

Elosulfasa alfa en síndrome de Morquio A

▼VIMIZIM®
(BioMarin)

Saúl Gómez Muñoz

Farmacéutico. Área de Vocalías Nacionales. Subdirección de formación y Servicios profesionales. Consejo General de Colegios Farmacéuticos de España.
Email: saulgomez@redfarma.org

<https://doi.org/10.63105/50.491.5>

Resumen

Gómez Muñoz S. Elosulfasa alfa (Vimizim®) en síndrome de Morquio A. Panorama Actual Med. 2026; 50(491): 207-213. DOI: 10.63105/50.491.5

Elosulfasa alfa es una nueva forma recombinante de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa humana (GALNS) diseñada como terapia de reemplazo, aportando actividad sulfatasa exógena para restaurar el catabolismo lisosomal de los glucosaminoglucanos diana (queratán sulfato y condroitín-6-sulfato), cuya acumulación intracelular explica gran parte de la disfunción tisular. Con base en ese mecanismo de acción, el medicamento ha sido autorizado con indicación para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IVA (síndrome de Morquio A, MPS IVA) en pacientes de todas las edades.

La eficacia de elosulfasa alfa fue evaluada, principalmente, en un ensayo pivotal de fase 3 global, multicéntrico, aleatorizado y controlado con placebo. En él participaron 176 pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico/genético de MPS IVA con el objetivo principal de determinar la superioridad de elosulfasa alfa sobre placebo en términos de movilidad y descenso de marcadores biológicos como el queratán sulfato urinario (uKS) relacionados a la enfermedad en estos pacientes. La eficacia del tratamiento también fue evaluada en un estudio de extensión que alargó las 24 semanas del estudio pivotal hasta las 120 semanas, en tratamiento semanal.

El tratamiento con elosulfasa alfa se asoció a un aumento en la marcha de 6 minutos (6MWT) de 0,5 metros ($IC_{95\%} = -17,8 - 18,9$; $p = 0,954$) en pacientes que recibieron la pauta cada dos semanas y de 22,5 ($IC_{95\%} = 4 - 40,9$; $p = 0,0174$) en la pauta semanal, en comparación a placebo. Respecto a las variables secundarias, la prueba de subida de escaleras en 3 minutos (3MSCT) arrojó unos resultados de -0,5 ($IC_{95\%} = -3,7 - 2,8$; $p = 0,778$) y 1,1 ($IC_{95\%} = -2,1 - 4,4$; $p = 0,494$) escalones/minutos en pauta cada dos semanas y cada semana, respectivamente; y la uKS descendió porcentualmente en

orina con respecto a placebo un -30,2 ($IC_{95\%} = -38,5 - -22$) y un -40,7 ($IC_{95\%} = -49 - -32,4$), siendo estos resultados coherentes en el estudio de extensión posterior al pivotal.

En relación con los aspectos de seguridad, se observaron eventos adversos en casi la totalidad de los pacientes (96,6 %), considerándose los relacionados con el tratamiento del 72,4 %. En cuanto a los eventos graves relacionados con el tratamiento fueron del 15,5 %, pero sin muertes o retiradas permanentes del tratamiento. Los eventos más frecuentemente reportados con elosulfasa fueron reacciones asociadas a la perfusión, típicamente leves o moderadas, caracterizadas por vómitos, cefalea y pirexia (89,7 %); reacciones de hipersensibilidad (20,7 %); seguido de otras menos frecuentes como neumonía, urticaria u otitis media, que se produjeron en < 10 % de los participantes.

En definitiva, elosulfasa alfa se posiciona como una terapia innovadora con un mecanismo de acción dirigido a sustituir la deficiencia enzimática de MPS IVA, una enfermedad rara con una prevalencia comprendida de un caso entre 71 000 y 179 000 nacidos. Ha demostrado una eficacia clínica en términos de movilidad y biomarcadores relevante en una enfermedad que hasta ahora carecía de tratamiento farmacológico. El tratamiento sustitutivo enzimático, pese a la escasa influencia deseada en el cartílago avascular, se traduce en un aumento de la capacidad deambulante de los pacientes sostenido en el tiempo y un perfil de seguridad aceptable, con unos efectos adversos manejables en la mayoría de los casos. Por ello, elosulfasa alfa constituye un hito relevante en la terapéutica de la MPS IVA y se posiciona como tratamiento farmacológico de primera línea, en el marco de un abordaje integral que debe complementarse con medidas no farmacológicas, como intervenciones quirúrgicas y el manejo ortopédico.

