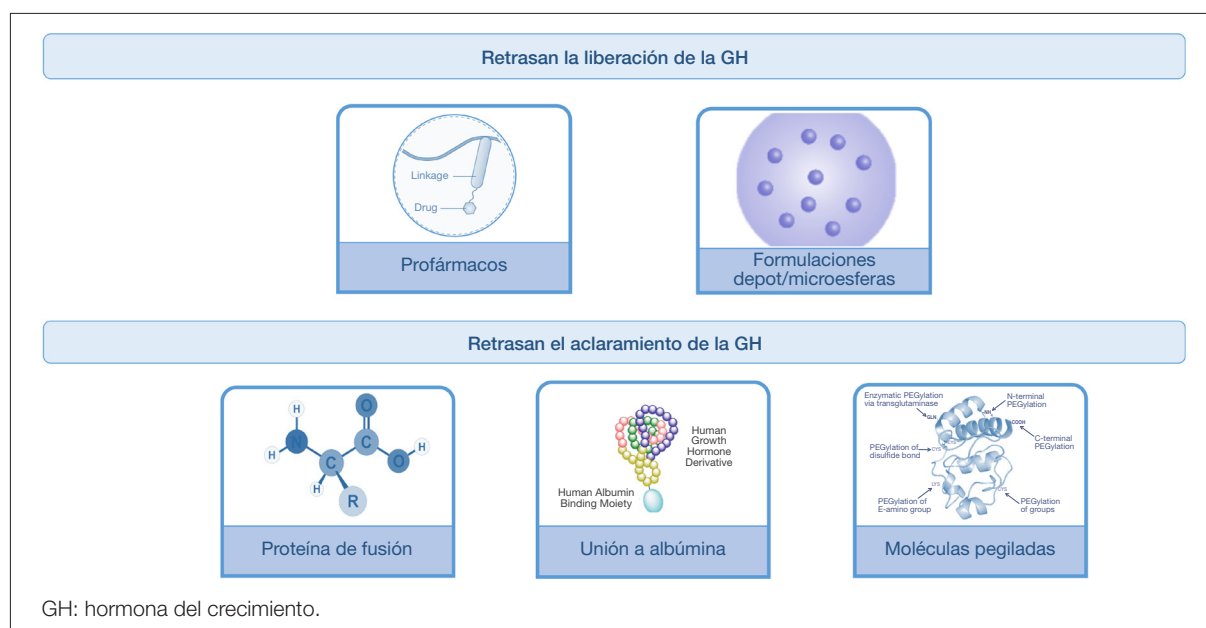


Figura 3. Mecanismos propuestos para alargar la acción de la hormona del crecimiento. Adaptado de Miller BS, Velazquez E, Yuen KCJ. Long-acting growth hormone preparations - current status and future considerations. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105: e2121-33.

Tabla 1. Estado del desarrollo de hormona del crecimiento de acción prolongada.

