

第一款儿童生长激素缺乏症治疗长效制剂 lonapegsomatropin-tcgd

秦 硕,杜小莉

(中国医学科学院北京协和医院药剂科,北京 100730)

[摘要] lonapegsomatropin-tcgd(商品名:Skytrofa™)是美国FDA批准的第1款用于儿童生长激素缺乏症治疗的长效制剂,可在1周内持续释放生长激素,每周仅需注射1次。与传统的每日注射生长激素疗法相比,lonapegsomatropin-tcgd可通过降低给药频次提升患者依从性,从而改善治疗效果。临床研究证实,与生长激素相比,每周1次的lonapegsomatropin-tcgd在第52周显示出更高的年化身高增长速率。本文就lonapegsomatropin-tcgd的作用机制、药动学、临床疗效、安全性、药物相互作用等方面进行述评。

[关键词] 生长激素缺乏症;生长激素;长效制剂

[中图分类号] R977.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1003-3734(2023)07-0662-04

Lonapegsomatropin-tcgd, the first long-acting new drug for the treatment of childhood growth hormone deficiency

QIN Shuo, DU Xiao-li

(Department of Pharmacy, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

[Abstract] Lonapegsomatropin-tcgd (tradename: Skytrofa™) is the first long-acting new drug approved by FDA for the treatment of growth hormone deficiency in children. It can continuously release growth hormone and needs to be injected for only once a week. Lonapegsomatropin-tcgd improves patient compliance by reducing dosing frequency compared to traditional daily somatropin injection therapy. Clinical studies confirmed that weekly treatment of lonapegsomatropin-tcgd showed a higher annual growth velocity at week 52 compared with somatropin. In this article, the mechanism, pharmacokinetics, pharmacodynamics, clinical evaluation, safety, drug interaction and storage of lonapegsomatropin-tcgd are reviewed.

[Key words] growth hormone deficiency; somatotropin; long-acting preparation

生长激素(growth hormone, GH)具有促进人体生长、维持正常身体成分和内分泌稳定的作用,可直接与特定细胞表面受体结合,也能够间接通过胰岛素样生长因子1(IGF-1)发挥作用。除了刺激骨骼生长外,GH在器官发育、心血管功能、认知和新陈代谢等方面也对人体有着重要影响^[1-4]。自1987年起,GH开始用于GH缺乏症(GHD)儿童的治疗。

尽管每天使用GH能够使儿童具有更好的身高增长潜力,但真实世界的结果并不符合预期^[5]。儿童及其监护人发现坚持每日注射给药是一项很繁重的任务,这也导致了5%~82%的用药不依从率^[5-6]。2015年生长激素研究协会提出,需要开发长效GH制剂,通过提供不同的药动学特性、降低注射频率来提高患者依从性,改善治疗效果^[7]。

由Ascendis Pharma A/S公司开发的lonapegsomatropin-tcgd(Skytrofa™)是一种每周仅需注射1次的长效人生长激素前药,用于治疗体重11.5 kg以上,因内源性GH分泌不足而导致生长障碍的1

[作者简介] 秦硕,男,药师,主要从事临床药动学研究。联系电话:(010)69156513, E-mail: shuoshuo2003@163.com。

[通讯作者] 杜小莉,女,主任药师,主要从事临床药动学/药效学研究。联系电话:(010)69156513, E-mail: duxiaolipumch@163.com。

岁及以上儿童患者,于2021年8月25日经美国FDA批准上市,是全球第1款获美国FDA批准的能持续1周释放人生长激素的产品,目前暂时未在其他国家上市。

1 作用机制

lonapegsomatropin-tcgd 是一种长效前药,该前药由人生长激素(somatropin)、惰性甲氧基聚乙二醇载体(TransCon carrier)和一个用于结合人生长激素和TransCon carrier的接头(TransCon linker)缀合而成。TransCon carrier具有屏蔽作用,可最大限度地减少前药的肾脏排泄和经受体介导的清除。在生理pH值和温度条件下,TransCon linker按照一级动力学自动水解,在一周内持续释放具有完全活性的人生长激素。它所释放的人生长激素大小约为22 kDa,分子量包含191个氨基酸序列,与内源性GH和每日给药人生长激素产品相同^[8]。人生长激素可与靶细胞膜上的GH受体结合,引发胞内信号转导和一系列药效学效应,同时还可经IGF-1介导发挥间接作用,包括刺激软骨细胞分化和增殖、刺激肝葡萄糖输出、蛋白质合成和脂肪分解。由于对长骨的生长板(骨骺)的影响,人生长激素可刺激GHD患儿的骨骼生长。