Aspectos fisiopatológicos

El síndrome de Morquio o mucopolisacaridosis tipo IV (en adelante, MPS IV) es una enfermedad rara congénita autosómica recesiva producida por la deficiencia de una enzima necesaria para descomponer los glucosaminoglucanos (GAG) en los lisosomas. Esto provoca su acumulación en tejidos y órganos, causando daños progresivos y otros síntomas característicos de la enfermedad. El síndrome cursa típicamente con una displasia esquelética progresiva (talla baja desproporcionada, cifoescoliosis, laxitud articular y displasia de cadera) (**Figura 1**); con hipoplasia odontoides –desarrollo insuficiente del apófisis odontoides en la C2–, con riesgo de inestabilidad cervical; además de compromiso respiratorio por factores restrictivos (por osteocondrodistrofia, cifoescoliosis y alteraciones de la caja torácica) u obstructivos (estrechamiento traqueobronquial y/u obstrucción de vía aérea superior por engrosamiento de tejidos blandos debido al depósito de GAG).

La MPS IV comprende dos entidades distintas que comparten el mismo fenotipo predominante, pudiendo clasificarse según la enzima deficitaria, el gen implicado y el sustrato acumulado:

- En el síndrome de Morquio A (**MPS IV tipo A**) la enzima deficitaria es la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa. Se debe a variantes patogénicas en el gen *GALNS*, lo que produce la acumulación de queratán sulfato (KS, por sus siglas en inglés) y condroitín-6-sulfato (C6S).
- En el síndrome de Morquio B (**MPS IV tipo B**) la enzima deficitaria es la β -galactosidasa. Se debe a variantes patogénicas en el gen *GLB1*, con acumulación predominante de KS. Cabe destacar que *GLB1* es un gen pleiotrópico, por lo que algunas variantes

Figura 1. Paciente con síndrome de Morquio
Tomada de (Ramphul et al., 2018).



patogénicas pueden causar también gangliosidosis GM1¹, con un espectro fenotípico parcialmente solapado, pero con afectación del sistema nervioso.

En términos **epidemiológicos**, la MPS IV tipo A es la forma más frecuente. Su prevalencia al nacimiento se ha estimado en un rango amplio de entre 1/179 000 nacidos a 1/71 000. Sin embargo, se han reportado incidencias muy diferentes según la zona geográfica, como 1/300 000 en Italia o 1/926 000 en Australia, debido a la variabilidad de criterios diagnósticos o al efecto fundador² (Leadley et al., 2014).

Con respecto a MPS IVB, su prevalencia es sensiblemente inferior a la de la MPS IVA y su frecuencia poblacional está pobremente caracterizada. De hecho, la base de datos Orphanet no aporta una estimación específica sobre la prevalencia de la MPS IVB³, lo que es coherente con su consideración como enfermedad ultrarrara. Además, el fenotipo clínico puede ser muy parecido al de la MPS IVA

y existe el solapamiento (antes mencionado) con el espectro de la gangliosidosis GM1, factor que puede distorsionar los recuentos epidemiológicos.

El **diagnóstico** de MPS IVA está supeditado a un algoritmo confirmatorio: la sospecha inicial es fundamentalmente clínica y radiológica, con hallazgos que confirman la displasia esquelética (como la hipoplasia del odontoides y el aplanamiento vertebral, entre otros) (**Figura 2**). Posteriormente, se realiza un cribado bioquímico mediante análisis del GAG urinario excretado, con especial atención en el queratán sulfato urinario (uKS, por sus siglas en inglés), teniendo en cuenta que en algunos fenotipos atenuados de MPS IVA estos valores pueden ser normal. La confirmación se completa mediante un ensayo enzimático que demuestre la actividad reducida de N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa en leucocitos o fibroblastos y un diagnóstico molecular mediante la identificación de las variantes patogénicas en *GANS* mediante secuenciación (Regier et al., 2021).

Figura 2. Radiografía de la columna cervical de una niña de seis años con MPS IVA. Se observa la hipoplasia del odontoides (línea discontinua) y el aplanamiento vertebral (flechas dobles).
Tomada de (Regier et al., 2021).