Compañía farmacéutica	Producto	Tecnología	Administración	Estado
LG Life Sciences, Ltd.	Declage (LB3002)	FORMULACIÓN DEPOT Micropartículas con GH incorporada en hialuronato sódico y dispersas en una base oleosa de triglicéridos de cadena media	7 días	Comercializado en Corea para DGHN; llegó a estar aprobado en Europa, pero nunca comercializado ¹
GeneScience/ Pharmaceuticals Co., Ltd.	Jintrolong	PEGILACIÓN PEG 40-kDa PEG unido a GH	7 días	Comercializado en China para DGHN ¹
Pfizer y OPKO Health	Somatrogón (MOD-4023)	PROTEÍNA DE FUSIÓN Unión a péptido carboxilotermino de subunidad hCG	7 días	Fase 3 en DGHN finalizado Fase 3 en DGHA finalizado ² EMA/FDA Comercializado para DGHN/España
Ascendis	Lonapegsomatropina (TransCon PEG GH; ACP-001)	PROFÁRMACO hGH unida transitoriamente a un transportador PEG mediante una unión lábil	7 días	Fase 3 en DGHN <i>extension ongoing</i> ³ Fase 3 en DGHA reclutando ³ EMA/FDA
Novo Nordisk A/S	Somapacitán (NNC0195-0092)	UNIÓN NO COVALENTE A ALBÚMINA GH con mutación puntual unida que se une no covalentemente a albúmina	7 días	Fase 3 en DGHN <i>extension ongoing</i> ⁴ Fase 3 en DGHA completado ⁴ EMA/FDA. Inicio proc AEMPS
Hanmi Pharmaceutical Co.	Efpegsomatropina (LAPS rhGH; HM10560A)	UNIÓN A ANTICUERPOS Unión a fragmento Fc homodimérico aglucosilado IgG4	7-14 días	Fase 2 en DGHA completada ⁵
Genexine and Handok	Eftansomatropina alfa (GX-H9/TJ101)	UNIÓN A ANTICUERPOS Hibridación a porción Fc inmunoglobulina no citotóxica de IgD y IgG4	7-14 días	Fase 3 en DGHN: reclutando ⁶ Fase 2 en DGHA: completada ⁷ Creado a partir de Miller BS, 2020 y ClinicalTrials.gov

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios; DGHA: déficit de hormona del crecimiento del adulto; DGHN: déficit de hormona del crecimiento del niño; EMA: Agencia Europea de Medicamentos; FDA: Food and Drug Administration; PEG: polietilenglicol. Declage, jintrolong, lonapegsomatropina, somapacitán, efpegsomatropina y eftansomatropina alfa no están comercializados en España. Somatrogón está comercializado en pGHD en España a fecha del 01/02/2023.

¹Miller BS, Velazquez E, Yuen CJ. Long-Acting Growth Hormone Preparations – Current Status and Future Considerations. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:e2121-e2133; ²Search of: Mod-4023 [Internet]. Clinicaltrials.gov [citado el 22 de marzo de 2023]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=mod-4023&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply; ³Search of: LONAPEGSOMATROPIN - list results - Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov [citado el 22 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=LONAPEGSOMATROPIN&cntry=&state=&city=&dist=>; ⁴Search of: somapacitan [Internet]. Clinicaltrials.gov [citado el 22 de marzo de 2023]. Disponible en: https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=somapacitan&cond=GHD&age_v=&gndr=&type=&rslt=&phase=2&Search=Apply; ⁵Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Growth Hormone in Adult Growth Hormone Deficiency Patients - Full Text View - Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov [citado el 22 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=HM10560A&term=&cntry=&state=&city=&dist=>; ⁶Search of: TJ101 - list results - Clinicaltrials.gov [Internet]. Clinicaltrials.gov [citado el 22 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=tj101&cntry=&state=&city=&dist=>; ⁷Search of: GX-H9 [Internet]. Clinicaltrials.gov [citado el 22 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=GHD&term=GX-H9&cntry=&state=&city=&dist=>.

aprobado por la EMA en 2016; sin embargo, no se ha comercializado, excepto en Corea del Sur.

Como ya se comentó, varias formulaciones de LAGH se encuentran en etapas avanzadas de desarrollo. Tres han sido aprobadas recientemente por agencias reguladoras en Estados Unidos, Europa y otras regiones (lonapegsomatropina (Ascendis), somatrogón (Pfizer) y somapacitán (NovoNordisk) tras ensayos aleatorizados de no inferioridad (Tabla 1).

Jintrolong

Jintrolong es una LAGH pegilada irreversiblemente y ha sido aprobado en China (Gene Sciences). Los ensayos de fase 3 en niños han mostrado niveles más altos de IGF1 en comparación con la rhGH diaria y una buena velocidad de crecimiento. Actualmente, Jintrolong se utiliza ampliamente en China para tratar el DGH en edades pediátricas. La eficacia y la seguridad informadas son idénticas a las de la rhGH diaria. Cabe señalar que todas las preparaciones de GH pegilada de acción prolongada fueron abandonadas en Europa y Estados Unidos, y la EMA publicó una revisión crítica de la GH pegilada.

