



Sociedad Neurológica Argentina  
Filial de la Federación Mundial  
de Neurología

# Neurología Argentina

[www.elsevier.es/neurolarg](http://www.elsevier.es/neurolarg)



## Carta al Editor

# Omaveloxolone para la ataxia de Friedreich: un primer paso innovador hacia futuros avances en el tratamiento de esta enfermedad

## Omaveloxolone for Friedreich's ataxia: An innovative first step towards future advances in the treatment of this disease

Sr. Editor,

La ataxia de Friedreich (AF) representa la ataxia hereditaria más frecuente a lo largo de todos los grupos etarios, reportada en diferentes continentes con una prevalencia variable, que puede ser tan alta como 1:20.000 a 1:50.000. Su compromiso multisistémico genera graves comorbilidades con un marcado impacto en la calidad de vida de los pacientes<sup>1</sup>, como así también determinantes del acortamiento de la supervivencia de los mismos.

La reciente aprobación de omaveloxolone marca un punto de inflexión importante en el tratamiento de la AF ofreciendo nuevas esperanzas para el manejo de esta rara y progresiva enfermedad neurodegenerativa. Omaveloxolone es la primera terapia farmacológica aprobada específicamente para la AF. Este hito representa la culminación de años de investigación y colaboración entre científicos, clínicos, la industria farmacéutica y asociaciones de pacientes, para llevar una terapia efectiva al mercado para dicho trastorno<sup>2</sup>.

Omaveloxolone activa la vía antioxidante Nrf2, que contrarresta el estrés oxidativo implicado como un factor clave en la patogénesis de la AF<sup>3</sup>. Estudios preclínicos demostraron la capacidad de omaveloxolone para mejorar la función mitocondrial y reducir el daño oxidativo en modelos celulares y animales de AF<sup>4</sup>. El ensayo clínico MOXIe<sup>4,5</sup> (fase 2) proporcionó las bases para la aprobación de la FDA y mostró una mejoría estadísticamente significativa de la función neurológica, medida por la Escala de Valoración de la Ataxia de Friedreich modificada (mFARS), después de 48 semanas de tratamiento en comparación con placebo<sup>6</sup>.

Si bien un cambio de 2,4 puntos en la mFARS puede parecer modesto, el beneficio se vio en todos los subdominios más importantes de la escala y este grado de mejoría neurológica es clínicamente significativo en una enfermedad progresiva

como la AF, que no cuenta con otros tratamientos aprobados que hayan demostrado algún impacto modificando su evolución natural<sup>5</sup>. El ensayo también indicó que los beneficios neurológicos se mantuvieron durante 72 semanas adicionales de tratamiento durante la fase abierta<sup>7</sup>. Omaveloxolone fue generalmente bien tolerado, con efectos secundarios mayormente leves, lo que sugiere un perfil de seguridad favorable<sup>6</sup>.

Actualmente, la tercera fase de este estudio, o periodo de extensión, continúa en marcha, centrada en evaluar la seguridad y tolerabilidad del fármaco a largo plazo. Un análisis reciente, utilizando una metodología de emparejamiento por propensión, comparó a los pacientes participantes en el periodo de extensión del estudio MOXIe con una cohorte independiente del estudio FACOMS, uno de los estudios más amplios sobre la historia natural de la AF. Este análisis reveló que, a los 3 años, el grupo que recibió el tratamiento mostró beneficios sostenidos en comparación con esta cohorte externa de pacientes<sup>8</sup>.

Como primera terapia aprobada para la AF, omaveloxolone representa un cambio de paradigma del abordaje terapéutico, contando actualmente con una herramienta para combatir esta enfermedad, en lugar de solo manejar los síntomas, ofreciendo un optimismo renovado de que son posibles mejoras significativas en la función neurológica.

Sin embargo, como con cualquier tratamiento de reciente aprobación, existen importantes razones para llevar adelante investigaciones adicionales. Debido a que la AF es una afección progresiva, ensayos clínicos más extensos y de mayor tamaño son necesarios para ayudar a clarificar los efectos de omaveloxolone sobre la evolución de la enfermedad a lo largo de toda la vida de los pacientes<sup>9</sup>, ensayos en poblaciones pediátricas, para determinar los beneficios en pacientes más jóvenes (el ensayo clínico MOXIe incluyó pacientes de 16-40 años), de absoluta relevancia considerando que en el 85% de los casos la presentación clínica es antes de los 25 años, por lo que gran

parte del grupo etario más afectado por el inicio temprano y tiempo de evolución de los síntomas queda excluido de este ensayo.

