

Haftalık Büyüme Hormonu Somatrogen ve Klinik Kullanım İlkeleri

Weekly Growth Hormone Somatrogen and Clinical Use Principles

*Erdal Eren (0000-0002-1684-1053), **Furkan Erdoğan (0000-0002-0951-6420)

*Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Pfizer Türkiye Nadir Hastalıklar, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Eren E, Erdoğan F. Haftalık büyüme hormonu somatrogen ve klinik kullanım ilkeleri. J Curr Pediatr. 08 January 2025
DOI:10.4274/jcp.2024.63239 [Epub Ahead of Print].



Öz

Rekombinant insan büyüme hormonu yaklaşık 40 yıldır kullanımda olup günlük tek doz şeklinde uygulanmaktadır. Uzun etkili büyüme hormonları tedavi uyumunu artırmak ve tedavi yükünü azaltmak için geliştirilmektedir. Ülkemizde ilk ve tek haftalık büyüme hormonu olan somatrogenun hastalar tarafından iyi tolere edildiği, ciddi advers olaya rastlanmadığı belirlenmiştir. Somatrogen, 9 Mart 2023'te ülkemizde ruhsat almış ve 17 Mayıs 2024'te geri ödeme kapsamına girmiştir. Önerilen dozlama haftada bir kez, haftanın aynı günü 0,66 mg/kg/hafta şeklinde olup 24 mg ve 60 mg şeklinde kullanıma hazır ve tek kullanımlık iki farklı kalemi vardır. Somatrogenun haftalık uygulama kolaylığı ve tedavi yükü açısından avantaj sağlaması ve tedavi uyumunu iyileştirmesi beklenmektedir. Ayrıca uzun dönem çalışmaları ile tedavi etkinliği, güvenliği ve uyumunun yakın takip edilmesi önemlidir.

Abstract

The recombinant human growth hormone has been used for about 40 years and is administered as a single daily dose. Long-acting growth hormones are developed to enhance therapy adherence and reduce therapy load. Somatrogen, the first and only weekly growth hormone in our country, has been well tolerated by patients, and no serious adverse events have occurred. Somatrogen obtained a license in our country on March 9, 2023, and was reimbursed on May 17, 2024. The recommended dosage is once a week, 0.66 mg/kg/dose on the same day of the week, available for use in the forms of 24 mg and 60 mg. Somatrogen is expected to provide an advantage in ease of weekly administration and treatment load and improve treatment compliance. It is also essential to closely monitor the long-term studies and the treatment's effectiveness, safety, and adherence.

Anahtar kelimeler

Büyüme hormonu, haftalık tedavi, somatrogen, tedavi uyumu

Keywords

Growth hormone, weekly treatment, somatrogen, adherence

Geliş Tarihi/Received : 23.07.2024

Kabul Tarihi/Accepted : 01.09.2024

Epub : 08.01.2025

Yayınlanma Tarihi/

Published Date :

DOI:10.4274/jcp.2024.63239

Yazışma Adresi/Address for Correspondence:

Erdal Eren, Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Endokrinolojisi Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

E-posta: dreeren@gmail.com



Giriş

Uzun Etkili Büyüme Hormonları: Kısa Geliştirilme Tarihi, Dünya ve Türkiye’de Onay Durumu

Rekombinant insan büyüme hormonu (rhGH) 1985’teki FDA onayı ile kullanıma girmiştir (1). 35 yılı aşkın süredir klinik pratikte günlük büyüme hormonu kullanılmaktadır, 20 kayıt kütüğü ile somatropin tedavisinin gerçek yaşamdaki etkinliği ve güvenliliği gösterilmiştir (2,3). Günlük büyüme hormonu tedavisine uyumun tedavi sürecinde azaldığı ve düşük uyumun tedavi başarısızlığına neden olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (4,5). Uyumu arttırarak tedavi başarısını yükseltmek ve tedavi yükünü azaltmak için uzun etkili büyüme hormonu preparatları uzun süredir geliştirilmeye çalışılmaktaydı (6). Haftalık büyüme hormonlarının farklı formları birçok ülkede faz çalışmalarını geçip piyasaya sürülmüştür. Güncel olarak Amerika Birleşik Devletler’i ve Avrupa Birliği Ülkeleri’nde haftalık büyüme hormonları; Somatragon, Somapacitan ve Lonapegsomatropin ruhsatlı olarak kullanımdadır (7). Ülkemizde Somatragon 9 Mart 2023 tarihinde ruhsat, 17 Mayıs 2024’ten itibaren ise geri ödeme alarak kullanıma ilk giren uzun etkili büyüme hormonu olmuştur.