Lonapegsomatropina

La lonapegsomatropina (Skytrofa; Ascendis) es un profármaco pegilado reversible; una GH pegilada transitoriamente. Esta reversibilidad conduce a la liberación de una rhGH no modificada. La lonapegsomatropina ha completado los ensayos clínicos de fase 3 y se observó que la velocidad de crecimiento fue superior en comparación con la rhGH diaria. Hasta el momento no se han identificado problemas de seguridad y no se han informado anticuerpos antifármaco.

La lonapegsomatropina es un profármaco de somatropina de acción prolongada que consiste en somatropina unida a un portador inerte de metoxipolietilenglicol mediante un conector patentado de conjugación transitoria (TransCon). El portador de metoxipolietilenglicol minimiza la excreción renal y la eliminación del fármaco mediada por receptores. En condiciones fisiológicas, los riñones eliminan el transportador de metoxipolietilenglicol, el conector se hidroliza y se liberan niveles terapéuticos de somatropina en el transcurso de una semana. La vida media del fármaco es aproximadamente de 25 horas en comparación con aproximadamente tres horas para la somatropina. La lonapegsomatropina está diseñada para liberar somatropina con la misma secuencia y tamaño de 191 aminoácidos (22 kDa) que la GH endógena y la terapia diaria con somatropina; por lo tanto, se espera que la somatropina liberada mantenga el mismo modo de acción, distribución y señalización intracelular.

La lonapegsomatropina (Skytrofa) es un tratamiento que se administra una vez a la semana en el DGH. Su

aprobación por la FDA se basó en un ensayo abierto en 161 niños prepúberes sin tratamiento previo con DGH, definida como un pico de GH sérica ≤ 10 ng/mL. Los pacientes tenían en el inicio del ensayo una puntuación de DE de talla ≤ 2 . La velocidad de crecimiento anualizada a las 52 semanas, el criterio de valoración principal, fue de 11,2 cm/año en el grupo de lonapegsomatropina y de 10,3 cm/año en el grupo de somatropina. La lonapegsomatropina cumplió con los criterios preespecificados de no inferioridad y superioridad en comparación con la somatropina. El cambio en la puntuación de DE de talla, un criterio de valoración secundario, aumentó en 1,1 con la lonapegsomatropina y 0,96 con la somatropina.

En 2021, la FDA aprobó para su uso la lonapegsomatropina (Ascendis) para el tratamiento una vez por semana del retraso del crecimiento debido a la secreción inadecuada de GH endógena en niños ≥ 1 año que pesan $\geq 11,5$ kg. Se está llevando a cabo un ensayo clínico que evalúa la lonapegsomatropina para adultos con DGH.

Somapacitán

El somapacitán (Sogroya; Novo Nordisk) es una GH modificada. La adición de un aminoácido imparte una mayor afinidad para unirse a la albúmina endógena. El somapacitán es un derivado de la GH humana de 23,2 kDa (un 99% de similitud con la GH endógena) unido a una pequeña fracción de unión a albúmina no covalente que facilita la unión reversible a la albúmina endógena para retrasar la eliminación del somapacitán. Hay tecnologías similares para mejorar la vida media de otros fármacos peptídicos, como la insulina detemir de acción prolongada y las moléculas de GLP-1, liraglutida y semaglutida. En los ensayos se ha demostrado que el somapacitán es bien tolerado y eficaz en adultos y niños con DGH. Un ensayo de fase 2 de búsqueda de dosis y seguridad en niños prepúberes con DGH sugiere que 0,16 mg/kg/semana de somapacitán tienen el mismo perfil de eficacia y seguridad que el tratamiento diario con GH (0,034 mg/kg/día de Norditropin, Novo Nordisk A/S). Durante los ensayos de fase 2 y 3 en DGH, el somapacitán y la GH diaria tuvieron valores de IGF1 similares, y se encontró que el somapacitán tenía una velocidad de crecimiento mejorada en comparación con la rhGH diaria. La puntuación de DE de velocidad crecimiento para el somapacitán fue de 8,6 en comparación con la terapia diaria con GH de 7,4.