2 药动学

lonapegsomatropin-tcgd进入皮下组织后,TransCon linker自动裂解,释放完全活性的人生长激素,该过程符合一级动力学。裂解后的TransCon carrier成为无活性的聚乙二醇(PEG),主要通过肾脏滤过清除,少量通过肝胆排泄^[9]。对于接受皮下给药0.24 mg·kg⁻¹·周⁻¹的GHD患儿,lonapegsomatropin-tcgd的血药峰浓度(C_{max})为1 230 ng·mL⁻¹,达峰时间(T_{max})为25 h^[10],表观分布容积(V_d)为0.13 L·kg⁻¹,清除率(Cl)为3.2 mL·h⁻¹·kg⁻¹,半衰期($t_{1/2}$)为(30.7±12.7) h。所释放人生长激素的 C_{max} 为15.2 ng·mL⁻¹, T_{max} 为12 h,1周给药间隔内的药物-时间曲线下面积(AUC)为500 h·ng·mL⁻¹, $t_{1/2}$ 约为25 h,体内分布(包括主要器官药物平衡浓度、表观分布容积以及分布速率)与每日给药时类似,并于肝脏和肾脏中通过蛋白质分解方式进行代谢。TransCon linker的 C_{max} 为13.1 μg·mL⁻¹, T_{max} 为36 h。重复给药后未观察到lonapegsomatropin-tcgd和人生长激素的显著蓄积。

3 药效学

IGF-1是人体内参与生长发育、细胞分化和新

陈代谢的重要组成部分,主要通过酪氨酸激酶连接的IGF-1受体(IGF1R)和胰岛素受体(IR)起作用,其与丝氨酸激酶的级联反应可以促进生长代谢。同时,IGF-1是生长激素的主要作用靶点之一,二者结合后的产物可介导生长激素对生长发育的多种作用^[10]。lonapegsomatropin-tcgd释放的人生长激素可产生剂量依赖性的IGF-1反应,平均每释放0.02 mg·kg⁻¹剂量能导致IGF-1标准差分数(SDS)变化0.17。稳态下IGF-1水平在给药后约2 d达到峰值,并且在1周的大部分时间(平均为4.5 d)里,GHD患者的IGF-1水平均处在正常范围内,类似于每日给予人生长激素治疗时的情况^[11]。

4 临床评价

一项在14个欧洲国家和埃及的38个临床试验中心开展的随机开放性Ⅱ期临床试验^[9],考察了每周给予lonapegsomatropin-tcgd与每日给予人生长激素在青春期前GHD患儿的药动学、药效学、安全性和有效性。试验共纳入了53例患者,受试者接受lonapegsomatropin-tcgd(0.14或0.21或0.30 mg GH·kg⁻¹·周⁻¹)或Genotropin(人生长激素,辉瑞公司,是目前欧美各国已获批上市的治疗GHD常用的每日注射人生长激素制剂之一)0.03 mg GH·kg⁻¹·d⁻¹,持续26周。结果显示,在以可比剂量使用后,lonapegsomatropin-tcgd组与Genotropin组患者体内的人生长激素 C_{max} 和AUC均相似。lonapegsomatropin-tcgd各剂量的年化身高增长速率(AHV)范围为11.9~13.9 cm,与Genotropin的11.6 cm相比没有统计学差异。不良事件为轻度至中度,大多数与研究药物无关且注射部位耐受性良好。1例lonapegsomatropin-tcgd受试者对人生长激素产生了低滴度、非中和抗体反应。研究者认为lonapegsomatropin-tcgd在药动学、IGF-1水平(药效学)、安全性和有效性方面与Genotropin相当。

后续一项随机多中心开放性Ⅲ期临床研究(NCT02781727)在161例未经治疗的青春期前GHD儿童受试者中进行^[11]。105例受试者每周给予1次lonapegsomatropin-tcgd,56例受试者每天给予1次人生长激素治疗。两组的剂量均为0.24 mg·kg⁻¹·周⁻¹。主要疗效终点是第52周的AHV,次要疗效终点包括身高标准评分的SDS。结果显示,52周时,lonapegsomatropin-tcgd的平均AHV(SE)为11.2(0.2) cm·年⁻¹,而每日人生长激素治疗为10.3(0.3) cm·年⁻¹($P=0.009$)。lonapegsomat-

ropin-tcgd 组和每日人生长激素治疗组平均身高 SDS (SE) 从基线到第 52 周分别增加了 1.10(0.04) 与 0.96(0.05), $P=0.01$ 。各组之间的骨龄/实足年龄比、不良事件、耐受性和免疫原性相似。该试验达到了 AHV 非劣效性的主要目标,进一步展示了 lonapegsomatropin-tcgd 与每日人生长激素治疗具有相似的安全性。

