

## **Evaluación del tratamiento a largo plazo de los efectos de la idursulfasa intravenosa en pacientes con Mucopolisacaridosis II (MPS II) usando como modelo estadístico: los datos de la encuesta de resultados de Hunter (HOS).**

La Mucopolisacaridosis II (MPS II o síndrome de Hunter) es una enfermedad rara que afecta a los depósitos lisosomales que limita la vida y está causada por una deficiencia o a la ausencia de la enzima iduronato-2-sulfatasa (I2S). La terapia de reemplazo enzimático (ERT) con idursulfasa intravenosa puede estabilizar o mejorar muchas manifestaciones sintomáticas, pero sigue siendo necesario un análisis adicional de los resultados del tratamiento a largo plazo. Utilizando datos de pacientes con MPS II inscritos en la Encuesta de resultados de Hunter (HOS), se puede realizar un modelo mixto para evaluar y predecir los efectos del tratamiento con idursulfasa intravenosa en los parámetros clínicos seleccionados durante 8 años tras el inicio del tratamiento. La población de estudiada comprendía pacientes masculinos seguidos prospectivamente en HOS que habían recibido idursulfasa intravenosa como mínimo durante 5 años y que de los cuales se disponía de datos para dos o más puntos de tiempo (al menos un post-ERT). Se incluyó como covariable tanto la edad al inicio de la ERT y el tiempo transcurrido desde que se inició la ERT.

Diseño del registro HOS:

La encuesta de resultados de Hunter, HOS, está diseñada para recopilar datos sobre pacientes con MPS II, dichos datos se obtienen durante las visitas y evaluaciones médicas rutinarias. Son candidatos a participar aquellos pacientes con MPS II que reciben tratamiento con idursulfasa intravenosa como los que no reciben ningún tratamiento. Solo quedan excluidos aquellos pacientes de MPS II que están recibiendo otro tipo de terapia de reemplazo de enzimas y aquellos que participan en un ensayo clínico intervencionista. Aquellos pacientes que hayan recibido un trasplante de médula ósea también se pueden inscribir en el registro HOS. Además de poder llegar a incluir los datos de los pacientes que estaban vivos en el momento de la inscripción y si las regulaciones locales lo permiten incluso aquellos que murieron antes de poder realizar la inscripción.

Se ha de tener en cuenta que en el registro consta una amplia gama de datos clínicos y demográficos que varían en función de las investigaciones realizadas por cada clínica ya que no hay establecida una evaluación predeterminada. Por ejemplo, la existencia de un deterioro cognitivo en HOS queda registrada en función de la respuesta a la siguiente pregunta ¿Deterioro cognitivo? Si No. Dicha respuesta puede ser el reflejo de los resultados de una prueba cognitiva estándar realizada al paciente o por la propia impresión clínica del médico tratante.

Antes de poder realizar la inscripción de pacientes en el HOS fue necesaria la obtención de la aprobación de una Junta de Revisión Independiente o del Comité de Ética para cada uno de los centros interesados en participar. Además se obtuvo el consentimiento informado por escrito de cada paciente, de sus padres o de su tutor legal.

De los 1322 pacientes inscritos en HOS fueron seleccionados 481 para ser incluidos en este estudio ya que cumplían el mismo parámetro clínico. Estos pacientes tenían una edad mediana en el momento en que iniciaron los síntomas (percentil 10, 90) y habían sido diagnosticadas entre un año y medio y tres años antes del inicio del tratamiento, la edad media del inicio del tratamiento es de 5,5 años. En dicho estudio se incluyeron pacientes de 29 países de cuatro continentes, siendo de Europa un poco más de la mitad de ellos, en concreto 277 pacientes. Durante dicho estudio se informó de un deterioro cognitivo en 319 pacientes, el 66.6%.

En resumen, los resultados del estudio proporcionan unas novedosas predicciones de las tendencias esperadas en los parámetros clínicos y bioquímicos hasta 8 años después del inicio de la terapia de reemplazo de enzimas y amplían la evidencia existente de que la idursulfasa intravenosa a largo plazo tiene

un efecto positivo en los niveles de uGAG, IMVI, porcentaje del predicho FVC y FEV1, 6MWT y el tamaño del hígado en pacientes con MPS II. También brinda apoyo para el beneficio de la idursulfasa intravenosa en las manifestaciones somáticas de MPS II incluso cuando se inician más tarde durante el curso de la enfermedad, aunque es probable que los resultados generales más favorables se observen en pacientes que comienzan la terapia de reemplazo de enzimas antes de los 18 meses de edad. Se ha de tener en cuenta que la terapia de idursulfasa fue aprobada hace 13 años y muchos de los pacientes no pudieron iniciar la terapia de reemplazo enzimáticas hasta pasados algunos años. Por lo que, este estudio tiene un modelo de 8 años y está basado en un grupo de pacientes grade y diverso, representando una proporción importante de la experiencia con la idursulfasa. Estos hallazgos resaltan el valor del modelo estadístico para poder evaluar los resultados clínicos cuando los datos disponibles son limitados, y es probable que en enfoques similares sean útiles para poder realizar análisis adicionales en MPS II y otras enfermedades raras en el futuro.

Estudio realizado por Joseph Muenzer , Jaco Botha, Paul Harmatz, Roberto Giugliani, Christoph Kampmann y Barbara K. Burton.

Agradecimientos a todos los involucrados en HOS por su valiosa contribución, en particular a los pacientes que se inscribieron en HOS, y sus familias, al igual que a los investigadores y los coordinadores de HOS. Se recibió apoyo médico para la redacción proporcionado por Jessica Harday, DPhil, of Oxford PharmaGenesis, Oxford, UK y fue subvencionado por Takeda Development Center Americas, Inc.

*\* Traducción: El texto original en el idioma fuente de este comunicado es la versión oficial autorizada. Las traducciones solo se suministran como adaptación y deben cotejarse con el texto en el idioma fuente, que es la única versión del texto que tendrá un efecto legal. El presente texto es un resumen de un extracto del texto original realizado por MPS-Lisosomales.*

Adjuntamos enlace para acceder al estudio completo en su idioma original.

<https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-021-02052-4>