

# Выживаемость пациентов с мукополисахаридозом II типа на фоне лечения идурсульфазой и в его отсутствие: данные Реестра исходов синдрома Хантера

Survival in idursulfase-treated and untreated patients with mucopolysaccharidosis type II: data from the Hunter Outcome Survey (HOS)

Barbara K. Burton<sup>1</sup> • Virginie Jego<sup>2</sup> • Jaromir Míkl<sup>3</sup> • Simon A. Jones<sup>4</sup>

Получена: 3 января 2017 / Пересмотрена: 30 июня 2017 / Принята в печать: 20 июля 2017  
© Shire US Inc. 2017. Эта статья опубликована для свободного доступа  
Материал переведен компанией Shire и предназначен только для работников здравоохранения

**Реферат.** Мукополисахаридоз II типа (МПС II; синдром Хантера; OMIM 309900) — заболевание с полиорганным поражением, характеризующееся многообразием клинических проявлений различной степени тяжести и ограничивающее продолжительность жизни. Ферментная заместительная терапия идурсульфазой внутривенно (EC3.1.6.13) доступна с 2006. Для сравнения выживаемости пациентов мужского пола, наблюдавшихся проспективно в рамках мультинационального наблюдательного реестра и получавших идурсульфазу ( $n = 800$ ) либо не получавших ее ( $n = 95$ ), использована информация из Реестра исходов синдрома Хантера (Hunter Outcome Survey, HOS) (по состоянию на июль 2016). Медиана возраста появления первых симптомов у пациентов из когорт, получавших лечение и не получавших лечение, была одинаковой (1,6 и 1,5 года, соответственно), равно как и медиана возраста постановки диагноза (3,3 и 3,2 года), а также доля пациентов с когнитивными нарушениями (58,0%; 57,9%). Доля пролеченных идурсульфазой пациентов различалась в зависимости от географического региона. Всего 124 из 800 (15,5%) пациентов, получавших лечение, и 28 из 95 (29,5%) пациентов, не получавших лечения, умерли. Наиболее частой причиной смерти была дыхательная недостаточность (получавшие лечение, 43 из 124 [34,7%]; не получавшие лечения, 10 из 28 [35,7%]). Медиана выживаемости (95%

доверительный интервал [ДИ]) составила 33,0 (30,4, 38,4) года у получавших лечение и 21,2 (16,1, 31,5) у не получавших лечения пациентов; медиана наблюдения от рождения до смерти или последнего зарегистрированного визита составила 13,0 и 15,1 года, соответственно. В модели Кокса, скорректированной по наличию лечения, когнитивным нарушениям, региону и возрасту на момент установления диагноза, было определено, что риск смерти на 54% ниже у получавших лечение по сравнению с не получавшими лечение пациентами: отношение рисков (ОР), 0,46 (95% ДИ: 0,29, 0,72). У пациентов с когнитивными нарушениями риск смерти примерно в пять раз превышал риск у лиц без подобных нарушений (ОР, 4,84 [3,13, 7,47]). Этот анализ, выполненный в большой популяции пациентов с МПС II, впервые позволил выявить тот факт, что лечение идурсульфазой связано с увеличением выживаемости.

**Ключевые слова:** синдром Хантера, лизосомная болезнь накопления, ферментная заместительная терапия, идурсульфаз, смертность

## Введение

Мукополисахаридоз II типа (МПС II; Синдром Хантера; OMIM 309900) — редкая X-сцепленная лизосомная болезнь накопления с полиорганным поражением, ограничивающая продолжительность жизни. Заболевание обусловлено мутациями в гене IDS, который кодирует лизосомальный фермент идуронат-2-сульфазу (I2S; EC3.1.6.13) (Neufeld и Muenzer 2001). Дефицит активности I2S приводит к постепенному накоплению гликозаминогликанов в органах и тканях всего тела. Появляющиеся в итоге признаки и симптомы могут быть как соматическими, так и неврологическими, и по природе своей постоянно прогрессируют (Neufeld и Muenzer 2001; Wraith и соавт. 2008a; b). Почти всегда МПС II встречается у мужчин (Neufeld и Muenzer 2001), с расчетной частотой случаев, равной 0,6—1,3 на 100 000 живорожденных мальчиков (Meikle и соавт. 1999; Poorthuis и соавт. 1999; Baehner и соавт. 2005; Tytki-Szymanska 2014).

Клиническая картина у пациентов с МПС II очень вариабельна, поражение характеризуется различной степенью тяжести течения (Neufeld и Muenzer 2001). В клинической практике пациентов в основном распределяют в одну из двух категорий, в зависимости от наличия или отсут-

Ответственный редактор: Marc Patterson

✉ Barbara K. Burton [bburton@luriechildrens.org](mailto:bburton@luriechildrens.org)

- 1 Отдел генетики, врожденных дефектов и метаболизма, Детская больница Чикаго имени Анны и Роберта Г. Лурье, Северозападный Университет, 225 Е. Чикаго Авеню, Чикаго, Иллинойс 60611, США
- 2 Цитель Инк / Cytel Inc., Женева, Швейцария
- 3 Экономика охраны здоровья населения и эпидемиология исследования исходов (Global Health Economics and Outcomes Research-Epidemiology), Шайер, Лексингтон, Массачусетс, США
- 4 Виллинк Юнит / Willink Unit, Манчестерский центр геномной медицины, Больница св. Марии, Манчестер и Центр Академической науки в здравоохранении (Academic Health Sciences Centre), Центральный Трастовый фонд NHS Университетских больниц Манчестера, Манчестер, Великобритания

ствия когнитивных нарушений. У пациентов с когнитивными нарушениями соматические проявления обычно тяжелые и проявляются рано, к ним относятся грубые черты лица, аномалии костей и суставов, невысокий рост, болезни сердца и дыхательной системы и нарушения слуха. Соматические поражения у пациентов без когнитивных нарушений могут варьировать от тяжелых с ранним началом до менее тяжелых с началом поздним (Young и соавт. 1982; Young и Harper 1983; Neufeld и Muenzer 2001; Schwartz и соавт. 2007; Wraith и соавт. 2008b); в этой группе пациентов неврологические поражения обычно минимальны или отсутствуют.