5 安全性^[12]

5.1 致癌性、诱变、生育力受损 尚未对 lonapegsomatropin-tcgd 进行致癌性研究。在 Ames 试验、人类染色体畸变试验或大鼠骨髓微核实验中,lonapegsomatropin-tcgd 没有致突变性。在一项动物生育力研究中,向雄性和雌性大鼠皮下注射 lonapegsomatropin-tcgd,在剂量高达临床剂量的 20 倍时不影响生育能力或早期胚胎-胎儿发育。

5.2 不良反应^[12] 与 lonapegsomatropin-tcgd 相关的主要不良反应包括:病毒感染、发热、咳嗽、恶心和呕吐、出血、腹泻、腹部疼痛、关节痛和关节炎。此外,由于人生长激素会提高生长速度,可能导致患者出现股骨头骨骺滑脱、脊柱侧弯加重。其他可能存在的严重不良反应包括:心脏直视手术、腹部手术或多次意外伤并发症导致的急性危重病患者或急性呼吸衰竭患者死亡率增加;严重的全身性超敏反应,包括过敏反应和血管性水肿;体液潴留;恶性肿瘤进展风险增加;颅内高压伴视乳头水肿、视力改变;导致伴有严重肥胖、上呼吸道阻塞或睡眠呼吸暂停史及不明呼吸道感染的 Prader-Willi 综合征患儿死亡;胰腺炎风险增加;胰岛素敏感性降低;垂体激素缺乏症患者血清皮质醇水平降低和/或中枢性(继发性)肾上腺功能减退症风险增加;中枢性(继发性)甲状腺功能减退症状恶化;注射部位脂肪萎缩。

5.3 禁忌证 lonapegsomatropin-tcgd 禁用于以下患者:心脏直视手术、腹部手术或多次意外创伤后的急性危重症患者,或使用治疗剂量人生长激素会增加死亡风险的急性呼吸衰竭患者;对人生长激素或 lonapegsomatropin-tcgd 中的任何赋形剂过敏患者;骨髓闭合患者;活动性恶性肿瘤患者;活动性增殖性或严重的非增殖性糖尿病视网膜病变患者;Prader-Willi 综合征伴严重肥胖、上呼吸道阻塞或睡眠呼吸暂停史以及严重呼吸障碍患者。

6 药物相互作用^[12]

6.1 糖皮质激素类药物 在肝脏和脂肪组织中,可的松转化为其活性代谢物皮质醇需要微粒体酶

11 β -羟基类固醇脱氢酶 1(11 β HSD-1),人生长激素会抑制 11 β HSD-1,因此给予 lonapegsomatropin-tcgd 治疗可能会导致血清皮质醇浓度的降低。用糖皮质激素替代疗法治疗肾上腺功能减退症患者,在同时给予 lonapegsomatropin-tcgd 后可能需要增加维持剂量。相反的,糖皮质激素类药物和超生理剂量的糖皮质激素治疗可能会减弱 lonapegsomatropin-tcgd 对患儿的生长促进作用,在接受治疗的患儿中应谨慎调整糖皮质激素替代剂量。

6.2 经细胞色素 P450 (CYP450) 代谢的药物 已发表的有限数据表明,生长激素治疗会增加安替比林由 CYP450 介导的清除率。lonapegsomatropin-tcgd 可能会改变由 CYP450 肝药酶代谢的化合物的清除率。当 lonapegsomatropin-tcgd 与经 CYP450 肝药酶代谢的药物联合给药时,建议仔细监测。

6.3 口服雌激素 口服雌激素可能会降低 IGF-1 对 lonapegsomatropin-tcgd 的反应。接受口服雌激素替代治疗的患者可能需要更高的 lonapegsomatropin-tcgd 剂量。

6.4 胰岛素和/或其他降糖药 使用 lonapegsomatropin-tcgd 治疗,尤其是在较高剂量时,可能会降低胰岛素敏感性。糖尿病患者可能需要调整其胰岛素和/或其他降糖药的剂量。