El somapacitán ha sido aprobado recientemente para el DGH en adultos y también en niños. En adultos y niños con DGH no se encontraron anticuerpos contra la GH ni anticuerpos neutralizantes contra la GH. El peso molecular del somapacitán es de 23 kDa, por lo que es muy cercano al de la GH nativa, que es de 22 kDa. Actualmente también están en marcha ensayos

clínicos con somapacitán en otras indicaciones de GH en el niño.

Somatrogón

Las proteínas de fusión se han utilizado en el desarrollo de la estructura de rhGH para prolongar la vida media de la molécula y para disminuir la eliminación de rhGH de la circulación. Las proteínas de fusión aumentan el peso molecular de la molécula, lo que potencialmente podría dificultar la absorción de rhGH en los tejidos diana.

El somatrogón (MOD-4023; Ngenla; Pfizer) es una proteína de fusión con un peso de 47 kDa. Contiene la secuencia de aminoácidos de GH y tres copias del péptido C-terminal de la gonadotropina coriónica humana, que tiene un peso molecular de 47 kDa y 275 aminoácidos. Anteriormente se demostró que la inclusión de proteínas del péptido C-terminal, como la hormona estimulante folicular y la eritropoyetina, conducía a una mayor vida media del fármaco. La velocidad de crecimiento fue de 10 cm/año en comparación con 9,8 cm/año para los sujetos tratados con GH diaria.

El somatrogón es una GH de acción prolongada que compromete la secuencia de aminoácidos de GH fusionada a tres copias del péptido carboxiterminal de la gonadotropina coriónica humana. Los péptidos carboxiterminales de la hCG extienden la vida media de la gonadotropina coriónica humana unida, permitiendo intervalos más largos entre las dosis inyectadas. El somatrogón tiene 84 aminoácidos adicionales, lo que da como resultado un total de 275 aminoácidos. El peso molecular oscila entre 34 y 77 kD, dependiendo de la cantidad de glucosilación en la molécula, lo que hace que la molécula sea considerablemente más grande. Los ensayos han demostrado en el niño eficacia y seguridad. El somatrogón está actualmente aprobado para su uso en el DGH en niños mayores de en Canadá, Australia, Japón, el Reino Unido, y por la EMA y la FDA.

Seguimiento del paciente con déficit de hormona del crecimiento en la clínica

El año 2023 en nuestro país marca el inicio de una nueva etapa en el abordaje terapéutico del niño con DGH. La autorización de la comercialización de somatrogón por la AEMPS y las negociaciones con los diferentes servicios de salud de las comunidades autónomas han permitido que ya sea una realidad la posibilidad de tratar en la 'vida real' y no en ensayos clínicos a pacientes con LAGH. Además, seguramente, en breve también contemos con el somapacitán.

Este paso es complejo, ya que estarán conviviendo la GH diaria, que ha demostrado un perfil de seguridad y eficacia a lo largo de los años, con las LAGH. Los responsables económicos de los servicios de salud de-

ben valorar los costes-beneficios de las nuevas terapias, considerando aspectos como la disminución de la carga de tratamiento, la potencial mejoría en el cumplimiento y la influencia en la calidad de vida del niño y su familia y, evidentemente, el coste económico.

También debería haber equidad para su acceso entre las diferentes comunidades. El papel del endocrinólogo pediatra es relevante para el seguimiento poscomercialización. Los ensayos clínicos aportan un conocimiento acotado en el tiempo y en pacientes con un seguimiento muy riguroso y cercano. El seguimiento en la consulta clínica debería ser similar mientras no conozcamos en profundidad el medicamento y tengamos información a largo plazo.

