



Omaweloksolon (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

Autorzy

[Redacted]
[Redacted]
[Redacted]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 63
01-625 Warszawa
tel./fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Konflikt interesów

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Biogen Poland Sp. z o.o.

Zamawiający

Biogen Poland Sp. z o.o.
ul. Prosta 18
00-850 Warszawa
Tel.: +48 22 351 51 00

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	10
2 Problem zdrowotny	12
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	12
2.1.1 Klasyfikacja	12
2.1.2 Etiologia i patogenezę	14
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	15
2.1.4 Rozpoznawanie.....	18
2.1.5 Epidemiologia.....	23
2.1.5.1 Haplotyp R1b a ataksja Friedreicha	25
2.1.5.2 Epidemiologia ataksji Friedreicha w Polsce	27
2.1.6 Obciążenie chorobą	30
2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne	37
2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	39
2.1.8.1 CMG 2022.....	39
2.1.8.1.1 Objawy neurologiczne ataksji Friedreicha.....	39
2.1.8.1.2 Serce i układ sercowo-naczyniowy w ataksji Friedreicha.....	45
2.1.8.1.3 Rozważania dotyczące zabiegów operacyjnych i znieczulenia w ataksji Friedreicha...	45
2.1.8.1.4 Funkcje oddechowe i zaburzenia snu.....	46
2.1.8.1.5 Zmęczenie a ataksji Friedreicha	48
2.1.8.1.6 Ból w ataksji Friedreicha	48
2.1.8.1.7 Problemy ortopedyczne u osób z ataksją Friedreicha.....	49
2.1.8.1.8 Problemy endokrynologiczne i metaboliczne w ataksji Friedreicha.....	49
2.1.8.1.9 Kwestie genetyczne w ataksji Friedreicha.....	51
2.1.8.1.10 Planowanie rodziny i ciąży w ataksji Friedreicha.....	52
2.1.8.1.11 Kwestie zdrowia psychicznego w ataksji Friedreicha	52
2.1.8.1.12 Nagłe przypadki w ataksji Friedreicha	53
2.1.8.1.13 Technologie cyfrowe i wspomagające.....	54
2.1.8.1.14 Opieka u schyłku życia.....	54
2.1.8.2 Silva 2019.....	55
2.1.8.3 ERN-RND 2019.....	57
2.2 Wybór populacji docelowej	67
2.2.1 Liczebność populacji docelowej	67
3 Interwencja	70

3.1.1	Charakterystyka interwencji	70
3.1.2	Status rejestracyjny technologii	72
3.1.3	Przeciwwskazania	73
3.1.4	Przedawkowanie	73
3.1.5	Działania niepożądane	73
3.2	Status refundacyjny w Polsce	76
3.2.1	Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	76
3.2.2	Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.....	78
3.2.3	Refundowane technologie medyczne	79
4	Komparatory	80
4.1	Uzasadnienie wyboru komparatorów	80
5	Efekty zdrowotne	82
5.1	Rodzaj i jakość dowodów	84
6	Podsumowanie	85
7	Aneks	87
7.1	Wybrane narzędzia stosowane w badaniach klinicznych, dotyczących chorych z ataksją Friedreicha	87
7.1.1	Skala mFARS	87
7.1.2	Skala SARA	88
7.1.3	Skala PGIC	88
7.1.4	Skala CGIC	88
7.1.5	Test 9-HPT	88
7.1.6	Test T25-FW	88
7.1.7	Ocena FA-ADL	89
	Spis rysunków	90
	Spis tabel	91
	Bibliografia	93

Wykaz skrótów i akronimów

9-HPT	test 9 dołkowy (ang. <i>9-hole peg test</i>)
ACE-i	inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. <i>angiotensyn - convertig enzyme inhibitors</i>)
ADL	skala dotycząca oceny aktywności życia codziennego (ang. <i>Activities of Daily Living</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ARB	antagonista receptora angiotensyny II (ang. <i>angiotensin receptor blocker</i>)
ARCA1	autosomalnie recesywna ataksja mózdkowa typu 1
ARCA2	autosomalnie recesywna ataksja mózdkowa typu 2
ARSACS	autosomalnie recesywna spastyczna ataksja Charlevoix-Saguenay
AVED	ataksja z niedoborem witaminy E
AWMSG	Agencja, zajmująca się lekami w Walii (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
CADTH	Kanadyjska organizacja zajmująca się podejmowaniem decyzji w obszarze ochrony zdrowia (ang. <i>The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CCB	bloker kanału wapniowego (ang. <i>calcium channel blocker</i>)
CDG1A	wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1A
CGIC	ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (ang. <i>Clinician Global Impression of Change</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMG	<i>Clinical Management Guidelines Writing Group</i>
CPAP	stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (ang. <i>continuous positive airway pressure</i>)
ECHO	echokardiogram
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EMG	elektromiogram
ERN-RND	<i>European Reference Network for Rare Neurological Diseases</i>
FA	ataksja Friedreicha (ang. <i>Friedreich's ataxia</i>)
FARS	skala oceny ataksji Friedreicha (ang. <i>Friedreich Ataxia Rating Scale</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FHI	Norweska agencja rządowa, zajmująca się zdrowiem publicznym (norw. <i>Folkehelseinstituttet</i>)
FPG	poziom glukozy na czczo (ang. <i>fasting plasma glucose</i>)
FXN	frataksyna (ang. <i>frataxin</i>)
GAA	połączenie trójnukleotydowe: guanina, adenina, adenina
GDG	<i>Guidelines Development Group</i>
GRed	reduktaza glutationowa
GST	S-transferaza glutationowa
HAS	Wydział zdrowia publicznego we Francji (fr. <i>Haute Autorité De Santé</i>)

HbA _{1c}	hemoglobina glikowana (ang. <i>glycated hemoglobin</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
IQWiG	Instytut zajmujący się ochroną zdrowia w Niemczech (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
LOFA	ataksja Friedreicha - postać o późnym początku zachorowania (ang. <i>late-onset Friedreich's ataxia</i>)
LUT	dolne drogi moczowe (ang. <i>lower urinary tract</i>)
LVEF	frakcją wyrzutową lewej komory serca (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i>)
MELAS	ataksja mitochondrialna (ang. <i>mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke</i>)
MERRF	ataksja mitochondrialna (ang. <i>myoclonic epilepsy with ragged red fibers</i>)
mFARS	zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. <i>modified Friedreich's Ataxia Rating Scale</i>)
MRI	obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
MZ	Minister Zdrowia
NARP	ataksja mitochondrialna (ang. <i>neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa</i>)
NCPE	<i>The National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPC	choroba Niemann-Picka typu C
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PGIC	ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (ang. <i>Patient Global Impression of Change</i>)
PICO(S)	populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, rodzaj badań klinicznych (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
RLS	zespół niespokojnych nóg (ang. <i>restless legs syndrome</i>)
RTA 408	omweloksolon
RWE	badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real-world evidence</i>)
SANDO	czuciowa aksonalna neuropatia z dyzartrią i oftalmoplegią
SARA	skala oceny ataksji Friedreicha (ang. <i>Scale for the Assessment and Rating of Ataxia</i>)
SBU	Rada zajmująca się oceną technologii medycznych w Szwecji <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
T25-FW	test chodu na 25 stóp (ang. <i>timed 25-foot walk test</i>)
TC	tomografia komputerowa
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VLOFA	ataksja Friedreicha - postać o bardzo późnym początku zachorowania (ang. <i>very-late-onset Friedreich's ataxia</i>)
ZN	<i>Zorginstituut Nederland</i>

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Ataksja Friedreicha (ang. *Friedreich's ataxia*, FA) jest rzadką, dziedziczną chorobą neurodegeneracyjną, zwykle diagnozowaną w wieku dorastania. Chorzy z tym schorzeniem doświadczają postępującego uszkodzenia układu nerwowego oraz progresywnej utraty koordynacji, osłabienia mięśni, wycieńczenia, które często postępują aż do utraty zdolności poruszania się, w efekcie czego chorzy są zmuszeni do poruszania się na wózku inwalidzkim w młodym wieku (niekiedy już około 20 roku życia) (FDA 2023). W przebiegu ataksji Friedreicha dochodzi do degeneracji włókien nerwowych w rdzeniu kręgowym, nerwach obwodowych i mózdzku (NINDS 2023).

Objawy choroby zazwyczaj rozpoczynają się w młodym wieku (od 5. do 15. roku życia). Jako pierwsze zazwyczaj występują: trudności z chodzeniem w ciemności, niestabilność podczas stania lub chodzenia, a następnie postępujące zaburzenia chodu i niezdarność kończyn. U 91% osób występują problemy z równowagą lub upadki. Do neurologicznych symptomów ataksji Friedreicha należą m.in. upośledzenie funkcji sensorycznych tj. utrata czucia w rękach i nogach, utrata normalnych odruchów, niewyraźna mowa (dyszartria), zwiększone napięcie mięśniowe (spastyczność), skrzywienie kręgosłupa (skolioza), trudności w połykaniu ze względu na trudności w koordynacji pracy mięśni języka i gardła, utrata słuchu i wzroku, wycieńczenie. U 9% występują objawy nieneurologiczne, np. skolioza lub problemy z sercem, które mogą poprzedzać objawy neurologiczne (NINDS 2023, ERN-RND ścieżka pacjenta).

Ataksja Friedreicha spowodowana jest mutacją w genie *FXN* (najczęściej mutacją dynamiczną ze zwielokrotnieniem tripletu GAA w pierwszym intronie genu), która prowadzi do obniżenia poziomu frataksyny. Frataksyna odgrywa z kolei znaczącą rolę w mitochondriach, których poprawne działanie jest szczególnie istotne dla prawidłowego funkcjonowania komórek nerwów obwodowych, rdzenia kręgowego, mózgu i mięśnia sercowego. Jej obniżony poziom powoduje, że komórki mniej efektywnie wytwarzają energię oraz przypuszcza się, że również zaczynają gromadzić toksyczne produkty uboczne, prowadząc tym samym do powstawania stresu oksydacyjnego. Brak odpowiedniego poziomu frataksyny może prowadzić do zwiększonego poziomu żelaza w mitochondriach. Nadmiarowe cząsteczki żelaza zaczynają z kolei reagować z tlenem tworząc toksyczne dla organizmu wolne rodniki. Niedobór frataksyny powoduje rozregulowanie obrony antyoksydacyjnej, co przekłada się na dysfunkcję mitochondriów, upośledzenie sygnalizacji związanej z czynnikiem transkrypcyjnym Nrf2 (ang. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*) oraz zmniejszenie produkcji adenozy (Lynch 2020, NINDS 2023). W celu postawienia jednoznacznej diagnozy konieczne jest przeprowadzenie odpowiednich testów genetycznych (ERN-RND ścieżka pacjenta).

Globalna częstość występowania ataksji Friedreicha według większości dostępnych doniesień jest szacowana na 1 na 40 000 przypadków (Williams 2023). Najczęściej dotyka ona osoby należące do rasy kaukaskiej (Vankan 2013). Na podstawie wyników przeglądu systematycznego z 2022 r. oszacowano, że rozpowszechnienie ataksji Friedreicha, zdiagnozowanej klinicznie i molekularnie, w krajach europejskich i Brazylii wynosi 0,50/100 000 osób. Zauważalne jest jednak wyraźne zróżnicowanie współczynników

rozpowszechnienia pomiędzy poszczególnymi krajami/regionami, co jak sugeruje autor publikacji Vankan 2013 może być związane z częstością występowania haplotypu R1b w danej populacji. Według szacunków, populacje, w których występuje wysoki poziom haplotypu R1b wykazują ok. 10-krotnie wyższą częstość występowania ataksji Friedreicha w porównaniu z populacjami, w których występuje wysoki poziom haplotypu R1a. Uwzględniając różne warianty współczynników rozpowszechnienia haplotypu R1b w Polsce (wynoszący 12,50% według źródła EUPEDIA oraz 14,09 według publikacji Grochowalski 2020), a także dane dotyczące rozpowszechnienia ataksji Friedreicha z publikacji Buesch 2022, można oszacować, że w Polsce liczba chorych na ataksję Friedreicha waha się od 124 do 158.

Należy pamiętać, że ataksja Friedreicha znacząco skraca czas życia chorych. Główną przyczyną zgonu chorych z tym schorzeniem są choroby serca (m.in. zawał serca, arytmie). W miarę postępu ataksji objawy stają się coraz bardziej wyniszczające. Wielu z pacjentów z ataksją Friedreicha umiera przed osiągnięciem 30. roku życia. Średnia przewidywana długość życia w tej chorobie rzadkiej wynosi 40-50 lat. Niekiedy, w przypadku występowania lżejszych objawów choroby, zdarza się, że pacjenci dożywają 60 roku życia. (NINDS 2023, Tsou 2011). Analizowana choroba jest również źródłem wielu obciążeń zarówno psychicznych, fizycznych jak i finansowych dla chorego i jego opiekunów. Utrata możliwości poruszania się przez chorego i „uwięzienie” na wózku inwalidzkim następuje zwykle w wieku 25-30 lat. Prowadzi to do utraty autonomii i konieczności wprowadzenia opieki wspomagającej (Delatycki 2019, Parkinson 2013). Chory na ataksję Friedreicha powinien być pod opieką specjalistycznego ośrodka, który zapewni odpowiednie monitorowanie progresji choroby przy udziale multidyscyplinarnego zespołu klinicystów, a także cykliczne monitorowanie pracy serca, ryzyka wystąpienia cukrzycy oraz kontroli skoliozy (ERN-RND ścieżka pacjenta).

Analiza zidentyfikowanych wytycznych, dotyczących leczenia ataksji Friedreicha wykazała, że w terapii tego schorzenia stosowane jest jedynie leczenie poszczególnych jego objawów. W żadnych wytycznych nie odnaleziono rekomendacji dotyczących przyczynowego leczenia ataksji Friedreicha.

Dnia 9 lutego 2024 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Skyclarys - omaweloksolon" na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (KE 2023). Dnia 28 lutego 2023 r. omaweloksolon został zatwierdzony przez FDA jako pierwszy i dotychczas jedyny lek dedykowany dorosłym i młodzieży od 16 roku życia z ataksją Friedreicha (lek otrzymał uprzednio tzw. status oceny według szybkiej ścieżki (ang. *fast track designation*) (FDA 2023).

Omaweloksolon (RTA 408) jest półsyntetycznym triterpenoidem oleananem, należącym do grupy aktywatorów czynnika jądrowego Nrf2 (Bürk 2017, Kania 2023). Dokładny mechanizm działania terapeutycznego omaweloksolonu u pacjentów z ataksją Friedreicha, nie jest znany. Wykazano, że omaweloksolon aktywuje szlak jądrowego czynnika transkrypcyjnego pochodzenia erytroidalnego typu 2 (ang. nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2, Nrf2) w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* u zwierząt i ludzi. Szlak Nrf2 uczestniczy w odpowiedzi komórkowej na stres oksydacyjny. Istnieją istotne dowody wskazujące, że w komórkach pacjentów z ataksją Friedreicha występuje obniżone stężenie i aktywność czynnika Nrf2. Skyclarys® (omaweloksolon) w ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia należy przyjmować doustnie, raz dziennie (ChPL Skyclarys).

Omaweloksolon (Skyclarys®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu ataksji Friedreicha. Nie ma również refundowanych innych leków dedykowanych omawianej chorobie (Obwieszczenie MZ).

Zgodnie z przeprowadzonym audytem Krajowego Forum Orphan 2024, dotyczącym potrzeb pacjentów z chorobami rzadkimi w zakresie dostępu do technologii medycznych i optymalizacji opieki w Polsce, istnieje wyraźna potrzeba zapewnienia dostępu do pierwszego zarejestrowanego leczenia dla pacjentów z ataksją Friedreicha (tj. omaweloksolonu). Ponadto przeprowadzony audyt wskazuje m.in. na konieczność: zwiększenia wśród lekarzy świadomości niespecyficznych objawów ataksji Friedreicha i przyspieszenie diagnozy choroby potwierdzonej wynikiem badania genetycznego, uwzględnienia opieki socjalnej w Planie dla Chorób Rzadkich, zawarcia kwestii edukacyjnych w Planie Chorób Rzadkich, a w związku z tym wdrożenia odpowiednich szkoleń dla personelu medycznego. Eksperti w kontekście ataksji Friedreicha wskazują również na brak poprawy sytuacji chorych od czasu uchwalenia Planu dla Chorób Rzadkich 2021-2023 i wejścia w życie Funduszu Medycznego.

Potrzeba finansowania omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha została potwierdzona przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne, które w raporcie z 2024 r., dotyczącym obecnego stanu i perspektyw rozwoju neurologii w Polsce nadmienia, że oczekuje refundacji omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha, jako ważnego czynnika, który przyczyni się do poprawy sytuacji pacjentów neurologicznych z tą chorobą oraz rozwoju ośrodków klinicznych w Polsce (PTN 2024). Warto również mieć na uwadze, że na potrzebę refundacji omaweloksolonu wskazują także wytyczne ERN-RND, które w najnowszych ścieżkach pacjenta wymieniają omaweloksolon jako jedyną terapię zarejestrowaną w USA i Europie, dedykowaną ataksji Friedreicha (ERN-RND ścieżki pacjenta).

Wnioskowane jest finansowanie omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia w ramach programu lekowego.

Skupiając się na wyborze odpowiedniego komparatora dla omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia, przeanalizowano treść zidentyfikowanych wytycznych dedykowanych tej chorobie - opisujących szczegółowo jedynie leczenie objawowe (poszczególne wytyczne opracowano przed datą zaakceptowania omaweloksolonu przez FDA). Ponadto fakt, że jest on dotychczas jedynym dostępnym i zaakceptowanym zarówno przez EMA jak i FDA lekiem dedykowanym ataksji Friedreicha oraz to, że jego mechanizm działania pozwala na spowalnianie progresji choroby stwierdzono, że placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. *standard of care*, SoC), rozumianego jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leków objawowych stanowi jedyny i adekwatny komparator dla omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli i młodzież od 16 roku życia z ataksją Friedreicha
Interwencja (I)	Omaweloksolon (Skyclarys®) w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. <i>Standard of Care, SoC</i>)
Komparator (C)	Placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (SoC)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ocena mFARS - pierwszorzędowy punkt końcowy; • ocena PGIC, CGIC, 9-HPT, T25-FW; • częstość upadków; • ocena według zwalidowanego dla ataksji Friedreicha kwestionariusza ADL (FA-ADL); • praca maksymalna w teście wysiłkowym. <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> • poważne zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne); • zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; • zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne); • parametry laboratoryjne.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> • efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną; • opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA; • badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

9-HPT - test 9 dołkowy (ang. *9-hole peg test*); CGIC - ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (ang. *Clinician Global Impression of Change*); FA-ADL - ocena wykonywania czynności życia codziennego - test zwalidowany dla ataksji Friedreicha (ang. *Friedreich's Ataxia - validated Activities of Daily Living*); mFARS - zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*); PGIC - ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Change*); T25-FW - test chodu na 25 stóp (ang. *25-foot walk test*).

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych omaweloksolonu (Skyclarys®, Biogen Sp. z o.o.) w leczeniu ataksji Friedreicha (ang. *Friedreich's ataxia*, FA) u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Ataksja Friedreicha to choroba dziedziczna, która powoduje szereg objawów nasilających się z biegiem czasu, w tym m.in. trudności w chodzeniu, problemy z koordynacją ruchów, osłabienie mięśni, zaburzeni mowy, uszkodzenie mięśnia sercowego czy cukrzycę. Chorzy z ataksją Friedreicha nie mają wystarczającej ilości frataksyny - białka, które bierze udział w regulacji metabolizmu żelaza w mitochondriach. W rezultacie komórka gromadzi żelazo, co przyczynia się do wytwarzania toksycznych form tlenu, uszkadzających komórki mózgu, rdzenia kręgowego oraz nerwów serca czy trzustki. Jest to wyniszczająca choroba, która ze względu na nasilenie objawów zazwyczaj kończy się śmiercią we wczesnej dorosłości (EMA 2018).

Wnioskowane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem rejestracyjnym. Definiowanie problemu decyzyjnego obejmuje opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania omaweloksolonu w docelowej populacji chorych:

- populację, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencję (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment*, HTA);
- prezentacje analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacje efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacje aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;

- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych (m.in. uzasadnienie grupy limitowej i ceny);
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Słowo „ataksja” pochodzi z języka greckiego i oznacza ‘nieład’ . W języku polskim często zamiennie stosuje się określenia niezborność ruchowa i beztąd. Terminy te oznaczają zespół objawów charakteryzujący się zaburzeniami równowagi i koordynacji chodu, postawy, ruchów kończyn oraz nieprawidłową (dzyartryczną) mową. Ataksja najczęściej jest wynikiem uszkodzenia mózdzku i jego połączeń (ataksja mózdkowa) lub dróg czucia głębokiego (ataksja czuciowa, inaczej tylnosnurowa). Jednym z rodzajów ataksji mózdkowych jest ataksja Friedreicha (Dulski 2023, PWN 2023).

Ataksja Friedreicha (ang. *Friedreich's ataxia*, FA) to postępująca, genetyczna choroba wieloukładowa, rozwijająca się wskutek procesów zwyrodnieniowych w obrębie układu nerwowego, mięśnia sercowego i trzustki (Mazurczak 2009). Charakteryzuje się heterogennością objawów klinicznych i różnym wiekiem wystąpienia objawów. W większości przypadków pierwsze objawy choroby pojawiają się przed okresem dojrzewania. Znane są jednak przypadki, w których początek zaobserwowano w wieku dziecięcym, nawet przed ukończeniem drugiego roku życia lub dopiero po 30., a nawet po 50. roku życia (Mazurczak 2009). Jest to choroba dziedziczona w sposób autosomalny recesywny. Przyczyną schorzenia są mutacje w genie *FXN* (kodującym frataksynę) w większości przypadków polegające na obecności zbyt dużej liczby powtórzeń trinukleotydów GAA w pierwszym intronie wspomnianego genu. W efekcie dochodzi do zmniejszenia ilości wspomnianego białka mitochondrialnego, nawet poniżej 10% normy (Mazurczak 2009, Szczudlik 2010, Hoffman-Zacharska 2016).

2.1.1 Klasyfikacja

Termin „ataksja” został wprowadzony przez Hipokratesa na określenie zaburzeń koordynacji lub niezgrabności wykonywanych ruchów i nadal jest używany w takim znaczeniu. W najszerszym ujęciu zaburzenia opisane jako ataksja mogą być wynikiem uszkodzenia lub dysfunkcji układu nerwowego, ruchowego, głównie mózdzku (ataksja mózdkowa), lub czuciowego, głównie dróg czucia głębokiego (ataksja czuciowa, ataksja tylnosnurowa), ale także wynikiem zmian w układzie kostno-stawowym i mięśniowym. W praktyce medycznej przyjęto się jednak zawężenie określenia „ataksja” do zaburzeń wynikających z uszkodzenia lub dysfunkcji układu nerwowego. Rozpoznanie ataksji według tej definicji wymaga więc wykluczenia wymienionych w niej przyczyn, które mogą być odpowiedzialne za stwierdzone niesprawności ruchu. W starszym piśmiennictwie oprócz terminów „ataksja mózdkowa” i „ataksja czuciowa (tylnosnurowa)” można również znaleźć określenia „ataksja czołowa” lub „ataksja ciemieniowa”, obecnie jednak ruchowe objawy uszkodzenia tych okolic kory lub dróg do niej dochodzących bądź z niej wychodzących określane są bardziej poprawnie mianem apraksji (Szczudlik 2010).

Dotychczas wyróżniono wiele rodzajów ataksji mózdkowych (patrz Tab. 2), w tym m.in. omawianą ataksję Friedreicha, która jest najczęściej występującym typem spośród ataksji dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny (Anheim 2012).

Tab. 2. Podział ataksji mózdkowych (Szczudlik 2010).

Ataksje nabyte - przykłady	<ul style="list-style-type: none"> • toksyczne (alkoholowe zwyrodnienie mózdku, zatrucie metalami, powikłania chemioterapii itp.); • poinfekcyjne (ospa wietrzna, odra, inne); • immunologiczne (paranowotworowe zwyrodnienie mózdku i inne); • niedoborowe (niedobory witamin, cynku i inne); • wrodzone (ataktyczne porażenie mózgowie, inne wczesne uszkodzenia).
Ataksje sporadyczne	<ul style="list-style-type: none"> • zanik wieloukładowy - postać mózdkowa; • idiopatyczna ataksja mózdkowa o późnym początku.
Ataksje dziedziczne	Autosomalnie dominujące:
	<ul style="list-style-type: none"> • ataksje rdzeniowo-mózdkowe; • zanik jądra zębatego, jądra czerwienego, gałki bladej i jądra podwzgórzowego; • ataksje epizodyczne.
	Autosomalnie recesywne:
	<ul style="list-style-type: none"> • ataksje o fenotypie podobnym do ataksji Friedreicha: <ul style="list-style-type: none"> ○ ataksja Friedreicha; ○ ataksja z niedoborem witaminy E; ○ abetalipoproteinemia; ○ choroba Refsuma; • ataksje o fenotypie podobnym do ataksji Friedreicha z zanikiem mózdku: <ul style="list-style-type: none"> ○ żółtakowatość mózgowo-ścięgnista; ○ choroba Tay-Sachsa o późnym początku; ○ ataksja rdzeniowo-mózdkowa z neuropatią aksonalną; ○ inne; • ataksje o wczesnym początku z zanikiem mózdku: <ul style="list-style-type: none"> ○ ataksja teleangiektazja; ○ ataksja z apraksją gałkoruchową; ○ inne.
	Ataksje sprzężone z chromosomem X:
	<ul style="list-style-type: none"> • anemia syderoblastyczna z ataksją; • zespół premutacji łamliwego chromosomu X z drzeniem i ataksją; • adrenoleukodystrofia.
	Ataksje mitochondrialne:
	<ul style="list-style-type: none"> • MELAS, MERRF, NARP i inne; • zespół mitochondrialnej ataksji recesywnej.
Ataksje metaboliczne:	
<ul style="list-style-type: none"> • nabyte (niedobór witaminy B1 , niedoczynność tarczycy i przytarczyc, nabyty niedobór witaminy E itd.); 	

- autosomalnie recesywne.

MELAS - ataksja mitochondrialna (ang. *mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis and stroke*); MERRF - ataksja mitochondrialna (ang. *myoclonic epilepsy with ragged red fibers*); NARP - ataksja mitochondrialna (ang. *neuropathy, ataxia and retinitis pigmentosa*).

Skupiając się na ataksji Friedreicha, wyodrębniono jej podział na (Szczudlik 2010):

- postać klasyczną - rozpoczynającą się zazwyczaj między 5. a 25. rokiem życia (postać ta stanowi ok. 75% przypadków FA);
- postać o późnym początku zachorowania (ang. *late-onset Friedreich's ataxia*, LOFA), rozpoczynającą się po 25. roku życia i objawiającą spastycznością kończyn dolnych, zachowanymi odruchami głębokimi i niewielkim zanikiem robaka mózdzku oraz rzadziej występującą kardiomiopatią; ta postać stanowi około 15% przypadków;
- postać o bardzo późnym początku (ang. *very-late-onset Friedreich's ataxia*, VLOFA);
- postać z zachowanymi odruchami kolanowymi (ang. *Friedreich's ataxia with retained tendon reflexes*, FARR).

2.1.2 Etiologia i patogeneza

Ataksja Friedreicha w większości przypadków jest powodowana przez mutacje dynamiczne ze zwielokrotnieniem tripletu GAA (guanina-adenina-adenina) w pierwszym intronie genu *FXN* kodującego frataksynę (chromosom 9q13), prowadzące (prawdopodobnie w wyniku zaburzeń transkrypcji) do zmniejszonej syntezy tego białka w stopniu proporcjonalnym do liczby powtórzeń GAA (Albin 2003, Klockgether 2000, Pokryszko-Dragan 2006). Prawidłowa liczba powtórzeń w tym rejonie wynosi od 5 do 60. U chorych na FA liczba ta jest większa niż 60, wynosząc od 60 do nawet 1700 (Barcia 2018). Badania molekularne oceniające liczbę powtórzeń GAA, wykonane w różnych tkankach wykazały ich zróżnicowanie - mozaikowość somatyczną (Montermini 1997). Wydaje się, że liczba powtórzeń jest modyfikowana postmejotycznie, jak również postmitotycznie (Montermini 1997a). U 96-98% chorych mutacja jest homozygotyczna, tzn. że zwiększona liczba powtórzeń GAA występuje w obu allelach tego genu. U 2 do 4% chorych stwierdza się mutację heterozygotyczną, czyli w jednym allelu występuje opisana wyżej mutacja dynamiczna, a w drugim mutacja punktowa lub delecja (najczęściej w eksonie 4 oraz 1,3 i 5a) (Szczudlik 2010). Nie opisano dotychczas przypadków, w których choroba byłaby spowodowana obecnością mutacji punktowej w obu allelach genu *FXN*. Najprawdopodobniej wynika to z tego, że mutacje punktowe powodują brak funkcjonalnego białka. Współistniejące mutacje punktowe w dwóch allelach genu prowadzą więc do całkowitego braku frataksyny, letalnego dla organizmu (Campuzano 1996, Cossée 1999, Delatycki 1999, Delatycki 2000). Frataksyna ulega ekspresji w szeregu tkanek. Wysoki poziom ekspresji *FXN* zaobserwowano w sercu oraz w układzie nerwowym, co w konsekwencji powoduje, że ich funkcjonowanie jest najbardziej zaburzone w przebiegu choroby. Pierwsze objawy choroby zazwyczaj mają charakter zaburzeń neurologicznych, a główną przyczyną zgonu u chorych z FA jest z kolei kardiomiopatia (Purroy 2020). Podobieństwo objawów klinicznych FA i deficytu witaminy E, jak również niektórych mitochondriopatii, wskazuje ponadto na związek pomiędzy obniżeniem poziomu frataksyny i stresem oksydacyjnym (Mazurczak 2009).