¹ La gangliosidosis GM1 es una enfermedad rara de depósito de gangliósidos en el lisosoma debida al déficit de β -galactosidasa, que se manifiesta con un espectro clínico amplio, combinando rasgos dismórficos y afectación visceral, neural y ocular.

² Se habla de *efecto fundador* cuando una población nueva o aislada se forma a partir de muy pocos individuos, portando alguno/s de ello/s una variante genética rara, que puede producir un aumento de enfermedades hereditarias.

³ Orphanet es una base de datos europea sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos. Se puede consultar los datos registrados de MPS IV B en este enlace: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/309310>.

Realizado el diagnóstico, los objetivos del **tratamiento** de MPS IVA pueden variar y, por tanto, individualizarse según el grado de afectación orgánica. En la práctica clínica, una de la guía más aceptadas y citadas actualmente es la de Akyol *et al.* (2019) que plantea un abordaje longitudinal y multidisciplinar basado en la monitorización rutinaria de la función motora y la carga de la enfermedad (crecimiento, movilidad, resistencia, calidad de vida, función cardíaca, otorrinolaringológica, respiratoria y del sistema nervioso), seguido de intervenciones farmacológicas específicas⁴ o, en casos seleccionados, trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH).

El manejo específico de las obstrucciones de la vía aérea, la apnea del sueño y degeneración musculoes-

quelética se realiza mediante rehabilitación y medidas ortoprotésicas. Se reserva el tratamiento quirúrgico para situaciones que así lo requieran bajo criterio médico o situaciones de riesgo o complicación; este consiste en la apertura de la vía aérea en caso de obstrucción, cirugía ortoprotésica en caso de inestabilidad o estenosis cervical y otras cirugías en función de complicaciones cardíacas o cardioráquicas.

La mortalidad en la MPS IVA se asocia principalmente a las complicaciones respiratorias (en especial, por la obstrucción de la vía aérea) y cardiovasculares. Por ello, el **pronóstico** está condicionado estrechamente por la gravedad a nivel de fenotipo y por la calidad del manejo multidisciplinar de la enfermedad. En ausencia de un abordaje especializa-

do, los pacientes con formas graves suelen fallecer en la tercera década de vida. Pero, con un seguimiento y tratamiento adecuados, es común que la supervivencia se prolongue a edades más longevas, superando con frecuencia los 50 años⁵.

A pesar de que actualmente se encuentran en investigación distintas estrategias, como chaperonas farmacológicas o terapia génica (Leal *et al.*, 2025), persiste una laguna terapéutica relevante debido a que las opciones de tratamiento disponibles tienen un impacto limitado sobre las manifestaciones osteocondrales por la escasa accesibilidad al cartílago y a otros tejidos diana. Es por ello por lo que la progresión de las complicaciones estructurales continúa condicionando de forma marcada la discapacidad y el pronóstico de la enfermedad.

Acción y mecanismo

La elosulfasa alfa es una forma recombinante de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa humana (GALNS) diseñada como terapia de reemplazo enzimático, aportando actividad sulfatasa exógena para restaurar el catabolismo lisosomal de los GAG diana (queratán sulfato y condroitín-6-sulfato), cuya acumulación intracelular explica gran parte de la disfunción tisular asociada a la MPS IVA.

La enzima es internalizada por las células y dirigida al lisosoma median-

te su unión a receptores de manosa-6-fosfato (*cation independent M6P receptors*, CI-M6PR), donde se incrementa la degradación de KS y C6S y favorece su aclaramiento en macrófagos tisulares, cartílago hialino, válvula cardíaca y otros tejidos conectivos.

Con base en ese mecanismo de acción, el medicamento ha sido autorizado con indicación para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IVA (síndrome de Morquio A, MPS IVA) en pacientes de todas las edades.

In vitro, se ha demostrado que condrocitos modificados genéticamente para reproducir las características de los presentes en pacientes con síndrome de Morquio son capaces de internalizar elosulfasa alfa y restablecer la actividad enzimática de GALNS. Sin embargo, no se han realizado estudios *in vivo* debido a la ausencia de modelos animales de esta enfermedad (EMA, 2014).