Por lo pronto, en la mayoría de los centros habrá pacientes tratados con las GH de administración diaria, tratados con LAGH, e incluso algunos a los que se efectúe el cambio de una a otra.

Posología y forma de administración de la hormona de crecimiento

El tratamiento con GH en el DGH se ha administrado desde la aparición de la rhGH por vía subcutánea, diariamente y de preferencia por la noche. La dosis que se debe administrar en el DGH es de 25-50 µg/kg/día (0,025-0,05 mg/kg/día).

En el caso de las LAGH, la administración es también subcutánea, no necesariamente por la noche, y la administración es semanal. La dosis para el somatrogón es de 0,66 mg/kg/semana, y para el somapacitán, de 0,16 mg/kg/semana.

El tratamiento con GH debe mantenerse hasta que el paciente alcance la talla adulta, entendiéndose por tal cuando la velocidad de crecimiento es inferior a 2 cm/año o cuando se comprueba la fusión de las epifisis de los huesos largos.

En general, tanto con la GH de administración diaria como con la GH semanal, en los niños diagnosticados y, por tanto, tratados con prontitud, el *catch-up* de crecimiento es excelente, aunque puede estar afectado por diferentes variables, como el peso al nacer, la edad de inicio del tratamiento, el grado de la deficiencia, la duración del tratamiento, la talla al inicio del tratamiento, así como al inicio de la pubertad, y también, de manera relevante, por el cumplimiento terapéutico; justamente este último factor es el que se piensa que mejoraría con las LAGH.

Vigilancia del tratamiento

Debe realizarla el pediatra endocrinólogo, y el seguimiento debería ser cada 3-6 meses. En el caso de las LAGH, y mientras no tengamos suficiente experiencia, pensamos que lo ideal sería cada tres meses. La res-

puesta en el crecimiento (incremento de la talla y velocidad de crecimiento) es el parámetro más importante en la monitorización. Por tanto, en el seguimiento del paciente se efectuará siempre la valoración auxológica a fin de conocer su evolución, haciendo los ajustes oportunos en la dosis del tratamiento, con estudio de la edad ósea una vez al año. También son útiles, para garantizar el cumplimiento y seguridad, la valoración de los niveles de IGF1 e IGFBP3. En el caso de las LAGH (somatrogón y somapacitán), la monitorización del IGF1 debería efectuarse en el cuarto día posterior a la administración del tratamiento, pues los ensayos han mostrado que este día da información sobre el valor medio de IGF1.

Seguridad y efectos secundarios

Los ensayos clínicos muestran similitudes entre la GH diaria y la semanal. Claro está que el recorrido de la somatropina es mucho mayor y con las LAGH la experiencia en el tiempo es menor. Entre las complicaciones, aunque raras, del tratamiento con GH cabe destacar las reacciones locales en el sitio de la inyección, dolor, prurito y eritema. Se debe priorizar la formación al inicio de tratamiento para que se realice la rotación del sitio de inyección para evitar la lipoatrofia. Hay que observar si hay clínica de hipertensión intracraneal benigna, ginecomastia prepuberal, artralgia y edema, hipotiroidismo subclínico transitorio, escoliosis, y alteraciones del metabolismo de la glucosa y lipídico. La relación entre el tratamiento de la GH y el desarrollo de malignidad no ha podido ser probada. En ausencia de otros factores de riesgo, no existe evidencia de que el riesgo de leucemia, recurrencia de tumores cere-