Ведение пациентов с МПС II требует участия ряда специалистов в разных областях — кардиологии, неврологии, психологии, пульмонологии и ортопедии (Wraith и соавт. 2008a; Muenzer и соавт. 2009; Scarpa и соавт. 2011). В США с 2006 года и в Европе с 2007 года стало доступно специфическое лечение заболевания в виде ферментной заместительной терапии (ФЗТ) рекомбинантной I2S (идурсульфата [Элапраза/Elaprase®]; Шайер, Лексингтон, Массачусетс, США), с его помощью можно устранить многие соматические проявления (Muenzer и соавт. 2011); до этого симптоматическое лечение было единственным возможным вариантом.

Ожидаемая продолжительность жизни пациентов с МПС II, не получавших лечения, существенно ниже, чем в общей популяции. Лица с тяжелыми когнитивными нарушениями обычно умирают на втором десятилетии жизни, чаще всего в результате обструкции дыхательных путей и/или сердечной недостаточности (Neufeld и Muenzer 2001; Wraith и соавт. 2008b; Jones и соавт. 2009). У пациентов, у которых отмечаются только лишь соматические поражения, продолжительность жизни может составлять до пятидесяти-шестидесяти лет (Neufeld и Muenzer 2001; Wraith и соавт. 2008b; Jones и соавт. 2009). Выживаемость этих пациентов с 1985 года увеличилась, предположительно в результате произошедших за прошедшие годы изменений поддерживающей терапии, повышенной настороженности в отношении заболевания и лучшего понимания его сути; последние факторы могут облегчить распознавание состояния у пациентов с менее выраженными симптомами, тем самым увеличив общую ожидаемую продолжительность жизни (Jones и соавт. 2009; Muenzer и соавт. 2009; Scarpa и соавт. 2011). Влияние ФЗТ препаратом идурсульфата на выживаемость и причины смерти у пациентов с МПС II ранее не оценивалось.

Реестр исходов синдрома Хантера (Hunter Outcome Survey, HOS) является крупным многоцентровым наблюдательным реестром, созданным в 2005 году для сбора по всему миру данных о естественном течении МПС II, а также о долгосрочной безопасности и эффективности ФЗТ препаратом идурсульфата (Wraith и соавт. 2008a, Muenzer и соавт. 2017). Целью настоящего анализа было сравнение выживаемости у пациентов с МПС II, получавших лечение идурсульфатом и не получавших такового. Также оценивали причины смерти в этой популяции.

## Материалы и методы

### Дизайн реестра и сбор данных

HOS был создан для сбора данных по лицам с МПС II в ходе стандартных визитов пациентов и их рутинных обследова-

ний (Wraith и соавт. 2008b). Для включения в реестр подходили все пациенты с биохимически или генетически подтвержденным диагнозом МПС II; в том числе это были как пациенты, получавшие идурсульфату внутривенно (или пациенты после трансплантации костного мозга [ТКМ]), так и пациенты, которые не получали данный препарат. Лица, которых лечили препаратом ФЗТ, отличным от внутривенной идурсульфаты, для включения в реестр не подходили. «Проспективные пациенты» определялись как те, кто был жив на момент включения в исследование; если местные правила позволяли, также можно было включать выбывших пациентов («ретроспективные пациенты»), как описанных ранее (Wraith и соавт. 2008a; Jones и соавт. 2009). В реестре широкий спектр информации, связанной с заболеванием и лечением, фиксируется как проспективно, так и ретроспективно (например, из медицинских записей). Исследование по сути является наблюдательным, и дизайн не включает никаких предварительно определенных оценок; визиты и обследования пациентов осуществляются по потребности в соответствии с мнением лечащего врача.

### Популяция пациентов

По состоянию на июль 2016 г. в реестр HOS было включено 1200 пациентов из 134 центров в 33 странах. Из них 1034 наблюдаются проспективно. В этот анализ вошли две основные группы пациентов; все пациенты мужского пола, наблюдавшиеся проспективно, либо получили как минимум одну дозу внутривенного препарата идурсульфата ('получавшие лечение пациенты'), либо никогда не получали препарат идурсульфата внутривенно ('не получавшие лечения пациенты'). Пациенты после ТКМ либо умершие до включения их данных в реестр (ретроспективные пациенты) были исключены. Два субъекта получали идурсульфату путем интратекального введения в рамках участия в клиническом исследовании (SHF609-302, ClinicalTrials.gov идентификатор: NCT02412787), и потому более не подходили для включения в HOS; у этих пациентов данные, зарегистрированные после даты хирургической имплантации устройства для интратекального введения препарата (УИТВ), в анализ не включались.

### Анализ данных

Демографические характеристики (включая возраст начала клинический проявлений, возраст постановки диагноза, географический регион пребывания), доля пациентов с когнитивными нарушениями и число умерших пациентов анализировались для всех пациентов с доступными данными в группах получавших лечение и не получавших лечения. Наличие когнитивных нарушений определялось путем оценки медработником на основе ответов «да» и «нет» на вопрос 'Когнитивные нарушения?' В целях анализа пациент считался имеющим когнитивные нарушения, если ответ «да» был зафиксирован в любой момент времени; ответ на данный вопрос мог быть основан на клиническом впечатлении и/или стандартизированном тестировании на когнитивные функции. Итоговая статистика демографических данных рассчитывалась в группах пациентов, получавших и не получавших лечения; формальных сравнений не проводилось.