Aspectos moleculares

Elosulfasa alfa emula la estructura proteica de la enzima humana GALNS y, en solución, se presenta

en forma dimérica. Cuenta con tres puentes disulfuro y un sulfhidrilo libre en su cadena peptídica y, además, se

ha descrito una variante truncada en el extremo N-terminal, considerándose improbable que el grado de

4 La guía incluye como opción la terapia de reemplazo enzimático con elosulfasa alfa. Se detalla en los apartados de evaluación de dicho fármaco.

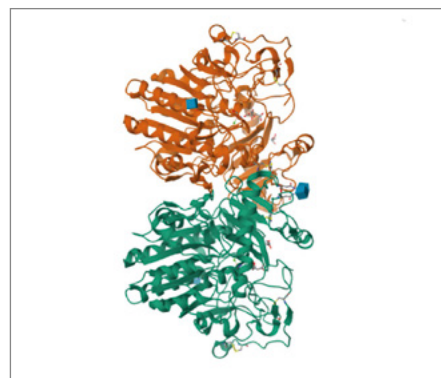
5 Disponible en: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/582>.

truncamiento observado afecte a la seguridad o eficacia del producto. Asimismo, elosulfasa alfa contiene dos sitios de N-glucosilación (N178 y N397), con glicanos mayoritariamente de tipo manosa con o sin modificaciones adicionales.

La síntesis de elosulfasa alfa se produce por tecnología de ADN recombinante en cultivo de células de ovario de hámster chino (CHO), que fabrican

la enzima humana recombinante (rhGALNS, con 496 aminoácidos y un peso molecular de 55,4 kDa), que posteriormente se purifica para la formulación del medicamento.

Figura 3. Estructura proteica de elosulfasa alfa (GALNS).



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y la seguridad clínicas de elosulfasa alfa en su pauta aprobada -2 mg/kg por perfusión intravenosa una vez a la semana de, aproximadamente, 4 horas de duración- se examinaron en un estudio pivotal de fase 3, global, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en pacientes con MPS IV A (MOR-004) y apoyado por una extensión de fase abierta diseñada para aportar un seguimiento a largo plazo (MOR-005).

En el estudio **MOR-004** se aleatorizó a 176 pacientes en proporción 1:1:1 para recibir elosulfasa alfa 2 mg/kg semanal (en inglés, QW; n = 58), elosulfasa alfa 2 mg/kg cada dos semanas (en inglés, QOW; n = 59) o placebo (n = 59). Se incluyó a pacientes con diagnóstico clínico documentado de MPS IVA, confirmado además por la disminución de la actividad de GALNS en fibroblastos o leucocitos, o bien por prueba genética confirmatoria; con una distancia media en la prueba de la marcha de 6 minutos (6MWT, por sus siglas en inglés) entre 30 y 325 m. Se excluyó a pacientes que hubieran sido sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos o hubieran sido intervenidos en una cirugía mayor en los 3 meses previos a la entrada del estudio.

La variable primaria de eficacia fue el cambio desde el resultado basal hasta la semana 24 de tratamiento (duración del estudio) en la distancia recorrida en el 6MWT. Entre las variables secundarias, se analizaron el cambio en el test de subir escaleras en 3 minutos (3MSCT, por sus siglas en inglés) y el cambio en el uKS desde los niveles basales hasta el fin del estudio. Además, en el estudio se exploran otras variables de eficacia exploratorias como la función respiratoria o cuestionarios de actividades diarias y de calidad de vida.

En cuanto a las características basales, fueron equilibradas entre los brazos de tratamiento (la mediana de la variable principal (6MWT) en place-

bo, QW y QOW fueron 228,9; 216,5 y 218 metros, respectivamente). La edad media de los participantes fue de 11,9 años y hubo una proporción ligeramente superior de mujeres (52,3 %).

Los resultados publicados (Hendriksz *et al.*, 2014) apuntan a la superioridad de elosulfasa alfa sobre placebo tanto en la variable primaria como secundarias, recogiendo los resultados en la siguiente tabla (**Tabla 1**).

El estudio de extensión (MOR-005) fue el estudio de continuación de MOR-004: fase 3, abierto y con una duración de 96 semanas (adicionales a las 24 semanas de MOR-004, sumando 120 semanas en total). Participaron todos los pacientes

Tabla 1. Resultados de MOR-004 a la semana 24 (cambio desde basal vs. placebo).