brales, epifisiólisis de cabeza femoral o diabetes esté incrementado en los pacientes que han recibido tratamiento durante largo tiempo. En el caso de pacientes oncológicos con DGH, el seguimiento debe realizarse en conjunto con el oncólogo y el neurocirujano. Consideramos que, mientras que la experiencia con las LAGH no sea mayor, en estos casos preferimos el uso de somatropina. Por otra parte, el tratamiento con GH está contraindicado en pacientes con síndromes y enfermedades con un riesgo incrementado de fragilidad cromosómica, como síndrome de Down, síndrome de Bloom, anemia de Fanconi y neurofibromatosis 1. La terapéutica con GH puede inducir una insuficiencia tiroidea parcial, por inhibición a través de la somatostatina de la tirotrópina o por aumento de la conversión periférica de la tiroxina en triyodotironina, de lo que se deduce la necesidad de monitorizar periódicamente las hormonas tiroideas. No existe evidencia de que el tratamiento con GH deba ser interrumpido durante enfermedades intercurrentes del paciente.

Conclusiones y reflexiones finales

- El objetivo de las LAGH es disminuir la carga de tratamiento y disminuir la frecuencia de administración de diaria a semanal. Deben demostrar, además, no inferioridad en cuanto a eficacia y seguridad al compararlas con la GH de administración diaria (Fig. 4).
- El uso de las LAGH en la práctica clínica es ya una realidad; sin embargo, todavía quedan preguntas por responder con certeza: ajustes de do-

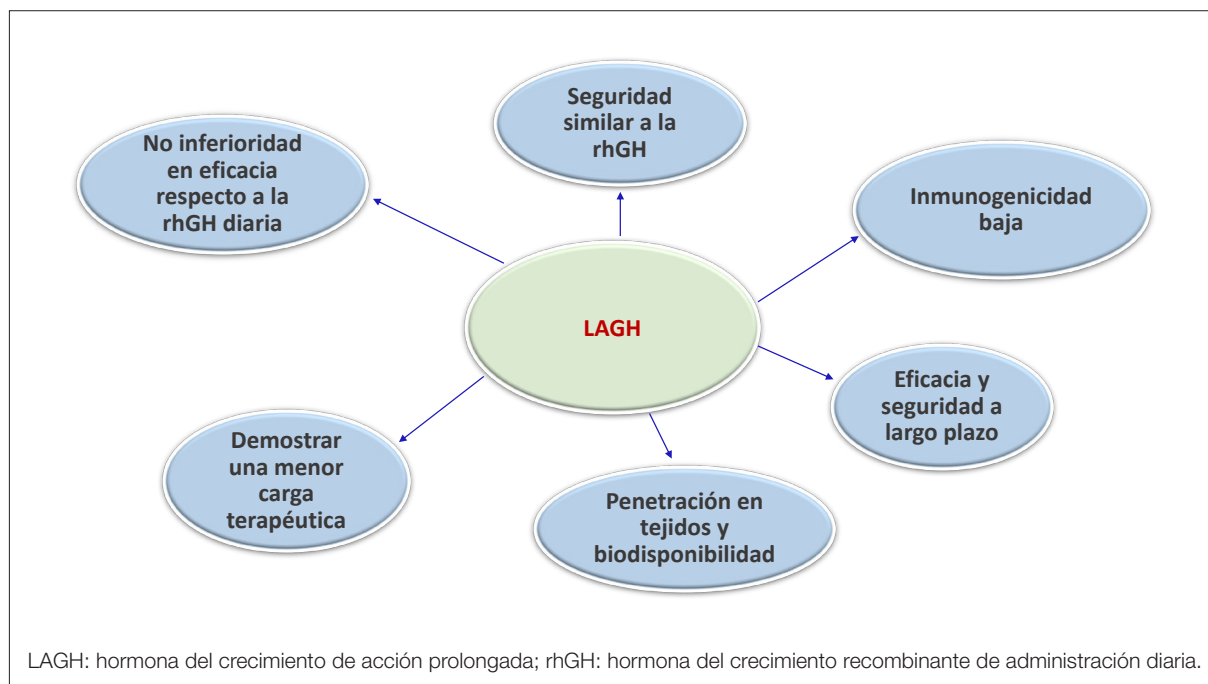


Figura 4. Requisitos de las hormonas del crecimiento de acción prolongada.

sis, momento de monitorización del nivel sérico de IGF1 en la clínica, seguridad y evaluación a largo plazo de los parámetros metabólicos de la acción de las LAGH.