Będąc produktem genu *FXN* frataksyna występuje w wewnętrznej błonie mitochondriów - odgrywa istotną rolę w regulacji transportu jonów żelaza przez błonę mitochondrialną

(Mendonça Abrantes Da Conceição 2024, Mazurczak 2009). Niedobór frataksyny powoduje więc zaburzenie funkcji mitochondriów hamuje wypływ jonów żelaza z mitochondrium, a jednocześnie poprzez wzrost aktywności mitochondrialnej peptydazy, doprowadza do zwiększonego ich napływu do mitochondrium. W rezultacie dochodzi do odkładania żelaza oraz indukcji wolnych rodników tlenowych, które uszkadzają zarówno DNA, jak i elementy strukturalne komórki (Mendonça Abrantes Da Conceição 2024, Pokryszko-Dragan 2006). Jednocześnie dochodzi do obniżenia aktywności akonitazy, enzymu pełniącego istotną rolę w cyklu kwasu cytrynowego (Moreno-Lorite 2021). Badania przeprowadzone na zwierzęcych modelach FA sugerują jednoczesny udział w uszkodzeniu komórki zarówno wolnych rodników tlenowych, jak i zaburzeń cyklu Krebsa (Chiang 2020). Ponadto stres oksydacyjny może mieć wpływ na powstawanie mutacji punktowych w genach mitochondrialnego DNA kodujących białka opiekuńcze (w tym dla frataksyny) (Mazurczak 2009).

U chorych z ataksją Friedreicha dochodzi do upośledzenia funkcjonowania szlaku sygnalizacyjnego Nrf2. W oparciu o mysi model FA zidentyfikowano wyraźną korelację pomiędzy frataksyną a Nrf2 - spadek frataksyny bezpośrednio wpływa na spadek ekspresji Nrf2, co w konsekwencji powoduje zwiększoną wrażliwość na stres oksydacyjny w tkankach docelowych i mózdku, przyczyniając się do procesów neurodegeneracji (Shan 2013).

Stopień spadku poziomu frataksyny w tkance (który zależy od liczby powtórzeń GAA), przekłada się również na praktykę kliniczną (Szczudlik 2010). Udokumentowano odwrotną korelację między liczbą powtórzeń GAA a wiekiem zachorowania i nasileniem choroby. Im więcej powtórzeń GAA tym cięższy przebieg choroby oraz większa częstość występowania skoliozy, cukrzycy i kariomiopatii. Z kolei rzadziej występująca mutacja punktowa związana jest z łagodniejszym przebiegiem klinicznym, mniejszym nasileniem ataksji i dyzartrii, a większą spastycznością (Patel 2016, Szczudlik 2010).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Choroba rozpoczyna się w okresie dojrzewania - zwykle między 5. a 25. rokiem życia - i ma przebieg przewlekły oraz postępujący. Obraz kliniczny obejmuje m.in.: arefleksję, zaburzenia czucia głębokiego, niedowład kończyn dolnych, dyzartrię, zanik n. II, głuchotę, a także objawy spoza układu nerwowego: skoliozę, wydrążone stopy, kardiomiopatię i cukrzycę lub nietolerancję glukozy (Klockgether 2000, Filla 2000, Pokryszko-Dragan 2006).

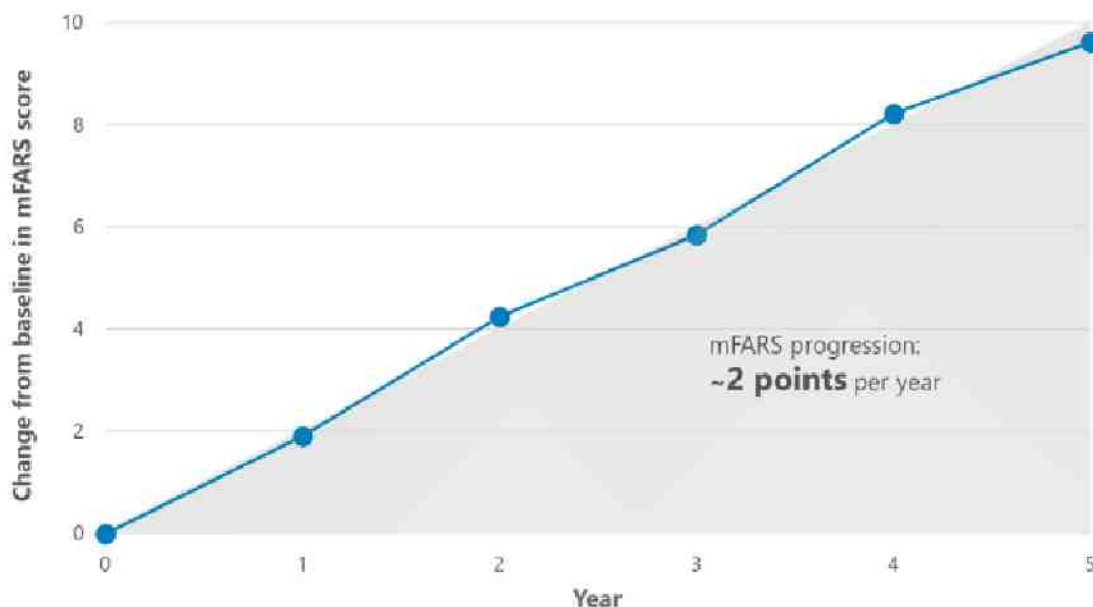
W postaci klasycznej choroba rozpoczyna się od postępującej ataksji chodu, a następnie kończyn górnych. Objawy tej choroby ulegają stopniowemu nasileniu, prowadząc do zaburzeń równowagi, upadków i narastających problemów związanych z wykonywaniem codziennych czynności takich jak pisanie, ubieranie się, mycie i spożywanie posiłków. Szybkość postępu choroby jest zmienna (Anheim 2012). Typowymi cechami ataksji Friedreicha, których przyczyna nie jest w pełni wyjaśniona, są brak zaniku mózdku w badaniu MR w pierwszych latach trwania choroby oraz sakkadowe ruchy gałek ocznych w trakcie fiksacji. Oczopląs nie jest typowym objawem choroby, a istotny zanik mózdku w badaniu MR sugeruje inne rozpoznanie (Anheim 2010, Spieker 1995, Anheim 2012). Ponadto u ok. 25% chorych występuje zanik nerwu wzrokowego. Znacznie rzadziej stwierdza się odbiorcze osłabienie słuchu (10%) lub objawy zaburzeń ruchu, takie jak pseudoatetozą, płasawicą czy dystonią (Szczudlik 2010). Badanie neurologiczne ujawnia obecność zaburzeń czucia proprioceptywnego i czucia wibracji, zniesienie odruchów ścięgnistych we wszystkich

kończynach lub jedynie w kończynach dolnych, niedowłady piramidowe z objawem Babińskiego. Charakterystycznym objawem są występujące u 55-75% chorych wydrążone stopy i ich ustawienie końsko-szpotawe. Kardiomiopatia jest najczęstszym objawem towarzyszącym, stwierdza się ją nawet u 90% chorych. U około 60% pacjentów obserwuje się przerost lewej komory serca, który może przyczyniać się do rozwoju zaburzeń rytmu i duszności. Częstymi nieprawidłowościami w badaniu EKG są zaburzenia repolaryzacji. Dlatego zalecana jest dokładna ocena kardiologiczna chorych co 1-2 lata, uwzględniająca wykonanie badania EKG (Delatycki 2012, Durr 1996, Isnard 1997, Anheim 20102). Cukrzyca występuje znacznie rzadziej, bo u 10-20% chorych i rozwija się zazwyczaj po 15 latach od wystąpienia choroby. U 25% osób z FA stwierdza się nietolerancję glukozy (Anheim 2012, Szczudlik 2010). Przyczyną tych objawów jest zarówno postępujący niedobór insuliny i insulinooporność. Skoliozę kręgosłupa stwierdza się aż u 75-90% chorych (Szczudlik 2010).

Progresja ataksji Friedreicha jest zwykle oceniana za pomocą 93-punktowej zmodyfikowanej skali¹ oceny ataksji Friedreicha (ang. *the modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*, mFARS), która została uznana przez FDA jako odpowiedni, pierwszorzędowy punkt końcowy, stosowany w badaniach klinicznych z udziałem chorych na ataksję Friedreicha (Reata 2017). Zgodnie z naturalnym przebiegiem choroby, progresja FA postępuje zazwyczaj w tempie +2,0 pkt/rok (według oceny mFARS) - patrz Ryc. 1 (Reata 2021, Patel 2016). Wzrost wyniku mFARS o 2 pkt., pomimo iż liczbowo wydaje się niewielki, to w praktyce jest odczuwalny dla chorego. Przykładowo chory, który w domenie dotyczącej utrzymania pozycji pionowej został oceniony na 0 pkt. i poruszał się typowym tempem w jednym kierunku przez 8 metrów w przypadku, kiedy jego wynik mFARS wzrósł o 2 pkt. ma obniżoną koordynację ruchów i kłopoty z utrzymaniem równowagi, może potrzebować wsparcia opiekuna dla zachowania bezpieczeństwa. Z kolei w przypadku oceny, dotyczącej obwodowego układu nerwowego, wzrost wyniku mFARS o 2 pkt. może oznaczać pojawienie się, wcześniej wcale niewystępującego, ciężkiego zaniku mięśni kończyn górnych lub dolnych (FARA 2023 a).

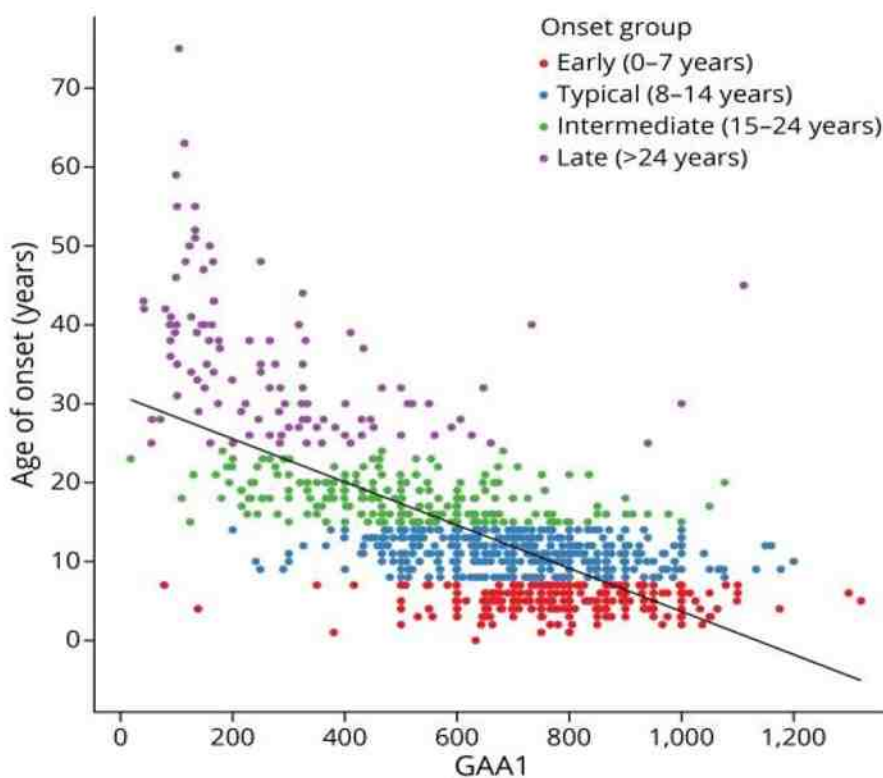
¹ Szczegółowy opis skali mFARS przedstawiono w rozdz. 5.

Ryc. 1. Zmiana wyniku mFARS w odniesieniu do stanu wyjściowego w czasie, oszacowana na podstawie badania dotyczącego naturalnego przebiegu choroby (N=812) (Patel 2016).



W przebiegu ataksji Friedreicha zauważalna jest korelacja dotycząca wieku, w którym choroba się ujawniła a długością powtórzeń GAA w pierwszym intronie genu *FXN*. U dzieci zazwyczaj występują najliczniejsze powtórzenia GAA1, co wiąże się bezpośrednio z ciężkim przebiegiem choroby oraz jej szybką progresją (FA o szybkim początku). Choroba ujawniająca się ok. 12 roku życia ma najczęściej typowy przebieg (Rummey 2022a).

Ryc. 2. Korelacja pomiędzy wiekiem ujawnienia się choroby a długością powtórzeń GAA w pierwszym intronie genu *FXN* (Rummey 2022a).

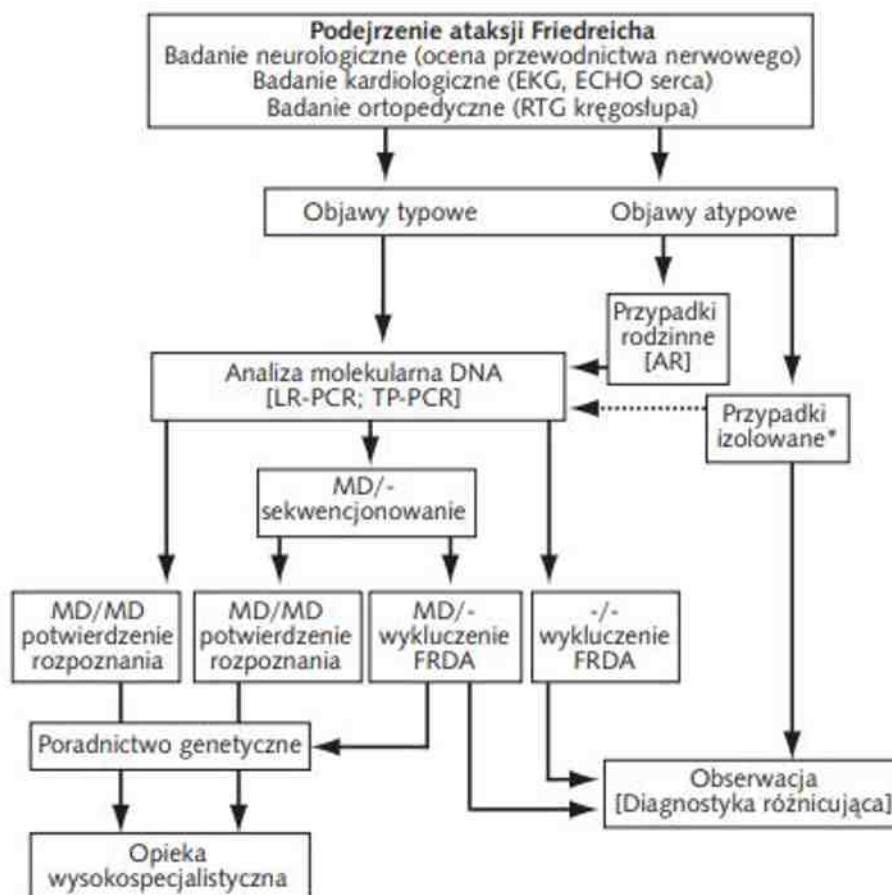


Ataksja Friedreicha źle rokuje. W ciągu kilku lub kilkunastu lat od wystąpienia pierwszych objawów zazwyczaj prowadzi do poważnego kalectwa. Do nasilenia niesprawności przyczyniają się dyzartria i dysfagia. Proces chorobowy w sposób istotny skraca też czas przeżycia (Campuzano 1996, de Michele 1996, Anheim 2012, Mazurczak 2009). Śmierć następuje między 3. a 7. dekadą życia i najczęściej spowodowana jest następstwami kardiomiopatii, cukrzycą lub niewydolnością oddechową (Szczudlik 2010).

2.1.4 Rozpoznawanie

Rozpoznanie ataksji Friedreicha wymaga dokładnej oceny klinicznej, obejmującej wywiad i dokładne badanie fizykalne, nakierowane w szczególności na wykrycie: problemów z równowagą, utratą czucia głębokiego (propiocepcji), brakiem odruchów oraz oznak problemów neurologicznych. Objawy ataksji Friedreicha zaczynają ujawniać się we wczesnym okresie dojrzewania, mediana czasu potrzebnego do postawienia diagnozy wynosi 2 lata (Indelicato 2020, Parkinson 2013, Bidichandani 2017). Ostateczne rozpoznanie ataksji Friedreicha umożliwiają testy genetyczne. Diagnostyka genetyczna skupia się na wykryciu biallelicznych wariantów patogennych w genie kodującym frataksynę (Bidichandani 2017). W Polsce stosowane są testy genetyczne, polegające na analizie sekwencji powtórzonej w genie *FXN* metodą LR-PCR oraz TP-PCR (Mazurczak 2009, Diagnostyka+ FA).

Ryc. 3. Proponowany schemat postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia/rozpoznania FRDA (Mazurczak 2009).



*W każdym przypadku kwalifikacja do badań molekularnych powinna być rozważona indywidualnie; MD - mutacja dynamiczna; MP - mutacja punktowa; -/- - brak mutacji.

Chory z przewlekłą, postępującą ataksją stanowi wyzwanie diagnostyczne. Diagnostyka różnicowa ataksji Friedreicha jest skomplikowana i nakłada się z wieloma indywidualnymi cechami klinicznymi. Szczegółową diagnostykę różnicową ataksji mózdkowych, na podstawie której możliwe jest zdiagnozowanie ataksji Friedreicha przedstawiono na Ryc. 4. W Tab. 3 zaprezentowano z kolei diagnostykę różnicową ataksji Friedreicha vs innych ataksji dziedzicznych w sposób autosomalny recesywny o zbliżonej do FA charakterystyce klinicznej (ERN-RND 2019, Anheim 2012).

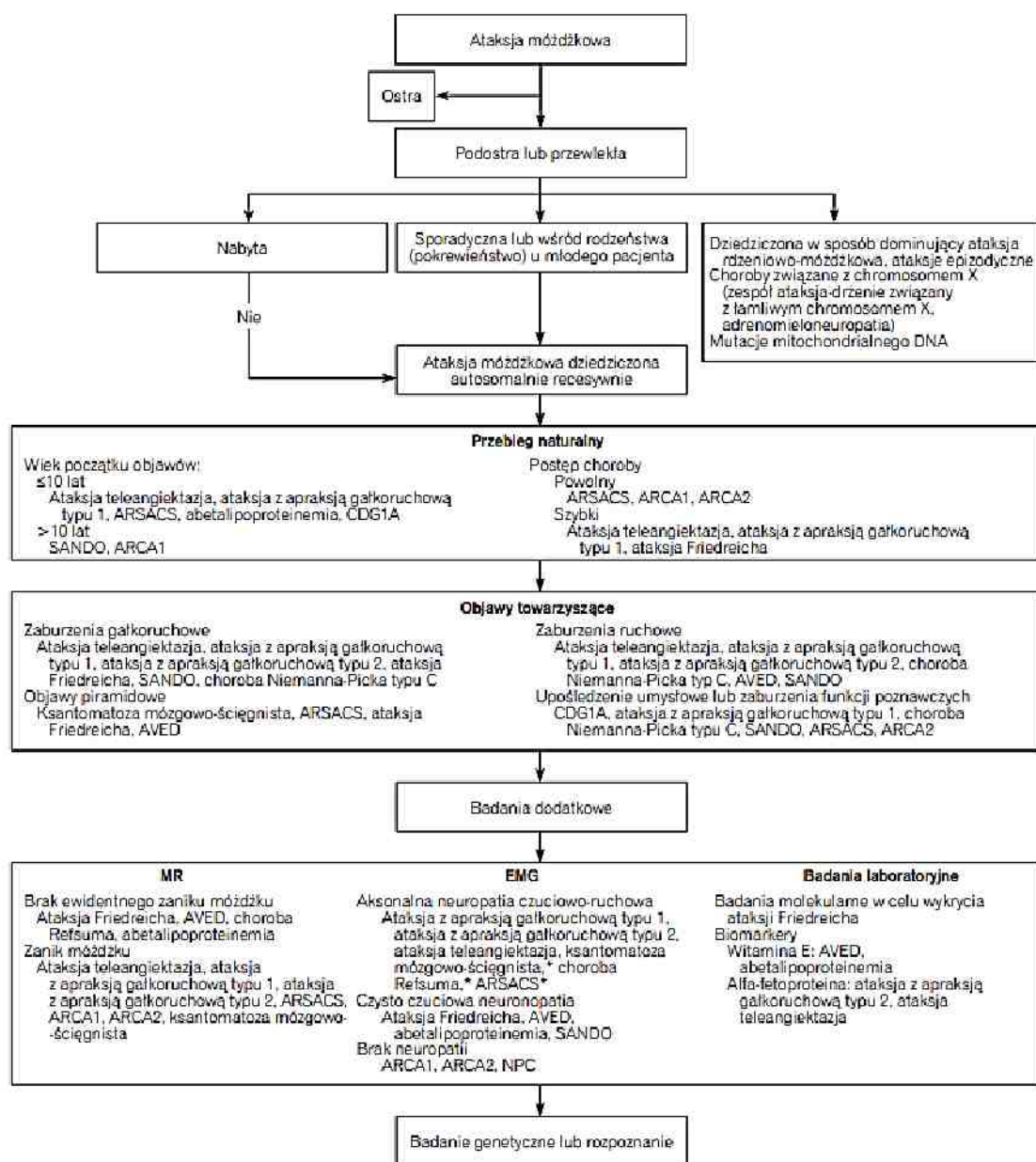
Inne badania wykorzystywane w diagnozie lub leczeniu choroby to:

- elektromiogram (EMG), umożliwiający pomiar aktywności elektrycznej komórek mięśniowych;
- badanie przewodnictwa nerwowego mierzące prędkość, z którą nerwy transmitują impulsy;
- elektrokardiogram (EKG), przedstawiający graficznie pracę serca;
- echokardiogram (ECHO), rejestrujący położenie i ruch mięśnia sercowego;
- badania krwi, wykonywane w celu sprawdzenia poziomu glukozy i poziomu witaminy E;
- rezonans magnetyczny (MRI) lub tomografia komputerowa (CT), dostarczające obrazów mózgu i rdzenia kręgowego, które ułatwiają wykluczenia innych schorzeń neurologicznych.

Następujące cechy oraz wyniki poszczególnych badań mogą wskazywać na występowanie ataksji Friedreicha (ERN-RND 2019, Anheim 2012):

- stosunkowo szybki rozwój choroby;
- występowanie objawów piramidowych;
- brak ewidentnego zaniku mózdku w MRI;
- czysto czuciowa neuropatia w EMG;
- postępująca ataksja chodu, dyzartia, osłabienie mięśni, obecność stopy wydrażonej, kardiomiopatii, skoliozy, brak odruchów ścięgniastych.

Ryc. 4. Diagnostyka różnicowa ataksji mózdkowych w praktyce klinicznej (Anheim 2012).



ARCA1 - autosomalnie recesywna ataksja mózdkowa typu 1; ARCA2 - autosomalnie recesywna ataksja mózdkowa typu 2; ARSACS - autosomalnie recesywna spastyczna ataksja Charlevoix-Saguenay; AVED - ataksja z niedoborem witaminy E; CDG1A - wrodzone zaburzenia glikozylacji typu 1A; EMG - badanie elektromiograficzne; MR - rezonans magnetyczny; NPC - choroba Niemann-Picka typu C; SANDO - czuciowa aksonalna neuropatia z dyzartrią i oftalmoplegią.

* Autosomalnie recesywna ataksja mózdkowa, charakteryzująca się obecnością komponentu demielinizacyjnego neuropatii czuciowo-ruchowej.

W celu postawienia ostatecznej diagnozy wymagane jest przeprowadzenie testów genetycznych specyficznych dla ataksji Friedreicha (NINDS 2023). Badanie pojedynczego genu ma na celu identyfikację zwielokrotnionej liczby powtórzeń GAA w pierwszym intronie genu *FXN* - jednakże, jeśli nieprawidłowe ilości powtórzeń GAA wykryto tylko w jednym allelu genu (~4% przypadków), przeprowadzana jest również analiza sekwencji *FXN* (Lynch 2021, Bidichandani 2017). Badanie wielu genów, w którym oceniane są również inne geny (oprócz genu *FXN*), potencjalnie związane z chorobą, nie jest zalecaną strategią pierwszego

rzutu (Bidichandani 2017). W Polsce, zgodnie z Zarządzeniem nr 48/2023/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 2 marca 2023 r., dostępna jest „kompleksowa diagnostyka genetyczna chorób nienowotworowych z uwzględnieniem cytogenetycznych badań molekularnych”, finansowana ze środków publicznych oraz prywatnych, przykładowo w ALAB Laboratoriach czy Diagnostyce+ (ALAB FA, Diagnostyka+ FA). Obecnie strategie sekwencjonowania całego eksonu lub sekwencjonowania następnej generacji nie są w stanie zidentyfikować omawianych zwielokrotnionych powtórzeń, dlatego nie są zalecane w większości przypadków (Lynch 2021, Bidichandani 2017). Uwzględniając fakt, że testy genetyczne stały się dostępne dopiero w 1996 roku, nadal wielu pacjentów może cierpieć na nierozpoznaną i/lub źle zdiagnozowaną ataksję Friedreicha (Dürr 1996).

Tab. 3. Główne cechy kliniczne i genetyczne ataksji Friedreicha i innych ataksji dziedziczonych w sposób autosomalny recesywny o zbliżonej charakterystyce klinicznej (Schulz 2009).

Cecha	Ataksja Friedreicha	Ataksja z niedoborem witaminy E	Ataksja - apraksja gałkoruchowa typu 1	Ataksja - apraksja gałkoruchowa typu 2	Autosomalna recesywna ataksja spastyczna Charlevoix i Saguenay
Wiek zachorowania	<20 r.ż. (zakres: 2->50 lat)	<20 r.ż. (zakres: 2-52 lata)	<7 r.ż. (zakres: 2 r.ż. - wczesna dorosłość)	10-22 r.ż.	12-18 mies. (może wystąpić później)
Zanik mózdzku	Obecny tylko w zaawansowanych stadiach choroby	Czasami obecny	Obecny	Obecny	Obecny
Objawy piramidowe	Często	Brak	Brak	Czasami obecne	Obecne
Neuropatia obwodowa	Obecna (czuciowa)	Obecna (czuciowa)	Obecna (czuciowo-ruchowa)	Obecna (czuciowo-ruchowa)	Obecna
Inne objawy	Kifoskolioza, <i>pes cavus</i> , atrofia nerwu wzrokowego, głuchota, cukrzyca	Drżenie głowy, dystonia, retinopatia	Apraksja okoruchowa, płasawica, dystonia, niski poziom albuminy i wysokie poziomy cholesterolu	Apraksja okoruchowa, płasawica, drżenie, zaburzenia kognitywne, wysokie poziomy: α -fetoproteiny, kinazy kreatynowej, IgG, IgA i cholesterolu	Zmielinizowane włókna nerwu wzrokowego w siatkówce, skolioza, <i>pes cavus</i>
Kardiomiopatia	Obecna	Brak	Brak	Brak	Brak (częste wypadanie płata zastawki mitralnej)
Mutacje genowe	<i>FXN</i> ; zwielokrotnienie powtórzeń GAA, rzadko mutacje punktowe (zawsze u heterozygot ze zwielokrotnieniem powtórzeń GAA)	<i>TTPA</i> ; mutacje zmiany sensu, braku sensu, przesunięcia ramki odczytu i mutacje w miejscu splicingu oraz insercje i delecje	<i>APT</i> X; mutacje zmiany sensu, braku sensu, przesunięcia ramki odczytu	<i>SET</i> X; mutacje zmiany sensu, braku sensu, mutacje skracające sekwencje genów; rearanżacje wielkoskalowe	<i>SACS</i> ; mutacje zmiany sensu, delecje i insercje
Postulowany patomechanizm	Dysfunkcja mitochondrialna	Niedobór witaminy E (stres oksydacyjny?)	Defekt naprawy pojedynczej nici DNA	Defekt naprawy podwójnej nici DNA	Upośledzona reakcja na obecność niepoprawnie sfalduowanych białek

APT_X - aprataksyna; FXN - frataksyna; SACS - sachsyna; SET_X - senataksyna; TTPA - białko przenoszące α -tokoferol.

łac. *pes cavus* - stopa wydrążona.

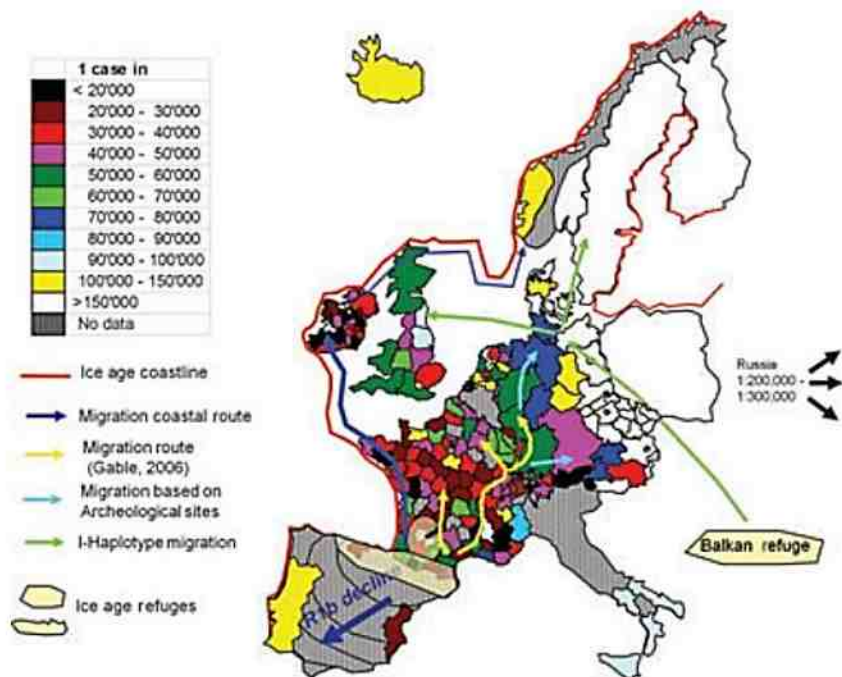
2.1.5 Epidemiologia

Ataksja Friedreicha jest najbardziej powszechnym rodzajem ataksji dziedzicznej. Stanowi około 50% przypadków wszystkich ataksji, z czego blisko 75% chorych jest w wieku poniżej 25 lat. Omawiana choroba najczęściej zaczyna się ujawniać w wieku 8-15 lat (Aranca 2016, Williams 2023).