Причины смерти, которые фиксировались в базе данных, анализировались в группах получавших лечение и не получавших лечения пациентов. «Прочие» — это категория в базе данных, для которой причины смерти не соответ-

ствуют вариантам, предлагаемым в основных полях базы данных, и могут быть зафиксированы путем записи в свободном поле. Эти записи были изучены авторами (В.К.В., S.A.J.) с медицинской точки зрения. В некоторых случаях причина смерти оказывалась соответствующей категории основной базы данных; в этих ситуациях причины смерти, зарегистрированные как «Прочие», были реклассифицированы в соответствующую категорию, а реклассификация была верифицирована специалистом по биостатистике НОС (V.J.) и медицинским наблюдателем НОС (Шайер, Цут, Швейцария).

Время выживания определялось как время от даты рождения до даты смерти. Дата рождения избиралась в качестве контрольной точки для групп, получавших лечение и не получавших лечения, так как обычной точки старта, соответствующей началу вмешательства (лечения), у таких пациентов не имелось. Пациенты, которые были живы на момент получения данных, были цензурированы по последней дате, когда было известно, что пациент был жив. Лица, которые принимали участие в клиническом исследовании интратекального введения препарата идурсульфаза, были цензурированы по дате хирургической имплантации УИТВ; эти два пациента получали идурсульфазу внутривенно в течение почти 4 лет.

Анализ Каплана-Майера использовали для определения вероятности выживания в группах получавших лечение и не получавших лечения. Медиана времени наблюдения пациентов (от даты рождения до последнего зафиксированного визита) также определялась для каждой группы; пациенты могли войти в реестр в любой момент этого периода.

Многофакторная регрессионная модель Кокса применялась для расчета отношения рисков (ОР) выживаемости пациентов, получавших лечение в сравнении с не получавшими лечения. В первичную модель Кокса вошли следующие переменные: наличие лечения, наличие когнитивных нарушений и регион пребывания (как категориальные переменные); возраст постановки диагноза (как непрерывная переменная). В модель вошли только пациенты с данными по всем ковариатам. Также учитывался вклад каждой ковариаты в риск смерти. Прямые скорректированные кривые выживаемости на основе первичной модели Кокса были сгенерированы для групп получавших лечение и не получавших лечения (Zhang и соавт. 2007).

Выполнялись дополнительные анализы чувствительности с применением регрессионной методологии по Коксу, в том числе (а) изучение влияния лечения на выживаемость при исключении пациентов с ограниченной экспозицией идурсульфаза (использованные ковариаты — те же, что и в первичной модели; применялись данные только пациентов, получавших ФЗТ минимум 6 месяцев) и (б) влияние на выживаемость потенциальных различий поддерживающей терапии. Последний момент оценивался путем включения в модель Кокса в качестве ковариат факта выполнения определенных хирургических вмешательств (да/нет). Учитываемые хирургические вмешательства включали аденоидэктомию, шейную декомпрессию, спондилодез (категории базы данных НОС, шейный / цервиколумбальный спондилодез), гастростомия/ чрескожная эндоскопическая гастростомия, установка/замена интракраниального шунта, тонзиллэктомия, трахеотомия, замена/пластика клапана.

Выбор хирургических вмешательств для включения в базу был основан на потенциальном влиянии на выживаемость и степени, в которой суть процедуры отражает степень общей медицинской помощи пациенту; вмешательства, типично выполняемые до диагностики МПС II, не включались.

Анализ данных выполнялся в программе SAS® версии 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA). Непрерывные данные резюмировались по медианам и 10-му и 90-му перцентилям (P10, P90).

## Результаты

### Характеристики пациентов

В таблице 1 отражены характеристики пациентов. Всего в анализ вошли 895 пациентов мужского пола: 800 получавших лечение и 95 не получавших лечения. Демографические данные групп, получавших лечение и не получавших лечения, в целом были одинаковыми, с медианой (P10, P90) возраста начала клинических проявлений, равной 1,6 (0,3, 4,3) и 1,5 (0,2, 4,2) года, и медианой возраста постановки диагноза 3,3 (1,0, 7,1) и 3,2 (0,9, 10,8) года, соответственно. Медиана возраста вступления в НОС составила 7,9 (2,6, 21,1) года у получавших лечение пациентов и 10,1 (2,8, 21,0) года у не получавших лечения пациентов. Медиана возраста, в котором была начата инфузионная терапия идурсульфазой, составила 6,9 (2,1, 19,8) года; медиана длительности ФЗТ составила 57,8 (10,6, 106,2) месяцев. Доля пациентов, получавших лечение препаратом идурсульфаза, различалась в зависимости от географического региона (Таблица 1); в целом, независимо от статуса лечения большинство пациентов были из Европы и Северной Америки. Равные доли от числа получавших лечение и не получавших лечения пациентов соответствовали лицам с когнитивными нарушениями в любой момент времени: 58,0% и 57,9%, соответственно (таблица 1).

Среди включенных в анализ пациентов умерли 124 из группы получавших лечение (15,5%) и 28 из группы не получавших лечения (29,5%) (Таблица 1). Наиболее часто причиной смерти была дыхательная недостаточность (получавшие лечение пациенты, 43 из 124 [34,7%]; не получавшие лечения пациенты, 10 из 28 [35,7%]). Прочие частые причины смерти в обеих группах включали остановку сердца и пневмонию (Рис. 1). У 8 получавших лечение пациентов (6,5%) и 1 не получавшего лечение пациента (3,6%) причины смерти классифицировались как «прочее»; к ним относились нарушение питания/ дегидратация, кровотечение и неврологические осложнения. Причина классифицировалась в НОС как «неизвестно» у 31 получавшего лечение пациента (25,0%) и 10 не получавших лечения пациентов (35,7%).

### Выживаемость пациентов

#### Анализ Каплана-Майера

Медиана выживаемости по оценкам Каплана-Майера (95% доверительный интервал [ДИ]) у получавших лечение и не получавших лечения пациентов составила 33,0 (30,4, 38,4) года и 21,2 (16,1, 31,5) года, соответственно (Рис. 2А). Медиана (95% ДИ) времени наблюдения от рождения до смерти или последнего зарегистрированного визита составила 13,0 (12,3, 13,8) лет у получавших лечение пациентов и 15,1 (11,1, 18,8) года у не получавших лечения пациентов.