- Las LAGH, al igual que otros tratamientos de reciente autorización para su uso, requieren estudios de vigilancia poscomercialización a largo plazo para confirmar seguridad, eficacia, rentabilidad como sustituta de las inyecciones diarias de rhGH y para comprender cómo los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos no fisiológicos después de la administración de cada producto de LAGH se relacionan con la seguridad y eficacia a corto y largo plazo.
- El endocrinólogo pediatra debería identificar a los mejores candidatos para la terapia con LAGH. Debería conocer en profundidad los resultados de los ensayos clínicos con la idea de aplicar ese conocimiento a su práctica clínica, permitiendo un seguimiento apropiado del paciente. Aparte del aporte relevante que debe tener en los estudios de vigilancia en fase 4 de poscomercialización.
- La adherencia y la calidad de vida deben abordarse a partir de estudios de datos del mundo real tanto a mediano como a largo plazo.
- Se necesitan estudios de coste-efectividad para medir el impacto económico de las LAGH desde la perspectiva del sistema sanitario, tomando en consideración el criterio clínico y también del paciente, además de garantizar la equidad de acceso al tratamiento.
- Los nuevos productos de LAGH tienen el potencial de aumentar la adherencia del paciente y, por ende, los resultados clínicos, además de incidir positivamente en la carga de tratamiento, y la calidad de vida del paciente y su familia.

Bibliografía

1. Castro-Feijóo L, Pombo M. Hipopituitarismo. En Cruz M, ed. Tratado de Pediatría. 11 ed. Madrid: Ergon; 2014. p. 1213-23.
2. Collett-Solberg PF, Jorge AAL, Boguszewski MCS, Miller BS, Choong CSY, Cohen P, et al. Growth hormone therapy in children; research and practice review. *Growth Horm IGF Res* 2019; 144: 20-32.
3. Domené HM, Martínez AS, Heinrich JJ. Deficiencia de hormona de crecimiento hereditaria. En Pombo M, Audí L, Bueno M, Calzada R, Cassorla F, Diéguez C, et al, eds. Tratado de endocrinología pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana; 2009. p. 298-309.
4. Hernández LM, Lee PD, Camacho-Hübner C. Isolated growth hormone deficiency. *Pituitary* 2007; 10: 351-7.
5. Martul P, Rica I, Vela A, Aguayo A. Tratamiento con hormona de crecimiento. En Pombo M, Audí L, Bueno M, Calzada R, Cassorla F, Diéguez C, et al, eds. Tratado de endocrinología pediátrica. Madrid: McGraw-Hill Interamericana, 2009. p. 323-30.
6. Richmond EJ, Rogol AD. Growth hormone deficiency in children. *Pituitary* 2008; 11: 115-20.
7. Schneider HJ, Aimaretti G, Kreitschmann-Andermahr I, Stalla GK, Ghigo E. Hypopituitarism. *Lancet* 2007; 369: 1461-70.
8. Toogood AA, Stewart PM. Hypopituitarism: clinical features, diagnosis, and management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 235-61.
9. Ayyar VS. History of growth hormone therapy. *Indian J Endocrinol Metab* 2011; 15 (Suppl 3): S162-5.
10. Miller BS, Velazquez E, Yuen KCJ. Long-acting growth hormone preparations - current status and future considerations. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105: e2121-33.
11. Grillo MS, Frank J, Saenger P. Long acting growth hormone (LAGH), an update. *Front Pediatr* 2023; 28; 11: 1254231.
12. Christiansen JS, Backeljauw PF, Bidlingmaier M, Biller BM, Boguszewski MC, Casanueva FF, et al. Growth hormone research society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations. *Eur J Endocrinol*. 2016; 174: C1-8.
13. Raben MS. Preparation of growth hormone from pituitaries of man and monkey. *Science* 1957; 125: 883-4.
14. Raben MS. Treatment of a pituitary dwarf with human growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1958; 18: 901-3.
15. Luo X, Hou L, Liang L, Dong G, Shen S, Zhao Z, et al. Long-acting PEGylated recombinant human growth hormone (Jintrolong) for children with growth hormone deficiency: phase II and phase III multicenter, randomized studies. *Eur J Endocrinol* 2017; 177: 195-205.
16. Qiao Y, Wang Z, Han J, Li G. Use of PEGylated recombinant human growth hormone in Chinese children with growth hormone deficiency: a 24-month follow-up study. *Int J Endocrinol* 2019; 2019: 1438723.