Globalna częstość występowania ataksji Friedreicha według większości dostępnych doniesień jest szacowana na 1 na 40 000 przypadków (Williams 2023). Choroba ta najczęściej dotyka osoby należące do rasy kaukaskiej (Vankan 2013). Szacuje się, że częstość występowania FA u osób rasy kaukaskiej wynosi od 1/20 000 do 1/50 000 (ORPHA FA). Najczęściej występuje w Europie, na Bliskim Wschodzie, Azji Południowej i Afryce Północnej (Yilmaz 2006, Houshmand 2006). W Stanach Zjednoczonych na FA choruje 1 na 50 000 osób i występuje ona najczęściej u osób pochodzenia zachodnioeuropejskiego (Zhu 2002). Według rejestru FARA w USA żyje 4 000 chorych na FA, a na świecie 15 000. FA to choroba autosomalna recesywna - a więc częstość jej występowania jest jednakowa zarówno w populacji mężczyzn jak i kobiet (Williams 2023). Z uwagi na to, iż jest to choroba genetyczna należy uwzględnić również częstość występowania charakterystycznej dla niej mutacji genowej. Na podstawie badań, dotyczących oceny częstości występowania mutacji genu *FXN* w populacji 178 zdrowych pacjentów z Niemiec oszacowano, że odsetek nosicieli wynosił 1:60 - 1:90 (Epplen 1997, Delatycki 2000). Przedstawione szacunki są zgodne z wynikami innego badania, w którym odsetek występowania mutacji w genie *FXN* w populacji kaukaskiej wynosił 1:85 (Cossee 1997).

Ocenę rozpowszechnienia ataksji Friedreicha przeprowadzono w publikacji Vankan 2013 (patrz Ryc. 5). Wyniki tego przeglądu pokazują, że częstości występowania FA w Europie są zróżnicowane w zależności od regionu. Na południu i zachodzie Europy (północna część Hiszpanii, południowa i środkowa część Francji oraz zachodnia Irlandia) rozpowszechnienie FA jest na poziomie około 1 na 20 000 przypadków. Niskie współczynniki rozpowszechnienia sięgające ok. 1 na 250 000 przypadków lub mniej odnotowano z kolei na północy (Skandynawia) i wschodzie Europy (wschodnia część Niemiec i Austrii, Czechy, Rosja). Od północy i zachodu Hiszpanii w stosunku do Portugalii również zaobserwowano spadek rozpowszechnienia FA (Vankan 2013).

Ryc. 5. Rozpowszechnienie ataksji Friedreicha w krajach europejskich (Vankan 2013).



Zgodnie z danymi raportowanymi dla Czech, rozpowszechnienie ataksji Friedreicha w tym kraju wynosi 1 na 30 000 osób, co w przeliczeniu na populację czeską daje 353 chorych. Zgodnie z danymi pochodzącymi z największego czeskiego szpitala - cz. *Fakultní nemocnice v Motole*, znajdującego się w Pradze, na podstawie diagnostyki genetycznej, zidentyfikowano 54 chorych z ataksją Friedreicha (Vyhnálková 2019). Co wskazuje na wykrywalność ok. 15,30%. Jak nadmieniają autorzy publikacji Vyhnálková 2019 choroba ta jest prawdopodobnie nadal niedostatecznie diagnozowana (Populationof 2024).

W 2022 roku opublikowano przegląd systematyczny Buesch 2022, którego celem była ocena rozpowszechnienia ataksji Friedreicha. W analizie uwzględniono 22 badania. 15 z włączonych badań, dotyczyło oszacowania rozpowszechnienia FA w oparciu jedynie o diagnozę kliniczną. Najwyższe wskaźniki rozpowszechnienia odnotowano dwóch badaniach przeprowadzonych w osobnych miastach w Hiszpanii (4,7 oraz 3,83/100 000 osób). Z kolei najniższy w Guamie (0,0/100 000 osób). Szczegółowe wyniki, uzyskane w każdej z włączonych publikacji zestawiono w Tab. 4.

Tab. 4. Rozpowszechnienie ataksji Friedreicha w oparciu o poszczególne badania epidemiologiczne (Buesch 2022).

Publikacja	Kraj	Metoda diagnostyczna	Rozpowszechnienie na 100 tys. osób
Juvonen 2022	Finlandia	Kliniczna i molekularna	0,10
Zortea 2004	Włochy	Kliniczna i molekularna	0,59
Erichsen 2009	Norwegia	Kliniczna i genetyczna	0,15
Coutinho 2013	Portugalia	Kliniczna i/lub molekularna	1,00
Koutsis 2014	Grecja	Kliniczna i/lub molekularna	0,87
Wedding 2015	Norwegia	Kliniczna i molekularna/genetyczna	0,52 ^a ; 0,57 ^b

Publikacja	Kraj	Metoda diagnostyczna	Rozpowszechnienie na 100 tys. osób
Fussiger 2019	Brazylia	Kliniczna i molekularna	0,20
Chen 1968	Guam (USA)	Kliniczna	0,00
Gudmundsson 1969	Islandia	Nie podano	1,07
Skre 1975	Norwegia	Kliniczna	0,97
Winter 1981	Wielka Brytania	Kliniczna	0,92; 1,84; 2,3
Romeo 1983	Włochy	Kliniczna	n/a
Pinessi 1984	Włochy	Nie podano	1,27
Lucci 1984	Włochy	Kliniczna	1,42
Romeo 1984	Włochy	Nie podano ^c	1,100
Sridharan 1985	Libia	Kliniczna	0,39
Brignolio 1986	Włochy	Kliniczna	0,99
Leone 1990	Włochy	Kliniczna	1,22
Polo 1991	Hiszpania	Kliniczna	4,71
Filla 1992	Włochy	Kliniczna	2,1
Lopez-Arlandis 1995 ^b	Hiszpania	Kliniczna	3,83
Salman 2013	Kanada	Kliniczna	2,60

^a Rozpowszechnienie wśród etnicznych Norwegów; rozpowszechnienie w całej populacji Norwegów; ^b ocena przeprowadzona jedynie w populacji dziecięcej; ^c nie podano, ponieważ badanie przeprowadzono przed dostępnością diagnostyki molekularnej.

W 7 włączonych badaniach raportowano rozpowszechnienie FA w oparciu o dane kliniczne oraz diagnostykę molekularną w latach 1994-2017 w wybranych krajach europejskich: Finlandii, Włoszech, Norwegii, Grecji i Portugalii, a także pozaeuropejskich tj. w Brazylii. Oszacowane rozpowszechnienie tej choroby w większości wypadków było na poziomie <1/100 000 osób z wyjątkiem Portugalii, w której wynosiło 1/100 000 osób (Coutinho 2013). Najniższy wskaźnik, dotyczący rozpowszechnienia FA odnotowano w Finlandii (0,10/100 000 osób, Juvonen 2002). W dwóch norweskich badaniach dla raportowanego wskaźnika podano odchylenia (Wedding 2015, Winter 1981). Na podstawie danych pochodzących z krajów z dostępnymi informacjami na temat rozpowszechnienia ataksji Friedreicha rozpoznanej jednocześnie w oparciu o diagnostykę kliniczną jak i molekularną tj. Finlandii, regionu Padwa we Włoszech, Płd.-Wsch. Norwegii, Norwegii, Grecji, Portugalii oraz Płd.-Wsch. części Brazylii autorzy przeglądu Buesch 2022 oszacowali średnie rozpowszechnienie ataksji Friedreicha na 0,5 na 100 tys. mieszkańców.

2.1.5.1 Haplotyp R1b a ataksja Friedreicha

Jak nadmieniał autor publikacji Vankan 2013, obecność haplotypu R1b może pośrednio wpływać na częstość występowania wadliwego genu kodującego frataksynę. Zgodnie z wnioskami autora wspomnianej publikacji, obserwowany w Europie gradient markera chromosomalnego R1b może być wynikiem przejścia przodków populacji niosącej mutację w genie kodującym frataksynę przez paleolityczne „wąskie gardło” co sugeruje, że przodkiem populacji z większą częstością występowania FA jest populacja Franco-Kantabryjska z epoki lodowcowej (przebieg poszczególnych migracji zobrazowano

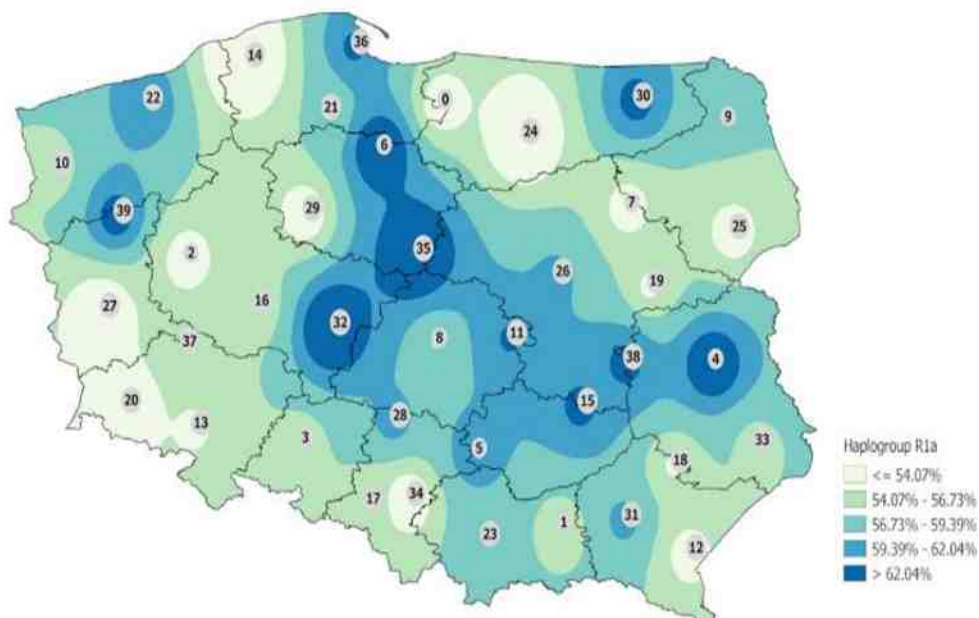
odpowiednimi strzałkami na Ryc. 5). W efekcie populacje Europy Wschodniej, w których obserwowany jest wysoki poziom markera R1b oraz pomimo tego, że mutacja warunkująca występowania ataksji Friedreicha i haplotyp R1b nie są ze sobą powiązane genetycznie, wykazują ok. 10-krotnie wyższą częstość występowania FA w porównaniu z populacjami, w których występuje wysoki poziom haplotypu R1a (Vankan 2013).

Tab. 5. Przewidywane i obserwowane rozpowszechnienie ataksji Friedreicha w zależności od częstości występowania haplotypu R1b (Vankan 2013).

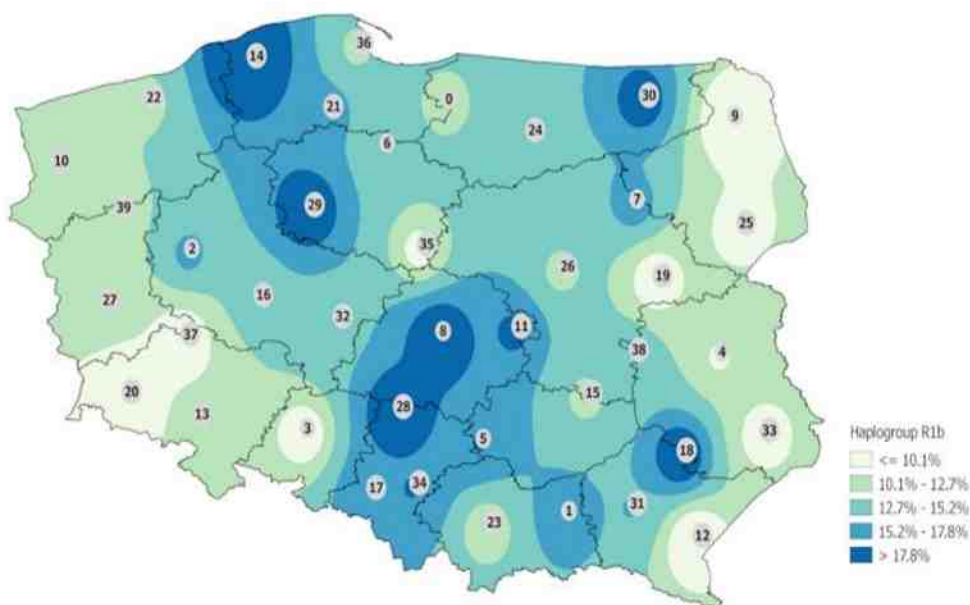
Kraj	Częstość występowania R1b, %	Przewidywany wsp. nosicielei zmutowanego genu <i>FXN</i>	Przewidywane rozpowszechnienie występowania FA	Obserwowane rozpowszechnienie FA
Płn Hiszpania	90	1 na 55	1 na 20 167	1 na 20 000
Portugalia	52	1 na 95	1 na 60 167	1 na 105 000
Płd-Zach. Francja	80	1 na 62	1 na 25 627	1 na 25 000
Płn-Wsch. Francja	50	1 na 99	1 na 65 340	1 na 65 000
Włochy	45	1 na 110	1 na 80 667	1 na 80 000
UK	65	1 na 76	1 na 38 507	1 na 54 000
Płd-Zach. Niemcy	50	1 na 99	1 na 65 340	1 na 53 000
Płn-Wsch. Niemcy	40	1 na 124	1 na 102 507	1 na 149 000
Wsch. Austria	25	1 na 198	1 na 261 360	1 na 150 000
Irlandia	85	1 na 58	1 na 22 427	1 na 23 000
Holandia	54	1 na 92	1 na 56 427	1 na 60 000
Dania	35	1 na 141	1 na 132 540	1 na 137 000
Norwegia	28	1 na 177	1 na 208 860	1 na 100 000
Szwecja	20	1 na 248	1 na 410 027	1 na 420 000
Czechy	20	1 na 248	1 na 410 027	1 na 250 000
Rosja (Europa)	16	1 na 336	1 na 636 540	1 na 300 000

Różnice w częstości występowania haplotypu R1b widoczne są także w odniesieniu do poszczególnych regionów Polski. Na Ryc. 6 i Ryc. 7 można zaobserwować, że haplotyp R1a występuje najczęściej w środkowej części kraju z kilkoma regionami na zachodzie i wschodzie, podczas gdy haplotyp R1b jest najbardziej rozpowszechniony na północnym i południowym obszarze Polski (Grochowalski 2020).

Ryc. 6. Częstość występowania haplotypu R1a w zależności od regionu w Polsce (Grochowalski 2020).



Ryc. 7. Częstość występowania haplotypu R1b w zależności od regionu w Polsce (Grochowalski 2020).



Z uwagi na to, że oszacowanie częstości występowania ataksji Friedreicha dla poszczególnych regionów Polski jest skomplikowane, do obliczeń w niniejszej analizie przyjęto średnią dla całego kraju częstość występowania haplotypu R1b, która zgodnie z najaktualniejszymi danymi wynosi 12,5% (EUPEDIA).

2.1.5.2 Epidemiologia ataksji Friedreicha w Polsce

Na podstawie uwzględnionych w publikacji Buesch 2022 współczynników rozpowszechnienia oraz liczebności danej populacji postanowiono oszacować liczbę chorych z ataksją

Friedreicha w Polsce. Uwzględniając fakt, iż Brazylia wyróżnia się na tle innych krajów, ponieważ nie jest krajem europejskim oraz dane pochodzące z Płd.-Wsch. Norwegii są jedynie danymi cząstkowymi już uwzględnionymi w ramach współczynnika rozpowszechnienia raportowanego dla całej populacji Norweskiej, postanowiono o nieuwzględnieniu tych krajów w ramach przyjmowanej do dalszych obliczeń średniej. Kolejny z wariantów analizy zakłada ponadto dodatkowe wykluczenie danych włoskich z dalszych analiz (ze względu na współczynnik rozpowszechnienia FA raportowany jedynie dla regionu Padwy). Powyższa operacja ma na celu podniesienie wiarygodności danych.

Tab. 6. Oszacowanie średniego rozpowszechnienia ataksji Friedreicha (Buesch 2022).

Kraj	Region	Rozpowszechnienie na 100 tys.	Liczebność populacji	N osób z FA
Finlandia	Cały kraj	0,10	5 563 970	6
Włochy	Padwa	0,59	2 700 000	16
Norwegia	Płd.-Wsch.	0,15	2 974 400	4
Norwegia	Cały kraj	0,53	5 408 000	29
Grecja	Cały kraj	0,87	10 394 055	90
Portugalia	Cały kraj	1,00	10 467 366	105
Brazylia	Płd.-Wsch.	0,20	29 644 948	59
Średnia bez Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch.		0,62		
Średnia bez Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch., Włoch		0,62		

Zauważalne jest jednak wyraźne zróżnicowanie współczynników rozpowszechnienia pomiędzy poszczególnymi krajami/regionami, co jak sugeruje autor publikacji Vankan 2013 może być związane z częstością występowania haplotypu R1b w danej populacji (patrz rozdz. 2.1.5.1). W celu ustalenia wpływu obecności haplotypu R1b na częstość występowania ataksji Friedreicha, w pierwszej kolejności poszukiwano danych dotyczących odsetków osób z haplotypem R1b w danym regionie/kraju, który uwzględniono w oszacowaniach rozpowszechnienia FA w publikacji Buesch 2022. Następnie oszacowano liczbę osób z haplotypem R1b w danym kraju/regionie (EUPEDIA).

Tab. 7. Oszacowanie średniej częstości występowania haplotypu R1b (Buesch 2022, Francez 2012, EUPEDIA).

Kraj	Region	% R1b	Liczebność populacji	N osób z R1b
Finlandia	Cały kraj	3,5	5 563 970	194 739
Włochy	Padwa	49,5	2 700 000	1 336 500
Norwegia	Płd.-Wsch.	32,0	2 974 400	951 808
Norwegia	Cały kraj	32,0	5 408 000	1 730 560
Grecja	Cały kraj	15,5	10 394 055	1 611 079
Portugalia	Cały kraj	56,0	10 467 366	5 861 725
Brazylia	Płd.-Wsch.	61,0*	29 644 948	26 828 678
Średnia bez Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch.		31,3		

Średnia bez Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch., Włoch	26,8
--	------

* Z uwagi na brak dostępnych danych przyjęto średnią wartość raportowaną dla Sao Paulo - największego miasta Brazylii Płd.-Wsch (Francez 2012).

W kolejnym kroku obliczono, jaki odsetek chorych z haplotypem R1b choruje na ataksję Friedreicha.

Tab. 8. Oszacowanie odsetka chorych z haplotypem R1b oraz ataksją Friedreicha (Buesch 2022).

Kraj	Region	N osób z FA	N osób z R1b	FRDA/R1b, %
Finlandia	Cały kraj	6	194 739	0,0029%
Włochy	Padwa	16	1 336 500	0,0012%
Norwegia	Płd.-Wsch.	4	951 808	0,0005%
Norwegia	Cały kraj	29	1 730 560	0,0016%
Grecja	Cały kraj	90	1 611 079	0,0056%
Portugalia	Cały kraj	105	5 861 725	0,0018%
Brazylia	Płd.-Wsch.	59	26 828 678	0,0003%
Średnia bez Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch.				0,0026%
Średnia bez Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch., Włoch				0,0030%

Następnie zidentyfikowano 2 współczynniki rozpowszechnienia haplotypu R1b odnoszące się do populacji polskiej - jeden raportowany w tej samej publikacji co wszystkie współczynniki dla analizowanych krajów europejskich (EUPEDIA) oraz drugi raportowany w nowszej publikacji dedykowanej populacji polskiej (Grochowalski 2020). W kolejnym kroku oszacowano liczebność populacji docelowej w kilku wariantach zestawionych w poniższej tabeli. W celu oszacowania średniego rozpowszechnienia w PL posłużono się proporcją uwzględniającą średnie rozpowszechnienie FA oraz średni % R1b dla wybranych krajów europejskich.

Tab. 9. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (Buesch 2022, Grochowalski 2020, GUS 2023).

Kraj	Liczebność populacji	% R1b	N osób z R1b w PL	Średni % R1b z krajów europejskich	Średnie rozpowszechnienie z krajów UE na 100 tys.	% chorych na FA spośród osób z R1b w PL*	N osób z FA skorygowane o R1b w PL
Wariant nieuwzględniający danych dotyczących Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch							
PL (EUPEDIA)	37 766 327	12,50	4 720 791	31,3	0,62	0,0026	124
PL (Grochowalski 2020)	37 766 327	14,09	5 321 275	31,3	0,62	0,0026	139
Wariant nieuwzględniający danych dotyczących Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch i Włoch							
PL (EUPEDIA)	37 766 327	12,50	4 720 791	26,8	0,62	0,0030	141
PL (Grochowalski 2020)	37 766 327	14,09	5 321 275	26,8	0,62	0,0030	158

* Obliczono jako średnią dla wybranych krajów z ilorazu liczby chorych na FA oraz liczby osób z haplotypem R1b.

Wychodząc z rozpowszechnienia ataksji Friedreicha w wybranych krajach europejskich, a następnie uwzględniając korelację FA z obecnością haplotypu R1b i w ostateczności przekładając to na warunki Polskie oszacowano, że **liczba chorych na ataksję Friedreicha w naszym kraju waha się najprawdopodobniej od 124 do 158.**

2.1.6 Obciążenie chorobą

Ataksja Friedreicha to zaburzenie neurologiczne, przejawiające się wieloma objawami, które postępują i prowadzą do znacznego upośledzenia. W miarę nasilania się choroby pacjenci z FA doświadczają neuropatii czuciowej i degeneracji mózdzku (Parkinson 2013).

W trakcie przebiegu ataksji Friedreicha dochodzi do postępującej utraty sprawności chodu, która obejmuje następujące etapy (Rummey 2020a, Williams 2023):

- symetryczną ataksję chodu, brak równowagi;
- trudności w staniu i bieganiu;
- chód na szerokiej podstawie;
- utratę czucia w podszwach stóp;
- ataksję obejmującą tułów i ramiona;
- rozwój drżenia zamiarowego, drżenia twarzy i policzków;
- utratę mobilności, wymagającą pomocy i wózków inwalidzkich;
- „przykucie” do łóżka.

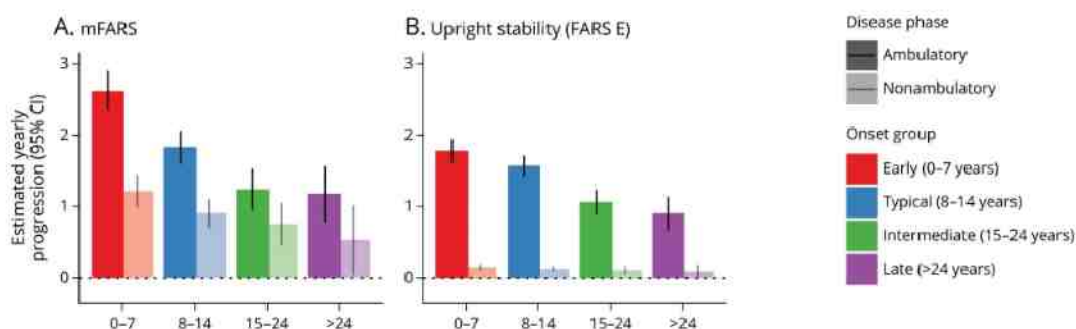
Średni czas od początku choroby do utraty zdolności chodu szacuje się na 15 lat. Biorąc pod uwagę, że średni wiek zachorowania na FA wynosi 10-15 lat, większość pacjentów jest zatem skazana na korzystanie z wózka inwalidzkiego już między 25 a 30 rokiem życia (Parkinson 2013, Delatycki 2019). Utrata zdolności chodu skutkuje utratą autonomii i zwiększeniem potrzeby opieki wspomagającej, co znacząco negatywnie wpływa na życie pacjentów i ich opiekunów. Inteligencja chorych pozostaje w dużej mierze niezmienną, a wszelkie zaburzenia poznawcze są subtelne (FARA 2017).

Im niższy wiek zachorowania, tym ataksja Friedreicha postępuje szybciej. Na podstawie jednego z badań wykazano, że w przypadku oceny mFARS, u chorych leczonych ambulatoryjnie, z FA o wcześniejszym początku (tj. wieku zachorowania 0-7 lat) wystąpiło prawie 50% szybsze pogorszenie wyniku mFARS niż w grupie chorych o typowym początku (tj. wieku zachorowania 8-14 lat; 2,62 vs 1,83 punktów/rok) i około dwukrotnie szybsze w porównaniu z grupą chorych o pośrednim początku (tj. w wieku zachorowania 15-24 lata; 2,62 vs 1,24 punktów/rok). W przypadku chorych z FA o późnym początku (tj. w wieku zachorowania >24 lat) - zmiana wyniku mFARS była podobna do tej uzyskanej w grupie chorych z FA o początku pośrednim (1,18 vs 1,24 punktów/rok, Ryc. 8). U chorych leczonych ambulatoryjnie, we wszystkich grupach, pogorszenie wyniku mFARS było spowodowane głównie pogorszeniem wyniku dla domeny dotyczącej równowagi (Rummey 2022a).

W przebiegu choroby często występują również nieprawidłowości kostne. Skolioza (krzywizna kręgosłupa) dotyka ponad 90% tych, którzy rozwijają FA we wczesnym wieku, ale jest mniej powszechna u pacjentów, u których początek choroby nastąpił później (>14 lat) (Payne 2022). Zniekształcenia stóp są również charakterystyczne dla FA. *Pes cavus* (stopa

wydrążona) dotyka 55-75% osób z FA (Delatycki 2012). Zniekształcenia *equinovarus* (w których stopa skierowana jest w dół i w środek, czasem nazywane "stopą końsko szpotawą") są związane z większymi upośledzeniami, ponieważ mogą wpływać na ułożenie stopy, przyczyniając się do problemów z równowagą/chodem i trudnością w przesiadce z i na wózek inwalidzki. To dodatkowo negatywnie wpływa na jakość życia pacjentów i opiekunów (Parkinson 2013).

Ryc. 8. Oszacowana roczna progresja choroby z uwzględnieniem grup wiekowych dotyczących początku choroby (Rummey 2022a).



Neurologiczne objawy FA obejmują trudności w mowie i polykaniu, co może przyczynić się do zachłyśnięcia, będącego częstą przyczyną zgonu u pacjentów (Parkinson 2013). Symptomy urologiczne, takie jak naglące parcie, nietrzymanie lub zatrzymanie moczu, również są powszechne w FA (Delatycki 2012). Utrata słuchu i wzroku diagnozowana jest najczęściej u osób z ataksją Friedreicha trwającą ≥ 20 lat. Wszystkie te objawy istotnie upośledzają jakość życia pacjentów (Fichera 2022).

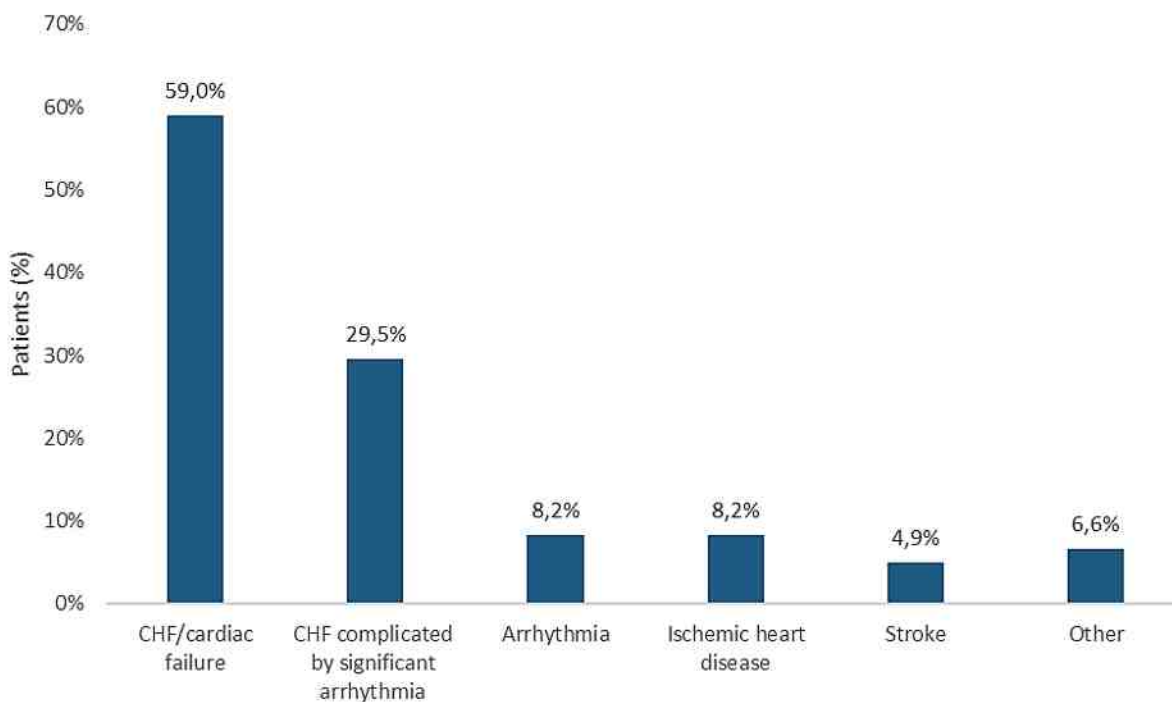
Prawie wszyscy pacjenci z FA rozwijają w pewnym momencie życia kardiomiopatię (Hanson 2019), a około 60% chorych umiera z powodu niewydolności serca (Tsou 2011, Payne 2022). Wczesne oznaki dysfunkcji serca mogą być trudne do zauważenia, ponieważ upośledzenie neurologiczne może ograniczać zdolności pacjentów do podejmowania wysiłku fizycznego (Lynch 2021). Najczęstszym spośród zaburzeń kardiologicznych jest kardiomiopatia przerostowa z dysfunkcją rozkurczową, która postępuje do fazy kardiomiopatii rozstrzeniowej z dysfunkcją skurczową i klasyczną niewydolnością serca (Lynch 2021). Pacjenci z wczesnym początkiem FA wykazują bardziej nasilone problemy kardiologiczne.

Oprócz chorób sercowych, u pacjentów z FA często pojawiają się problemy diabetologiczne. Szacuje się, że 50% osób z FA ma nietolerancję węglowodanów, a 30% rozwija cukrzycę (NINDS 2023).