VARIABLE (semana 24)	2 mg/kg QOW vs. placebo	2 mg/kg QW vs. placebo
6MWT (m)	0,5 (IC _{95%} = -17,8 a 18,9; p = 0,954)	22,5 (IC _{95%} = 4,0 a 40,9; p = 0,0174)
3MSCT (escalones/min)	-0,5 (IC _{95%} = -3,7 a 2,8; p = 0,778)	1,1 (IC _{95%} = -2,1 a 4,4; p = 0,494)
uKS (%) ⁶	-30,2 (IC _{95%} = -38,5 a -22,0)	-40,7 (IC _{95%} = -49,0 a -32,4)

3MSCT: prueba de subida de escaleras durante 3 minutos; 6MWT: prueba de la marcha de 6 minutos; QOW: cada dos semanas; QW: una vez por semana; uKS: sulfato de queratán urinario.

6 No se reporta valor p para uKS al aplicarse el procedimiento jerárquico caracterizado en el estudio, donde la significación del uKS dependía de demostrar primero la significación en 3MSCT.

del estudio pivotal excepto 3 (n = 173), manteniendo inicialmente el esquema asignado los participantes de QW y QOW, aleatorizando a los pacientes que venían de placebo a elosulfasa alfa QW o QOW. Cuando se fijó la dosis recomendada en 2 mg/kg/semana (QW), todos los pacientes pasaron a dicha pauta entre la semana 36 y 96 del estudio de extensión. Los criterios de exclusión y las variables primarias y secundarias del estudio fueron parejos a los del estudio pivotal.

Con respecto a los resultados publicados (Hendriks *et al.*, 2016), se muestran en la **Tabla 27** los resultados comparativos con los valores basales, apuntando al mantenimiento de la superioridad del tratamiento tanto en la variable primaria como en las secundarias.

De cara al análisis de la seguridad de elosulfasa alfa en su pauta aprobada (QW), se dispone principalmente de datos de 176 pacientes tratados en el estudio pivotal, con una duración media de la exposición a elosulfasa alfa o placebo de 24 semanas. La proporción de pacientes que experimentó algún evento adverso fue igual en los dos grupos (96,6 %); sin embargo, los considerados relacionados con el tra-

tamiento fueron superiores en el grupo tratado (72,4 % vs. 61,0 %). En cambio, los eventos graves relacionados con el tratamiento presentaron una incidencia significativamente superior en el grupo de elosulfasa alfa (15,5 % vs. 3,4 %), pero sin muertes o retiradas permanentes por dichos eventos¹⁰.

Los eventos más frecuentemente reportados en el grupo de elosulfasa fueron: reacciones asociadas a la perfusión, típicamente leves o moderadas, caracterizadas por vómitos, cefalea y pirexia (89,7 % vs. 91,5 % con placebo); reacciones de hipersensibilidad (20,7 % vs. 11,9 % con placebo); seguido de otras menos frecuentes

como neumonía, urticaria u otitis media, que se produjeron en < 10 % de los participantes.

Con respecto a la seguridad en el estudio de extensión MOR-005, el perfil de elosulfasa alfa se mantuvo globalmente consistente con MOR-004, sin identificarse nuevas señales de seguridad; siendo las reacciones asociadas a la perfusión y los eventos de hipersensibilidad –leves a moderados– las más comunes, con una baja interrupción de infusiones –se interrumpieron el 0,5 % de las infusiones por algún efecto adverso que necesitó de intervención médica– y escasa discontinuaciones permanentes a lo largo del seguimiento (< 3 %).

Tabla 2. Resultados de MOR-005 (2 mg/kg semanal, población MPP⁸): cambio desde basal de MOR-004 a la semana 120.

VARIABLE (semana 120)	2 mg/kg QW vs. basal (cambio medio, EE ⁹)
6MWT (m)	31,7 (6,8)
3MSCT (escalones/min)	6,8 (1,3)
uKS (%)	-62,3 (1,8)

3MSCT: prueba de subida de escaleras durante 3 minutos; 6MWT: prueba de la marcha de 6 minutos; EE: error estándar; QW: una vez por semana; uKS: sulfato de queratán urinario.