Таблица 1 Характеристики пациентов

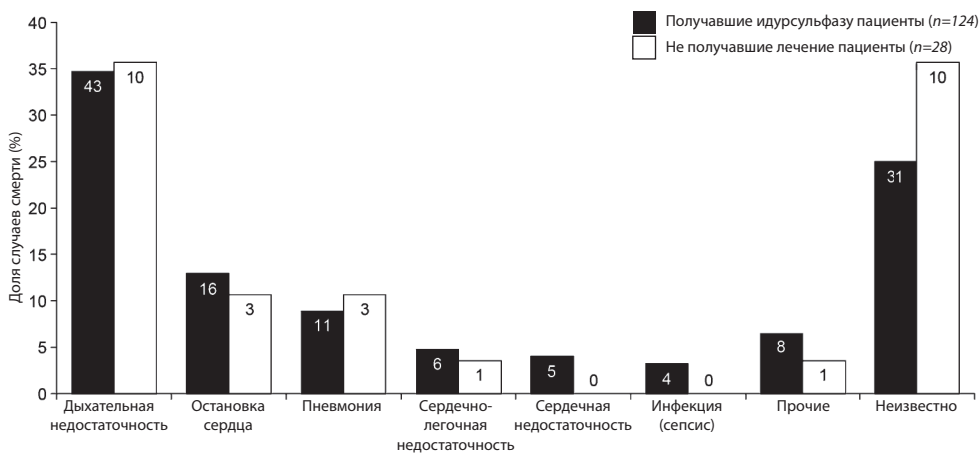
	Все (N = 895)	Получавшие лечение пациенты <sup>a</sup> (n = 800)	Не получавшие лечения пациенты <sup>b</sup> (n = 95)
Возраст появления симптомов, лет	(n = 719)	(n = 639)	(n = 80)
Медиана (P10, P90)	1,5 (0,3, 4,3)	1,6 (0,3, 4,3)	1,5 (0,2, 4,2)
Возраст постановки диагноза, лет	(n = 797)	(n = 711)	(n = 86)
Медиана (P10, P90)	3,3 (1,0, 7,9)	3,3 (1,0, 7,1)	3,2 (0,9, 10,8)
Задержка диагностики, лет	(n = 675)	(n = 599)	(n = 76)
Медиана (P10, P90)	1,0 (0,0, 4,4)	1,0 (0,0, 4,3)	1,0 (0,0, 5,8)
Время начала лечения, лет	НЕ ПРИМЕНИМО	(n = 800)	НЕ ПРИМЕНИМО
Медиана (P10, P90)	НЕ ПРИМЕНИМО	6,9 (2,1, 19,8)	НЕ ПРИМЕНИМО
Продолжительность лечения, месяцев	НЕ ПРИМЕНИМО	(n = 800)	НЕ ПРИМЕНИМО
Медиана (P10, P90)	НЕ ПРИМЕНИМО	57,8 (10,6, 106,2)	НЕ ПРИМЕНИМО
Возраст на момент включения в HOS, лет	(n = 895)	(n = 800)	(n = 95)
Медиана (P10, P90)	8,2 (2,6, 21,0)	7,9 (2,6, 21,1)	10,1 (2,8, 21,0)
Возраст на момент последнего визита, лет	(n = 895)	(n = 800)	(n = 95)
Медиана (P10, P90)	12,5 (5,2, 25,7)	12,5 (5,3, 25,8)	13,1 (3,5, 25,7)
Когнитивные нарушения в любой момент времени <sup>c</sup> (да/нет), n (%)	(n = 895)	(n = 800)	(n = 95)
	Да	464 (58,0)	55 (57,9)
	Нет	340 (38,0)	34 (35,8)
	Неизвестно	30 (3,8)	6 (6,3)
Регион, n (%)	(n = 895)	(n = 800)	(n = 95)
	Европа	402 (50,3)	28 (29,5)
	Северная Америка	237 (29,6)	26 (27,4)
	Латинская Америка	138 (17,3)	28 (29,5)
	Азиатско-Тихоокеанский регион	23 (2,9)	13 (13,7)
Выбыли, n (%)	(n = 895)	(n = 800)	(n = 95)
	152 (17,0)	124 (15,5)	28 (29,5)

<sup>a</sup> Пациенты мужского пола, живые на момент включения в реестр HOS и получившие минимум одну дозу внутривенно препарата идурсульфазы.

<sup>b</sup> Пациенты мужского пола, живые на момент включения в реестр HOS и никогда не получившие препарат идурсульфазы.

<sup>c</sup> В целях анализа считалось, что у пациента имеются когнитивные нарушения, если ответ зарегистрирован как «да» минимум один раз за период с рождения до включения в HOS и на любом из последующих визитов

HOS, Hunter Outcome Survey, Реестр исходов синдрома Хангера; P10, 10-й перцентиль; P90, 90-й перцентиль



**Рис. 1** Причины смерти пациентов, получавших лечение препаратом идурсульфазы (n = 124/800) и не получавших лечения (n = 28/95). «Прочие» — категория базы данных HOS, в которой причина смерти не соответствует основным полям базы данных и может быть записана в свободной форме. Такой текст был пересмотрен авторами (В.К.В., S.A.J.) с медицинской точки зрения. В некоторых случаях причина смерти, зафиксированная в категории «Прочие», была расценена как соответствующая основной категории базы данных. В таких случаях

причина смерти, изначально указанная как «Прочие» реклассифицировалась согласно подходящей основной категории, а реклассификация верифицировалась специалистом по биостатистике HOS (V.J.) и медицинским наблюдателем HOS. «Неизвестно» соответствовало категории причины смерти, которая могла указываться в предварительно определенном поле в базе данных. Число пациентов в каждой категории показано на столбцах. HOS, Hunter Outcome Survey, Реестр исходов болезни Хантера