Ataksja Friedreicha znacząco skraca przewidywaną długość życia, ale istnieje niewiele opublikowanych informacji na temat ostatnich etapów choroby. W retrospektywnej analizie, obejmującej 61 pacjentów z FA, większość zgonów miała miejsce u chorych w wieku między 16. a 45. rokiem życia (zakres: 12-87 lat), przy średnim wieku zgonu wynoszącym 37 lat (Tsou 2011). Zgony z przyczyn kardiologicznych najczęściej występują u chorych, u których choroba trwała < 10 lat, podczas gdy czas trwania choroby > 20 lat znacząco zmniejsza predyspozycję do zgonu (Hanson 2019). Rozkład kardiologicznych przyczyn zgonów pacjentów z FA przedstawiono na Ryc. 9, przy czym dysfunkcja serca była najczęstszą przyczyną śmierci (59,0% wszystkich przypadków). Kolejne 3,3% zgonów wynikało z prawdopodobnych przyczyn takich jak ciężka kardiomiopatia (1,6%) i arytmia (1,6%). Łącznie 27,9% zgonów nie było związanych z dysfunkcją serca. Do innych przyczyn zgonu należały: zapalenie płuc (10%), sepsa (1,6%), niewydolność nerek (1,6%), rak piersi (1,6%), utonięcie w wyniku wypadku

(1,6%), samobójstwo (1,6%), oraz inne (nieokreślone, 9,8%). Mediana wieku zgonu była niższa dla pacjentów zmarłych z powodu powikłań sercowych niż ta oszacowana dla pacjentów, którzy zmarli z innych przyczyn (26 lat w porównaniu do 41 lat) (Tsou 2011).

Ryc. 9. Kardiologiczne przyczyny zgonu zidentyfikowane wśród chorych z ataksją Friedreicha (Tsou 2011).



Pacjenci z ataksją Friedreicha stają przed perspektywą stopniowej utraty zdolności do chodzenia, mówienia i kontrolowania pęcherza, co prowadzi do utraty autonomii, przy jednoczesnym utrzymaniu funkcji poznawczych. Obciążenie psychiczne i emocjonalne dla pacjentów z FA, ich rodzin i opiekunów jest ogromne (Porterhouse Insights 2022).

W badaniu ankietowym przeprowadzonym wśród osób z FA, 40% z nich zgłosiło, że depresja i/lub lęk znacząco wpływają na ich życie (Tab. 10) (FARA 2017). Do innych czynników negatywnie wpływających na jakość życia należą utrata niezależności i izolacja społeczna. Osoby z FA zgłaszały również uczucia smutku, bezwartościowości i złości, a także frustrację związaną z utratą zdolności do socjalizacji i komunikacji (FARA 2017). Te uczucia znajdują odzwierciedlenie w wynikach kwestionariusza SF-36 dla pacjentów z FA. SF-36 ocenia różne obszary w skali od 0 do 100, ustandaryzowane do ogólnej populacji, przy niższych wynikach odzwierciedlających gorszą jakość życia. W jednym z badań średni wynik w zakresie samopoczucia emocjonalnego wynosił 69,0, a średni wynik w zakresie funkcjonowania fizycznego wynosił 26,1, co pokazuje obciążenie FA i jego wpływ na codzienne czynności. Przedstawione wyniki badania badaniem hiszpańskiego, w którym autorzy wykazali, że wyniki kwestionariusza SF-36 były znacznie niższe u osób z FA (Xiong 2020) Choroba wpływała nie tylko na obszary upośledzenia ruchowego, ale także na funkcjonowanie w społeczeństwie, funkcjonowanie w sferze emocjonalnej i zdrowie psychiczne, co pokazuje szeroki zakres pogarszania jakości życia chorych z ataksją Friedreicha (Pérez-Flores 2020).

Należy zauważyć, że wiele czynników zidentyfikowanych przez pacjentów odzwierciedla postępujący charakter FA i pogarszanie się objawów (np. utrata niezależności, utrata pracy, brak nadziei na przyszłość) (Tab. 10) (FARA 2017).

Tab. 10. Czynniki wpływające na jakość życia pacjentów z ataksją Friedreicha - wyniki ankiety (FARA 2017).

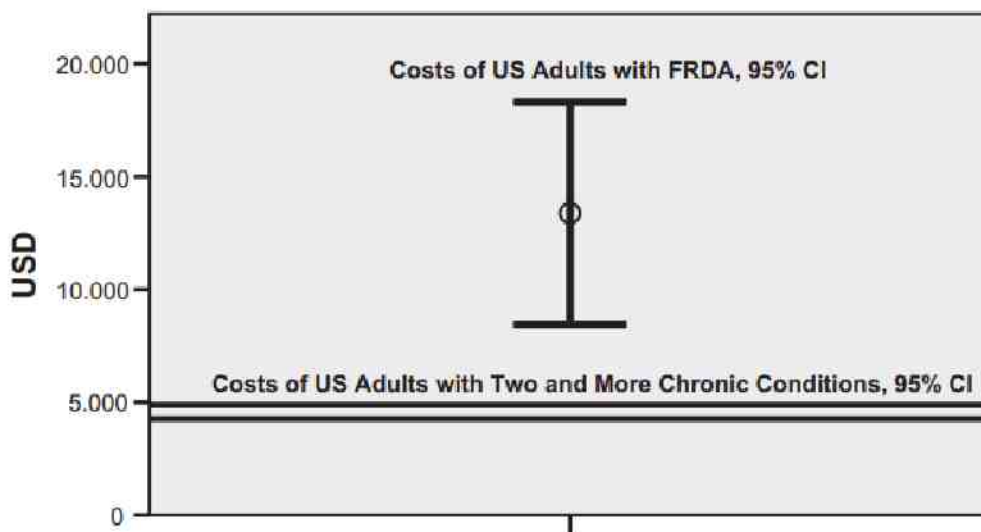
Czynnik	N	n, %
Utrata niezależności	90	62
Izolacja społeczna	59	41
Depresja i/lub lęk	58	40
Frustracja	46	32
Utrata zainteresowań	37	26
Utrata pracy lub utrata zdolności do pracy	35	24
Brak nadziei na przyszłość	27	19
Problemy z komunikacją	21	14
Trudności finansowe	17	12
Problemy w budowaniu lub utrzymywaniu relacji	16	11
Zmiana godzin pracy/nauki	9	6
Inne	3	2

Respondentów pytano: „które z poniższych objawów są dla Ciebie najistotniejsze?”; w odpowiedzi pacjenci wymieniali 3 odpowiedzi; w rezultacie 145 pacjentów udzieliło 418 odpowiedzi.

Ataksja Friedreicha, jak opisano powyżej, jest związana z licznymi psychicznymi i fizycznymi obciążeniami dla chorego, warto nadmienić również, że chory i jego opiekunowie muszą radzić sobie również z obciążeniami finansowymi. Przede wszystkim pacjent wymaga opieki zespołu lekarzy wielu specjalności, którzy zidentyfikują oraz załagodzą występujące objawy takie jak m.in. wzmożone napięcie, osłabienie, ograniczenie zakresu ruchu stawów czy skurcze mięśni (ERN-RND 2019). W badaniu prowadzonym w USA i Kanadzie oszacowano, że ze względu na różnorodność objawów ataksji Friedreicha, a co za tym idzie konieczność stosowania szerokiej gamy leków, produktów i procedur medycznych oraz coraz częstsze korzystanie z płatnej opieki domowej w miarę postępu choroby, koszty całkowitej opieki zdrowotnej nad chorym z FA przewyższają koszty ponoszone na leczenie chorego Amerykanina cierpiącego na co najmniej dwie choroby przewlekłe - patrz Ryc. 10 (Polek 2013).

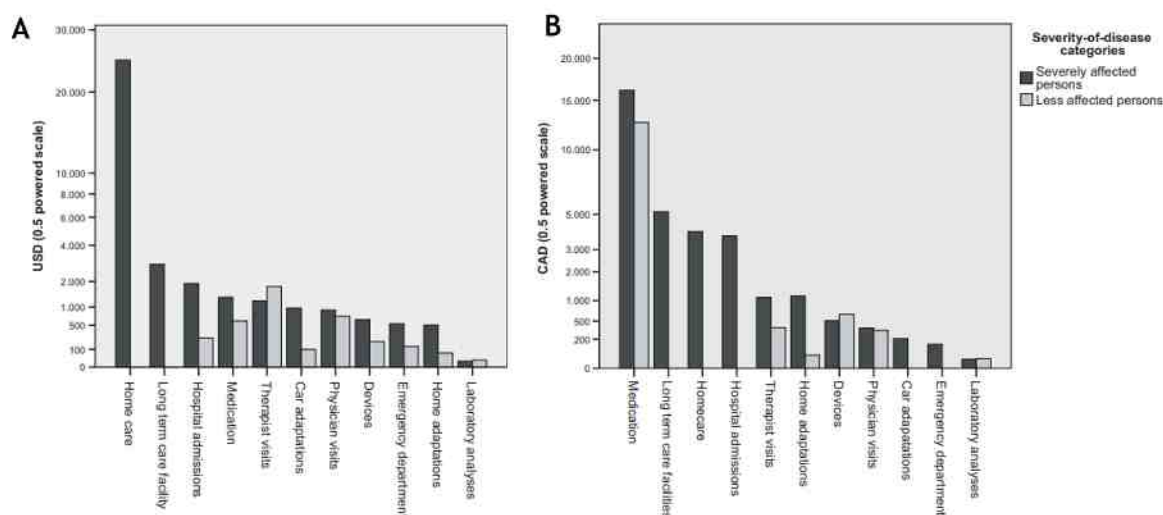
Ryc. 10. Porównanie średnich kosztów opieki zdrowotnej dorosłych z USA z FA oraz dorosłych Amerykanów cierpiących na co najmniej 2 choroby przewlekłe (Polek 2013, Machlin 2008)

Healthcare costs of US Adults with FRDA versus US Adults with Two and More Chronic Conditions



Skupiając się na poszczególnych kosztach związanych z chorobą w USA dowiedziono, że największe nakłady finansowe poświęcane są na opiekę domową (patrz Ryc. 11A), w przypadku Kanady na leki (patrz Ryc. 11B). W obydwu krajach w pierwszej czwórce wymieniane są koszty związane ze wspomnianą wcześniej opieką domową i lekami, a także koszty związane z zapewnieniem opieki długoterminowej oraz wizytami w szpitalu (Polek 2013).

Ryc. 11. Średnie koszty ponoszone na chorego z ataksją Friedreicha z uwzględnieniem rodzaju świadczenia oraz kategorii ciężkości choroby A) w USA; B) w Kanadzie (Polek 2013).



W USA odpowiednio 86% i 77% chorych z ataksją Friedreicha co najmniej raz odwiedziło neurologa lub kardiologa w ciągu rok obserwacji. 66% pacjentów przebyło zarówno wizytę u neurologa jak i kardiologa. W przypadku Kanady przedstawione odsetki wynosiły odpowiednio 75%, 86% i 65% (patrz Tab. 11). W USA 51% respondentów zasięgnęło porady psychoterapeuty co najmniej 2 razy w roku, a co najmniej 26% kontaktowało się z nim co najmniej raz w miesiącu. Znacząca większość chorych (83%) nigdy nie skorzystała z pomocy

logopedy. Zbliżone odsetki otrzymano dla chorych z Kanady, gdzie 59% chorych skorzystało z wizyty psychoterapeuty co najmniej 2 razy w roku, a 24% co najmniej raz w miesiącu. 87% pacjentów nigdy nie było na wizycie u logopedy (szczegóły patrz Tab. 11); Polek 2013).

Tab. 11. Specjaliści, z pomocy których korzystają chorzy z ataksją Friedreicha w USA i Kanadzie (Polek 2013).

Odsetki chorych, którzy przebyli co najmniej 1 wizytę u danego specjalisty/ wykonali badania w ciągu 12 mies. obserwacji			Średnia liczba wizyt u danego specjalisty w ciągu 12 mies. obserwacji		
Specjalista/ badanie	USA (%)	Kanada (%)	Specjalista	USA	Kanada
Neurolog	86	75	Psychoterapeuta	10	6
Kardiolog	77	86	Kręgarz	2	3
Neurolog+ kardiolog	66	65	Logopeda	2	0
Panel badań laboratoryjnych	72	62	Dietetyk	1	0

W Polsce raportowane są dane, dotyczące udzielonych świadczeń dla rozpoznania według klasyfikacji ICD-10: G11.1, a więc (NFZ 2022a):

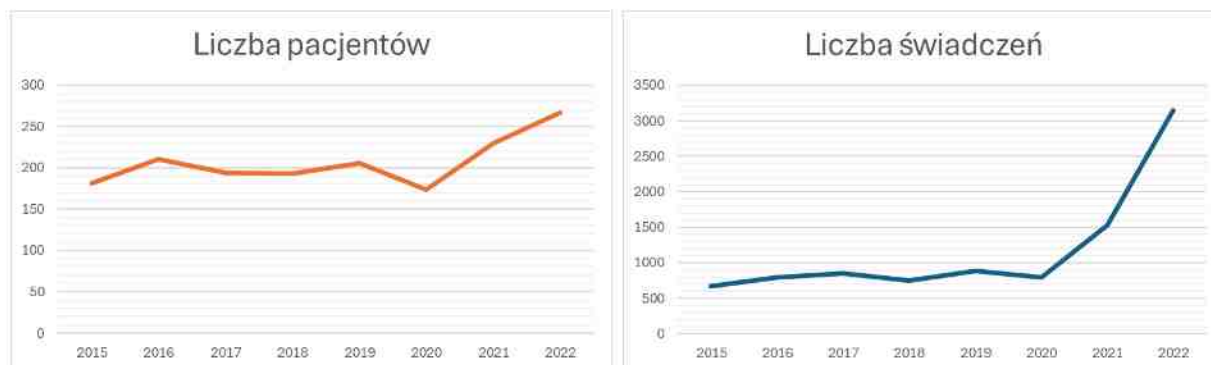
- ataksja mózdkowa o wczesnym początku z:
 - drżeniem samoistnym;
 - miokloniami (ataksja Hunta);
 - zachowanymi odruchami ścięgnistymi;
- ataksja Friedreicha;
- ataksja rdzeniowo-mózdkowa dziedziczona recesywnie w związku z chromosomem X.

Na podstawie danych Narodowego Funduszu Zdrowia zauważalna jest tendencja wzrostowa zarówno w liczbie pacjentów, jak i liczbie świadczeń dla rozpoznania G11.1. Największy wzrost liczby udzielonych świadczeń odnotowano w roku 2022, w którym analizowana liczba uległa podwojeniu - od 1 530 do aż 3 145 (szczegóły patrz Tab. 12 i Ryc. 12; NFZ 2022, NFZ 2022a).

Tab. 12. Liczba pacjentów/świadczeń udzielonych w danym roku z zareportowanym danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 5 znaków): G11.1 (NFZ 2022, NFZ 2022a).

Rok	Liczba pacjentów	Liczba udzielonych świadczeń
2022	267	3 145
2021	230	1 530
2020	174	791
2019	206	881
2018	193	745
2017	194	850
2016	210	796
2015	181	672

Ryc. 12. Liczba pacjentów/świadczeń udzielonych w danym roku z zaraportowanym danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 5 znaków): G11.1 (NFZ 2022, NFZ 2022a).



Zakres objawów i postępu ataksji Friedreicha wpływa na wszystkie aspekty życia pacjentów. Dotyczy to również utraty zdolności do pracy. Stanowi to z kolei znaczną część obciążenia ekonomicznego związanego z chorobą, ponieważ wpływa zarówno na pacjentów, jak i opiekunów. W badaniu przeprowadzonym w Wielkiej Brytanii wykazano, że tylko 13% pacjentów z FA było zatrudnionych na płatnych stanowiskach pracy (średni czas pracy wynosił 23,6 godziny tygodniowo). Ponad połowa (53%/£741 079) ogólnych rocznych kosztów opieki zdrowotnej FA przypisana była utracie pracy. Rozkład kosztów związanych z utratą pracy przedstawiono w Tab. 13. Największe koszty pośrednie (£521 664) wynikały z niezdolności chorego do pracy z powodu FA (Giunti 2013). Przy rozważaniu tych kosztów ważne jest uwzględnienie, że bazują one na małej liczbie pacjentów (n=50) i zostały zebrane ponad 10 lat temu. Prezentowane wartości są więc prawdopodobnie znacząco niedoszacowane w odniesieniu do rzeczywistych strat finansowych pacjentów z FA, zwłaszcza w kontekście ostatnich dużych wzrostów inflacji.

Tab. 13. Całkowite roczne koszty ataksji Friedreicha (włączając długoterminowe koszty związane z brakiem zatrudnienia) w Wielkiej Brytanii (Giunti 2013).

	Koszty	Udział procentowy
Bezpośrednie koszty leczenia	£242 314	17%
Koszty, niezwiązane z leczeniem	£424 627	30%
Utrata pracy	£741 079	53%
Całkowite koszty (N=75)	£1 408 020	NA

Członkowie rodziny często ponoszą psychiczne i finansowe obciążenie opieki nad pacjentem z FA. Obciążenia wzrasta w miarę postępu choroby i pogorszenia mobilności chorego (FARA 2017, Giunti 2013). W badaniu przeprowadzonym w Niemczech oszacowano, że prawie 60% opiekunów stanowili rodzice pacjenta (80% z nich to były matki), 18% to profesjonalni opiekunowie, 18% partnerzy, a 6% to inni krewni. Ogółem opiekunowie świadczyli średnio 7 godzin wsparcia każdego tygodnia, a szacunkowo 12% z nich brało czas wolny od pracy, aby zapewnić opiekę i/lub odbywać wizyty u kardiologów, neurologów i fizjoterapeutów. W Wielkiej Brytanii tylko 29% i 19% opiekunów pracowało na pełny etat lub w niepełnym wymiarze godzin, a 22% z nich musiało brać wolne, aby opiekować się osobą z FA. Koszty ponoszone przez opiekunów stanowią wysokie koszty pośrednie związanych z FA. W przypadku Wielkiej Brytanii roczne koszty związane z opieką wynosiły ogółem £214 989 (Tab. 14). (Giunti 2013).

Tab. 14. Pośrednie koszty związane z ataksją Friedreicha w Wielkiej Brytanii (N=50) (Giunti 2013).

Rodzaj kosztów	Wielkość kosztów
Koszty ponoszone przez respondenta (czas poza pracą)	£4 426
Koszty ponoszone przez respondenta (niezdolność do pracy na skutek FA)	£521 664
Koszty związane z opiekunem	£214 989
Całkowite koszty z wykluczeniem kosztów wynikających z braku zatrudnienia na skutek FA	£219 415
Całkowite koszty łącznie z kosztami wynikającymi z braku zatrudnienia na skutek FA	£741 079

Wyniki audytu Krajowego Forum Orphan 2024, które uwzględniały potrzeby sformułowane przez organizacje reprezentującą osoby z ataksją Friedreicha, wskazują w **pierwszej kolejności na konieczność zapewnienia dostępu do pierwszego zarejestrowanego leczenia dla pacjentów z FA tj. omaweloksolonu**. Ponadto niezbędne jest zwiększenie limitu refundacji na wyroby medyczne, umożliwiające chorym normalne funkcjonowanie w codziennym życiu, tj.: chodziki, wózki inwalidzkie, rowery, stabilizatory, gorsety ortopedyczne, ortezy, krzesła kąpielowe, materace przeciwodleżynowe, łóżka rehabilitacyjne, schodolazy, poduszki przeciwodleżynowe na wózek inwalidzki, materace przeciwodleżynowe, rowery statyczne, kule, a także zwiększenie wśród lekarzy świadomości niespecyficznych objawów ataksji Friedreicha i przyspieszenie diagnozy choroby potwierdzonej wynikiem badania genetycznego. Inne potrzeby w zakresie dostępu do diagnostyki obejmują głównie zwiększenie dostępności oraz rozszerzenia panelu badań genetycznych od narodzin, skrócenie czasu oczekiwania na wizyty u specjalistów i na badania genetyczne, zwiększenia dostępności do rezonansu magnetycznego i tomografii komputerowej. Ważnym aspektem jest również optymalizacja opieki nad chorym, możliwa do uzyskania m.in. na skutek uwzględnienia: opieki holistycznej, utworzenia centrów referencyjnych, paszportów pacjentów z chorobami rzadkimi, odpowiedniego przeszkolenia personelu medycznego (edukowanie pod kątem potrzeb chorych z FA, szkolenie opiekunów medycznych, fizjoterapeutów etc.), dostępu do asystentów i psychologa. Opieka socjalna nad pacjentem z FA powinna ponadto znaleźć się w Planie dla Chorób Rzadkich. **Eksperti w kontekście ataksji Friedreicha podkreślają, że sytuacja chorych od czasu uchwalenia Planu dla Chorób Rzadkich 2021-2023 i wejścia w życie Funduszu Medycznego nie uległa poprawie oraz wskazują na konieczność traktowania chorób rzadkich w Polsce w sposób priorytetowy (Audyt KFO 2024).**

2.1.7 Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie ataksji Friedreicha aktualnie ma głównie charakter objawowy i podtrzymujący. Najbardziej odpowiednią strategią leczenia jest multidyscyplinarna strategia leczenia, uwzględniająca fakt, że schorzenie dotyczy wielu układów narządów. W celu uniknięcia potencjalnych powikłań kardiologicznych, tych dotyczących kręgosłupa, stóp, mięśni, wzroku i słucha zalecany jest stały nadzór lekarski (NORD 2023).

Objawowe leczenie ataksji Friedreicha obejmuje m. in. (Bidichandani 2017):

- stosowanie protez, pomocy w chodzeniu, wózków inwalidzkich oraz w celu utrzymania aktywnego trybu życia rekomendowana jest odpowiednio dobrana przez fizjoterapeutę fizjoterapia;
- rehabilitację szpitalną, która, jak wykazano, poprawia sprawność fizyczną (Milne 2012);
- terapię zajęciową;
- leczenie spastyczności, w którym stosowana jest fizjoterapia uwzględniająca ćwiczenia rozciągające, pionizator i szyny, środki farmakologiczne tj. baklofen i toksyna botulinowa; zastosowanie dooponowego baklofenu może być korzystne w sytuacji, kiedy doustne leki są nieskuteczne lub nad korzyściami z leczenia przeważają skutki uboczne (Berntsson 2013);
- niekiedy konieczne mogą być interwencje ortopedyczne (zarówno operacyjne jak i nieoperacyjne) w przypadku skolioz oraz deformacji stóp;
- terapię logopedyczną, której celem jest maksymalizowanie umiejętności komunikacyjnych;
- leczenie dysfagii, które może obejmować modyfikację diety oraz, na późnych etapach choroby, karmienie przez sondę lub gastrostomię;
- leczenie chorób serca, w tym m.in. stosowanie leków przeciwarytmicznych, leków na niewydolność serca, leków przeciwzakrzepowych, bądź wszczępienie rozrusznika serca lub kardiowertera-defibrylatora; w szczególnie ciężkich przypadkach, u chorych z łagodnymi objawami neurologicznymi przeprowadzany jest przeszczep serca;
- leki przeciwskurczowe u chorych z dysfunkcją pęcherza, niekiedy podanie toksyny botulinowej u pacjentów wymagających okresowego lub stałego cewnikowania;
- leczenie bezdechu sennego za pomocą CPAP (ang. *continuous positive airway pressure*);
- leczenie cukrzycy poprzez zastosowanie odpowiedniej diety, a jeśli to konieczne także doustnych leków hipoglikemizujących bądź insuliny;
- leczenie problemów ze słuchem - tj. stosowanie aparatów słuchowych, mikrofonów czy odpowiednich odbiorników w razie potrzeby;
- wsparcie psychologiczne (doradztwo i/lub farmakoterapia) dla osób dotkniętych chorobą i ich rodzin.

Zgodnie z przeprowadzonym audytem Krajowego Forum Orphan 2024, dotyczącym potrzeb pacjentów z chorobami rzadkimi w zakresie dostępu do technologii medycznych i optymalizacji opieki w Polsce, istnieje wyraźna potrzeba zapewnienia dostępu do pierwszego zarejestrowanego leczenia dla pacjentów z ataksją Friedreicha (tj. omaweloksolonu) (Audyty KFO 2024). Doniesienia te zostały potwierdzone przez Polskie Towarzystwo Neurologiczne, które w raporcie z 2024 r., dotyczącym obecnego stanu i perspektyw rozwoju neurologii w Polsce nadmienia, że oczekuje refundacji omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha, jako ważnego czynnika, który przyczyni się do poprawy sytuacji pacjentów neurologicznych z tą chorobą oraz rozwoju ośrodków

klinicznych w Polsce (PTN 2024). Warto również mieć na uwadze, że na potrzebę refundacji omaeloksolonu wskazują także wytyczne ERN-RND, które w najnowszych ścieżkach pacjenta wymieniają omaeloksolon jako jedyną terapię zarejestrowaną w USA i Europie, dedykowaną ataksji Friedreicha (ERN-RND ścieżki pacjenta).

2.1.8 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu zidentyfikowania najbardziej aktualnych wytycznych klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu ataksji Friedreicha przeprowadzono wyszukiwanie literatury. Odnaleziono następujące wytyczne:

- *Clinical Management Guidelines Writing Group (CMG)* z 2022 r.;
- *Guidelines Development Group (GDG)* z 2019 r.
- *European Reference Network for Rare Neurological Diseases (ERN-RND)* z 2019 r.;

W żadnych ze wspomnianych wytycznych nie ma rekomendacji dotyczących przyczynowego leczenia ataksji Friedreicha. Wszystkie z dotychczas opracowanych zaleceń dotyczą jedynie leczenia objawowego i podtrzymującego. Przykładowo, u chorych na ataksję Friedreicha często występuje spastyczność, której leczenie w pierwszej kolejności powinno obejmować odpowiednio dopasowaną fizjoterapię, a w przypadku jej nieskuteczności - leczenie farmakologiczne z zastosowaniem środków takich jak: baklofen, tyzanidyna, benzodiazepiny, dantrolen sodu, gabapentyna, toksyna botulinowa czy dooponowy baklofen (ERN-RND 2019, Silva 2019). W przypadku chorych z osłabieniem układu oddechowego i restrykcyjną chorobą płuc oraz w celu poprawy czynności układu oddechowego, zmniejszenia częstości występowania infekcji klatki piersiowej, zmniejszenia duszności i poprawy funkcji oczyszczania dróg oddechowych, warunkowo zalecana jest fizjoterapia klatki piersiowej (CMG 2022). W celu redukcji liczby upadków należy wdrożyć odpowiedni program ćwiczeniowy (ERN-RND 2019). W przypadku występowania drżenia zalecana jest farmakoterapia z użyciem: propranololu, prymidonu, kombinacji propranololu i prymidonu, topiramatu, klonazepamu i gabapentyny w wymienionej kolejności (Silva 2019). We wszystkich wytycznych, autorzy dużą wagę przykładają odpowiedniej fizjoterapii i ćwiczeniom, których skuteczność zależy od wytrwałości chorego i jego opiekunów, a co za tym idzie jest zależna od odpowiedniej opieki wspomagającej. Opisane w poniższych rozdziałach rekomendacje i wytyczne kliniczne szczegółowo uwzględniają mnogość objawów towarzyszących ataksji Friedreicha, jednakże jak już wspomniano, w zakresie terapii każdego z objawów opisują jedynie ich leczenie miejscowe, nieuwzględniające leczenia przyczyn choroby.

2.1.8.1 CMG 2022

W niniejszym rozdziale przedstawiono rekomendacje, dotyczące leczenia ataksji Friedreicha, będące aktualizacją zaleceń z 2014 r.