A su vez, estudios observacionales podrían proporcionar datos complementarios del mundo real sobre la efectividad y seguridad a largo plazo, así como el análisis de biomarcadores y modificadores genéticos podrían identificar pacientes con mayor probabilidad de responder<sup>10,11</sup>. Estudios comparativos de eficacia con terapias emergentes para la AF podrían optimizar las pautas de tratamiento<sup>9</sup>.

Además, la investigación sobre el impacto de omaveloxolone en resultados críticos como la función cardíaca, del habla y de la deglución, las actividades de la vida diaria, la calidad de vida y la sobrevida, permitiría dilucidar aún más el alcance completo de los beneficios del tratamiento para los pacientes. Asimismo, se justifican estudios económicos de salud para comprender la relación costo-efectividad y ayudar a garantizar el acceso.

Si bien resultan necesarios más estudios para comprender mejor el rol de este fármaco en el tratamiento de la enfermedad de Friedreich, la aprobación de omaveloxolone sin duda marca el inicio de una nueva era de esperanza y progreso científico en la lucha contra esta enfermedad. Representa años de trabajo incansable para lograr un avance terapéutico real para los pacientes. El surgimiento de omaveloxolone proporciona un modelo para traducir la comprensión de los mecanismos de la enfermedad en tratamientos dirigidos que pueden mejorar sustancialmente la vida de los pacientes. Aún queda mucho camino por recorrer, pero por ahora, su aprobación merece celebrarse entre todos aquellos comprometidos con el avance de la atención de este desafiante padecimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wedding IM, Kroken M, Henriksen SP, Selmer KK, Fiskerstrand T, Knappskog PM, et al. Friedreich ataxia in Norway - an epidemiological, molecular and clinical study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10, <http://dx.doi.org/10.1186/s13023-015-0328-4>.
2. Subramony SH, Lynch DL. A Milestone in the Treatment of Ataxias: Approval of Omaveloxolone for Friedreich Ataxia. *Cerebellum.* 2023, <http://dx.doi.org/10.1007/s12311-023-01568-8>.
3. Paupé V, Dassa EP, Goncalves S, Auchère F, Lönn M, Holmgren A, et al. Impaired nuclear Nrf2 translocation undermines the oxidative stress response in Friedreich ataxia. *PLoS One.* 2009;4:e4253, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0004253>.
4. Abeti R, Baccaro A, Esteras N, Giunti P. Novel Nrf2-Inducer Prevents Mitochondrial Defects and Oxidative Stress in Friedreich's Ataxia Models. *Front Cell Neurosci.* 2018;12:188, <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2018.00188>.
5. Rummey C, Corben LA, Delatycki M, Wilmot G, Subramony SH, Corti M, et al. Natural History of Friedreich's Ataxia: Heterogeneity of Neurological Progression and Consequences for Clinical Trial Design. *Neurology.* 2022;99:e1499-510, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000200913>.
6. Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, Subramony SH, Corti M, Hoyle JC, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). *Ann Neurol.* 2021;89:212-25, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.25934>.
7. Lynch DR, Chin MP, Boesch S, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, et al. Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia: Delayed-Start Analysis of the MOXIe Extension. *Mov Disord.* 2023;38:313-20, <http://dx.doi.org/10.1002/mds.29286>.
8. Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, Farmer J, Boesch S, Delatycki MB, et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Ann Clin Transl Neurol.* 2023, <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.51897>.
9. Rodden LN, Lynch DR. Designing phase II clinical trials in Friedreich ataxia. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2021;26:415-23, <http://dx.doi.org/10.1080/14728214.2021.1998452>.
10. Jain P, Badgular L, Spoorendonk J, Buesch K. Clinical evidence of interventions assessed in Friedreich ataxia: a systematic review. *Ther Adv Rare Dis.* 2022;3, <http://dx.doi.org/10.1177/26330040221139872>.
11. Lynch DR, Farmer J, Hauser L, Blair IA, Wang QQ, Mesaros C, et al. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6:15-26, <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.660>.

Dolores Gonzalez Moron, Carolina Azcona,  
Sergio Rodriguez Quiroga, Patricia Vega  
y Marcelo Andres Kauffman\*  
Consultorio y Laboratorio de Neurogenética, Hospital JM Ramos  
Mejía, Buenos Aires, Argentina

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [marcelokauffman@gmail.com](mailto:marcelokauffman@gmail.com)  
(M.A. Kauffman).  
1853-0028/

© 2023 Sociedad Neurológica Argentina. Publicado por  
Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2023.12.003>