**Рис. 2** Кривые выживания для получавших лечение и не получавших лечения идурсульфазой пациентов.

а) Анализ выживаемости Каплана-Майера для получавших лечение и не получавших лечения пациентов. б) прямые скорректированные кривые выживаемости прогнозируемых значений для получавших лечение и не получавших лечения пациентов на основе первичной регрессионной модели Кокса. Многофакторная регрессионная модель Кокса для риска смерти скорректировалась по наличию лечения, когнитивным нарушениям, географическому региону пребывания и возрасту на момент постановки диагноза. Выживаемость определялась как период от рождения до даты смерти; для пациентов, которые были живы на момент анализа, цензурирование выполнялось по последнему зафиксированному в исследовании визиту

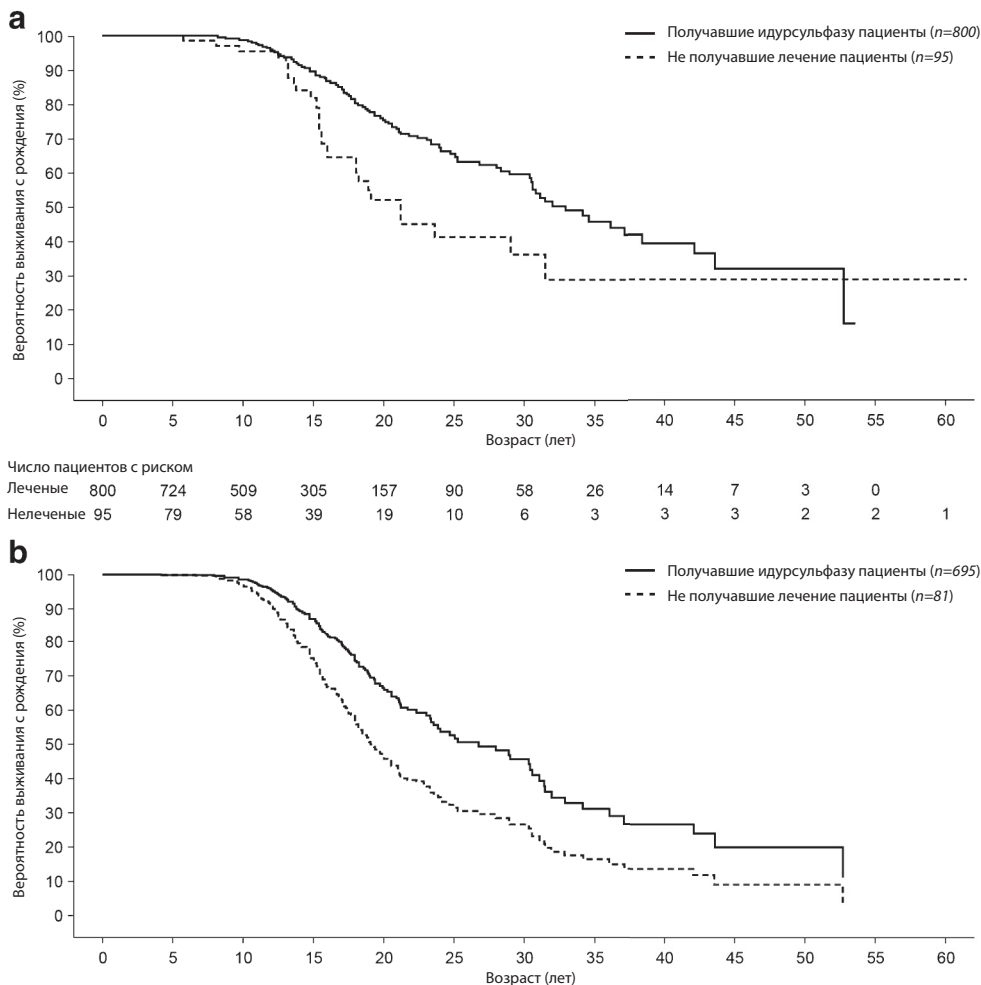


Таблица 2 Многофакторная регрессионная модель Кокса для риска смерти

	Референтная переменная <sup>a</sup>	Корректированное отношение рисков (95% ДИ)
Статус лечения (получавшие лечение против не получавших лечения)	Получавшие лечение	0,46 (0,29, 0,72)
Когнитивные нарушения в любой момент времени; да или нет	Когнитивные нарушения, да	4,84 (3,13, 7,47)
Регион:	Северная Америка	
Азиатско-Тихоокеанский		1,00 (0,48, 2,07)
Европа		1,20 (0,78, 1,85)
Латинская Америка		3,13 (1,83, 5,35)
Возраст на момент постановки диагноза (лет)	Не применимо	0,89 (0,84, 0,94)

Величины отношения рисков и связанные с ними 95% ДИ получали в многофакторной регрессионной модели Кокса для риска смерти с коррекцией по наличию лечения, когнитивным нарушениям, географическому региону пребывания и возрасту на момент постановки диагноза. В анализ Кокса включали только пациентов с данными по всем ковариатам ( $n = 776$ ; 695 получавших лечение и 81 не получавший лечение пациент); 113 из 695 получавших лечение пациентов (16,3%) и 28 из 81 не получавших лечения пациентов (34,6%) умерли. Выживаемость определялась как период от рождения до смерти; для пациентов, которые были живы на момент получения данных, цензурирование выполнялось по последнему зафиксированному визиту в исследование. <sup>a</sup>Референтная переменная — понятие применимо только к категориальным переменным; возраст на момент постановки диагноза — непрерывная переменная. ДИ, доверительный интервал