2.1.8.1.1 Objawy neurologiczne ataksji Friedreicha

- Niedowład kończyny górnej
 - Warunkowo rekomendowana jest intensywna rehabilitacja kończyny górnej u osób z ataksją Friedreicha w warunkach klinicznych;

- Warunkowo rekomendowane jest rozważenie stosowania szyny/ortezy kończyny górnej u osób z ataksją Friedreicha ze spastycznością, skurczami lub przykurczami;
- Nie jest rekomendowane stosowanie środków farmakologicznych (baklofen i toksyna botulinowa) w specyficznym postępowaniu względem funkcji kończyny górnej u osób z ataksją Friedreicha ze spastycznością i skurczami;
- Warunkowo rekomendowane jest rozważenie użycia stymulacji elektrycznej (ale nie tDCS lub TMS) jako element usprawnienia funkcji kończyn górnych u osób z ataksją Friedreicha w warunkach klinicznych z zastosowaniem odpowiedniej oceny przed rozpoczęciem leczenia.
- Siła, równowaga, mobilność i redukcja upadków u pacjentów z ataksją Friedreicha, którzy chodzą samodzielnie
 - W stosunku do pacjentów z ataksją Friedreicha, którzy mogą chodzić (samodzielnie lub korzystając z pomocy) rekomendowana jest regularna obserwacja poruszania się i wpływu czynników fizycznych oraz innych niż fizyczne wpływających na spadek mobilności (jak równowaga, siła, spastyczność kończyn górnych i lęk przed upadkiem) co najmniej raz w roku zamiast mniej regularnej obserwacji;
 - U osób z ataksją Friedreicha, którzy mogą chodzić, rekomendowane jest wieloaspektowe podejście do rehabilitacji (obejmujące wiele obszarów o upośledzonej sprawności);
 - u pacjentów z ataksją Friedreicha, którzy mogą samodzielnie się poruszać, rekomendowany jest udział w rehabilitacji lub ćwiczeniach przez 3 dni w tygodniu lub częściej zamiast udziału w ćwiczeniach rzadziej, niż 3 razy w tygodniu;
 - rekomendowany jest trening sercowo-naczyniowy i wytrzymałościowy zamiast braku treningu sercowo-naczyniowego u osób z ataksją Friedreicha. Stopniowe rozpoczynanie i zwiększanie aktywności z obserwacją w kierunku niepożądanych objawów stanowi z dużym prawdopodobieństwem bezpieczne podejście do osób z i bez zaburzeń kardiologicznych;
 - sugerowane jest wzmocnienie kończyn dolnych w miejsce jego braku u osób z ataksją Friedreicha, które mogą chodzić. W większości przypadków wzmocnienie kończyn dolnych powinno stanowić element programu ćwiczeń lub rehabilitacji;
 - rekomendowane jest wzmocnienie kostek i stóp połączone z rozciąganiem w miejsce braku takich aktywności u osób z ataksją Friedreicha, które mogą chodzić;
 - u osób z ataksją Friedreicha, które mogą chodzić, sugerowane jest użycie spersonalizowanych ortez (w tym ortez bocznych stabilizujących kostkę, ortezy kostka-stopą) w miejsce ich braku, w przypadku zmienionej kinematyki stawu skokowego w trakcie chodu, co ma istotny wpływ na chód. Ważne, aby ortezy były spersonalizowane i profesjonalnie dopasowane w celu uniknięcia powikłań, jak odleżyny i nieprawidłowo zmieniony zakres ruchu stawu skokowego;

- Nie można rekomendować zastrzyków z toksyny botulinowej lub nefarmakologicznej terapii u pacjentów z ataksją Friedreicha ze spastycznością kostki lub stopy. W wybranych przypadkach można rozważyć wstrzyknięcie toksyny botulinowej po wyważeniu potencjalnych korzyści i ryzyka związanych z chodzeniem i równowagą dynamiczną podczas stania i gdy leczenie bazujące na terapii (np. fizjoterapii) okazały się nie w pełni skuteczne. Klinicysta powinien omówić wszystkie potencjalne negatywne skutki i upewnić się, że pacjent jest świadomy ryzyka przed rozpoczęciem leczenia.
- Siła, równowaga, mobilność i zmniejszenie liczby upadków u niechodzących osób z ataksją Friedreicha
 - u osób z ataksją Friedreicha, które już nie chodzą, rekomendowana jest regularna obserwacja mobilności (łącznie z możliwością przesunięcia) i czynników fizycznych przyczyniających się do zmniejszenia mobilności (jak równowaga, siła, spastyczność kończyny dolnej i warunki środowiskowe) przynajmniej raz w roku w miejsce odbywającej się rzadziej lub mniej formalnie obserwacji;
 - u osób z ataksją Friedreicha, które już nie chodzą, warunkowo rekomendowane są ćwiczenia równowagi w pozycji stojącej i siedzącej w miejsce żadnych ćwiczeń. Ćwiczenia równowagi powinny być opracowane indywidualnie, aby uwzględnić specyficzną niesprawność i cele w zakresie sprawności i zminimalizować ryzyko upadków i zmęczenia;
 - warunkowo rekomendowane jest wzmocnienie dolnej kończyny w miejsce jej niewzmacniania u osób z ataksją Friedreicha, które nie mogą już chodzić;
 - -rekomendowane jest wzmocnienie górnej kończyny w miejsce niewzmacnienia górnej kończyny u osób z ataksją Friedreicha, które nie mogą już chodzić. Należy uważać, aby nie doprowadzić do przeciążenia ćwiczeniami, szczególnie jeżeli do przemieszczania i mobilności używane są kończyny górne;
 - warunkowo rekomendowane są ćwiczenia wysiłkowe sercowo-płucne w miejsce ich braku u osób z ataksją Friedreicha, które nie mogą już chodzić. Bezpieczne podejście u osób z, jak i, bez zaburzeń kardiologicznych, powinno obejmować stopniowe rozpoczęcie i zwiększanie aktywności przy monitorowaniu pod kątem niepożądanych objawów;
 - warunkowo rekomendowane zastrzyki z toksyny botulinowej, rozciąganie i przepisywanie ortez obejmujących stopę i kostkę osobom z ataksją Friedreicha, które nie mogą już chodzić i mają spastyczność oraz skrócone mięśnie łydki. Aby określić stosowność tego leczenia należy przeprowadzić kompleksową fizjoterapię i medyczną ocenę uszkodzeń, mobilności i celów pacjenta.
- Spastyczność i skurcze w ataksji Friedreicha
 - sugerowane jest stosowanie leczenia nefarmakologicznego (fizjoterapia), takiego jak wzmacnianie i rozciąganie jako pierwszą opcję postępowania w spastyczności (i wtórnych konsekwencji takich jak spadek mobilności) przed

rozważeniem interwencji farmakologicznych u osób z ataksją Friedreicha ze spastycznością. Sugerowane jest stosowanie interwencji fizjoterapeutycznych/rehabilitacyjnych (jak wzmacnianie, rozciąganie czy odlewy seryjne i mechaniczne rozciąganie w pozycji stojącej) w celu wzmocnienia efektów leczenia farmakologicznego spastyczności u osób z ataksją Friedreicha. Takie postępowanie powinno mieć miejsce, gdy samo leczenie niefarmakologiczne nie adresuje wszystkich problemów pacjenta/celów leczenia;

- sugerowane jest miejscowe postępowanie farmakologiczne (tj. wstrzyknięcie toksyny botulinowej) w spastyczności u osób z ataksją Friedreicha w miejsce braku miejscowego postępowania farmakologicznego, w następujących okolicznościach: przeprowadzana jest dokładna ocena w celu wyważenia negatywnych i pozytywnych skutków tej interwencji; spastyczność ma znaczący wpływ na mobilność, funkcjonowanie a opcje leczenia zachowawczego (np. fizjoterapia) przestały być skuteczne;
 - warunkowo rekomendowane jest oferowanie ogólnoustrojowej farmakoterapii (baklofen, tyzanidyna, gabapentyna, dantrolen sodu, benzodiazepiny, inne) w uogólnionej spastyczności i skurczami u pacjentów z ataksją Friedreicha, w celu zmniejszenia nasilenia spastyczności i częstości skurczy i przykurczy, co może poprawiać mobilność i sprawność kończyn górnych oraz zmniejszać ból;
 - nie można rekomendować stosowania, jak i niestosowania ogólnoustrojowej farmakoterapii (bez rejestracji: marihuana, inne) do kontrolowania spastyczności i skurczy/przykurczy u osób z ataksją Friedreicha;
 - warunkowo zalecane jest *niestosowanie* neuromodulacji w leczeniu spastyczności u osób z ataksją Friedreicha.
- **Dyzartria w ataksji Friedreicha**
 - u osób z ataksją Friedreicha sugerowane jest stosowanie intensywnej celowanej terapii behawioralnej w celu poprawy mowy u osób z dysartrią'
 - nie można rekomendować stosowania, jak i niestosowania alternatywnych i wspomagających metod komunikacji (AAC) w leczeniu dyzartrii u osób z ataksją Friedreicha;
 - u osób z ataksją Friedreicha *nie* jest zalecane użycie terapii farmakologicznej w leczeniu dyzartrii.
 - **Dysfagia w ataksji Friedreicha**
 - u osób z ataksją Friedreicha *nie* jest zalecane stosowanie terapii behawioralnych w leczeniu dysfagii;
 - u osób z ataksją Friedreicha zaleca się stosowanie strategii kompensacyjnych w celu poprawy bezpieczeństwa przelknięcia u osób z dysfagią;
 - u osób z ataksją Friedreicha nie można rekomendować modyfikacji diety/zagęszczania płynów ani braku modyfikacji diety w celu poprawy bezpieczeństwa przelknięcia;

- u osób z ataksją Friedreicha *nie* jest zalecana elektryczna stymulacja nerwowo-mięśniowa w leczeniu dysfagii.
- Wzrok w ataksji Friedreicha
 - u osób z ataksją Friedreicha zalecane jest stosowanie standardowych metod leczenia zaburzeń widzenia niezwiązanych z ataksją Friedreicha. Nie ma wystarczających danych przemawiających za stosowaniem leków zamiast leczenia zachowawczego w zaburzeniach wzroku niezwiązanych z ataksją Friedreicha występujących u osób z ataksją Friedreicha;
 - u osób z ataksją Friedreicha zalecane są standardowe metody leczenia neuropatii nerwu wzrokowego. Nie ma wystarczających danych przemawiających za stosowaniem leków zamiast leczenia zachowawczego w neuropatii nerwu wzrokowego u osób z ataksją Friedreicha;
 - u osób z ataksją Friedreicha zalecane są standardowe metody leczenia uszkodzeń drogi wzrokowej. Nie ma wystarczających danych przemawiających za stosowaniem leków zamiast leczenia zachowawczego w uszkodzeniu drogi wzrokowej u osób z ataksją Friedreicha;
 - u osób z ataksją Friedreicha zalecane są standardowe metody leczenia retinopatii cukrzycowej. Nie ma wystarczających danych przemawiających za stosowaniem leków zamiast leczenia laserowego w retinopatii cukrzycowej u osób z ataksją Friedreicha.
- Funkcje dolnego odcinka dróg moczowych i jelit w ataksji Friedreicha
 - warunkowo zalecane jest, aby klinicyści podczas konsultacji z pacjentami z ataksją Friedreicha pytali o obecność objawów z dolnych dróg moczowych (lower urinary tract, LUT);
 - warunkowo zalecane jest, aby u osób z ataksją Friedreicha zgłaszających objawy z LUT zmierzono objętość moczu zalegającego po mikcji;
 - warunkowo zalecane jest rozważenie próby użycia leków przeciwmuskarynowych u osób z ataksją Friedreicha z objawami z LUT zgłaszającymi objawy zalegania moczu;
 - warunkowo zalecane jest poddawanie osób z ataksją Friedreicha i zatrzymaniem moczu przerywanemu cewnikowaniu przed założeniem cewnika na stałe, przy kwalifikacji do cewnikowania w zależności od możliwości poznawczych;
 - zalecane jest stosowanie środków innych, niż antybiotyki, a w przypadku ich niepowodzenia, profilaktycznego stosowania antybiotyków w miejsce braku profilaktyki antybiotykowej w leczeniu nawracających infekcji dróg moczowych u osób z ataksją Friedreicha;
 - warunkowo zalecane jest, aby klinicyści podczas konsultacji z pacjentami z ataksją Friedreicha pytali o obecność objawów ze strony jelit.
- Funkcje seksualne w ataksji Friedreicha

- rekomendowane jest, aby lekarze pytali o funkcje seksualne, łącznie z zaburzeniami erekcji i nawilżenia pochwy, zdolnością fizyczną do uczestniczenia w aktywności seksualnej oraz aspektem psychologicznym odpowiedzi seksualnej wśród osób aktywnych seksualnie z ataksją Friedreicha;
- nie jest rekomendowane poradnictwo ani jego brak w celu poprawy jakości życia, poczucia własnej wartości, postępowania w przypadku fizycznego lub sensorycznego upośledzenia zagrażającego funkcjom seksualnym lub relacjom intymnym u osób aktywnych seksualnie z ataksją Friedreicha zgłaszającym zaburzenia funkcji seksualnych;
- zalecane jest rozpoczęcie stosowania inhibitora fosfodiesterazy typu 5 u mężczyzn z ataksją Friedreicha zgłaszających zaburzenia erekcji;
- nie jest zalecane rozpoczęcie stosowania naturalnego estrogenu u aktywnych seksualnie kobiet z ataksją Friedreicha z niedostatecznym nawilżeniem pochwy;
- nie można zalecić przeprowadzania ani braku przeprowadzania porannego oznaczenia testosteronu w surowicy u wszystkich aktywnych seksualnie mężczyzn z ataksją Friedreicha zgłaszających dysfunkcje seksualne; niemniej zalecane jest oznaczanie porannego poziomu całkowitego testosteronu w surowicy jedynie u mężczyzn z ataksją Friedreicha z klinicznym podejrzeniem hipogonadyzmu lub w przypadku nieudanego leczenia pierwszej linii zaburzeń erekcji.
- Funkcje słuchowe i przedsionkowe w ataksji Friedreicha
 - zaleca się, aby wszystkie osoby z ataksją Friedreicha przeszły ocenę słuchową i przedsionkową w miejsce braku takiej oceny;
 - nie można zalecić stosowania ani niestosowania aparatów słuchowych (lub implantów ślimakowych) u osób z ataksją z deficytami słuchu;
 - nie można zalecić stosowania urządzeń wzmacniających, zamiast implantów ślimakowych u osób z ataksją Friedreicha z deficytami słuchu;
 - sugerowane jest stosowanie aparatów słuchowych ze zdalnym mikrofonem zamiast niestosowania żadnych urządzeń u osób z ataksją Friedreicha z deficytami słuchu.
- Funkcje poznawcze w ataksji Friedreicha
 - sugerowane jest opracowanie i wdrażanie programu edukacyjnego dla osób z ataksją Friedreicha i ich bliskich o możliwych zaburzeniach poznawczych i postępowaniu w przypadku ich wystąpienia u osób z ataksją Friedreicha;
 - rekomendowane jest *nie* stosowanie przez lekarzy aktywnej neuromodulacji (tDCS, TMS) jako element praktyki klinicznej w celu poprawy funkcji poznawczych u osób z ataksją Friedreicha.

2.1.8.1.2 Serce i układ sercowo-naczyniowy w ataksji Friedreicha

- Obserwacja
 - brak jest wystarczających dowodów, aby rekomendować stosowanie lub nie stosowanie zaawansowanych technik obrazowania zamiast standardowej echokardiografii w celu identyfikacji pacjentów z ataksją Friedreicha w grupie ryzyka;
 - nie ma wystarczających dowodów aby rekomendować monitorowanie metodą Holtera u osób z ataksją Friedreicha bez obecności objawów wskazujących na występowanie arytmii.
- Arytmie
 - warunkowo rekomendowane jest stosowanie leków przeciwzakrzepowych zamiast ich nie stosowania u osób z ataksją Friedreicha ze statym, uporczywym lub napadowym migotaniem przedsionków;
 - warunkowo rekomendowane są próby utrzymania prawidłowego rytmu serca zamiast kontroli akcji serca u osób z ataksją Friedreicha i tachyarytmią przedsionkową, ponadto rekomendowane jest rozważenie ablacji u osób, u których utrzymują się poważne objawy z powodu uporczywej tachyarytmii przedsionkowej lub częstych napadów tachyarytmii przedsionkowej.
- Niewydolność serca
 - nie jest zalecane stosowanie leków na niewydolność serca i/lub urządzeń wspomagających u osób z ataksją Friedreicha z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory;
 - warunkowo rekomendowane jest leczenie osób z ataksją Friedreicha ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory lekami zgodnie z wytycznymi dla niewydolności serca *American Heart Association/American College of Cardiology* (aktualizacje z 2013 i 2017 roku);
 - u osób z ataksją Friedreicha i niewydolnością serca z powodu zmniejszonej frakcji wyrzutowej lewej komory należy rozważyć zaawansowane terapie niewydolności serca, takie jak urządzenie wspomagające pracę lewej komory, wszczepialny kardiowerter-defibrylator, stymulator dwukomorowy i przeszczep serca, przy uwzględnieniu stanu serca i ogólnego stanu zdrowia.

2.1.8.1.3 Rozważania dotyczące zabiegów operacyjnych i znieczulenia w ataksji Friedreicha

- zalecana jest wczesna mobilizacja po zabiegu w miejsce standardowego postępowania pooperacyjnego, u osób z ataksją Friedreicha poddawanych zabiegom operacyjnym. Nie jest możliwe zalecenie konkretnego podejścia co do czasu wstawania z łóżka po zabiegu. Prawdopodobnie najlepsza jest jak najszybsza mobilizacja z uwzględnieniem stanu kardiologicznego/medycznego, potrzeb w zakresie mobilności i zmniejszonej rezerwy sił.

2.1.8.1.4 Funkcje oddechowe i zaburzenia snu

- Zmniejszenie funkcji oddechowych i infekcje płuc
 - u osób z zaawansowaną ataksją Friedreicha warunkowo rekomendowana jest przynajmniej jedna w ciągu roku obserwacja* pod kątem restrykcyjnej choroby płuc i zaburzeń oddychania w czasie snu (sleep disordered breathing, SDB);
 - obserwacja powinna obejmować kontrolę objawów oddechowych (duszność, orthopnoe, epizody bezdechu w nocy, słaby sen, poranny ból głowy, zmniejszona koncentracja i uwaga, zmęczenie, leczona infekcja klatki piersiowej w ciągu ostatnich kilku miesięcy), kwestionariusz dotyczący senności i skalę zmęczenia. Raz w roku (lub częściej) należy przeprowadzić badanie czynności płuc w celu uwzględnienia natężonej pojemności życiowej (FVC), maksymalnego ciśnienia wdechowego (MIP), maksymalnego ciśnienia wydechowego (MEP), szczytowego przepływu wydechowego podczas kaszlu (PECF), SpO₂ i końcowo-wydechowego ciśnienia parcjalnego CO₂ (PetCO₂);
 - warunkowo rekomendowane jest niemonitorowanie restrykcyjnej choroby płuc i zaburzeń oddychania podczas snu w czasie rozpoznania ataksji Friedreicha, zamiast na późniejszych etapach choroby, ze względu na brak udowodnionych korzyści;
 - u osób z ataksją Friedreicha i upośledzonym oczyszczaniem dróg oddechowych (PECF <270 l/min lub FVC <50% wartości przewidywanej), sugerowane jest stosowanie wspomaganego kaszlu (mechanicznego/ręcznego) w celu wsparcia oczyszczania dróg oddechowych i zmniejszenia częstości występowania infekcji klatki piersiowej;
 - u osób z osłabieniem układu oddechowego i restrykcyjną chorobą płuc z ataksją Friedreicha warunkowo zalecana jest fizjoterapia klatki piersiowej w celu poprawy czynności układu oddechowego, zmniejszenia częstości występowania infekcji klatki piersiowej, zmniejszenia duszności i poprawy funkcji oczyszczania dróg oddechowych;
 - warunkowo zalecane jest stosowanie nieinwazyjnej wentylacji wspomaganiej u pacjentów z ataksją Friedreicha i udokumentowaną restrykcyjną chorobą płuc przy spełnieniu następujące kryteriów: FVC < 50% wartości przewidywanej; maksymalne ciśnienie wdechowe <60 cm H₂O, nocna hiperkarbia (pCO₂ >50 mm Hg przez ≥2% czasu snu lub wzrost pCO₂ o 10 mm Hg w porównaniu do wartości wyjściowej pCO₂ w stanie czuwania przez ≥ 2% czasu snu); hipoksja nocna (SpO₂ ≤88% przez ≥2% czasu snu lub nieprzerwanie przez 5 minut); lub wskaźnik bezdechów i sptyconych oddechów ≥5. Hipowentylacja w ciągu dnia wykazana przez hiperkarbię >45 mm Hg lub wyjściowe PO₂ <95% na powietrzu w pomieszczeniu jest również wskazaniem do nocnej wspomaganiej wentylacji;
 - nie można zalecić treningu mięśni oddechowych ani jego braku u osób z ataksją Friedreicha, osłabieniem mięśni oddechowych i restrykcyjną chorobą płuc. Zalecane jest rozważenie przeprowadzenia u wybranych pacjentów z osłabieniem układu oddechowego nadzorowanego treningu

oddechowego z monitorowaniem parametrów oddechowych i działań niepożądanych, takich jak wyczerpanie.

- Zaburzenia oddychania podczas snu i nocna hipowentylacja
 - warunkowo zalecane jest monitorowanie² osób z zaawansowaną ataksją Friedreicha co najmniej raz w roku pod kątem restrykcyjnej choroby płuc i zaburzeń oddychania podczas snu (SDB);
 - warunkowo *nie* jest rekomendowane monitorowanie pod kątem restrykcyjnej choroby płuc i zaburzeń oddychania podczas snu w czasie rozpoznania ataksji Friedreicha, zamiast na późniejszych etapach choroby ze względu na brak udowodnionych korzyści;
 - u osób z ataksją Friedreicha i zaburzeniami oddychania podczas snu/bezdechem sennym i/lub udokumentowaną nocną hipowentylacją, zalecane jest wdrożenie nieinwazyjnej wentylacji w celu wsparcia w zakresie zmęczenia, senności, jakości nocnego snu, parametrów gazometrycznych krwi i czynności serca.
- Zespół niespokojnych nóg/okresowe ruchy kończyn we śnie
 - warunkowo zalecane jest stosowanie strategii prewencyjnych/zmian stylu życia (jak zmniejszenie spożycia alkoholu i użycia nikotyny) w miejsce braku stosowania takich strategii/zmian stylu życia lub użycia leków u osób z ataksją Friedreicha z zespołem niespokojnych nóg;
 - warunkowo zalecane jest badanie poziomu ferrytyny w surowicy u osób z ataksją Friedreicha z objawami zespołu niespokojnych nóg zamiast jego braku. Poziom ferrytyny w surowicy jest zwykle mierzony w połączeniu z badaniem poziomu żelaza w surowicy i wysyceniem transferyny. Biorąc pod uwagę, że poziom ferrytyny w surowicy może być podwyższony podczas stanu zapalnego, należy jednocześnie ocenić obecność ostrego i przewlekłego zapalenia za pomocą pomiaru liczby białych krwinek i białka C-reaktywnego (CPR);
 - sugerowane jest, aby nie stosować alternatywnego/uzupełniającego leczenia w miejsce braku leczenia/leków/stylu życia/fizjoterapii w zespole niespokojnych nóg u pacjentów z ataksją Friedreicha;
 - zalecana jest możliwość wypróbowania suplementacji żelaza w zespole niespokojnych nóg u osób z ataksją Friedreicha i ferrytyną w surowicy <50 mcg/ml, ale tylko wtedy, gdy inne metody leczenia okazały się nieskuteczne. Lekarz powinien rozważyć próbę zastosowania suplementów żelaza tylko wtedy, gdy stężenie ferrytyny w surowicy wynosi <50 mcg/ml i nie występuje

² Monitorowanie powinno obejmować objawy oddechowe (duszność, orthopnoe, epizody bezdechu w nocy, słaby sen, poranny ból głowy, zmniejszona koncentracja i uwaga, zmęczenie, leczona infekcja klatki piersiowej w ciągu ostatnich miesięcy), kwestionariusz senności i skalę zmęczenia. Raz w roku (lub częściej) należy przeprowadzić badanie czynności płuc obejmujące natężoną pojemność życiową FVC), maksymalne ciśnienie wdechowe (MIP) i maksymalne ciśnienie wydechowe (MEP), szczytowy wydechowy przepływ podczas kaszlu (PECF), SpO₂ i końcowowydechowe ciśnienie parcjalne CO₂ (PetCO₂);

ostry lub przewlekły stan zapalny, przy ścisłym monitorowaniu i przeglądzie pod kątem oceny wszelkich działań niepożądanych na ataksję po okresie 3 do 6 miesięcy. Osobom z zespołem niespokojnych nóg i poziomem ferrytyny w surowicy >75 mcg/ml, nie należy podawać suplementów żelaza;

- o warunkowo zalecane jest stosowanie leków u osób z ataksją Friedreicha z zespołem niespokojnych nóg, który zakłóca sen (z lub bez powiązanych okresowych ruchów kończyn) w porównaniu z brakiem leków. W farmakologicznym leczeniu zespołu niespokojnych nóg u osób z ataksją Friedreicha preferowane są gabapentyna i pregabalina, ze względu na taką samą skuteczność co lewodopa, ale brak tych samych skutków ubocznych. Pomocne może być stosowanie agonistów dopaminy pramipeksolu i ropinirolu, należy jednak zachować ostrożność podczas ich stosowania w ataksji Friedreicha, ponieważ mogą nasilać objawy zespołu niespokojnych nóg. Okresowe ruchy kończyn podczas snu należy leczyć, jeżeli objawy powodują niesprawność. Możliwe jest stosowanie lewodopy z przerwami, gdy obecne są objawy zespołu niespokojnych nóg/okresowych ruchów kończyn podczas snu, ponieważ nasilenie objawów zespołu niespokojnych nóg pojawia się jedynie podczas długotrwałego stosowania.

2.1.8.1.5 Zmęczenie a ataksji Friedreicha

- sugeruje się, że postępowanie behawioralne (mindfulness, oszczędzanie energii, wykorzystanie urządzeń wspomagających, higiena snu, obniżenie poziomu stresu, terapia poznawczo-behawioralna, relaksacja, unikanie wykonywania kilku czynności jednocześnie) może stanowić wsparcie przy zmęczeniu u osób z ataksją Friedreicha;
- sugerowana jest aktywność fizyczna jako wsparcie w postępowaniu ze zmęčeniami u osób z ataksją Friedreicha;
- sugerowany jest potencjalnie wartościowy wpływ niektórych interwencji farmakologicznych (antyoksydanty, leki antydepresyjne) w postępowaniu ze zmęčeniami u osób z ataksją Friedreicha;
- nie można rekomendować stosowania, jak i niestosowania alternatywnych terapii/form wsparcia fizycznego (tj. terapia światłem, terapia chłodząca, urządzenia wykorzystujące impulsy elektromagnetyczne, akupunktura) u osób z ataksją Friedreicha zgłaszających zmęczenie;
- nie można rekomendować żadnej konkretnej diety w miejsce typowej diety aby wspomóc postępowanie w zmęczeniu u osób z ataksją Friedreicha.

2.1.8.1.6 Ból w ataksji Friedreicha

- Ból neuropatyczny
 - o sugerowane jest stosowanie leków doustnych w miejsce ich niestosowania u osób z ataksją Friedreicha z bolesną neuropatią;
 - o zalecane jest, aby lekarze nie rozważali stosowania suplementów doustnych w leczeniu bólu neuropatycznego u osób z ataksją Friedreicha;
 - o zalecane jest użycie środków stosowanych miejscowo zamiast braku leczenia bólu neuropatycznego u osób z ataksją Friedreicha.

- Ból niezwiązany z neuropatią
 - pod pewnymi warunkami rekomendowane jest stosowanie leków doustnych;
 - pod pewnymi warunkami rekomendowane jest stosowanie w pierwszej kolejności fizjoterapii. W przypadku nieskuteczności fizjoterapii, zgodnie z poprzednią rekomendacją, zalecane jest leczenie doustne;
 - pod pewnymi warunkami rekomendowane jest wypróbowanie iniekcji w leczeniu bólu mięśniowo-szkieletowego u osób z ataksją Friedreicha w sytuacji nietolerancji lub niedostatecznej skuteczności leków;
 - nierekomendowane jest stosowanie wszczepianych urządzeń (stymulator rdzenia kręgowego lub pompa do terapii bólowej) w miejsce doustnego leczenia bólu u osób z ataksją Friedreicha. Lekarz może rozważyć wszczepiane urządzenia u osób z ciężkimi objawami w przypadku niedostatecznej skuteczności mniej inwazyjnego leczenia.

2.1.8.1.7 Problemy ortopedyczne u osób z ataksją Friedreicha

- Skolioza
 - niezalecane jest stosowanie leczenia operacyjnego. Opinia ekspercka wskazuje, że leczenie zachowawcze, zwłaszcza stosowanie usztywnienia w okresie szybkiego rozwoju u dzieci/nastolatków (od 10 do 16 roku życia), pomaga uniknąć lub opóźnić operację;
 - zalecane jest uwzględnienie wieku podczas rozważania operacji skoliozy u osób z ataksją Friedreicha;
 - zalecana jest stratyfikacja osób z ataksją Friedreicha według stanu serca w czasie rozważania operacji skoliozy.
- Deformacja stopy
 - warunkowo rekomendowane jest przeprowadzenie operacji ortopedycznej u osób z ataksją Friedreicha z problemami stóp, jeżeli taki zabieg ma pomóc w ustawieniu stóp w celu ułatwienia mobilności i/lub bezpiecznym i skutecznym przemieszczaniu się,
 - warunkowo rekomendowane jest stosowanie wkładek ortopedycznych (łącznie z wkładkami ortopedycznymi stawu skokowego, ortez stawu skokowego i wkładek ortopedycznych do butów) u osób z ataksją Friedreicha z problemami stóp.

2.1.8.1.8 Problemy endokrynologiczne i metaboliczne w ataksji Friedreicha

- Cukrzyca
 - zalecane jest przynajmniej coroczne badania przesiewowe w kierunku cukrzycy na podstawie HbA1c i stężenia glukozy w osoczu na czczo u dzieci i dorosłych z ataksją Friedreicha, z uwzględnieniem doustnego testu tolerancji glukozy w przypadku stwierdzenia upośledzonego stężenia glukozy na czczo lub stanu przedcukrzycowego (na podstawie HbA1c), zamiast powszechnych badań przesiewowych z doustnym testem tolerancji glukozy.

Decyzję o przeprowadzeniu przerywanych doustnych testów tolerancji glukozy należy omówić indywidualnie z pacjentami i ich rodzinami;

- nie ma wystarczających dowodów na rzecz stosowania samej insuliny lub metforminy lub nowych terapii obniżających poziom glukozy (np. SGLT2i, GLP1RA, DPPiVi) jako początkowej terapii dla dorosłych z cukrzycą niższego ryzyka (HbA1c <8,5%, brak ketonów, brak ostrej hiperglikemii) z ataksją Friedreicha. Sugerowane jest indywidualne podejście z zastosowaniem samej insuliny i/lub leku obniżającego poziom glukozy, przy czym wybór leku zależy od pacjenta, szczególnie ze względu na niejednorodność cukrzycy związanej z ataksją Friedreicha;
 - nie ma wystarczających dowodów na korzyść samej insuliny lub insuliny w połączeniu z metforminą lub nowej terapii obniżającej poziom glukozy (np. SGLT2i, GLP1RA, DPPiVi), u dorosłych z ataksją Friedreicha i cukrzycą wyższego ryzyka (HbA1c ≥8,5%, ketony lub ostra hiperglikemia). Insulina stanowi odpowiednie leczenie, ale nie są znane możliwe ryzyka i korzyści związane z dodaniem innych leków w przypadku ataksji Friedreicha, a leczenie musi być zindywidualizowane;
 - sugerowane jest stosowanie samej insuliny zamiast insuliny i innych leków obniżających poziom glukozy jako podstawowego leczenia u większości dzieci (poniżej 18 roku życia) z cukrzycą związaną z ataksją Friedreicha.
- Osteoporoza
 - rekomendowane są powszechne testy przesiewowe gęstości mineralnej kości (skan DXA, historia złamań) zamiast badań przesiewowych stratyfikowanych według ryzyka u dorosłych z ataksją Friedreicha, biorąc pod uwagę dostępność leków przeciw osteoporozie, które, jak wykazano, zapobiegają złamaniom patologicznym spowodowanym niską gęstością mineralną kości (osteopenia, osteoporoza) w powiązanych populacjach;
 - lekarze powinni rozważyć powszechne badania przesiewowe dzieci z ataksją Friedreicha pod kątem niskiej gęstości kości za pomocą DXA; zalecane jest co najmniej podejście stratyfikowane ryzykiem;
 - warunkowo zalecane jest coroczne badanie przesiewowe w kierunku niedoboru witaminy D w miejsce braku badań przesiewowych lub badań przesiewowych stratyfikowanych ryzykiem u osób z ataksją Friedreicha;
 - warunkowo zalecane jest *nie* prowadzenie rutynowej suplementacji wapnia i witaminy D u osób z ataksją Friedreicha, ale należy rozważyć suplementację witaminy D i wapnia u osób ze stwierdzonymi niedoborami żywieniowymi i/lub biochemicznymi wapnia i witaminy D, ponieważ stanowią one znane czynniki ryzyka osłabienia stanu kości i mogą przyczyniać się do długoterminowego ryzyka złamań;
 - warunkowo zalecana jest terapia antyresorpcyjna (bisfosfonianami) u dzieci z ataksją Friedreicha, u których wynik aBMD Z może jeszcze nie wynosić -2,0 lub mniej, ale mają co najmniej jedno klinicznie istotne złamanie z powodu kruchości kości. Zalecane jest podejmowanie leczenia przez klinicystę z odpowiednim doświadczeniem, takiego jak endokrynolog dziecięcy.

