

## La FDA aprueba el primer tratamiento para la ataxia de Friedreich.

**Paula Romero Navarro**

Departamento de Fisiología, Genética y Microbiología. Universidad de Alicante.

*En febrero de este año, la agencia estadounidense del medicamento (FDA) ha aprobado el uso de omaveloxolona para el tratamiento de la ataxia de Friedreich, una enfermedad hereditaria y degenerativa que afecta al sistema nervioso, para la que actualmente no existe cura.*

La ataxia de Friedreich es una enfermedad degenerativa que afecta a la médula espinal, los nervios periféricos y el cerebro, provocando, entre otros efectos, dificultad de movimiento, problemas de habla o debilidad muscular. En la Unión Europea, esta enfermedad, afecta a 0,5 personas de cada 10000, por lo que se encuentra dentro de las enfermedades denominadas como raras de acuerdo con lo establecido por el Comité de Medicamentos Huérfanos (COMP) de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) (1).

La omaveloxolona es un triterpenoide sintético derivado del oleanano, que actúa activando la proteína Nrf2, un factor de transcripción que reduce el estrés oxidativo. En condiciones normales, los niveles de Nrf2 están regulados por la proteína 1 asociada a ECH similar a Kelch (KEAP1), que se une a Nrf2, impidiendo la translocación de Nrf2 al núcleo y la subsiguiente degradación por ubiquitinación. En la ataxia de Friedreich la vía Nrf2 se encuentra alterada y la actividad de Nrf2 es menor, por lo que la omaveloxolona representa ventajas terapéuticas gracias a su efecto sobre esta vía. Además, se ha demostrado que la omaveloxolona se une a KEAP1 en el citoplasma. Esto provoca que Nrf2 se disocie

de KEAP1, induciendo así la translocación de Nrf2 al núcleo. Además de activar Nrf2, la omaveloxolona también inhibe la vía de señalización de NF-κB, por lo que puede presentar propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antiapoptóticas (2-4).

La omaveloxolona fue aprobada en base a los resultados del ensayo clínico de fase II MOX1e, llevado a cabo con 103 pacientes, a los que se asignó al azar al grupo que recibió el fármaco (51 pacientes, que recibieron 150 mg de omaveloxolona al día administrada por vía oral en forma de cápsulas) o el placebo. Se evaluaron los resultados según la puntuación de la escala de calificación de ataxia de Friedreich modificada (mFARS), una medida de función física de 99 puntos, a las 48 semanas en una "población de análisis completo" preespecificada, diseñada para evaluar el avance de la enfermedad, en las que se miden factores como la coordinación de las extremidades superiores e inferiores o la capacidad de habla. La mejora en la puntuación obtenida por los pacientes que recibieron tratamiento fue de 1,94 puntos sobre los que recibieron placebo (5,6).

Los efectos secundarios más habituales de la omaveloxolona fueron aumentos en los niveles de alanina transaminasa y de aspartato aminotransferasa, dolor de cabeza, dolor abdominal y musculoesquelético, náuseas, fatiga y diarrea (1).

La omaveloxolona tiene una vida media de 57 horas. Es metabolizada principalmente por CYP3A, aunque de forma minoritaria también lo hacen CYP2C8 y CYP2J2. Esta se excreta principalmente en las heces, recuperando entre un 92% y 0,1% de la dosis administrada en las heces y la orina respectivamente. Aproximadamente el 91% de la omaveloxolona encontrada en las heces se recuperó dentro de las 96 horas posteriores a la administración (5). Respecto a la toxicidad, los pacientes que experimentan una sobredosis tienen un mayor riesgo de sufrir efectos adversos graves, como elevación de las transaminasas hepáticas y del péptido natriurético tipo B (BNP), así como alteraciones de los lípidos, por lo que se recomiendan medidas sintomáticas y de apoyo (5).

Dado que se estima que aproximadamente, 5000 personas tienen ataxia de Friedreich en Estados Unidos, los analistas pronostican ventas potenciales del medicamento, valoradas en \$635 millones para 2028 (1).

## BIBLIOGRAFÍA

1. FDA approves first treatment for Friedreich's ataxia. News release. FDA. February 28, 2023. <https://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-first-treatment-friedreichs-ataxia>.
2. Reisman, S. A., Gahir, S. S., Lee, C. I., Proksch, J. W., Sakamoto, M., & Ward, K. W. (2019).
3. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the novel Nrf2 activator omaveloxolone in primates. Drug design, development and therapy, <https://doi.org/10.2147/DDDT.S193889>
4. Jiang Z, Qi G, Lu W, Wang H, Li D, Chen W, Ding L, Yang X, Yuan H, Zeng Q (2022) Omaveloxolone inhibits IL-1beta-induced chondrocyte apoptosis through the Nrf2/ARE and NF-kappaB signalling pathways in vitro and attenuates osteoarthritis in vivo. *Frontiers in Pharmacology*, 13:952950 doi: 10.3389/fphar.2022.952950
5. Probst BL, Trevino I, McCauley L, Bumeister R, Dulubova I, Wigley WC, Ferguson DA (2015) RTA 408, A Novel Synthetic Triterpenoid with Broad Anticancer and Anti-Inflammatory Activity. *PLoS One*, 10(4):e0122942. doi: 10.1371/journal.pone.0122942.
6. FDA Approved Drug Products: SKYCLARYS (omaveloxolone) capsules for oral use (February 2023)
7. Mullard A. (2023). FDA approves first Friedreich's ataxia drug. *Nature reviews. Drug discovery*, doi: 10.1038/d41573-023-00041-9. Advance online publication. <https://doi.org/10.1038/d41573-023-00041-9>