#### Многофакторная регрессионная модель Кокса

Корректированное ОР для риска смерти для получавших лечение по сравнению с не получавшими лечения пациентами выводилось из первичной регрессионной модели Кокса, и оно оказалось равно 0,46 (95% ДИ: 0,29, 0,72) (таблица 2), что соответствует снижению риска смерти на 54% для получавших лечение пациентов по сравнению с теми, кто лечения не получал; 113 из 695 получавших лечение пациентов и 28 из 81 не получавших лечения пациентов, вошедших в модель, умерли. Наоборот, для не получавших лечения пациентов риск смерти был примерно вдвое выше, чем у получавших лечение пациентов. Увеличенная вероятность выживания для получавших лечение по сравнению с не получавшими лечения показана на скорректированных кривых выживаемости (рис. 2b); коррекция по различным ковариатам учитывается для меньшей разницы медианы времени выживания между двумя группами, чем та, которая получена для некорректированных кривых Каплана-Майера (рис. 2a). В целом, риск смерти для пациентов из Латинской Америки примерно в три раза превышал риски для Северной Америки (ОР, 3,13 [95% ДИ: 1,83, 5,35]; таблица 2); значимой разницы для пациентов из других регионов по сравнению с Северной Америкой выявлено не было. Риск смерти был почти в пять раз выше у паци-

ентов с когнитивными нарушениями по сравнению с теми, у кого таковые отсутствовали (корректировано по всем переменным; ОР, 4,84 [3,13, 7,47]).

#### Анализ чувствительности

Регрессионное моделирование по Коксу выполнялось в подгруппе пациентов, которые получали препарат идурсульфаза минимум 6 месяцев (всего 747 получавших лечение и 94 не получавших лечения пациентов); 110 из 665 получавших лечение пациентов и 28 из 80 не получавших лечения пациентов, включенные в модель, умерли. Результаты анализа поддерживают результаты первичной модели, свидетельствующие о влиянии препарата идурсульфаза на выживаемость, и указывают на 55% снижение риска смерти для пациентов, получавших лечение, по сравнению с не получавшими лечения (ОР, 0,45 [0,29, 0,70]; корректировано по всем ковариатам, данные не показаны).

Анализ влияния факта наличия хирургического вмешательства в периоде наблюдения данного исследования на выживаемость, выполненный в регрессионной модели Кокса, указывает на небольшое, но не значимое увеличение риска смерти для пациентов, которые перенесли хирургическое вмешательство, по сравнению с теми, у кого вмешательства не выполнялись (ОР, 1,21 [0,82, 1,78]; корректировано по всем переменным из первичной модели, данные не показаны; 695 получавших лечение и 81 не получавших лечения пациентов).

#### Обсуждение

В своем впервые проведенном анализе выживаемости и причин смерти у пациентов получавших лечение и не получавших лечения препаратом идурсульфаза с МПС II мы продемонстрировали улучшение выживаемости на фоне внутривенной терапии препаратом идурсульфаза. Многофакторная регрессионная модель Кокса указывает на 54% снижение риска смерти у получавших лечение по сравнению с не получавшими лечения пациентами, и примерно пятикратно более высокий риск смерти у пациентов с когнитивными нарушениями по сравнению с пациентами без таковых нарушений. Наиболее частыми причинами смерти пациентов в ходе анализа оказались дыхательная недостаточность, остановка сердца и пневмония.

Существует множество факторов, которые могут влиять на относительные клинические исходы у получавших и не получавших лечения пациентов со сложным, переменным, полиорганным заболеванием типа МПС II. Среди них — потенциальные различия общего клинического подхода к ведению пациентов и отличия в медицинской помощи между пациентами, получавшими и не получавшими ФЗТ. Клинические характеристики или уровни тяжести заболевания в двух группах также различаются. Однако демографические характеристики получавших лечение и не получавших лечения пациентов в нашем анализе характеризовались высокой степенью сходства, включая долю пациентов с когнитивными нарушениями. Первичная модель Кокса корректировалась по потенциальным вмешивающимся факторам и по любой из переменных, которые были несбалансированными между двумя группами (напр., регион). Мы изучили потенциальное влияние различных уровней медицинского вмешательства и поддерживающего лечения путем включения числа оперативных вмешательств в качестве ковариаты во вторичную модель,

но не обнаружили значимого влияния на выживаемость. Следующим фактором, подлежащим оценке, является лечение. В первичной модели Кокса был выявлен больший риск смерти в Латинской Америке по сравнению с другими регионами; вероятно, это обусловлено местными проблемами доступа к внутривенной терапии препаратом идурсульфазой или доступности помощи специалиста, хотя для подтверждения этого требуется дальнейшее исследование. Следует отметить, что всегда существует вероятность влияния неучтенных переменных на результат исследования.

Имеется ряд связанных с возрастом ковариат, которые могли войти в первичную модель Кокса. Из них мы выбрали возраст на момент постановки диагноза, как наиболее четко определенный и обычно хорошо задокументированный момент времени в соответствии с датой подтверждающего биохимического или генетического теста. Напротив, возраст начала симптоматики может основываться на воспоминаниях о предыдущих признаках и симптомах уже после формальной диагностики МПС II; дата может четко не определяться, и оценка связи симптома с МПС II может быть субъективной. Применение только одной из связанных с возрастом ковариат также привело к включению большего числа пациентов в первичную модель Кокса, а также к устранению любой потенциальной коллинеарности.

В данном анализе мы также показали, что у пациентов с когнитивными нарушениями риск смерти был намного ниже, чем у пациентов без таковых нарушений. Это соответствует предыдущему анализу в небольшой ретроспективной популяции из реестра HOS, который показал, что когнитивные нарушения существенно снижали выживаемость (Jones и соавт. 2009). Важно отметить, что бинарная и субъективная природа вопроса «Когнитивные нарушения? да/нет» в HOS приводит к некоторым ограничениям, например, при фиксации степени прогрессирующего снижения когнитивной функции. Тем не менее, распределение пациентов на этой основе дает полезные сведения о появлении когнитивных нарушений и их влиянию на выживаемость. Внутривенное введение идурсульфазы не приводит к проникновению препарата через гематоэнцефалический барьер в терапевтических концентрациях, и не оказывает непосредственного влияния на когнитивные аспекты заболевания (Muenzer и соавт. 2006; Muenzer и соавт. 2012). Наиболее частые причины смерти в нашем анализе (дыхательная недостаточность, остановка сердца и пневмония) относились к соматическому компоненту; кроме того, у пациентов с неврологическими поражениями также могут присутствовать тяжелые соматические заболевания. Полиорганный и прогрессирующий характер МПС II означает, что причина смерти как таковая вряд ли отразит полноту клинической картины у каждого пациента. Тем не менее, вклад соматического аспекта заболевания в смертность обуславливает положительное влияние внутривенного лечения препаратом идурсульфазой на выживаемость; способы доставки терапевтического фермента в центральную нервную систему находятся в стадии разработки (Noh и Lee 2014; Muenzer и соавт. 2016).