- Ocena stanu odżywienia
 - sugerowane jest stosowanie standardowych progów BMI do definiowania niedowagi i nadwagi u dzieci i dorosłych z ataksją Friedreicha.

2.1.8.1.9 Kwestie genetyczne w ataksji Friedreicha

- Badania dorosłego rodzeństwa
 - sugerowane jest aby dorosłemu rodzeństwu osoby z ataksją Friedreicha, która nie chce poddać się badaniu genetycznemu w celu potwierdzenia obecności ataksji Friedreicha, zaproponować przeprowadzenie echokardiografii w celu zweryfikowania obecności jakichkolwiek objawów kardiologicznych mogących wymagać leczenia;
 - sugerowane jest zaproponowanie dorosłemu rodzeństwu osób z ataksją Friedreicha badania fizykalnego. Osoby te powinny być świadome, że w ten sposób mogą zostać zidentyfikowane objawy ataksji Friedreicha. Brak objawów ataksji Friedreicha nie oznacza, że nie zostaną wykryte bialleliczne warianty patogenne w genie *FXN*. Im starsza jest osoba z prawidłowymi wynikami badań, tym mniejsze jest prawdopodobieństwo posiadania biallelicznych patogennych wariantów w genie *FXN*.
- Badania małoletniego rodzeństwa
 - jeżeli małoletnie rodzeństwo osoby z ataksją Friedreicha bez obecności objawów nie zostało poddane badaniom genetycznym w celu potwierdzenia predyspozycji genetycznej do ataksji Friedreicha, zalecane jest zaproponowanie echokardiografii pod kątem oceny obecności choroby serca wymagającej leczenia. Małoletni (jeśli jest w wieku pozwalającym na zrozumienie) i jego rodzice powinni być świadomi, że w wyniku echokardiografii może zostać zidentyfikowana ataksja Friedreicha na podstawie obecności typowych objawów sercowych. Należy ich również uświadomić, że prawidłowy wynik badania echokardiograficznego nie wyklucza rozpoznania ataksji Friedreicha;
 - sugerowane jest aby małoletnim w grupie ryzyka ataksji Friedreicha (rodzeństwu osób z ataksją Friedreicha) oferowano wsparcie psychologiczne, aby pomóc w radzeniu sobie z lękiem, który może wynikać ze świadomości ryzyka rozwoju choroby;
 - nie zaleca się rutynowego oferowania przedobjawowych testów genetycznych zagrożonym ataksją Friedreicha. Każda sytuacja jest wyjątkowa i powinna być rozpatrywana indywidualnie, ze skierowaniem do zespołu posiadającego wiedzę specjalistyczną w zakresie przedobjawowych badań genetycznych i związanych z tym kwestii;
 - pod pewnymi warunkami zalecane jest badanie zamiast odmowy badania w przypadku bezobjawowego dojrzałego małoletniego z grupy ryzyka, który prosi o wykonanie badania genetycznego w kierunku ataksji Friedreicha. Gdy dojrzały małoletni prosi o badanie, powinien on zostać skierowany do zespołu posiadającego wiedzę specjalistyczną w zakresie przedobjawowych badań genetycznych w kierunku ataksji Friedreicha i związanych z tym kwestii.

- 11.5 Udzielanie informacji na temat liczby powtórzeń GAA
 - chociaż nie wszystkie laboratoria zgłaszają liczbę powtórzeń GAA w genie FXN, sugerowane jest, aby w przypadku zgłaszania liczby powtórzeń dla przedobjawowych testów na ataksję Friedreicha oraz gdy dana osoba jest nosicielem homozygotycznej ekspansji GAA w genie FXN, informacje te były przekazywane badanej osobie na żądanie. Gdy liczby powtórzeń GAA są dostarczane osobie testowanej zalecane jest informowanie osoby badanej o ujemnej korelacji między liczbą powtórzeń GAA1 a wiekiem w momencie wystąpienia, ale zakres wieku w momencie zachorowania dla każdej liczby powtórzeń GAA1 jest szeroki i nie można z całą pewnością przewidzieć wieku zachorowania dla tej osoby.

2.1.8.1.10 Planowanie rodziny i ciąży w ataksji Friedreicha

- warunkowo zalecane jest, aby kobiety z ataksją Friedreicha ze zmniejszoną frakcją wyrzutową z lub bez niewydolności serca, były informowane o ryzyku śmiertelności i zachorowalności związanej z rozpoczęciem lub kontynuowaniem ciąży.

2.1.8.1.11 Kwestie zdrowia psychicznego w ataksji Friedreicha

- Depresja
 - pod pewnymi warunkami zalecane jest stosowanie leków przeciwdepresyjnych u osób z ataksją Friedreicha, u których występują objawy depresji;
 - zalecane jest poradnictwo lub terapia zamiast ich braku u osób z ataksją Friedreicha, u których występują objawy depresji;
 - zalecana jest zmiana stylu życia (ćwiczenia, dieta, aktywność społeczna) przed lub w połączeniu z innymi interwencjami, w tym przyjmowaniem leków przeciwdepresyjnych u osób z ataksją Friedreicha, u których występują objawy depresji.
- Lęk
 - pod pewnymi warunkami zalecane jest stosowanie leków przeciwlękowych u osób z ataksją Friedreicha, u których występują objawy lęku;
 - zalecane jest poradnictwo lub terapia zamiast ich braku, u osób z ataksją Friedreicha, u których występują objawy lęku;
 - pod pewnymi warunkami nie zaleca się wprowadzania zmiany stylu życia jako podstawowej interwencji w leczeniu lęku u osób z ataksją Friedreicha, preferowane zastosowanie leków przeciwlękowych lub poradnictwa psychoterapeutycznego przed lub w połączeniu z jakąkolwiek zmianą stylu życia.
- Psychoza
 - pod pewnymi warunkami zalecane jest stosowanie leków przeciwpsychotycznych u osób z ataksją Friedreicha z potwierdzonymi epizodami psychozy;

- pod pewnymi warunkami, w przypadkach ostrej psychozy w ataksji Friedreicha, nie zaleca się stosowania poradnictwa psychoterapeutycznego zamiast leków przeciwpsychotycznych.

2.1.8.1.12 Nagłe przypadki w ataksji Friedreicha

- Ból w klatce piersiowej
 - zaleca się, aby ocena bólu w klatce piersiowej w ataksji Friedreicha uwzględniała następujące kwestie: choroba wieńcowa nie występuje ani częściej, ani rzadziej niż u osób bez ataksji Friedreicha, EKG jest zwykle nieprawidłowe w ataksji Friedreicha przy braku choroby wieńcowej; poziom troponiny może być podwyższony u pacjentów z ataksją Friedreicha z przyczyn innych niż wieńcowa i nie należy zakładać, że wskazuje na ostry zespół wieńcowy, możliwa jest zwiększona częstość występowania zatorowości płucnej ze względu na siedzący tryb życia w chorobie. Jeśli poziom troponiny jest podwyższony, bardzo ważna jest jej seryjne oznaczenie. W przypadku przerostu lewej komory epizod migotania przedsionków może prowadzić do bólu dławicowego.
- Inne nagłe przypadki
 - Objawy mięśniowo-szkieletowe
 - zalecane jest przeprowadzenie dokładnej i starannej wielodyscyplinarnej oceny przyczyn i skutków upadków u osób z ataksją Friedreicha zgłaszających się na oddział ratunkowy z upadkiem ponad standardową ocenę, biorąc pod uwagę takie czynniki, jak progresja neurologiczna, arytmia serca, niedociśnienie, niekontrolowana lub nowo występująca cukrzyca. Bardziej zaawansowane badania obrazowe, takie jak tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny, mogą być konieczne do oceny ucisku rdzenia kręgowego lub korzeni nerwowych lub powikłań związanych z wcześniejszą operacją skoliozy, takich jak infekcja lub migracja pręta;
 - zalecane jest rozważenie metod leczenia urazów, minimalizujących czas spędzony w unieruchomieniu, przy dokładnym rozważeniu ryzyka i korzyści dla każdej osoby z zespołem Friedreicha.
 - Zakażenie układu moczowego
 - Ocena ZUM na oddziale ratunkowym u osób z ataksją Friedreicha nie powinna zasadniczo różnić się od standardowej opieki nad osobami bez ataksji Friedreicha. Zalecany jest jednak przegląd techniki samodzielnego cewnikowania, jeśli ma zastosowanie oraz przeprowadzenie oceny diagnostycznej w celu weryfikacji zwiększonego zalegania moczu (w tym skan pęcherza moczowego) i przyczyn morfologicznych (w tym USG nerek, moczowodów i pęcherza moczowego (KUB) oraz cystoskopia ambulatoryjna).
 - Nagłe przypadki cukrzycy

- sugerowane są rutynowe badania przesiewowe w kierunku cukrzycy przy użyciu odpowiedniego testu u wszystkich osób z ataksją Friedreicha zgłaszających się na oddział ratunkowy, nawet w przypadku pozornie niezwiązanych dolegliwości. Po ustaleniu hiperglikemii, postępowanie u osób z ataksją Friedreicha nie powinno zasadniczo różnić się od postępowania w przypadku hiperglikemii u osób bez ataksji Friedreicha, ale z uwzględnieniem następującej uwagi: osoby z ataksją Friedreicha i cukrzycową kwasicą ketonową mogą wymagać większej dawki insuliny w wyniku niedoboru insuliny i insulinooporności w ataksji Friedreicha.

2.1.8.1.13 Technologie cyfrowe i wspomagające

- w przypadku osób z ataksją Friedreicha z upośledzeniem niezależnego chodu/mobilności sugerowane jest stosowanie dostosowanej technologii wspomagającej mobilność (np. zmodyfikowany pojazd, wózek inwalidzki, urządzenia do przenoszenia i dostosowanie siedzenia i pozycji) w celu zwiększenia niezależności w zakresie mobilności, jakości życia oraz udziału w życiu społecznym i zawodowym, oraz zmniejszenie liczby upadków;
- w przypadku osób z ataksją Friedreicha z upośledzoną funkcjonalnością kończyn górnych sugerowane jest wykorzystanie dostosowanej technologii wspomagającej do opieki osobistej i kontroli środowiska (np. iPad, aplikacje domowe, inteligentne zegarki, Alexa/Siri) w celu zwiększenia niezależności w codziennych czynnościach, jakości życia oraz udziału w życiu społecznym i zawodowym;
- u osób z ataksją Friedreicha i zmęczeniem, ryzykiem upadków, słabym snem, cukrzycą i/lub kardiomiopatią sugerowane jest stosowanie urządzeń monitorujących stan zdrowia/alarmujących (np. monitorowanie tętna, kroków, snu, EKG, aktywności, zdrowego odżywiania, leków, glukozy w przypadku cukrzycy związanej z ataksją Friedreicha) w celu zwiększenia niezależności w codziennych czynnościach i jakości życia oraz poprawy kontroli przyjmowania leków;
- w przypadku osób z ataksją Friedreicha z upośledzoną komunikacją i trudnościami w miejscu pracy sugerowane jest korzystanie z dostosowanych technologii wspomagających komunikację i miejsce pracy [np. w zakresie pisania, mowy, korzystania z komputera, tabletu, projektowania miejsca pracy (adaptacja siedzenia i pozycji), wzroku i słuchu] w celu zwiększenia niezależności w komunikacji, poprawy jakości życia i zwiększenia udziału w życiu zawodowym.

2.1.8.1.14 Opieka u schyłku życia

- Wcześniejsze planowanie opieki
 - warunkowo zalecane jest wcześniejsze planowanie opieki (ang. *advance care planning*, ACP) dla osób z ataksją Friedreicha, które osiągnęły dorosłość, mają poważne powikłania, takie jak niewydolność serca, doświadczyły znaczącej zmiany w swojej mobilności, mają dysfagię lub ograniczenia w komunikacji, mając na uwadze, że opublikowana literatura na temat ACP dotyczy niewydolności serca. ACP powinno również obejmować kwestię "przyszłej utraty godności" poprzez wprowadzenie zabezpieczenia respektowania wartości i życzeń danej osoby w opiece nad nią. Pomogłoby to wprowadzić

pewien stopień kontroli nad chorobą, która często jest poza kontrolą osoby z ataksją Friedreicha.

- Opieka paliatywna
 - sugerowane jest rozważenie konsultacji w zakresie opieki paliatywnej w przypadku osób z ataksją Friedreicha powikłaną niewydolnością serca, szczególnie w przypadku dużego obciążenia objawami, niską postrzeganą jakością życia lub zbliżającą się decyzją medyczną, co do której nie ma pewności, że przyniesie korzyści lub będzie miała znaczący wpływ na jakość życia.
- Opieka hospicyjna u schyłku życia
 - sugeruje się, że osoby z ataksją Friedreicha z zaawansowaną niewydolnością serca odniosą korzyści ze wsparcia hospicjum, gdy ich cele będą zgodne z podejściem skoncentrowanym na komforcie a rokowanie danej osoby będzie spełniało kryteria kwalifikacji - zazwyczaj oczekiwana długość życia wynosząca 6 miesięcy lub mniej w przypadku naturalnego przebiegu choroby.

2.1.8.2 Silva 2019

W wytycznych Silva 2019, dotyczących diagnostyki i terapii ataksji progresywnych opracowano rekomendacje dotyczące poszczególnych objawów m.in. ataksji Friedreicha.

Spastyczność:

- neurolog, po zasięgnięciu porady fizjoterapeuty, powinien zdecydować o typie wdrożonej terapii;
- w pierwszej kolejności zalecana jest fizjoterapia, w przypadku nieskuteczności należy zastosować farmakoterapię; operację należy rozważyć w przypadku, kiedy fizjo- i farmakoterapia nie przyniosły oczekiwanych rezultatów;
- w farmakologicznym leczeniu spastyczności zalecane jest rozważenie zastosowania następujących leków doustnych: baklofenu, tyzanidyny, gabapentyny, klonazepamu, soli sodowej dantrolenu lub diazepamu;
- w ramach terapii ogniskowej rekomendowane są domięśniowe zastrzyki z toksyny botulinowej, wykonywane w specjalistycznej klinice oraz następująca po nich fizjoterapia;

Drżenie:

- zalecana jest farmakoterapia z użyciem: propranololu, prymidonu, kombinacji propranololu i prymidonu, topiramatu, klonazepamu i gabapentyny (w wymienionej kolejności);

Dystonia:

- dystonię ogniskową należy leczyć zastrzykami z toksyny botulinowej;
- w dystonii rekomendowane są leki doustne; w przypadku, kiedy są one niewystarczające należy przeprowadzić operację;

- u chorych z drżeniem dystonicznym rekomendowana jest fizjoterapia i doustne leki, po których w razie nieskuteczności, zalecana jest interwencja chirurgiczna;

Skolioza:

- w przypadku łagodnej skoliozy pacjent powinien być pod stałą obserwacją; zalecane jest rozważenie usztywnienia kręgosłupa przez chirurga;
- w przypadku ciężkiej skoliozy należy rozważyć operację wyprostowania kręgosłupa;
- po operacji kręgosłupa zalecana jest regularna obserwacja chirurgiczna;

Ból:

- ból należy leczyć poprzez zastosowanie fizjoterapii i/lub leczenia farmakologicznego;
- w przypadku bólów neuropatycznych należy rozważyć zastosowanie następujących substancji: amitryptyliny, nortryptyliny, karbamazepiny, pregabaliny, gabapentyny lub duloksetyny;
- jeśli ból jest ciężki lub ograniczający zdolność do wykonywania codziennych czynności należy rozważyć kliniczne leczenie bólu;

Schorzenia serca:

- zalecane jest, aby chory od momentu postawienia diagnozy FA pozostawał pod opieką kardiologa;
- w indywidualnych przypadkach kardiolog może rozważyć zastosowanie leczenia farmakologicznego oraz jeśli zajdzie taka potrzeba wszczęcie odpowiedniego urządzenia stymulującego we współpracy z neurologiem;

Problemy z pęcherzem moczowym - dysfunkcja dolnych dróg moczowych:

- pacjentowi należy udzielić porad praktycznych, dotyczących m.in. ograniczenia ilości spożywanej kofeiny, napojów gazowanych i alkoholu; ilości przyjmowanych płynów powinno być odpowiednio dobrane (zwykle od 1 do 2l dziennie) z uwzględnieniem możliwości występowania określonych schorzeń kardiologicznych;
- pomocne mogą okazać się ćwiczenia dna miednicy, zwłaszcza w przypadku łagodnych objawów;
- większość pacjentów z objawami nadreaktywnego pęcherza może wymagać zastosowania leków przeciwmuskarynowych tj. tolterodyna, oksybutynina, propyweryna i solidenacyna;
- u chorych z powikłaniami kardiologicznymi należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia lekami przeciwmuskarynowymi;
- u pacjentów z zaburzeniami funkcji poznawczych rekomendowane jest zastosowanie bardziej selektywnych leków przeciwmuskarynowych takich jak chlorki trospiowego czy darifenacyny;
- w niektórych przypadkach, jak na przykład przy występowaniu krwimoczu, rekomendowana jest konsultacja urologiczna;

Problemy gastroenterologiczne:

- u pacjentów z zaparciami zalecana jest zmiana stylu życia obejmująca m.in. dietę, pomoc w poruszaniu się, w przypadku nieskuteczności należy zastosować środki przeczyszczające lub czopki;
- w przypadku nietrzymania stolca chorego należy skierować do specjalisty;

Dysfagia:

- w przypadku niezamierzonej utraty masy ciała, która wystąpiła na skutek dysfagii, należy zastosować suplementy diety i skonsultować się z dietetykiem;
- jeżeli stosowanie suplementów nie można utrzymać odpowiedniego poziomu spożycia niezbędnej ilości kalorii, rekomendowane jest rozważenie gastrostomii przezskórnej (ang. *percutaneous endoscopic gastrostomy*, PEG).

2.1.8.3 ERN-RND 2019

W 2014 r. *the European Reference Network for Rare Neurological Diseases* (ERN-RND) opublikowało rekomendacje i zalecenia dotyczące szczegółowego leczenia ataksji Friedreicha. Zawarto w nich następujące punkty:

Ataksja:

- Należy przeprowadzać regularne badania neurologiczne, które umożliwią skierowanie chorego do odpowiednich specjalistów w odpowiednim czasie;
- Fizjoterapia może być przydatna w utrzymaniu równowagi, elastyczności, precyzji ruchów kończyn i utrzymaniu siły;
- Terapia zajęciowa może zidentyfikować ryzyko dla osób z ataksją jako pomoc w zminimalizowaniu trudności w wykonywaniu codziennych czynności;
- Rutynowa opieka ortopedyczna jest niezbędna w celu obserwacji i leczenia problemów ortopedycznych, które mogą mieć wpływ na ataksję.

Oslabienie:

- Ocena osłabienia mięśni jest istotną częścią badania funkcjonalnego u osób z FA;
- Osłabienie jest częstym objawem FA, który może być uwzględniany w ramach oceny jakości życia osób z FA;
- Fizjoterapia i trening fizyczny mogą poprawiać siłę, motorykę ruchową oraz zmniejszać zmęczenie;
- Osłabienie mięśni może zakłócać kliniczną ocenę koordynacji i chodu;
- Leki poprawiające funkcje mitochondriów mogą poprawiać pracę mięśni, siłę i zmniejszać zmęczenie.

Neuropatia:

- Ból neuropatyczny można leczyć gabapentyną, pregabalina, lamotrygina, amitryptylina lub duloksetyna (Siła rekomendacji C(2,3));
- Szczegółowa ocena sensoryczna i badania pozwolą ustalić stopień neuropatii;
- Ważna jest ochronna pielęgnacja stóp;

- W celu redukcji częstości występowania neuropatii ogniskowych należy m.in. przeanalizować codziennie wykonywane czynności czy wspomaganie się wózkem inwalidzkim.

Spastyczność i skurcze:

- Ocena spastyczności, bólu i skurczy (w tym skurczy nocnych), a także przykurczy może pomóc w leczeniu FA;
- Po wdrożeniu leczenia przeciwspastycznego zalecana jest ponowna ocena skuteczności zastosowanego leczenia i jego wpływu na chorego;
- W kontekście ostrego początku lub zaostrzenia spastyczności i/lub ataksji należy uwzględnić oraz leczyć występujące czynniki obciążające tj. infekcja, ból, biegunka, odwodnienie czy odleżyny;
- Spastyczność i skurcze należy leczyć już na wczesnym etapie, początkowo środkami niefarmakologicznymi. Jeśli te okażą się nieskuteczne należy rozważyć środki farmakologiczne takie jak: baklofen, tyzanidyna, benzodiazepiny, dantrolen sodu, gabapentyna, toksyna botulinowa czy dooponowy baklofen;
- Ważna jest edukacja rodziny i opiekunów osób z FA, dotycząca odpowiedniego monitorowania rozwoju spastyczności i początkowych przykurczów oraz utrzymywania planu ćwiczeń.

Zespół niespokojnych nóg (ang. *restless legs syndrome*, RLS):

- Od pacjentów, u których podejrzewa się RLS należy zebrać pełny wywiad i wykluczyć inne czynniki zakłócające tj. okresowe ruchy nóg;
- Należy wykluczyć wtórne przyczyny RLS, w szczególności dowiedzieć się jakie leki wcześniej stosował pacjent oraz oznaczyć stężenie ferrytyny w surowicy;
- Początkowe leczenie RLS powinno uwzględniać potrzeby pacjenta, nasilenie objawów, względne znaczenie zgłaszanych skutków leczenia i poziom dysfunkcji jaki można przypisać RLS

Mobilność:

- Odpowiednio wykwalifikowany fizjoterapeuta powinien ocenić mobilność, równowagę, stabilność tułowia, kontrolę tułowia, spastyczność, pozycję stóp i siłę;
- Należy określić wpływ spastyczności kończyn dolnych na mobilność w trakcie chodu;
- Odpowiednio wykwalifikowany fizjoterapeuta powinien ocenić postawę stopy i stawu skokowego oraz w razie konieczności zastosować leczenie proaktywne;
- W celu zmniejszenia liczby upadków należy zastosować odpowiedni program ćwiczeniowy;
- Osoby z FA, poruszające się na wózku inwalidzkim mogą w dalszym ciągu korzystać z rehabilitacji w celu poprawy mobilności;
- Zastosowanie toksyny botulinowej i ortez na kostkę może być użyteczne w celu zmniejszenia wpływu spastyczności na mobilność i może pomóc w utrzymaniu dobrego ułożenia stopy;

- Zapewnienie odpowiedniej pomocy podczas chodzenia może wydłużyć okres zdolności do chodzenia;
- W celu utrzymania wyrównania stóp można zastosować pionizer i stół przechyłny;
- Program rehabilitacji stacjonarnej może przedłużyć mobilność.

Dyzartria, dysfagia:

- W chwili diagnozy lub w momencie wystąpienia objawów oraz później w celu monitorowania skuteczności, u chorych z FA logopeda powinien przeprowadzić kompleksową ocenę zdolności komunikacyjnych;
- Dla chorych z FA i dyzartrią/dysfagią korzystny może być udział w intensywnej i systematycznej terapii behawioralnej;
- Tradycyjna, niesystematyczna terapii behawioralna może nie być wystarczająca w łagodzeniu skutków postępującej dyzartrii/dysfagii.

Problemy ze wzrokiem:

- Należy przeprowadzać ogólne badania wzroku oraz badania przesiewowe, zgodnie z lokalnymi wytycznymi;
- Memantina, acetazolamid, aminopirydyna, klonazepam, gabapentyna lub ondansetron mogą być korzystne w niektórych przypadkach.

Dysfunkcja pęcherza moczowego:

- Należy wykluczyć współistniejącą infekcję dróg moczowych; przed wdrożeniem leczenia zalecana jest ocena po mikcji;
- Można rozważyć stosowanie leków przeciwmuskarynowych w przypadku chorych z FA oraz wykazujących objawy nadreaktywności pęcherza;
- Jeśli występuje nietrzymanie stolca należy je leczyć poprzez stosowanie manewrów ręcznych, stosowanie czopków/minilewatyw. Należy rozważyć zastosowanie irygacji przezodbytowej i behawioralną terapię biofeedback.

Funkcjonowanie w sferze seksualnej:

- Leczenie objawowe zaburzeń erekcji powinno opierać się o stosowanie fosfodiesterazy-5, ale powinno być ono przepisywane jedynie w konkretnych przypadkach osób z chorobą serca po indywidualnej konsultacji kardiologicznej.

Funkcje audiologiczne:

- Osoby z FA w chwili diagnozy powinny przejść kompleksowe badanie funkcji audiologicznych, które należy powtarzać co roku lub częściej jeśli zaistniały nagłe zmiany dotyczące aparatu słuchu;
- Instrukcja „taktyki słuchania” może być korzystna dla osób borykających się z trudnościami ze słuchem;
- Odpowiednie urządzenia słuchowe, zamontowane przez audiologa mogą poprawiać ogólną komunikację z chorym na FA;

- Konwencjonalne aparaty słuchowe i implanty ślimakowe mogą nie zapewniać wystarczającej poprawy upośledzenia słuchu, związanego z FA.

Funkcje poznawcze:

- Należy zwrócić uwagę na zmiany w zakresie funkcji poznawczych, które mogą mieć wpływ na niezależność chorego;
- Wpływ zdolności poznawczych na umiejętności akademickie należy analizować w środowiskach akademickich.

Rehabilitacja:

- Intensywna rehabilitacja szpitalna ma korzystny wpływ na funkcjonowanie osób z FA;
- Przed zastosowaniem fizjoterapii w wodzie, chorzy z FA mogą wymagać wcześniejszej opinii kardiologicznej;
- Rehabilitacja może być prowadzona w różnych warunkach;
- Rehabilitację powinien prowadzić wyspecjalizowany personel medyczny posiadający odpowiednią wiedzę, dotyczącą poszczególnych stanów neurologicznych;

Funkcje serca:

- Ocena kardiologiczna i terapia nefarmakologiczna:
 - EKG i echokardiogram należy wykonać w chwili postawienia diagnozy oraz co najmniej raz w roku;
 - Jeśli u chorego występuje kołatanie serca, należy przeprowadzić m.in. badanie metodą Holtera;
 - W przypadku, kiedy u osoby z FA zaobserwowano objawy kardiologiczne lub wyniki badań kardiologicznych są nieprawidłowe, należy zasięgnąć konsultacji kardiologicznej;
 - Przed poważną operacją należy zasięgnąć opinii kardiologa; samą operacją najlepiej przeprowadzić w ośrodku z dostępem do intensywnej opieki kardiologicznej;
 - W czasie trwania poważnych zabiegów chirurgicznych należy monitorować pracę serca;
 - Zalecane jest stosowanie terapii ruchowej, obejmującej ustrukturyzowane ćwiczenia aerobowe z niewielkimi obciążeniami;
 - Nie zaleca się treningu z dużymi obciążeniami;
- Terapia farmakologiczna stosowana w celu prewencji/spowolnienia pogorszenia skurczu lewej komory u chorych z bezobjawową zredukowaną frakcją wyrzutową:
 - W pierwszej kolejności należy zastosować inhibitory enzymu konwertującego angiotensyną (ang. *angiotensin converting enzyme inhibitor*, ACE-i) (enalapryl, ramipryl, lizynopryl). W przypadku ich nietolerancji należy zastosować bloker receptora dla angiotensyny 2 (ang. *angiotensin 2 receptor blocker*, ARB) (kandesartan, walsartan);

- Jeśli HR>75/min, można rozważyć dodanie β -blokerów (tj. karwedilol, bisoprolol lub długodziałający metoprolol) do inhibitora konwertującego angiotensyną lub bloкера receptora dla angiotensyny 2;
- Terapia farmakologiczna w leczeniu objawowej niewydolności serca z obniżoną frakcją wyrzutową lewej komory serca (ang. *left ventricular ejection fraction*, LVEF):
 - W przypadku przeciążenia płynami należy przepisać lek moczopędny;
 - W pierwszej kolejności należy zastosować ACE-i (enalapryl, ramipryl, lizynopryl lub trandolapryl). W przypadku ich nietolerancji należy zastosować ARB (kandesartan, walsartan);
 - B-blokery (karwedilol, bisoprolol lub długodziałający metoprolol) należy dodać do terapii pierwszej linii tj. ACE- lub ARB, jednakże należy pamiętać, że działanie B-blokerów u dzieci nie jest w pełni jasne;
 - Spironolakton lub eplerenon należy przepisywać chorych z objawami na poziomie 3 lub 4 skali NYHA (ang. *New York Heart Association*);
 - Należy unikać stosowania blokerów kanału wapniowego (ang. *calcium channel blockers*, CCBs) o ujemnym działaniu inotropowym (werapamil i diltiazem);
 - Jeżeli występuje migotanie przedsionków, w celu odpowiedniej kontroli odpowiedzi komór należy stosować digoksynę;
- Terapia z wykorzystaniem urządzeń u chorych z objawową niewydolnością serca i obniżoną frakcją wyrzutową:
 - Jeśli LVEF <35%, ocena wg NYHA = 2 lub 3, w indywidualnych przypadkach można rozważyć wszczepienie automatycznego defibrylatora kardiowertera;
 - W niektórych przypadkach, u chorych z LVEF<35%, rytmem zatokowym, czasem trwania QRS>0,12 sekundy oraz ocenie wg NYHA = 3 lub 4, pomimo uzyskania optymalnych warunków terapii można rozważyć zastosowanie terapii resynchronizującej;
- Leki antyarytmiczne stosowane w zapobieganiu nawrotom arytmii:
 - Należy rozważyć stosowanie β -blokerów (metoprololu, bisoprololu lub karwenidolu), sotalolu, dofetylidu lub aminodaronu;
 - Należy unikać: chinidyny, flekainidu, propafenonu, dizopiramidu ze względu na ich negatywne ujemne działanie inotropowe i/lub efekty proarytmiczne;
- Antykoagulacja w przypadku arytmii przedsionkowych:
 - Nie należy rozpoczynać leczenia przeciwzakrzepowego, jeśli LVEF jest w normie i nie występują inne czynniki ryzyka choroby zakrzepowozatorowej;
 - W przypadku występowania jednego czynnika ryzyka CHADS2 należy rozważyć, a w przypadku występowania więcej niż jednego czynnika ryzyka CHADS2 wskazane jest leczenie przeciwzakrzepowe warfaryną lub jednym z nowych koagulantów (dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban);

- Leczenie przeciwzakrzepowe z wykorzystaniem warfaryny lub jednego z nowych koagulantów (dabigatran, rywaroksaban lub apiksaban) jest wysoce rekomendowane w napadowym lub utrwalonym AF, jeśli występuje zmniejszona LVEF;
- Leki antyarytmiczne stosowane w zapobieganiu nawrotom arytmii komorowych:
 - W pierwszej kolejności należy zastosować β -bloker (metoprolol, bisoprolol lub karwedilol). Jako leki drugiego rzutu należy stosować sotalol i amiodaron;
- Transplantacja serca:
 - W przypadku występowania ciężkiej niewydolności serca, nie reagujących na stosowanie maksymalnych dawek rekomendowanych leków, należy rozważyć przeprowadzenie tranplantacji serca;

Sen:

- Lekarze, opiekunowie i osoby z FA powinny mieć świadomość wzrostu częstości występowania obturacyjnego bezdechu sennego wraz z progresją FA;
- Coroczna ocena obecności zaburzeń oddychania podczas snu może być przeprowadzana za pomocą Skali Senności Epiwortha i zglądaniu objawów klinicznych;
- U chorych z FA powinien obowiązywać niższy próg skierowania chorego do specjalisty, zajmującego się leczeniem zaburzeń snu i na polisomnografie;
- W leczeniu obturacyjnego bezdechu sennego należy stosować terapię stałym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych.