Aspectos innovadores

Elosulfasa alfa es una nueva forma recombinante de la N-acetilgalactosamina-6-sulfatasa humana (GALNS) diseñada como terapia de reemplazo, aportando actividad sulfatasa exógena para restaurar el catabolismo lisosomal de los GAG diana (queratán sulfato y condroitín-6-sulfato), cuya acumulación intracelular explica gran parte de la disfunción tisular. Con base en ese

mecanismo de acción, el medicamento ha sido autorizado con indicación para el tratamiento de la mucopolisacaridosis tipo IVA (síndrome de Morquio A, MPS IVA) en pacientes de todas las edades.

La eficacia de elosulfasa alfa fue evaluada, principalmente, en un ensayo pivotal de fase 3, global, multicéntrico, aleatorizado y controlado con place-

bo. En él participaron 176 pacientes con diagnóstico clínico y bioquímico/genético de MPS IVA en proporción 1:1:1 para recibir elosulfasa alfa 2 mg/kg semanal (QW, n = 58), elosulfasa alfa 2 mg/kg cada dos semanas (QOW, n = 59) o placebo (n = 59) con el objetivo principal de determinar la superioridad de elosulfasa alfa sobre placebo en términos de movilidad y descenso de

7 Para realizar una comparativa externa y contextual, los resultados de MOR-005 también fueron comparados con una población no tratada del estudio de historia natural del programa de evaluación Morquio A (MorCAP) del estudio MOR-001.

8 MPP (*modified per-protocol*). Según el protocolo del ensayo, se calcula la eficacia del tratamiento excluyendo a los pacientes que recibieron cirugía ortopédica durante el estudio y/o no adherencia al tratamiento, definida como fallar en ≥ 20 % de las infusiones. Población diana para calcular eficacia, n = 124

9 EE: error estándar de la media. Indica la precisión de la estimación de la media.

10 Sin embargo, sí existieron discontinuaciones temporales de las perfusiones por efectos adversos (22,4 % vs. 0 % en el grupo placebo).

marcadores biológicos (uKS) relacionados a la enfermedad en estos pacientes.

Así, respecto a la variable primaria de eficacia, el tratamiento con elosulfasa alfa se asoció a un aumento de la distancia recorrida en la prueba 6MWT de 0,5 metros en pacientes que recibieron la pauta cada dos semanas y de 22,5 en la pauta semanal, en comparación a placebo. Respecto a las variables secundarias, la 3MSCT arrojó unos resultados de -0,5 y 1,1 escalones/minutos en pauta de QOW y QW, respectivamente; y la uKS descendió porcentualmente en orina con respecto a placebo un -30,2 y un -40,7. No obstante, la interpretación de la relevancia clínica de los efectos observados está limitada por la elevada variabilidad en 6MWT respecto al basal, probablemente relacionada con la marcada heterogeneidad de los pacientes incluidos, cuyo rendimiento basal oscilaba entre los 36 y 322 metros. Además, dado al carácter crónico y progresivo de la enfermedad, sería necesario disponer de seguimiento prolongado en un número suficiente de pacientes para valorar con mayor solidez la relevancia clínica de elosulfasa alfa en desenlaces relevantes como la pérdida de la marcha, la necesidad de soporte respiratorio, la cirugía correctiva o la mortalidad.

Con respecto al análisis de extensión que alargó las 24 semanas del estudio pivotal hasta las 120 semanas, en tratamiento semanal, las variables de eficacia se mantuvieron consistentes con respecto a los parámetros basales de MOR-004: el 6MWT se mantuvo en 31,7 metros (EE = 6,8); 3MSCT en 6,8 escalones/minuto (EE = 1,3) y uKS en -62,3 % (EE = 1,8), por lo que se puede afirmar la eficacia del tratamiento a largo plazo. Además, cabe destacar que, ante la ausencia de placebo, los resultados se interpretaron en el contexto de la historia natural de la enfermedad (MorCAP), donde los pacientes no tratados tienden a mantener un deterioro gradual en pruebas de resistencia, a diferencia de la cohorte tratada de este estudio, lo que refuerza la relevancia clínica del efecto en esta enfermedad progresiva.