Реестры типа HOS особенно ценны в случае редких заболеваний: возможность отслеживать большое число и широкий спектр пациентов в течение длительного периода времени позволяет нам укрепить знание, полученное в формальных клинических исследованиях, которые часто огра-

ничены с точки зрения охвата проблемы (Muenzer и соавт. 2017). Однако данные реестра имеют и некоторые базовые ограничения. Например, все данные собираются в ходе рутинных клинических обследований, и потому будут иметь место неизбежные различия между центрами по частоте наблюдательных визитов, обследований на каждом визите и стандартизации собранных данных (Muenzer и соавт. 2017). Природа исследуемой популяции означает, что в данном анализе применялись различные определения времени выживаемости; период от рождения до смерти или последнего зарегистрированного клинического визита был выбран из-за отсутствия общей переменной для начала интервенции (внутривенной терапии идурсульфазой). Хотя этот подход не корректировался по времени, в течение которого ФЗТ не применялась, он является более жестким, чем при использовании других точек старта, типа даты вступления в HOS. Следует также отметить, что вероятно ситуация, когда пациент остается включенным в реестр, но наблюдение за ним утрачено, и статус выживаемости к моменту извлечения данных, таким образом, не регистрируется. Утрата наблюдения в анализируемой популяции минимизировалась с помощью запроса обновленной информации из центров в случаях, когда на пациента не имелось записей о зарегистрированном визите на дату извлечения данных более чем 3 года подряд, чтобы максимально обеспечить получение обновленной информации по всем каналам. Мы наблюдали в действительности большую частоту выхода из-под наблюдения среди пациентов, не получавших лечения, по сравнению с группой получавших лечение; этот дисбаланс между группами, вероятно, отражает тот факт, что пациенты, которые получают препарат идурсульфазой внутривенно, посещают клинику чаще и обследуются более тщательно по сравнению с теми, кто не получает инфузии. Как и в любом реестре, было невозможно контролировать размер каждой группы пациентов. Кроме того, рандомизация пациентов в группы получавших лечение и не получавших лечения, которая могла бы минимизировать систематическую ошибку, связанную с назначением лечения более тяжелым пациентам, в случае реестра невозможна. Однако пациенты, вошедшие в анализ, считались репрезентативными для более широкой популяции МПС II; обе группы считались сопоставимыми.

Наш анализ пациентов с МПС II также внес существенный вклад в понимание сути ФЗТ и выживаемости в более широком контексте других типов МПС. Что касается подтипов заболевания МПС I и МПС VI (Dornelles и соавт. 2014; Giugliani и соавт. 2014), по ним доступны лишь ограниченные данные; тогда как эти небольшие исследования указывают на вероятные преимущества выживаемости при лечении ФЗТ, наш анализ является первым, который демонстрирует влияние на крупную популяцию получавших лечение и не получавших лечения пациентов. В целом, несмотря на комплексный характер данных, наш анализ показал преимущество по выживаемости у пациентов с МПС II при внутривенном лечении препаратом идурсульфазой.

## Заключение

В нашем исследовании впервые продемонстрировано увеличение выживаемости при внутривенной терапии препаратом идурсульфазой в большой популяции пациентов с МПС II: медиана выживаемости составила 33,0 (30,4, 38,4) года у получавших лечение пациентов и 21,2 (16,1, 31,5) года у не получавших лечения пациентов, а в корригиро-

ванной модели Кокса риск смерти был на 54% ниже (95% ДИ: 0,29, 0,72) у пациентов получавших лечение по сравнению с пациентами не получавшими лечения. Эти результаты привносят ценное дополнение к нашему пониманию долгосрочных преимуществ внутривенной терапии препаратом идурсульфаз у пациентов с этим редким, инвалидирующим заболеванием.

**Благодарности.** Авторы хотели бы поблагодарить всех причастных к HOS за ценный вклад, в особенности пациентов, включенных в HOS, и их семьи, а также Исследователей HOS и координаторов исследования.

**Раскрытие информации / источник финансирования.** Это исследование спонсировано компанией Шайер, Лексингтон, Массачусетс, США. Сбор и анализ данных обеспечивались компанией Шайер. Анализ данных выполняли в компании Шайер под управлением авторов. Гонораров, грантов или иных форм выплат авторам за написание данной статьи не поступало. Редактирование текста статьи выполнялась д-ром Catriona Scott и д-ром Helen Bremner из Oxford PharmaGenesis, Оксфорд, Великобритания, и финансировалась компанией Шайер, Цуг, Швейцария.

#### Соответствие этическим стандартам

**Положение о конфликте интересов.** Barbara K. Burton получила гонорары за консультации от компаний БиоМарин/ BioMarin, Санофри-Джензайм / Sanofi-Genzyme, Гиперион Терапьютикс / Hyperion Therapeutics, Нора Терапьютикс / Nora Therapeutics, РЕ-ГЕНКСИБИО/REGENXBIO, АрмаГен/ ArmaGen и Шайер/ Shire, и выполняла контрактные исследования для компаний Алексисон Фармасьютикалс Инк. / Alexion Pharmaceuticals, Inc., БиоМарин, Цитонет ЛЛЦ/ Cytonek LLC, Санофри-Джензайм, Шайер, Сингева Биофарма / Syngeva BioPharma, АрмаГен и Ультрагеникс Фармасьютикалс Инк. / Ultragenyx Pharmaceutical Inc.