Somatragon Molekül Yapısı ve Etki Mekanizması

Somatragon, insan koryonik gonadotropinin (hCG) beta zincirinden C-terminal peptidin (CTP) 3 kopyası ile rhGH füzyonu ile oluşturulmuş bir glikoproteindir (8). CTP füzyon proteini teknolojisi sayesinde somatragonun klirensi azalmakta, dolaşımdaki yarı ömrü uzamaktadır ve haftalık olarak kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır (9). Somatragon, rhGH’ye benzer biçimde, büyüme hormonu reseptörüne bağlanarak ve karaciğerden salgılanan insulin like growth factor 1(IGF-1) aracılığı ile etkilerini göstermektedir (10).

Farmakokinetik profili belirlemeye yönelik yapılan bir çalışmada somatragonun günlük rhGH’ye göre 5 ila 10 kat daha uzun yarı ömre sahip olduğu gösterilmiştir (11). Farmakodinamik modele göre somatragon enjeksiyonunu takiben 48. saatte alınan IGF-1 ölçümünün maksimum değeri, 96. saatte alınan IGF-1 ölçümünün ise hafta boyu olan ortalama değeri yansıttığı gösterilmiştir (12).

Klinik Araştırma Programı

2009 yılında faz 1 klinik çalışmalar ile somatragon klinik geliştirme programı başlamıştır (13). Faz 2 çalışmasında prepubertal büyüme hormonu eksikliğine sahip çocuklarda somatragonun 0,66 mg/kg/hafta dozunun, somatropin 34 mcg/kg/gün dozu ile benzer etkinlikte olduğuna kanaat getirilmiştir. Bu çalışmada somatragonun hastalar tarafından iyi tolere edilmiş, ciddi advers olaya rastlanmamış ve güvenliliği gösterilmiştir (11). Faz 2 çalışması (2012 yılında başlayan), açık etiketli bir uzatma formatında devam ettirilmiştir, 5 yıllık takip sonucu ortaya çıkan sonuçlarda; hastaların yıllık boy uzama hızları ve boy standart deviasyon skoru (SDS) kazançları faz 2 çalışmasına hem somatragon ile başlayan hem somatropin ile başlayıp uzatma çalışmasında somatragon ile devam eden hastalarda korunmuş, çalışmadaki hastalar tarafından uzun dönemde iyi tolere edilmeye devam etmiştir (14).

Faz 3 çalışmasında (2017 yılında başlayan) prepubertal büyüme hormonu eksikliğine sahip 3-12 yaş arasındaki çocuk hastalarda somatragonun etkinliği ve güvenliği gösterilmiştir. İlk aşamada 109 hastalık somatragon grubuna karşılık, 115 somatropin grubunda hasta 1:1 randomize edilmiştir. Somatragon grubundaki hastalar 0,66 mg/kg/hafta, somatropin grubundaki hastalar ise 34 mcg/kg/gün tedavileri ile 1 yıl boyunca takip edilmiştir. Somatragon grubundaki hastaların boy uzama hızı 10,1 cm/yıl, somatropin grubundaki hastaların boy uzama hızı 9,78 cm/yıl olarak kaydedilmiştir. Bu sonuçlara göre haftalık somatragon tedavisinin yıllığa çevrilmiş boy uzama hızı açısından günlük somatropin tedavisi ile benzer etkinlikte olduğu gösterilmiştir. Somatragon bu çalışmada günlük somatropin ile benzer güvenlik profili göstermiş, çoğunlukla hafif ve orta şiddette tedavi esnasında ortaya çıkan advers olaylar gözlenmiş ve hastalar tarafından iyi tolere edilmiştir (15).

Endikasyon, Pozoloji ve Klinik Pratiğe Yönelik Öneriler

Ülkemizde güncel olarak 3 yaş üzerindeki pediatrik hastalarda büyüme hormonu yetersizliğine bağlı büyüme bozukluğu tedavisinde endikasyonu bulunmaktadır. Somatragon için önerilen dozlama; haftada bir kez, haftanın aynı günü, günün herhangi bir saatinde 0,66 mg/kg/hafta şeklindedir. Doz, hekimin her bir hastanın gereksinimleri konusundaki

uzman bilgisine dayanarak yukarı veya aşağıya yuvarlanabilir. Somatragon karın, uyluk, kalça veya üst kol bölgesine subkutan enjeksiyon ile uygulanır. Enjeksiyon bölgesi mutlaka haftada bir değiştirilmeli yani rotasyon uygulanmalıdır. Üst kola ve kalçaya uygulama bakım veren kişi tarafından uygulanmalıdır. Hastalar ve bakım veren kişiler uygulama konusunda eğitim almalıdırlar.