En relación con los aspectos de seguridad, la proporción de pacientes que experimentó algún evento adverso con elosulfasa alfa fue alto (96,6 %) y los considerados relacionados con el tratamiento fueron del 72,4 %. En cuanto a los eventos graves relacionados con el tratamiento, la incidencia alcanzó el 15,5 %, pero sin muertes o retiradas permanentes del tratamiento. Los eventos más frecuentemente reportados con elosulfasa fueron reacciones asociadas a la perfusión, típicamente leves o moderadas, caracterizadas por vómitos, cefalea y pirexia (89,7 %); reacciones de hipersensibilidad (20,7 %); seguido de otras menos frecuentes como neumonía, urticaria u otitis media, que se produjeron en < 10 % de los participantes.

Adicionalmente al estudio pivotal, se realizó un estudio de inmunogenicidad asociado a MOR-004 (Schweighardt *et al.*, 2015), revelándose que la respuesta inmunitaria frente a elosulfasa alfa de los sujetos fue prácticamente universal. Aunque alrededor del 20 % de los pacientes presentaba anticuerpos preexistentes con reactividad cruzada frente a elosulfasa alfa, tras iniciar el tratamiento todos los pacientes tratados desarrollaron anticuerpos y la mayoría desarrolló anticuerpos neutralizantes (87 % en la pauta semanal a la semana 24). Pese a ello, no se halló una relación consistente entre la titulación de anticuerpos y la pérdida de eficacia en el comportamiento de variables funcionales. Además, en el estudio de inmunogenicidad del estudio de extensión MOR-005 (Long *et al.*, 2017), tampoco se relacionaron con un empeoramiento del perfil de seguridad o efectividad a largo plazo, en línea con las conclusiones del estudio de inmunogenicidad de MOR-004.

En conjunto, el estudio pivotal aporta una evidencia razonable de eficacia y seguridad, pero con limitaciones, ya que las variables de eficacia mostraron una significación estadística parcial y están sujetos a variabilidad y a la influencia de factores ortopédicos. Además, a pesar de que la uKS es un biomarcador útil para demostrar el efecto biológico de la elosulfasa, su descenso no está validado como evidencia de una menor

progresión clínica de la enfermedad, ya que las diferencias entre cohortes no se tradujeron en diferencias paralelas en variables funcionales como 6MWT. Adicionalmente, se requeriría de variables de eficacia que reflejaran de forma directa una mejora en la calidad de vida, incluyendo aspectos como el dolor, función respiratoria, actividades diarias, etc. para valorar con mayor precisión el impacto del tratamiento en el día a día de los pacientes.

Con respecto al estudio de extensión, es cierto que respalda el mantenimiento del efecto y la tolerabilidad a largo plazo, pero al ser una extensión abierta sin grupo de control, con reafección de pacientes previamente asignados a placebo y convergencia de pauta a tratamiento semanal, la interpretación queda expuesta a sesgos de selección al incluir una cohorte seleccionada de pacientes que completaron el estudio pivotal con distinta adherencia al tratamiento y con posibles intervenciones ortopédicas que pueden modificar, de forma independiente al fármaco, las variables funcionales, por lo que sus resultados deben considerarse principalmente como confirmación de persistencia de beneficio y ausencia de nuevas señales de seguridad.

En la actualidad, elosulfasa alfa es el único tratamiento farmacológico aprobado en Europa para el síndrome de Morquio A y el único dirigido a la causa subyacente (deficiencia de la enzima GALNS), ya que el resto de la terapéutica es fundamentalmente sintomática y de soporte (rehabilitación, ortopedia/cirugía, tratamiento respiratorio, etc.).

En definitiva, elosulfasa alfa se posiciona como una terapia innovadora con un mecanismo de acción dirigido a sustituir la deficiencia enzimática de GALNS, una enfermedad rara con una prevalencia comprendida de un caso entre 71 000 y 179 000 nacidos. Ha demostrado una eficacia clínica en términos de movilidad y biomarcadores, relevante en una enfermedad que hasta ahora carecía de tratamiento farmacológico. El tratamiento sustitutivo enzimático, pese a la escasa influencia deseada en el cartílago avascular, se traduce en un aumento de

la capacidad deambulatoria de los pacientes sostenido en el tiempo y un perfil de seguridad aceptable, con unos efectos adversos manejables en la mayoría de los

casos. Por ello, elosulfasa alfa constituye un hito relevante en la terapéutica de la MPS IVA y se posiciona como tratamiento farmacológico de primera línea,

en el marco de un abordaje integral que debe complementarse con medidas no farmacológicas, como intervenciones quirúrgicas y el manejo ortopédico.