Leczenie bólu i znieczulenie:

- Należy pamiętać o odpowiednim leczeniu bólu okołoperacyjnego;
- Należy rozważyć zastosowanie leków zwiotczających mięśnia niedepolaryzującego, a w szczególności dokładną ocenę bloku nerwowo-mięśniowego w trakcie znieczulenia;
- Zalecane jest unikanie zagrożeń związanych z hiperkaliemią;
- U chorych poddawanych znieczuleniu rekomendowane jest uważne monitorowanie równowagi płynów i funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego.

Skolioza:

- U chorych w wieku 10 - 16 lat ze skrzywieniem kręgosłupa pomiędzy 20° a 40° należy obserwować postęp krzywizny;
- U osób ze skoliozą sięgającą powyżej 40° zalecane jest wzięcie pod uwagę korekcji chirurgicznej;
- U chorych leczonych w trybie ambulatoryjnym należy rozważyć opóźnienie interwencji chirurgicznej;
- Chorzy, u których rozważna jest operacja skoliozy, wymagają obszernej oceny przedoperacyjnej.

Cukrzyca:

- Ocena HbA_{1c} nie jest dobrym parametrem przesiewowym/diagnostycznym w FA oraz nie jest zalecana u osób młodych oraz u tych, u którzy cukrzyca może objawiać się ostro;
- Poziom glukozy należy mierzyć co najmniej raz w roku;
- Doustne testy na tolerancję glukozy charakteryzują się lepszą wrażliwością niż FPG (ang. *fasting plasma glucose*) lub HbA_{1c} w odniesieniu do wykrywania wczesnych zmian w metabolizmie glukozy oraz umożliwiają wcześniejszą diagnozę cukrzycy;
- Leczenie cukrzycy należy rozpocząć wcześnie;
- Zmiany stylu życia (dieta i ćwiczenia) powinny być wdrożone u wszystkich chorych z cukrzycą;
- Insulinoterapię należy zacząć w momencie, kiedy dieta i ćwiczenia nie są wystarczające do osiągnięcia odpowiedniej kontroli poziomu glukozy.

Czynniki genetyczne:

- Każda osoba z diagnozą FA powinna przejść diagnostykę molekularną;
- Przy diagnozowaniu FA należy zgłosić się do genetyka klinicznego lub doradcy genetycznego;
- Należy uwzględnić multidyscyplinarne podejście do procesu badań przedobjawowych przy dodatkowym zaangażowaniu psychologa lub psychiatry - specjalistów w zakresie zagadnień pediatrycznych i młodzieżowych;
- U wszystkich chorych, których zidentyfikowano przedobjawowo i ich rodzin, rekomendowane jest skorzystanie z natychmiastowej pomocy i skierowanie ich do nadzoru neurologicznego i kardiologicznego;
- Nieletni, będący wystarczająco dojrzałymi, powinni być zaangażowani w decyzję o poddaniu badaniu;
- Nie istnieją dowody potwierdzające rutynowe stosowanie terapii przeciwutleniających tj. idebenon u chorych zdiagnozowanych przedobjawowo;
- Testy na nosicielstwo należy najpierw przeprowadzić u najbliższego krewnego.

Ataksja Friedreicha spowodowana złożoną heterozygotycznością ekspansji GAA pierwszego intronu *FXN* oraz mutacją punktową/insercją/delecją:

- W przypadku, kiedy chory jest heterozygotą pod względem ekspansji GAA genu *FXN* i posiada mutację/delecję punktową, które skutkują zbliżonym fenotypem do homozygotyczności pod względem ekspansji GAA, należy go leczyć zgodnie z wytycznymi zawartymi w niniejszym dokumencie;
- Jeśli dominującym fenotypem jest ataksja spastyczna, należy przestrzegać wytycznych dotyczących leczenia spastyczności;
- Nigdy nie należy zakładać, że inne typowe cechy FA nie wystąpią (np. kardiomiopatia, cukrzyca), a co za tym idzie należy je monitorować.

Ciąża:

- Testy na nosicielstwo powinny być udostępniane parom, w których jedna osoba choruje na FA;
- Jeśli to możliwe, rekomendowane jest, aby kobiety rodziły na wcześniejszym etapie rozwoju choroby;
- Osoby, uznane przez lekarzy za będące w grupie wysokiego ryzyka, powinny wykonać badanie tolerancji glukozy pomiędzy 24. a 28. tygodniem ciąży;
- Kobiety z FA w całym przebiegu ciąży powinny być pod ścisłą obserwacją kardiologa;
- Kobiety z FA, będące w ciąży oraz u których występuje zakrzepica żył głębokich, powinny być leczone heparyną, zamiast warfaryną;
- W przypadku większości ciąż można się spodziewać porodu drogą pochwową;
- W czasie porodu rekomendowane jest ścisłe monitorowanie płodu;
- Jeśli ze względów medycznych wskazane jest przeprowadzenie cięcia cesarskiego, można na ogół bezpiecznie zastosować znieczulenie zewnątrzpochwowe lub podpajęczynówkowe.

Jakość życia:

- Przestrzeganie wytycznych dotyczących leczenia FA może poprawiać jakość życia.

Problemy ze zdrowiem psychicznym:

- Osoby z FA wymagają regularnej oceny pod kątem ryzyka rozwoju depresji i/lub innych problemów psychicznych;
- Chorzy na FA mogą korzystać z regularnego doradztwa dotyczącego bieżących wydarzeń i zapobiegającego ewentualnemu pojawieniu się związanej z nimi depresji;
- Chorzy z FA, u których rozpoznano depresję, powinni być leczeni stałymi dawkami odpowiednio dobranych leków oraz powinny mieć zapewnione odpowiednie wsparcie;
- Należy wziąć pod uwagę ryzyko samobójstwa i zapobiegać mu proaktywnie.

Wózki inwalidzkie:

- Po uwzględnieniu oceny warunków w domu/szkole/pracy i środowiska, w których sprzęt będzie używany należy przepisać odpowiednio ręczny/elektryczny wózek inwalidzki lub odpowiedni skuter dla niepełnosprawnych;
- Kompleksową receptę na ręczny/elektryczny wózek inwalidzki lub skuter dla niepełnosprawnych powinien wystawić wykwalifikowany lekarz, zaznajomiony z FA;
- Należy zapewnić odpowiednie szkolenie w zakresie odpowiedniego użytkowania przepisanych produktów w domu lub w otoczeniu;
- Zasadność korzystania z wózków inwalidzkich należy oceniać raz w roku u dorosłych i dwa razy w roku u dzieci.

Niezależność chorego:

- Osoby z FA na drodze do niezależności mogą skorzystać ze szczegółowej oceny identyfikowania barier;

- Interwencja kompensacyjna lub naprawcza może poprawić niezależność u osób z FA.

Planowanie opieki zaawansowanej oraz opieki u schyłku życia:

- Odpowiedni profesjonaliści powinni ułatwić planowanie i dokumentację wytycznych, dotyczących opieki zaawansowanej, u poszczególnych chorych na FA;
- Wytyczne dotyczące opieki zaawansowanej chorych z FA powinny być regularnie przeglądane przez chorego oraz współpracujących klinicystów.

Opisane powyżej wytyczne zostały uzupełnione o ścieżkę terapeutyczną opublikowaną w 2024 r. - patrz Ryc. 13.

Ryc. 13. Ścieżka pacjenta - ataksja Friedreicha (ERN-RND ścieżka pacjenta).

FAZY	1 – Pierwsze objawy	2 – Diagnostyka	3 – Leczenie	4 – Monitorowanie
Choroba	<p>Trudności z chodzeniem w ciemności, niestabilność podczas stania lub chodzenia, a następnie postępujące zaburzenia chodu i niezdarność kończyn.</p> <p>U 91% osób występują problemy z równowagą lub upadki.</p> <p>U 9% występują objawy nieneurologiczne, np. skolioza lub problemy z sercem, które mogą poprzedzać objawy neurologiczne.</p>	<p>Badanie genetyczne w kierunku FA jest dostępne od 1996 roku, ale nie jest częścią standardowego sekwencjonowania nowej generacji (NGS) i wymaga innej specjalistycznej procedury.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Jedyna terapia zaakceptowana w Europie i USA – omaveloxolon. Kilka trwających badań klinicznych z wykorzystaniem różnych sposobów leczenia modyfikujących przebieg choroby Nie są jeszcze dostępne skuteczne terapie modyfikujące przebieg choroby. Operacja skoliozy może być wskazana, jeśli kąt Cobba wynosi >30 stopni. Kardiomiopatię można leczyć farmakologicznie. 	<p>Skierowanie do specjalistycznego ośrodka z udziałem wielodyscyplinarnych zespołów w celu kontroli skoliozy w okresie wzrostu oraz cykliczne monitorowanie pracy serca i ryzyka cukrzycy.</p>
Klinika	<p>Ocena objawów i skierowanie do odpowiednich specjalistów.</p> <p>Zespoły wielodyscyplinarne, w tym neurologi, ortopedzi, kardiologowie, psychologowie i inni specjaliści medyczni w razie potrzeby.</p>	<p>Poradnictwo dla rodziców dotyczące przyszłych ciąż. Rodzeństwo nie jest zwykle badane przed ukończeniem 18 roku życia, chyba że występują u niego objawy. Niektóre ośrodki oferują przedobjawowe badanie genetyczne dla osób pełnoletnich</p> <p>Poradnictwo dla młodych dorosłych w wieku rozrodczym.</p> <p>Testy genetyczne dla partnerów osób z FA lub nosicieli FA.</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1) Wsparcie psychologiczne i mentalne dla osoby dotkniętej chorobą i wszystkich członków rodziny w tej zmieniającej się sytuacji. U nastolatków występuje zwiększone ryzyko myśli samobójczych. 2) Coroczna ocena neurologiczna 3) Ocena skoliozy i deformacji stóp w celu ustalenia, czy wskazana jest fizjoterapia, szyny lub operacja. 	<p>Coroczna wizyta w celu sprawdzenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) mobilności 2) wykonywania codziennych czynności 3) problemów z sercem 4) stopnia zaawansowania cukrzycy 5) obecności innych objawów, a następnie oceny, czy są one spowodowane FA.
Wyzwania	<ol style="list-style-type: none"> 1) Niezdarność związana z gwałtownym wzrostem może być łatwo pomyłona z niezdarnością spowodowaną FA. 2) Zmiany w FA są podstępne i mogą być niezauważalne dla danej osoby lub jej rodziny na wczesnym etapie choroby 3) FA może wykazywać nietypowe objawy <p>Powyższe czynniki często prowadzą do opóźnionych lub nieprawidłowych diagnoz.</p>	<p>Ponieważ FA nie jest łatwa do wykrycia za pomocą nowej technologii NGS, może zostać przeoczona, jeśli neurolog nie poprosi o wykonanie specjalnego testu.</p>	<p>Dostęp do leczenia omaveloxolonem – wysokie koszty</p> <p>Zachęcamy:</p> <ul style="list-style-type: none"> do korzystania z pomocy w chodzeniu w celu przedłużenia zdolności chodzenia. do uczestnictwa w zajęciach społecznych z rówieśnikami do korzystania z pomocy zewnętrznej przez rodziców, gdy jest taka możliwość, co zwiększa możliwości społeczne dla osoby z FA i daje wytchnienie opiekunom do zachowania autonomii przez młode osoby 	<p>Dziecko/młoda osoba może nie być w stanie konkurować z rówieśnikami i zamyka się w sobie.</p> <p>Rodzice często przeżywają traumę i nie wiedzą, jak postępować z osobą z FA.</p> <p>Rodzice powinni otrzymać wsparcie i poradę, jak przekazać diagnozę swojemu choremu dziecku.</p>
Cele	<p>Dolegliwości wieloukładowe (szczególnie u dzieci i młodzieży) powinny być traktowane poważnie, np. problemy z równowagą, zmęczenie (problemy z sercem), ból pleców (skolioza), drażliwość i niepokój.</p> <p>W przypadku wystąpienia powyższych wieloukładowych i niejasnych dolegliwości należy zasięgnąć drugiej opinii, zwłaszcza jeśli rodzice są bardzo zaniepokojeni.</p>	<p>Bezobjawowemu rodzeństwu, ciotkom/wujkom i dziadkom osoby z ataksją należy zaoferować poradnictwo genetyczne i badania genetyczne, aby zapobiec wystąpieniu FA u osób spokrewnionych i przyszłych pokoleń.</p>	<p>Nieodpłatny dostęp do terapii omaveloxolonem dla wszystkich pacjentów z FA</p> <p>Neurologowie będą rozpowszechniać zaktualizowane (2022) wytyczne wśród pacjentów co umożliwi im przekazanie tych zaleceń innym, leczącym ich specjalistom lub w razie nagłych wypadków i podjęcia intensywnej opieki medycznej.</p>	<p>Maksymalizacja potencjału danej osoby do prowadzenia jak najbardziej normalnego życia. W tym kontekście nauka prowadzenia samochodu i zatrudnienie w niepełnym wymiarze godzin są bardzo ważne.</p>

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową stanowią dorośli i młodzież od 16 roku życia z ataksją Friedreicha.

2.2.1 Liczebność populacji docelowej

W celu oszacowania liczebności populacji docelowej dla preparatu Skyclarys® wykorzystano dane raportowane w najnowszym przeglądzie systematycznym dotyczącym rozpowszechnienia ataksji Friedreicha głównie w krajach europejskich (Buesch 2022). Autorzy wspomnianej publikacji wybrali kraje, dla których dostępne były dane na temat rozpowszechnienia ataksji Friedreicha rozpoznanej jednocześnie w oparciu o diagnostykę kliniczną jak i molekularną tj. Finlandię, region Padwa we Włoszech, Płd.-Wsch. Norwegię, Norwegię, Grecję, Portugalię oraz Płd.-Wsch. część Brazylii, a następnie na tej podstawie oszacowali średnie rozpowszechnienie ataksji Friedreicha na 0,5 na 100 tys. mieszkańców. Na podstawie uwzględnionych współczynników rozpowszechnienia oraz liczebności danej populacji oszacowano liczbę chorych z ataksją Friedreicha. Uwzględniając fakt, iż Brazylia wyróżnia się na tle innych krajów, ponieważ nie jest krajem europejskim oraz dane pochodzące z Płd.-Wsch. Norwegii są jedynie danymi częściowymi już uwzględnionymi w ramach współczynnika rozpowszechnienia raportowanego dla całej populacji Norweskiej, postanowiono o nieuwzględnieniu tych krajów w ramach przyjmowanej do dalszych obliczeń średniej. Kolejny z wariantów analizy zakłada ponadto dodatkowe wykluczenie danych włoskich z dalszych analiz (ze względu na współczynnik rozpowszechnienia FA raportowany jedynie dla regionu Padwy). Powyższa operacja ma na celu podniesienie wiarygodności danych.

Tab. 15. Oszacowanie średniego rozpowszechnienie ataksji Friedreicha (Buesch 2022).

Kraj	Region	Rozpowszechnienie na 100 tys.	Liczebność populacji	N osób z FA
Finlandia	Cały kraj	0,10	5 563 970	6
Włochy	Padwa	0,59	2 700 000	16
Norwegia	Płd.-Wsch.	0,15	2 974 400	4
Norwegia	Cały kraj	0,53	5 408 000	29
Grecja	Cały kraj	0,87	10 394 055	90
Portugalia	Cały kraj	1,00	10 467 366	105
Brazylia	Płd.-Wsch.	0,20	29 644 948	59
Średnia bez Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch.		0,62		
Średnia bez Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch., Włoch		0,62		

Zauważalne jest jednak wyraźne zróżnicowanie współczynników rozpowszechnienia pomiędzy poszczególnymi krajami/regionami, co jak sugeruje autor publikacji Vankan 2013 może być związane z częstością występowania haplotypu R1b w danej populacji. W celu ustalenia wpływu obecności haplotypu R1b na częstość występowania ataksji Friedreicha, w pierwszej kolejności poszukiwano danych dotyczących odsetków osób z haplotypem R1b

w danym regionie/kraju, który uwzględniono w oszacowaniach rozpowszechnienia FA w publikacji Buesch 2022. Następnie oszacowano liczbę osób z haplotypem R1b w danym kraju/regionie (EUPEDIA).

Tab. 16. Oszacowanie średniej częstości występowania haplotypu R1b (Buesch 2022, Francez 2012, EUPEDIA).

Kraj	Region	% R1b	Liczebność populacji	N osób z R1b
Finlandia	Cały kraj	3,5	5 563 970	194 739
Włochy	Padwa	49,5	2 700 000	1 336 500
Norwegia	Płd.-Wsch.	32,0	2 974 400	951 808
Norwegia	Cały kraj	32,0	5 408 000	1 730 560
Grecja	Cały kraj	15,5	10 394 055	1 611 079
Portugalia	Cały kraj	56,0	10 467 366	5 861 725
Brazylia	Płd.-Wsch.	61,0*	29 644 948	26 828 678
Średnia bez Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch.		31,3		
Średnia bez Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch., Włoch		26,8		

* Z uwagi na brak dostępnych danych przyjęto średnią wartość raportowaną dla Sao Paulo - największego miasta Brazylii Płd.-Wsch (Francez 2012).

W kolejnym kroku obliczono, jaki odsetek chorych z haplotypem R1b choruje na ataksję Friedreicha.

Tab. 17. Oszacowanie odsetka chorych z haplotypem R1b oraz ataksją Friedreicha (Buesch 2022).

Kraj	Region	N osób z FA	N osób z R1b	FRDA/R1b, %
Finlandia	Cały kraj	6	194 739	0,0029%
Włochy	Padwa	16	1 336 500	0,0012%
Norwegia	Płd.-Wsch.	4	951 808	0,0005%
Norwegia	Cały kraj	29	1 730 560	0,0016%
Grecja	Cały kraj	90	1 611 079	0,0056%
Portugalia	Cały kraj	105	5 861 725	0,0018%
Brazylia	Płd.-Wsch.	59	26 828 678	0,0003%
Średnia bez Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch.				0,0026%
Średnia bez Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch., Włoch				0,0030%

Następnie zidentyfikowano 2 współczynniki rozpowszechnienia haplotypu R1b odnoszące się do populacji polskiej - jeden raportowany w tej samej publikacji co wszystkie współczynniki dla analizowanych krajów europejskich (EUPEDIA) oraz drugi raportowany w nowszej publikacji dedykowanej populacji polskiej (Grochowalski 2020). W kolejnym kroku oszacowano liczebność populacji docelowej w kilku wariantach zestawionych w poniższej tabeli. W celu oszacowania średniego rozpowszechnienia w PL posłużono się proporcją

uwzględniając średnie rozpowszechnienie FA oraz średni % R1b dla wybranych krajów europejskich.

Tab. 18. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (Buesch 2022, Grochowalski 2020, GUS 2023).

Kraj	Liczebność populacji	% R1b	N osób z R1b w PL	Średni % R1b z krajów europejskich	Średnie rozpowszechnienie z krajów UE na 100 tys.	% chorych na FA spośród osób z R1b w PL*	N osób z FA skorygowane o R1b w PL
Wariant nieuwzględniający danych dotyczących Brazylii i Norwegii Płd.-Wsch							
PL (EUPEDIA)	37 766 327	12,50	4 720 791	31,3	0,62	0,0026	124
PL (Grochowalski 2020)	37 766 327	14,09	5 321 275	31,3	0,62	0,0026	139
Wariant nieuwzględniający danych dotyczących Brazylii, Norwegii Płd.-Wsch i Włoch							
PL (EUPEDIA)	37 766 327	12,50	4 720 791	26,8	0,62	0,0030	141
PL (Grochowalski 2020)	37 766 327	14,09	5 321 275	26,8	0,62	0,0030	158

* Obliczono jako średnią dla wybranych krajów z ilorazu liczby chorych na FA oraz liczby osób z haplotytem R1b.

Wychodząc z rozpowszechnienia ataksji Friedreicha w wybranych krajach europejskich, a następnie uwzględniając korelację FA z obecnością haplotypu R1b i w ostateczności przekładając to na warunki Polskie oszacowano, że liczba chorych na ataksję Friedreicha w naszym kraju waha się od 124 (w wariancie minimalnym) poprzez średnio 140 w wariancie podstawowym do 158 (w wariancie maksymalnym).

Tab. 19. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.

Populacja	Odsetek chorych		Liczba chorych					
			BC		MIN		MAX	
Rok analizy	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Chorzy z ataksją Friedreicha w PL	100%		140		124		158	
Chorzy w wieku powyżej 16 roku życia z ataksją Friedreicha w PL	■		■		■		■	

3 Interwencja

Analizowaną interwencją jest omaweloksolon (Skyclarys®, Biogen Poland Sp. z o.o.) w leczeniu ataksji Friedreicha. Aktualnie jest to jedyny zatwierdzony przez FDA i KE lek w leczeniu ataksji Friedreicha (FDA 2023, KE 2023).

Omaweloksolon (RTA 408) jest półsyntetycznym triterpenoidem oleananem, należącym do grupy aktywatorów czynnika jądrowego Nrf2 (Bürk 2017, Kania 2023). Dokładny mechanizm działania terapeutycznego omaweloksolonu u pacjentów z ataksją Friedreicha, nie jest znany. Wykazano, że omaweloksolon aktywuje szlak Nrf2 w warunkach *in vitro* oraz *in vivo* u zwierząt i ludzi. Szlak Nrf2 uczestniczy w odpowiedzi komórkowej na stres oksydacyjny. Istnieją istotne dowody wskazujące, że w komórkach pacjentów z ataksją Friedreicha występuje obniżone stężenie i aktywność czynnika Nrf2. Skyclarys® (omaweloksolon) w ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia należy przyjmować doustnie, raz dziennie (ChPL Skyclarys).

3.1.1 Charakterystyka interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące omaweloksolonu. Dane odnoszące się do analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Skyclarys® (ChPL Skyclarys), dostępnej na stronie Europejskiej Agencji Leków (EMA).

Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka - opakowanie - kod EAN	Skyclarys 50 mg kapsułki, twarde. Nieprzezroczysta kapsułka twarda z oznaczeniem „RTA 408” nadrukowanym białym tuszem na jasnozielonym korpusie oraz oznaczeniem „50” nadrukowanym białym tuszem na niebieskim wieczku. Kapsułki (rozmiar 0) mają długość 21,7 mm ± 0,3 mm. Średnica zewnętrzna nasadki wynosi 7,64 mm ± 0,06 mm. Produkt sprzedawany w Polsce w opakowaniu 1 butelka 90 kaps., Rpz, nr EU: EU/1/23/1786/001.
Kod ATC i nazwa grupy	Kod ATC: N07XX25 Grupa farmakoterapeutyczna: jeszcze nie przydzielona
Substancja czynna	Omaweloksolon
Wskazanie rejestracyjne	Produkt leczniczy Skyclarys jest wskazany w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.
Dawkowanie (we wnioskowanym wskazaniu)	Zalecana dawka to 150 mg omaweloksolonu (3 kapsułki twarde po 50 mg) raz na dobę. W razie wymiotów nie należy uzupełniać zwróconego leku poprzez przyjęcie dodatkowej dawki. W razie pominięcia dawki, kolejną dawkę należy przyjąć tak jak zwykle następnego dnia. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki. <i>Modyfikacja dawki w przypadku jednoczesnego stosowania innych leków</i>

	<p>Zalecane dawkowanie omweloksolonu podawanego jednocześnie z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami bądź induktorami cytochromu P450 (CYP) 3A4 opisano w Tab. 21.</p> <p><i>Osoby w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki w zależności od wieku.</p> <p><i>Zaburzenia czynności wątroby</i></p> <p>Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy A według Childa-Pugha).</p> <p>U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasy B według Childa-Pugha) dawkę należy zmniejszyć do 100 mg raz na dobę i prowadzić uważną obserwację pod kątem działań niepożądanych. Jeśli wystąpią działania niepożądane należy rozważyć zmniejszenie dawki do 50 mg raz na dobę.</p> <p>Należy unikać stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasy C według Childa-Pugha).</p> <p><i>Zaburzenia czynności nerek</i></p> <p>Nie oceniano wpływu umiarkowanych ani ciężkich zaburzeń czynności nerek na parametry farmakokinetyczne omweloksolonu.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Skyclarys u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 16 lat. Dane nie są dostępne.</p>
<p>Sposób podawania</p>	<p>Ten produkt leczniczy jest przeznaczony do podawania doustnego.</p> <p>Omweloksolon należy przyjmować na pusty żołądek, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku.</p> <p>Kapsułki produktu leczniczego Skyclarys należy połykać w całości.</p> <p>W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć kapsułek w całości, kapsułki produktu leczniczego Skyclarys można otworzyć i wysypać ich zawartość do przecieru jabłkowego (w ilości 2 łyżek stołowych). Pacjenci powinni spożyć mieszaninę leku i przecieru jabłkowego niezwłocznie, na pusty żołądek, co najmniej 1 godzinę przed posiłkiem lub 2 godziny po posiłku. Mieszaniny nie należy przechowywać w celu późniejszego podania.</p>
<p>Mechanizm działania na podstawie ChPL</p>	<p>Dokładny mechanizm działania terapeutycznego omweloksolonu u pacjentów z ataksją Friedreicha, nie jest znany. Wykazano, że omweloksolon aktywuje szlak jądrowego czynnika transkrypcyjnego pochodzenia erytroidalnego typu 2 (ang. <i>nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2, Nrf2</i>) w warunkach <i>in vitro</i> oraz <i>in vivo</i> u zwierząt i ludzi. Szlak Nrf2 uczestniczy w odpowiedzi komórkowej na stres oksydacyjny. Istnieją istotne dowody wskazujące, że w komórkach pacjentów z ataksją Friedreicha występuje obniżone stężenie i aktywność czynnika Nrf2.</p>

Tab. 21. Zalecana modyfikacja dawki omaweloksolonu w sytuacji jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4.

Grupa leków podawanych jednocześnie	Zalecenie dotyczące dawkowania
Silny inhibitor CYP3A4	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeśli nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego stosowania: <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszyć dawkę produktu Skyclarys do 50 mg raz na dobę i prowadzić uważną obserwację pod kątem działań niepożądanych. • Jeśli wystąpią działania niepożądane należy przerwać jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4.
Umiarkowany inhibitor CYP3A4	Zaleca się unikanie jednoczesnego stosowania. Jeśli nie jest możliwe uniknięcie jednoczesnego stosowania: <ul style="list-style-type: none"> • Zmniejszyć dawkę produktu Skyclarys do 100 mg raz na dobę i prowadzić uważną obserwację pod kątem działań niepożądanych. • Jeśli wystąpią działania niepożądane należy ponownie zmniejszyć dawkę produktu Skyclarys do 50 mg raz na dobę.

3.1.2 Status rejestracyjny technologii

W tabeli poniżej przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 9 luty 2024 r. Nr pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: <ul style="list-style-type: none"> • EU/1/23/1786/001; • EU/1/23/1786/002.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Skyclarys jest wskazany w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.
Status leku sierocego	Pozytywny
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i> , PSURs) Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tj.:

- zawartość kapsułki: skrobia kukurydziana przeżelowana, celuloza mikrokrystaliczna kroskarmeloza sodowa, magnezu stearynian, krzemionka koloidalna, bezwodna;
- otoczka kapsułki: hypromeloza, tytanu dwutlenek (E171), błękit brylantowy FCF (E133), żelaza tlenek żółty (E172);
- tusz: szelak (E904), tytanu dwutlenek (E171).