17. European Medicines Agency. CHMP safety Working Party's response to the PDCO regarding the use of pegylated drug products in the paediatric population. 2012.
18. Maniatis AK, Nadgir U, Saenger P, Reifschneider KL, Abuzzahab J, Deeb L, et al. Switching to weekly lonapegsomatropin from daily somatropin in children with growth hormone deficiency: the flGHt trial. *Horm Res Paediatr* 2022; 295: 233-43.
19. Thornton PS, Maniatis AK, Aghajanova E, Chertok E, Vlachopapadopoulou E, Lin Z, 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.
20. Miller BS, Blair JC, Rasmussen MH, Maniatis A, Kildemoes RJ, Mori J, et al. Weekly somapacitan is effective and well tolerated in children with GH deficiency: the randomized phase 3 REAL4 trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 107: 3378-88.
21. Säwendahl L, Battelino T, Rasmussen MH, Brod M, Röhrich S, Saenger P, et al. Weekly somapacitan in GH deficiency: 4-year efficacy, safety and treatment/disease burden results from REAL 3. *J Clin Endocrinol Metab* 2023 108: dgad183.
22. Maniatis AK, Carakushansky M, Galcheva S, Prakasam G, Fox LA, Dankovcikova A, et al. Treatment burden of weekly somatrogen vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: a randomized study. *J Endocr Soc* 2022; 6: bvac117.
23. Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, Stawerska R, Silverman LA, Phillip M, et al. Efficacy and safety of weekly somatrogen vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: a phase 3 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022; 16; 107: e2717-28.
24. Zadik Z, Zelinska N, Iotova V, Skorodok Y, Malievsky O, Mauras N, et al. An open-label extension of a phase 2 dose-finding study of once-weekly somatrogen vs. once-daily genotropin in children with short stature due to growth hormone deficiency: results following 5 years of treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2023; 36: 261-9.
25. Horikawa R, Tanaka T, Hasegawa Y, Yorifuji T, Ng D, Rosenfeld RG, et al. Efficacy and safety of once-weekly somatrogen compared with once daily somatropin (Genotropin®) in Japanese children with pediatric growth hormone deficiency: results from a randomized phase 3 study. *Horm Res Paediatr* 2022; 92: 1663-8.
26. Steiner M, Frank J, Saenger P. Long-acting growth hormone in 2022. *Pediatr Investig* 2023; 7: 1-7.
27. Andreu Crespo MA, Castro-Feijóo L, Labarta-Aizpún JI, Peral C, Barrueta JA, Rubio-Rodríguez D, et al. Cost-effectiveness of somatrogen in the Spanish pediatric population with growth hormone deficiency. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2023; 23: 1139-46.
28. Mameli C, Orso M, Calcaterra V, Wasniewska MG, Aversa T, Granato S, et al. Efficacy, safety, quality of life, adherence and cost-effectiveness of long-acting growth hormone replacement therapy compared to daily growth hormone in children with growth hormone deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res* 2023; 193: 106805.
29. Galetaki DM, Merchant N, Dauber A. Novel therapies for growth disorders. *Eur J Pediatr* 2024; 183: 1121-8.