7 特殊人群用药

7.1 妊娠 没有关于在妊娠患者中使用 lonapegsomatropin-tcgd 来评估药物相关风险的可用数据。几十年来,人生长激素的已发表数据尚未确定与药物相关的重大出生缺陷、流产、不良母体或胎儿结局的风险。在动物生殖研究中,当妊娠大鼠皮下注射 lonapegsomatropin-tcgd 剂量高达临床剂量 0.24 mg·kg⁻¹·周⁻¹的 13 倍时,没有证据表明对胚胎-胎儿或新生儿造成伤害。

7.2 哺乳 没有关于人乳汁中 lonapegsomatropin-tcgd 的存在对母乳喂养婴儿的影响或对泌乳量影响的数据。预计包括 lonapegsomatropin-tcgd 在内的高分子量治疗性蛋白质进入母乳的途径较少。此外,已发表的数据表明,外源性生长激素不会增加正常人乳中生长激素的浓度。没有使用人生长激素对母乳喂养的婴儿产生不良影响的相关报道。

7.3 儿童 lonapegsomatropin-tcgd 的安全性和有效性已在 1 岁及以上且体重至少 11.5 kg 的儿科患者中得到证实。在 1 岁以下儿童中的安全性和有效性尚未确定。本品不适用于治疗因 Prader-Willi 综合

征导致生长障碍的患儿。

8 储存

本品应置于外包装中于 2 ℃ ~ 8 ℃ 条件下冷藏避光保存,不可冷冻。SKYTROFA™ 笔芯可在室温下(最高 30 ℃)储存 6 个月,此时间段内可以随时重新冷藏直至有效期结束。

9 结语

lonapegsomatropin-tcgd 是首个可每周注射 1 次的儿童生长激素缺乏症治疗的长效制剂,临床试验已经证实其与每日注射人生长激素具有相似的安全性和有效性,因其减少了给药频次,减轻了给药负担,有提升患者依从性的潜力,故有望具有较好的临床应用前景。未来可针对患者依从性及疗效开展真实世界的研究。

[参 考 文 献]

- [1] DEIJEN JB, DRIEL MIV, DRENT ML. The involvement of the GH/IGF-I axis in cognitive functions of adult patients and healthy subjects[J]. *Open Endocrinol J*, 2012, 6 (Suppl 1): S68 - S79.
- [2] HAZEM A, ELAMIN MB, BANCOS I, *et al.* Body composition and quality of life in adults treated with GH therapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Endocrinol*, 2012, 166(1): 13 - 20.
- [3] ISGAARD JR, ARCOPIANTO M, KARASON K, *et al.* GH and the cardiovascular system: an update on a topic at heart[J]. *En-*

dochrine, 2015, 48(1): 25 - 35.

- [4] NIEL S, LLER M, JEN S, *et al.* Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects[J]. *Endocr Rev*, 2009, 30(2): 152 - 177.
- [5] GUYDA HJ. Four decades of growth hormone therapy for short children; what have we achieved[J]. *J Clin Endocr Metab*, 1999, 84(12): 4307 - 4316.
- [6] FISHER BG, ACERINI CL. Understanding the growth hormone therapy adherence paradigm: a systematic review[J]. *Horm Res Paediatr*, 2013, 79(4): 189 - 196.
- [7] CHRISTIAN JS, BACKELJAUW PF, BIDLINGMAIER M, *et al.* Growth hormone research society perspective on the development of long-acting growth hormone preparations[J]. *Eur J Endocrinol*, 2016, 174(6): 1 - 8.
- [8] SPROG EK, MORTENSEN E, KARPF DB, *et al.* The rationale and design of TransCon growth hormone for the treatment of growth hormone deficiency[J]. *Endocr Connect*, 2017, 6(8): R171 - R181.
- [9] PIERRE C, OLEG M, KLAUDZIYA R, *et al.* A randomized phase 2 study of long-acting TransCon growth hormone vs. daily GH in childhood GH deficiency[J]. *J Clin Endocr Metab*, 2017, 102(5): 1673 - 1682.
- [10] THORNTON PS, MANIATIS AK, AGHAJANOVA E, *et al.* Weekly lonapegsomatropin in treatment-naïve children with growth hormone deficiency: the phase 3 heiGHt trial[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2021, 106(11): 3184 - 3195.
- [11] LEROITH D, YAKAR S. Mechanisms of disease: metabolic effects of growth hormone and insulin-like growth factor 1[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2007, 3(3): 302 - 310.
- [12] US Food and Drug Administration. SKYTROFA (lonapegsomatropin-tcgd) [EB/OL]. [2021 - 08 - 25]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/7611771bl.pdf.

编辑:王宇梅/接受日期:2023 - 01 - 12