Somatragon 24 mg/1,2 ml ve 60 mg/1,2 ml şeklinde 2 form halinde kullanıma hazır ve tek kullanımlık kalemler ile uygulanmaktadır. 24 mg içeren kalem formu 0,2 mg artışlarla bir defada maksimum 12 mg uygulamaya izin vermektedir. 60 mg içeren kalem formu 0,5 mg artışlarla bir defada maksimum 30 mg uygulamaya izin vermektedir. 30 mg üzerinde haftalık doz ihtiyacı olan hastalarda (vücut ağırlığı >45 kg) 2 enjeksiyon 2 farklı ekstremiteye uygulanmaktadır. Aşırı kilolu veya şişman hastalarda maksimum dozla ilgili herhangi bir yönlendirme olmadığından, klinisyen dozu hesaplarırken fiili vücut ağırlığı yerine ideal vücut ağırlığı veya vücut yüzey alanını kullanmak isteyebilir.

Somatragon dozu gerekli durumlarda hastanın büyüme hızı, vücut ağırlığı IGF-1 serum konsantrasyonuna göre ayarlanabilir. İlk IGF-1 düzeyi tedavi başladıktan en erken 6-8 hafta sonra, son dozdan 4 gün sonra bakılmalıdır. Ardından 4 ile 6 ayda bir IGF-1 bakılmalıdır. IGF-1 için hedeflenen standart sapma skoru (SDS), 2 SDS'yi geçmeyecek şekilde (-2 ve +2 arasında) üst normal aralıkta olmalıdır. Serum IGF-I konsantrasyonu cinsiyet ve yaşa göre ortalama referans değerini 2 SDS'den fazla aşan hastalarda somatragon dozu %15 azaltılmalıdır.

Hastanın büyüme hızı ilk yıl içinde artmazsa, tedaviye uyum ve büyüme başarısızlığının diğer nedenleri (örn. hipotiroidizm, yetersiz beslenme, ileri kemik yaşı) değerlendirilmelidir. 4-6 ayda bir oksoloji, 12 ayda bir pubertal durum/tiroid fonksiyonu yapılmasını önerilir. Ergenlik döneminde pubertal durumun daha sık değerlendirilmesi düşünülmelidir. Tıbbi endişelerin söz konusu olması durumunda veya nihai yetişkin boyuna yakın olduğu düşünülen genç birinde büyüme potansiyeli değerlendiriliyorsa tedavi sırasında 12-24 ayda bir kemik yaşını değerlendirmeyi göz önünde bulundurulmalıdır. Epifiz/büyüme plakları kapandığına dair kanıt olduğunda tedavi kesilmelidir.

Hastalar düzenli dozlama günlerini sürdürmelidir. Bir doz atlanırsa atlanan dozu takip eden 3 gün içinde mümkün olan en kısa sürede somatragon uygulanmalı

ve sonrasında her zamanki haftada bir dozlama düzenine devam edilmelidir. Eğer 3 günden uzun süre geçtiyse, unutulmuş doz atlanarak sonraki doz planlanan normal günde uygulanmalıdır. Her durumda, hastalar daha sonra haftada bir kez olarak düzenli normal doz programlarına devam edebilir. İki doz arasındaki süre en az 3 gün olacak şekilde gerekirse haftalık uygulama günü değiştirilebilir. Yeni bir uygulama günü belirlendikten sonra haftalık uygulamaya devam edilmelidir.

Somatragon buzdolabında (2-8 °C) saklanmalı, dondurulmamalıdır. Direkt güneş ışığından korumak için kutusunda saklanmalıdır. Kalem doğrudan buzdolabından çıkarılıp uygulanabilir, ancak daha rahat bir enjeksiyon için kalemi 30 dk. oda sıcaklığında tutulup ardından uygulanması tavsiye edilmektedir. Kullanılmadan önce oda sıcaklığında en fazla 2 saat kalabilir. İlk kullanım tarihinden itibaren 4 haftadan fazla (28 gün) geçtiyse, içinde ilaç kalmış olsa bile kalemin atılması gerekir. Aynı kalem bu 28 günlük sürede en fazla 5 kez kullanılabilir. Kullanıma hazır kalem boşsa, dondurulmuşsa, 32°C'den yüksek bir sıcaklığa maruz kaldıysa, her bir kullanımda buzdolabından 2 saatten fazla süre için çıkarılmışsa, 5 defa kullanıldıysa veya ilk kullanımından sonra 28 günden fazla süre geçtiyse içinde kullanılmamış ilaç olsa dahi kalem atılmalıdır. Tüm dozlar doğru şekilde uygulandıktan sonra, az miktarda steril somatragon çözeltisi kalemde kalabilir. Hastalara kalan çözeltiyi kullanmaya çalışmamaları ve kalemi doğru şekilde imha etmeleri yönünde talimat verilmelidir.