Valoración

Elosulfasa alfa

▼ **VIMIZIM®** (BioMarin)

Grupo Terapéutico (ATC): A16AB12. ENZIMAS.

Indicaciones autorizadas: tratamiento de la mucopolisacaridosis, tipo IVA (síndrome de Morquio A, MPS IVA) en pacientes de todas las edades.

INNOVACIÓN IMPORTANTE
(***)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica de Vimizim® (elosulfasa alfa). 2014. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114914001/FT_114914001.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico: Elosulfasa alfa (Vimizim®) en mucopolisacaridosis tipo IV A (síndrome de Morquio A). 2016. PT-ELOSULFASA ALFA/V1/31052016 Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-elosulfasa-alfa-Vimizim-Mucopolisacaridosis.pdf>.

Akyol MU, Alden TD, Amartino H et al. MPS Consensus Programme Steering Committee; MPS Consensus Programme Co-Chairs. Recommendations for the management of MPS IVA: systematic evidence- and consensus-based guidance. Orphanet J Rare Dis. 2019. 14(1): 137. DOI: [10.1186/s13023-019-1074-9](https://doi.org/10.1186/s13023-019-1074-9).

European Medicines Agency (EMA). Vimizim®. European Public Assessment Report (EPAR). 2014. EMA/357933/2014. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vimizim-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Hendriksz CJ, Burton B, Fleming TR et al. Efficacy and safety of enzyme replacement therapy with BMN 110 (elosulfase alfa) for Morquio A syndrome (mucopolysaccharidosis IVA): a phase 3 randomised placebo-controlled study. J Inher Metab Dis. 2014. 37(6): 979-90. DOI: [10.1007/s10545-014-9715-6](https://doi.org/10.1007/s10545-014-9715-6).

Hendriksz CJ, Parini R, AlSayed MD et al. Long-term endurance and safety of elosulfase alfa enzyme replacement therapy in patients with Morquio A syndrome. Mol Genet Metab. 2016. 119(1-2): 131-43. DOI:

[10.1016/j.ymgme.2016.05.018](https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2016.05.018).

Leadley RM, Lang S, Misso K et al. A systematic review of the prevalence of Morquio A syndrome: challenges for study reporting in rare diseases. Orphanet J Rare Dis. 2014. 9: 173. DOI: [10.1186/s13023-014-0173-x](https://doi.org/10.1186/s13023-014-0173-x).

Leal AF, Pachajoa H. Recent advances in mucopolysaccharidosis IVA treatment. Orphanet J Rare Dis. 2025. 20(1): 512. DOI: [10.1186/s13023-025-04028-0](https://doi.org/10.1186/s13023-025-04028-0).

Long B, Tompkins T, Decker C et al. Long-term Immunogenicity of Elosulfase Alfa in the Treatment of Morquio A Syndrome: Results From MOR-005, a Phase III Extension Study. Clin Ther. 2017. 39(1): 118-29.e3. DOI: [10.1016/j.clinthera.2016.11.017](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.017).

Orphanet. Mucopolysaccharidosis type 4A (Morquio A syndrome) (ORPHA:582). Disponible en: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/582>

Orphanet. Mucopolysaccharidosis type 4B (ORPHA:309310). Disponible en: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/309310>.

Ramphul K, Mejias SG, Ramphul-Sicharam Y. Morquio Syndrome: A Case Report. Cureus. 2018. 10(3): e2270. DOI: [10.7759/cureus.2270](https://doi.org/10.7759/cureus.2270).

Regier DS, Oetgen M, Tanpaiboon P. Mucopolysaccharidosis type IVA. GeneReviews. Seattle (WA): University of Washington. 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK148668/>.

Schweighardt B, Tompkins T, Lau K et al. Immunogenicity of Elosulfase Alfa, an Enzyme Replacement Therapy in Patients With Morquio A Syndrome: Results From MOR-004, a Phase III Trial. Clin Ther. 2015. 37(5): 1012-21.e6. DOI: [10.1016/j.clinthera.2014.11.005](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.11.005).