Virginie Jégo является сотрудником Чител Инк. / Cytel Inc. и получал гонорары за консультации от компании Шайер

Jaromir Mikl является сотрудником Шайер.

Simon A. Jones получал гонорары за выступления и помощь в организации поездок на конференции от компании Шайер; он также участвует в текущих исследовательских проектах Шайер, Санофри-Джензайм, БиоМарин, УльтраГеникс Фармасьютикалс Инк. и Алексисон Фармасьютикалс Инк.

**Положение об одобрении этического комитета.** Одобрение Независимого Наблюдательного совета / Комитета по этике было получено для всех центров-участников. HOS выполняется в соответствии с Руководством по надлежащей эпидемиологической практике, Руководству по качественным исследованиям в целях принципов сопоставимой эффективности (Good Research for Comparative Effectiveness Principles and the relevant principles) Руководства по надлежащей клинической практике Международной конференции по гармонизации (ICH E6).

**Информированное согласие.** Каждый пациент, родители пациентов или их законные представители давали письменное, датированное и подписанное информированное согласие на участие в Реестре исходов синдрома Хантера (Hunter Outcome Survey, HOS). Вся информация о пациентах обрабатывалась в соответствии с национальными стандартами защиты данных.

**Открытый доступ.** Эта статья распространяется согласно правилам Творческого сообщества (Creative Commons Attribution 4.0), Международная лицензия (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которые позволяют неограниченное использование, распространение и воспроизведение в любых средствах информации, при условии соответствующей ссылки на авторов-создателей и первоисточник, со ссылкой на Creative Commons license и указанием на выполненные изменения.

#### Ссылки

- Baehner F, Schmiedeskamp C, Krummenauer F et al (2005) Cumulative incidence rates of the mucopolysaccharidoses in Germany. *J Inherit Metab Dis* 28:1011–1017
- Dornelles AD, de Camargo Pinto LL, de Paula AC et al (2014) Enzyme replacement therapy for Mucopolysaccharidosis type I among patients followed within the MPS Brazil network. *Genet Mol Biol* 37: 23–29
- Giugliani R, Lampe C, Guffon N et al (2014) Natural history and galsulfase treatment in mucopolysaccharidosis VI (MPS VI, Maroteaux-Lamy syndrome)—10-year follow-up of patients who previously participated in an MPS VI survey study. *Am J Med Genet A* 164A:1953–1964
- Jones SA, Almassy Z, Beck M et al (2009) Mortality and cause of death in mucopolysaccharidosis type II—a historical review based on data from the Hunter Outcome Survey (HOS). *J Inherit Metab Dis* 32: 534–543
- Meikle PJ, Hopwood JJ, Clague AE, Carey WF (1999) Prevalence of lysosomal storage disorders. *JAMA* 281:249–254
- Muenzer J, Beck M, Eng CM et al (2009) Multidisciplinary management of Hunter syndrome. *Pediatrics* 124: e1228–e1239
- Muenzer J, Beck M, Eng CM et al (2011) Long-term, open-labeled extension study of idursulfase in the treatment of Hunter syndrome. *Genet Med* 13:95–101
- Muenzer J, Jones SA, Tylki-Szymańska A et al (2017) Ten years of the Hunter Outcome Survey (HOS): insights, achievements, and lessons learned from a global patient registry. *Orphanet J Rare Dis* 12:82
- Muenzer J, Bodamer O, Burton B et al (2012) The role of enzyme replacement therapy in severe Hunter syndrome — an expert panel consensus. *Eur J Pediatr* 171:181–188
- Muenzer J, Hendriksz CJ, Fan Z et al (2016) A phase I/II study of intrathecal idursulfase-IT in children with severe mucopolysaccharidosis II. *Genet Med* 18:73–81
- Muenzer J, Wraith JE, Beck M et al (2006) A phase II/III clinical study of enzyme replacement therapy with idursulfase in mucopolysaccharidosis II (Hunter syndrome). *Genet Med* 8:465–473
- Neufeld EF, Muenzer J (2001) The mucopolysaccharidoses. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds) *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. McGraw-Hill, New York, pp 3421–3452
- Noh H, Lee JI (2014) Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. *J Clin Pharm Ther* 39:215–224
- Poorthuis BJ, Wevers RA, Kleijer WJ et al (1999) The frequency of lysosomal storage diseases in The Netherlands. *Hum Genet* 105: 151–156
- Scarpa M, Almassy Z, Beck M et al (2011) Mucopolysaccharidosis type II European recommendations for the diagnosis and multidisciplinary management of a rare disease. *Orphanet J Rare Dis* 6:72
- Schwartz IV, Ribeiro MG, Mota JG et al (2007) A clinical study of 77 patients with mucopolysaccharidosis type II. *Acta Paediatr Suppl* 96:63–70
- Tylki-Szymanska A (2014) Mucopolysaccharidosis type II, Hunter's syndrome. *Pediatr Endocrinol Rev* 12(Suppl 1):107–113
- Wraith JE, Beck M, Giugliani R et al (2008a) Initial report from the Hunter Outcome Survey. *Genet Med* 10:508–516
- Wraith JE, Scarpa M, Beck M et al (2008b) Mucopolysaccharidosis type II (Hunter syndrome): a clinical review and recommendations for treatment in the era of enzyme replacement therapy. *Eur J Pediatr* 167:267–277
- Young ID, Harper PS (1983) The natural history of the severe form of Hunter's syndrome: a study based on 52 cases. *Dev Med Child Neurol* 25:481–489
- Young ID, Harper PS, Newcombe RG, Archer IM (1982) A clinical and genetic study of Hunter's syndrome. 2. Differences between the mild and severe forms. *J Med Genet* 19:408–411
- Zhang X, Loberiza FR, Klein JP, Zhang MJ (2007) A SAS macro for estimation of direct adjusted survival curves based on a stratified Cox regression model. *Comput Methods Prog Biomed* 88:95–101