Güvenlik ve Gelecek

Haftalık büyüme hormonunda en büyük tartışma konusu uzun dönem etki ve yan etkilerdir. Günlük büyüme hormonunda şu ana kadar yaklaşık 200 binin üzerindeki çocuğun uzun dönem güvenlik verileri vardır. Ancak hem hekimlerin hem de ailelerin ülkemizde kısa süre önce kullanılmaya başlayan uzun etkili büyüme hormonunun etki ve yan etkileri konusunda endişeleri doğaldır. Çalışmalarda etkinlik ve güvenlik açısından günlük büyüme hormonu tedavisine göre benzer sonuçlar yer alsa da uzun dönemli veriler için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Şu ana kadar en fazla 5 yıllık veriler tam metin halinde ve 8 yıllık veriler poster halinde sunulmuş ve belirgin yan etki gözlenmemiştir (2,16,17). Yine 3 yaşın altındaki çocuklarda tedavi etkinliği ve pubertal dönemdeki doz ayarında çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

Haftalık uygulamaya izin veren uzun etkili büyüme hormonu preparatları kullanım kolaylığı ve tedavi yükü açısından hastalara avantaj sağlamaktadır, bu nedenle tedavi uyumunu iyileştirmesi beklenmektedir. Somatragon başlanan hastalarda tedavi etkinliği, güvenliği ve uyumunun yakın takip edilmesi önemlidir.

Çıkar Çatışması Beyanı: Dr. Furkan Erdoğan, Pfizer Türkiye'den bu makalenin ortak yazarıdır. Konsept ve özellikle son kongrelerden sunumlar dahil olmak üzere literatür taramasında yer almıştır. Pfizer ve yazarlar arasında yazarlık dışında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Flodh H. Human growth hormone produced with recombinant DNA technology: development and production. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1986;325:1-9.
2. Eslami P, Sayarifard F, Safdari R, Shahmoradi L, Karbasi Z. Global perspective on pediatric growth hormone registries: a systematic review. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2022;35:709-26.
3. Maghnie M, Ranke MB, Geffner ME, Vlachopapadopoulou E, Ibáñez L, Carlsson M, et al. Safety and efficacy of pediatric growth hormone therapy: results from the full kigs cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:3287-01.
4. Aydın BK, Aycan Z, Sıklar Z, Berberoğlu M, Ocal G, Cetinkaya S, et al. Adherence to growth hormone therapy: results of a multicenter study. *Endocr Pract.* 2014;20:46-51.
5. Eren E, Çetinkaya S, Denkboy Öngen Y, Tercan U, Darcan Ş, Turan H, et al. Adherence to growth hormone treatment in children during the COVID-19 pandemic. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2024;16:256-63.
6. Çetinkaya S, Eren E, Erdoğan F, Darendeliler F. Long-acting growth hormone therapy, rational and future aspects. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2024.16:11-8.
7. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sogroya>
8. Ngenla Kısa Ürün Bilgisi <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=19528>
9. Calo D, Hart G, Hoffman M, Yagev LI, Tzur Y, Binder L, et al. Enhancing the longevity and in vivo potency of therapeutic proteins: the power of CTP. 2015.
10. Hershkovitz O, Bar-Ilan A, Guy R, Felikman Y, Moschovich L, Hwa V, et al. In Vitro and in Vivo Characterization of MOD-4023, a Long-Acting Carboxy-Terminal Peptide (CTP)-Modified Human Growth Hormone. *Mol Pharm.* 2016;13:631-9.
11. Zelinska N, Iotova V, Skorodok J, Malievsky O, Peterkova V, Samsonova L, 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.
12. Fisher DM, Rosenfeld RG, Jaron-Mendelson M, Amitzi L, Koren R, Hart G. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of MOD-4023, a long-acting human growth hormone, in growth hormone deficiency children. *Horm Res Paediatr.* 2017;87:324-32.
13. Lamb YN. Somatragon: First Approval. *Drugs.* 2022;82:227-34.
14. 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 somatragon 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.
15. Deal CL, Steelman J, Vlachopapadopoulou E, Stawerska R, Silverman LA, Phillip M, et al. Efficacy and safety of weekly somatragon vs daily somatropin in children with growth hormone deficiency: a phase 3 study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 ;107:e2717-e2728.
16. Ranke MB, Dowie J. KIGS and KIMS as tools for evidence-based medicine. *Horm Res.* 1999;Suppl 1:83-6.