3.1.4 Przedawkowanie

Nie istnieje swoiste antidotum dla produktu leczniczego Skyclarys. W razie przedawkowania należy wdrożyć uważną obserwację pacjentów i zastosować odpowiednie leczenie wspomagające.

3.1.5 Działania niepożądane

Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi podczas podawania produktu leczniczego Skyclarys były wzrost aktywności ALAT oraz ból głowy (37,3% w każdym przypadku); zmniejszenie masy ciała (34,0%); nudności (33,3%); wzrost aktywności AspAT oraz zmęczenie (21,6% w każdym przypadku); biegunka (19,6%); ból jamy ustnej i gardła (17,6%); wymioty (15,7%), ból pleców, skurcze mięśni i grypa (13,7% w każdym przypadku) oraz zmniejszenie łaknienia (11,8%).

Działania niepożądane zaobserwowane w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, w którym uczestniczyło 51 pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys w dawce 150 mg na dobę przez 48 tygodni (mediana ekspozycji: 0,92 pacjentolat), przedstawiono w Tabeli 2 według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania. Częstość występowania jest definiowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$). W każdej grupie częstości występowania, działania niepożądane uszeregowano według malejącego nasilenia.

Tab. 23. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych.

Klasyfikacja układów i narządów	Termin preferowany	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Grypa	Bardzo często
	Zakażenie układu moczowego	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszone łaknienie	Bardzo często
	Hipertriglicydemia	Często
	Wzrost stężenia lipoprotein o bardzo małej gęstości	Często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Ból jamy ustnej i gardła	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów	Termin preferowany	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności	Bardzo często
	Biegunka	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Ból w górnej części jamy brzusznej	Często
	Ból w jamie brzusznej	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Wzrost aktywności ALT	Bardzo często
	Wzrost aktywności AST	Bardzo często
	Wzrost aktywności GGT	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból pleców	Bardzo często
	Skurcze mięśni	Bardzo często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bolesne miesiączkowanie	Często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie	Bardzo często
Badania diagnostyczne	Wzrost stężenia BNP ^a	Często
	Zmniejszenie masy ciała ^b	Bardzo często

^a Na podstawie ocen laboratoryjnych przy wartościach >200 pg/ml; ^b na podstawie pomiaru masy ciała w klinice i zmniejszenia masy ciała w trakcie leczenia o $\geq 5\%$.

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – aminotransferaza asparaginianowa; BNP – peptyd natriuretyczny typu B (ang. *B-type natriuretic peptide*); GGT – gamma-glutamylotransferaza.

Opis wybranych działań niepożądanych

Zaburzenia żołądka i jelit

Wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej wystąpiły nudności, biegunka, wymioty, ból w górnej części jamy brzusznej oraz ból w jamie brzusznej u, odpowiednio, 33,3%, 19,6%, 15,7%, 9,8% i 7,8% pacjentów. Wszystkie zdarzenia miały nasilenie łagodne lub umiarkowane, a 75,8% zdarzeń wystąpiło w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia.

Wzrost aktywności aminotransferaz

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej, działania niepożądane dotyczące wzrostu aktywności aminotransferaz były następujące: wzrost aktywności ALAT, wzrost aktywności AspAT oraz wzrost aktywności gamma-glutamylotransferazy (GGT) u, odpowiednio, 37,3%, 21,6% i 5,9% pacjentów. Do przerw w leczeniu z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz doszło u 11,8% pacjentów leczonych produktem Skyclarys. U jednego pacjenta (2%) zakończono leczenie zgodnie z protokołem z powodu wzrostu aktywności aminotransferaz.

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys częstość występowania podwyższonego stężenia ALAT lub AspAT ≥ 3 -krotności GGN i ≥ 5 -krotności GGN w trakcie

leczenia wynosiła odpowiednio 29,4% i 15,7%. Wzrost aktywności na poziomie ≥ 3 -krotności GGN zasadniczo miał przejściowy i odwracalny charakter, przy czym u 80% z tych pacjentów maksymalne poziomy aktywności wystąpiły w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia. U żadnego z tych pacjentów nie stwierdzono aktywności ALAT lub AspAT na poziomie ≥ 3 -krotności GGN podczas wizyty związanej z zakończeniem leczenia. Podczas kontynuacji leczenia lub po przerwaniu terapii średnie wartości aktywności tych enzymów zasadniczo zmniejszały się do obserwowanych wyjściowo. U żadnego pacjenta nie stwierdzono równoczesnego zwiększenia stężenia bilirubiny całkowitej do poziomu $> 1,5$ -krotności GGN.

Wzrost stężenia BNP

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej u pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys zaobserwowano wzrost stężenia BNP w badaniach laboratoryjnych. Średnie stężenia BNP były podwyższone w tygodniu 4. i pozostały zwiększone do tygodnia 48., z maksymalnym średnim zwiększeniem w tygodniu 24. Średnie stężenia BNP pozostały poniżej GGN (< 100 pg/ml). Do wzrostu stężenia BNP względem wartości wyjściowych i powyżej GGN (100 pg/ml) doszło łącznie u 13,7% pacjentów leczonych produktem Skyclarys i u 3,8% pacjentów otrzymujących placebo. U 3,9% pacjentów podczas leczenia stężenie BNP przekroczyło wartość 200 pg/ml. Nie doszło do przypadków przerwania leczenia ze względu na wzrost stężenia BNP.

Nieprawidłowości w stężeniach lipidów

Wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Skyclarys w randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej hipertriglicydemię stwierdzono u 3,9% pacjentów, wzrost stężenia lipoprotein o bardzo małej gęstości stwierdzono u 3,9% pacjentów, a hipercholesterolemię u 2,0% pacjentów. W tygodniu 48. w grupie otrzymującej produkt Skyclarys średnie stężenie LDL zwiększyło się o około 25 mg/dl, a średnie stężenie HDL zmniejszyło o około 5 mg/dl. Po zakończeniu podawania produktu Skyclarys średnie stężenia LDL i HDL powróciły do wartości wyjściowych.

Zmniejszenie masy ciała

W randomizowanym badaniu prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z zastosowaniem placebo w grupie kontrolnej zmniejszenie masy ciała stwierdzono u 2,0% pacjentów leczonych produktem Skyclarys i 1,9% pacjentów otrzymujących placebo. W żadnej z grup terapeutycznych nie stwierdzono ciężkich działań niepożądanych ani przypadków zakończenia leczenia z powodu zmniejszonego łaknienia czy redukcji masy ciała. Zmniejszenie masy ciała obserwowano po tygodniu 24. Średnie zmniejszenie masy ciała względem punktu wyjściowego po 48 tygodniach leczenia wyniosło $1,35$ kg (SD: $3,585$ kg) w grupie otrzymującej produkt Skyclarys i $1,17$ kg (SD: $4,108$ kg) w grupie przyjmującej placebo. Wśród wszystkich pacjentów z wyjściowym wskaźnikiem BMI < 25 kg/m² w obu grupach terapeutycznych (Skyclarys: $n = 37$; placebo: $n = 37$) utratę masy ciała o co najmniej 5% względem wartości wyjściowej zaobserwowano u 32,4% pacjentów otrzymujących produkt Skyclarys oraz 2,7% pacjentów przyjmujących placebo.

Dzieci i młodzież

Na podstawie oceny stosowania produktu leczniczego Skyclarys w randomizowanych badaniach z grupą kontrolną otrzymującą placebo profil bezpieczeństwa produktu Skyclarys u dzieci i młodzieży w wieku od 16 lat do poniżej 18 lat ($n = 24$) był zgodny z profilem bezpieczeństwa zaobserwowanym u dorosłych pacjentów.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Omaweloksolon nie jest obecnie refundowany w Polsce żadnym wskazaniu (Obwieszczenie MZ). Dnia 9 lutego 2024 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Skyclarys - omaweloksolon" na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (KE 2023). Dnia 28 lutego 2023 r. omaweloksolon został zatwierdzony przez FDA jako pierwszy i dotychczas jedyny lek dedykowany dorosłym i młodzieży od 16 roku życia z ataksją Friedreicha (lek otrzymał uprzednio tzw. status oceny według szybkiej ścieżki (ang. *fast track designation*) (FDA 2023).

3.2.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Omaweloksolon (Skyclarys®) nie był dotychczas oceniany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w żadnym wskazaniu, a więc również we wskazaniu dotyczącym leczenia ataksji Friedreicha.

Według aktualnych danych jedynymi lekami ocenianymi we wskazaniu, obejmującym leczenie m.in. ataksji Friedreicha były 2 preparaty zawierające *ibedenonum* - Idebenone i Mnesis. Uzyskały one negatywną rekomendację zarówno Rady Przejrzystości jak i Prezesa AOTMiT z uwagi na niewystarczającą ilość dowodów naukowych, przemawiających za skutecznością i bezpieczeństwem ich stosowania w rozważanym wskazaniu.

Szczegółową treść stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT, dotyczą leków ocenianych w leczeniu ataksji Friedreicha przedstawiono w Tab. 24.

Tab. 24. Stanowisko AOTMiT i Rekomendacja Prezesa AOTMiT, dotyczące oceny leków we wskazaniu ataksja Friedreicha.

Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacje Prezesa AOTMiT
<p>Zlecenie nr 066/2013 SRP nr 77/2013 z dnia 20 maja 2013 Rekomendacja nr 57/2013 z dnia 20 maja 2013 r. Prezesa AOTMiT</p>	<p>Rada uważa za niezasadne wydawanie zgody na refundację Idebenone (ibedenonum) tabletki á 150 mg i Mnesis (ibedenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół KearnsSayre'a.</p> <p><i>Uzasadnienie:</i> Dostępne dowody naukowe uzasadniające stosowanie produktów leczniczych zawierających idebenonum w ataksji Friedreicha, zespole MELAS, zespole Leigha oraz zespole Kearns-Sayre'a są bardzo skromne lub zupełnie ich brak. W przypadku zespołu MELAS, zespołu Leigha i zespole Kearns-Sayre'a dostępne są jedynie opisy pojedynczych przypadków zastosowań leku. Także według opinii wielu badaczy skuteczność i bezpieczeństwo idabenonum we wnioskowanych wskazaniach powinno być przedmiotem dalszych badań. W przypadku ataksji Friedreicha dostępne są dane świadczące o umiarkowanej skuteczności w zmniejszaniu objawów kardiologicznych (przerost mm. serca) oraz wskazujące na niewielki wpływ na funkcje neurologiczne, szczególnie w populacji osób młodszych. Jednakże pozycja idabenonum w leczeniu ataksji Friedreicha w związku z brakiem dowodów na skuteczność leku pochodzących z badań wysokiej jakości pozostaje nieustalona. Warty jest także zauważenia fakt, że w związku z brakiem odpowiednich dowodów na skuteczność kliniczną, na terenie Kanady jego zastosowanie w chorobie Friedreicha zostało zawieszono.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktów leczniczych Idebenone (idebenonum) tabletki á 150 mg i Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a.</p> <p><i>Uzasadnienie:</i> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych Idebenone (idebenonum) tabletki á 150 mg i Mnesis (idebenonum) tabletki á 45 mg we wskazaniach: ataksja Friedreicha, zespół MELAS, zespół Leigha, zespół Kearns-Sayre'a. W wnioskowanych wskazaniach dostępne dowody naukowe są niskiej jakości lub jest ich brak. Dostępne są dane świadczące o umiarkowanej skuteczności w zmniejszaniu objawów kardiologicznych (przerost mięśnia sercowego) oraz wskazujące na niewielki wpływ na funkcje neurologiczne w leczeniu ataksji Friedreicha, szczególnie w populacji osób młodszych. Jakość zgromadzonych dowodów oraz wartości ich wyników nie mogą stanowić uzasadnienia dla finansowania przedmiotowych produktów we wnioskowanych wskazaniach ze środków publicznych.</p>

3.2.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych w innych krajach

Przeprowadzono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla omaweloksolonu w analizowanym wskazaniu na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (dostęp: 21.06.2024 r.):

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/> oraz <http://www.pbs.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Szwecja – <http://www.sbu.se/en/>;
- Norwegia – <https://www.fhi.no/en/>.

Zidentyfikowano tylko informacje na stronie NICE i G-BA, zgodnie z którymi decyzje refundacyjna dla omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha są w toku.

Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla omaweloksolonu w analizowanym wskazaniu.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
NICE 2024	Omaweloksolon w leczeniu ataksji Friedreicha u chorych powyżej 16. roku życia.	Ocena w toku.
SMC	-	-
AWMSG	-	-
NCPE	-	-
HAS	-	-
ZN	-	-
G-BA 2024	Omaweloksolon w leczeniu ataksji Friedreicha u chorych powyżej 16. roku życia.	Ocena w toku
IQWiG	-	-
Australian Government Department of Health	-	-
PBS	-	-

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
PHARMAC	-	-
CADTH	-	-
SBU	-	-
FHI	-	-

3.2.3 Refundowane technologie medyczne

Omaweloksolon (Skyclarys®) nie jest aktualnie refundowany w Polsce w leczeniu ataksji Friedreicha. Nie ma również refundowanych innych leków dedykowanych omawianej chorobie (Obwieszczenie MZ).

4 Komparatory

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej - z inną technologią opcjonalną, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2023).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię.” (AOTMiT 2016).

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatorów

Ataksja Friedreicha spowodowana jest mutacją w genie *FXN*, która prowadzi do obniżenia poziomu frataksyny. Frataksyna odgrywa znaczącą rolę w mitochondriach w szczególności istotnych dla prawidłowego funkcjonowania komórek nerwów obwodowych, rdzenia kręgowego, mózgu i mięśnia sercowego. Jej obniżony poziom powoduje, że komórki mniej efektywnie wytwarzają energię oraz przypuszcza się, że również zaczynają gromadzić toksyczne produkty uboczne, prowadząc tym samym do powstawania stresu oksydacyjnego. Ponadto brak odpowiedniego poziomu frataksyny może prowadzić do zwiększonego poziomu żelaza w mitochondriach. Nadmiarowe cząsteczki żelaza zaczynają z kolei reagować z tlenem tworząc toksyczne dla organizmu wolne rodniki. Niedobór frataksyny powoduje więc rozregulowanie obrony antyoksydacyjnej, co przekłada się na dysfunkcję mitochondriów, upośledzenie sygnalizacji związanej z czynnikiem transkrypcyjnym Nrf2 (ang. *nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2*) oraz zmniejszenie produkcji adenozy (Lynch 2020, NINDS 2023).

Analiza wytycznych, dotyczących leczenia ataksji Friedreicha wykazała, że aktualnie stosowana jest jedynie terapia objawowa. Według szczegółowo przedstawionych w rozdz. 2.1.8 wytycznych, eksperci opisują postępowanie i strategie pozwalające złagodzić poszczególne objawy choroby.

Dokładny mechanizm działania omaweloksolonu jest nieznany. Wykazano jednak, że omaweloksolon działa aktywnie na szlak czynnika transkrypcyjnego Nrf2, hamując ubikwitynację tego czynnika, co z kolei umożliwia skuteczną aktywację genów antyoksydacyjnych, jednocześnie redukując ekspresję genów, kodujących cytokiny zapalne tj. TNF- α i IL-6 (Kania 2023). Powyższy mechanizm pozwala na kompensowanie niekorzystnych procesów leżących u podstaw progresji tej choroby, w efekcie prowadząc do spowolnienia jej postępu (ChPL Skyclarys).

Dnia 9 lutego 2024 r. Komisja Europejska wydała pozwolenie na wprowadzenie do obrotu sierocego produktu leczniczego stosowanego u ludzi "Skyclarys - omaweloksolon" na mocy rozporządzenia (WE) nr 726/2004 Parlamentu Europejskiego i Rady (KE 2023). Dnia 28 lutego 2023 r. omaweloksolon został zatwierdzony przez FDA jako pierwszy i dotychczas jedyny lek dedykowany dorosłym i młodzieży od 16 roku życia z ataksją Friedreicha (lek otrzymał uprzednio tzw. status oceny według szybkiej ścieżki (ang. *fast track designation*) (FDA 2023).

Biorąc pod uwagę przytoczone powyżej argumenty oraz fakt, że omweloksolon jest dotychczas jedynym dostępnym i zaakceptowanym zarówno przez EMA jak i FDA lekiem dedykowanym ataksji Friedreicha oraz to, że jego mechanizm działania pozwala na spowalnianie progresji choroby stwierdzono, że placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. *standard of care*, SoC), rozumianego jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leków objawowych stanowi jedyny i adekwatny komparator dla omweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT), zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

W ataksji Friedreicha zazwyczaj stosowane są specyficzne skale oceny poszczególnych parametrów, dotyczących zarówno stanu umysłowego jak i fizycznego chorego w opinii samego pacjenta, opiekunów oraz lekarza. Skala FARS (ang. *Friedreich Ataxia Rating Scale*) oraz SARA (ang. *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*) są powszechnymi, neurologicznymi skalami stosowanymi w ocenie progresji ataksji Friedreicha. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych często stanowi ocena według skali FARS (Subramony 2005, Tai 2021, Rummey 2022). Wspomnianą skalę z powodzeniem zastosowano w dużym badaniu, dotyczącym naturalnego przebiegu FA. Badanie obejmowało ponad 1 000 chorych ze USA, Kanady, Australii i Nowej Zelandii (Patel 2016, Rummey 2019). Skala FARS charakteryzuje się dużą wiarygodnością, a jej wyniki są istotnie skorelowane z ocenianymi elementami tj. stopniem zaawansowania ataksji, oceną codziennych aktywności, czasem trwania choroby czy stanem neurologicznym (Rummey 2020, Lynch 2006, Subramony 2005, Lynch 2018). Według FDA, po współpracy ze środowiskiem chorych na FA utworzyło zmodyfikowaną skalę FARS - skalę mFARS (ang. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*), której stosowanie zostało zaakceptowane na dalszych etapach badań klinicznych nad ataksją Friedreicha (FARA 2018). Ocena progresji choroby oraz zmiany poszczególnych domen skali mFARS w czasie są powszechnie akceptowanymi punktami końcowymi, uwzględnianymi w badaniach klinicznych, dotyczących oceny nowych opcji terapeutycznych w leczeniu ataksji Friedreicha (Rummey 2019). Aktualnie skala mFARS jest skalą najczęściej stosowaną w badaniach klinicznych w ataksji Friedreicha (REATA 2019). Należy jednak pamiętać, że FA jest chorobą heterogenną, która wpływa na wiele aspektów funkcjonowania pacjentów, dlatego nie ma jednej definicji tego, jak 1- lub 2-punktowa zmiana w mFARS wpłynie na chorych (FARA 2017).

Jednocześnie ze skalą FARS zostały opracowane dwie inne skale: skala dotycząca oceny stopnia niepełnosprawności (ang. *Functional Disability Rating Scale*) oraz skala dotycząca oceny aktywności życia codziennego (ang. *Activities of Daily Living*, ADL). Pierwsza z nich na 6-punktowej ocenie nasilenia ataksji oraz jej wpływu na mobilność chorego w ocenie

lekarza. Skala ADL to skala oceny wpływu objawów choroby na codzienne funkcjonowanie w ocenie pacjenta, obejmująca 9 domen (FARA 2018).

Skupiając się na funkcjonalnych punktach końcowych w ataksji Friedreicha, do ich oceny na przestrzeni czasu były wykorzystywane różne metody. Przykładowo, we wspomnianym wcześniej badaniu dotyczącym naturalnego przebiegu FA, wykorzystano test chodu na 25 stóp (ang. *25-foot walk test*) oraz test 9 dołkowy (ang. *9-hole peg test*) (Patel 2016, Fahey 2007). W ostatnich latach stosowane są jednak bardziej nowoczesne tj. testy chodu przy użyciu systemu GAITRITE, ocena równowagi z zastosowaniem skali Berga oraz systemu Biodex balance (Zesiewicz 2017, Milne 2014). Codzienna aktywność mierzona jest przy użyciu akcelerometrów. Niekiedy w badaniach klinicznych stosowane są specyficzne testy słuchowe (LiSNS), wzrokowe (Seyer 2013) oraz testy mowy (bateria mowy Vogla; Folfer 2012). Najczęściej stosowane narzędzia oceny stanu zdrowia chorych z ataksją Friedreicha wraz z ich opisem zestawiono w aneksie 7.1.

Zidentyfikowano ponadto biomarkery istotne z punktu widzenia ataksji Friedreicha. Z uwagi na fakt, że omawiana choroba przyczynia się do obniżenia poziomu frataksyny w mitochondriach, w badaniach klinicznych przy pomocy testu ELISA mierzono ogólnoustrojowy poziom frataksyny we krwi oraz wymazach z policzków (Plasterer 2013, Oglesbee 2013). Nowocześniejszym rozwiązaniem jest zastosowanie spektrometrii mas, umożliwiającej różnicowanie poszczególnych izoform frataksyny oraz cechującej się lepszą czułością i swoistością (Guo 2018, Guo 2018b).

Uwzględniając przytoczone powyżej argumenty, za najbardziej istotne z punktu widzenia ataksji Friedreicha uznano następujące punkty końcowe:

- w ramach oceny skuteczności są to:
 - ocena mFARS (ang. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*);
 - ocena według PGIC (ang. *Patient Global Impression of Change*), CGIC (ang. *Clinician Global Impression of Change*), 9-HPT (ang. *9-hole peg test*), T25-FW (ang. *timed 25-foot walk test*);
 - częstość upadków;
 - praca maksymalna w teście wysiłkowym;
 - ocena według zwalidowanego dla FA kwestionariusza ADL (ang. *Activities of Daily Living*);
- w ramach oceny bezpieczeństwa:
 - poważne zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne);
 - zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia;
 - zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne);
 - parametry laboratoryjne.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwalają na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

5.1 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej włączone zostaną badania pierwotne (prospektywne badania randomizowane z grupą kontrolną), opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i raporty HTA) oraz badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (pozwalające na ocenę efektywności praktycznej omaweloksolonu, bez ograniczenia ze względu na rodzaj badania, w tym również badania bez grupy kontrolnej) w leczeniu ataksji Friedreicha.

6 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa omaweloksolonu (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha u dorosłych i młodzieży od 16 roku życia.

Zgodnie z przeprowadzonym audytem Krajowego Forum Orphan 2024, dotyczącym potrzeb pacjentów z chorobami rzadkimi w zakresie dostępu do technologii medycznych i optymalizacji opieki w Polsce, istnieje wyraźna potrzeba zapewnienia dostępu do pierwszego zarejestrowanego leczenia dla pacjentów z ataksją Friedreicha (tj. omaweloksolonu) (Audyty KFO 2024). Powyższe doniesienia potwierdza również Polskie Towarzystwo Neurologiczne, które w raporcie z 2024 r., dotyczącym obecnego stanu i perspektyw rozwoju neurologii w Polsce nadmienia, że oczekuje refundacji omaweloksolonu w leczeniu ataksji Friedreicha, jako ważnego czynnika, który przyczyni się do poprawy sytuacji pacjentów neurologicznych z tą chorobą oraz rozwoju ośrodków klinicznych w Polsce (PTN 2024). Warto również mieć na uwadze, że na potrzebę refundacji omaweloksolonu wskazują także wytyczne ERN-RND, które w najnowszych ścieżkach pacjenta wymieniają omaweloksolon jako jedyną terapię zarejestrowaną w USA i Europie, dedykowaną ataksji Friedreicha (ERN-RND ścieżki pacjenta).

W niniejszej analizie jako odpowiedni komparator dla omaweloksolonu we wnioskowanym wskazaniu uznano terapię standardową, rozumianą jako naturalny przebieg choroby i stosowanie leczenia objawowego.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Dorośli i młodzież od 16 roku życia z ataksją Friedreicha
Interwencja (I)	Omaweloksolon (Skyclarys®) w terapii dodanej do leczenia standardowego (ang. <i>standard of care</i> , SoC)
Komparator (C)	Placebo w terapii dodanej do leczenia standardowego (SoC)
Efekty zdrowotne (O)	<p>Ocena skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> ocena mFARS - pierwszorzędowy punkt końcowy; ocena PGIC, CGIC, 9-HPT, T25-FW; częstość upadków; ocena według zwalidowanego dla ataksji Friedreicha kwestionariusza ADL (FA-ADL); praca maksymalna w teście wysiłkowym; <p>Ocena bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> poważne zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne); zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia; zdarzenia niepożądane (łącznie i poszczególne); parametry laboratoryjne.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> efektywność kliniczna - badania randomizowane z grupą kontrolną; opracowania wtórne - przeglądy systematyczne i raporty HTA; badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

9-HPT - test 9 dołkowy (ang. *9-hole peg test*); CGIC - ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (ang. *Clinician Global Impression of Change*); FA-ADL - ocena wykonywania czynności życia codziennego - test zwalidowany dla ataksji

Friedreicha (ang. *Friedreich's Ataxia - validated Activities of Daily Living*); mFARS - zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha (ang. *modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*); PGIC - ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Change*); T25-FW - test chodu na 25 stóp (ang. *25-foot walk test*).

7 Aneks

7.1 Wybrane narzędzia stosowane w badaniach klinicznych, dotyczących chorych z ataksją Friedreicha

7.1.1 Skala mFARS

Zmodyfikowana Skala Oceny Ataksji Friedreicha (ang. *the modified Friedreich's Ataxia Rating Scale*, mFARS) to skala specyficzna dotycząca oceny progresji choroby, będąca modyfikacją pierwotnej skali FARS (ang. *Friedreich's Ataxia Rating Scale*). Wspomniana skala jest oparta na badaniu neurologicznym. Obejmuje ocenę objawów opuszkowych (ang. *bulbar function*), ocenę koordynacji kończyn górnych (ang. *upper limb coordination*) i dolnych (ang. *lower limb coordination*) oraz ocenę równowagi (ang. *upright stability*). Maksymalna, możliwa do zdobycia ilość punktów w skali mFARS wynosi 93. Im wyższy wynik mFARS, z tym cięższą postacią choroby mamy do czynienia (Rummey 2019, Tai 2021).

Zmodyfikowana skala mFARS została uznana przez FDA jako odpowiedni, pierwszorzędowy punkt końcowy, stosowany w badaniach klinicznych z udziałem chorych na ataksję Friedreicha (Reata 2017).

Tab. 27. Zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha mFARS (Subramony 2005, Patel 2016).

Sekcja	Zakres oceny	Liczba ocen, zakres punktowy	Ocena	Zakres
koordynacji kończyn górnych	koordynacji funkcji ramiona i dłoni oraz ocena drżenia	10 (0-36)	próba palec-palec (lewo/prawo)	0-3 (x2)
			próba palec-nos (lewo/prawo)	0-4 (x2)
			ocena dysmetrii (lewo/prawo)	0-4 (x2)
			szybkie naprzemienne ruchy rąk (lewo/prawo)	0-3 (x2)
			test tappingu (lewo/prawo)	0-4 (x2)
utrzymanie równowagi w pozycji pionowej	zdolność do siadania, stania i chodzenia	9 (0-36)	pozycja siedząca	0-4
			postawa (oczy zamknięte/otwarte, stopy razem/osobno)	0-4 (x4)
			chód	0-5
			chód tandemowy	0-3
			postawa tandemowa, postawa na dominującej stopie	0-4 (x2)
koordynacji kończyn dolnych	koordynacji ruchu i funkcji kończyn górnych	4 (0-16)	próba pięta-kołano (lewo/prawo)	0-4 (x2)
			próba pięta o pieszczel (lewo/prawo)	0-4 (x2)
objawy opuszkowe	mowa, kaszel, mięśnie twarzy	4 (0-11)	wymuszony kaszel	0-2
			spontaniczna mowa (powtarzanie określonych zdań)	0-3
			atrofia języka	0-3

Sekcja	Zakres oceny	Liczba ocen, zakres punktowy	Ocena	Zakres
			atrofia mięśni twarzy	0-3

7.1.2 Skala SARA

Skala Oceny Ataksji (ang. *Scale for the Assessment and Rating of Ataxia*, SARA) jest skalą dotyczącą oceny szeregu różnych zaburzeń, obserwowanych w przebiegu ataksji mózdkowych. Skala składa się z 8 domen związanych z oceną chodu, postawy, mowy, pozycji siedzącej, próby palec-nos, ruchów naprzemiennych, testu pięta-łydka (ang. *heel-shin test*) oraz zdolności podążania za palcem. Skala ta została pierwotnie utworzona jako alternatywa, dla trudnej do stosowania w praktyce klinicznej skali ICARS (ang. *The International Cooperative Ataxia Rating Scale*). Maksymalna możliwa do zdobycia liczba punktów w skali SARA wynosi 40, przy czym wynik ten oznacza najcięższą postać ataksji (Weyer 2007, Rummey 2022, Trouillas 1997, Schmitz-Hübisch 2006).

7.1.3 Skala PGIC

Ogólna ocena zmiany w opinii pacjenta (ang. *Patient Global Impression of Change*, PGIC) odzwierciedla przekonanie pacjenta o skuteczności leczenia. Jest to 7-punktowa skala, w której chorzy oceniają poprawę/pogorszenie swojego stanu zdrowia jako: „bardzo duża poprawa” (1), „duża poprawa” (2), „minimalna poprawa” (3), „bez zmian” (4), „minimalne pogorszenie” (5), „duże pogorszenie” (6), „bardzo duże pogorszenie” (7) (Ferguson 2009).

7.1.4 Skala CGIC

Ogólna ocena zmiany w opinii klinicysty (ang. *Clinician Global Impression of Change*, CGIC) to 7-punktowa skala podobna do PGIC z tą różnicą, że w skali CGIC ocena stanu zdrowia przeprowadzania jest przez lekarza. Klinicyści proszeni są o uzupełnienie stwierdzenia: „W porównaniu ze stanem pacjenta na początku badania, stan tego pacjenta: uległ „bardzo dużej poprawie” (1), „dużej poprawie” (2), „minimalnej poprawie” (3), jest „bez zmian” (4), uległ „minimalnemu pogorszeniu” (5), „dużemu pogorszeniu” (6), „bardzo dużemu pogorszeniu” (7) (REATA 2021).

7.1.5 Test 9-HPT

Test 9 dołkowy (ang. *9-hole peg test*, 9-HPT) ocenia sprawność palców i proksymalnej części kończyny górnej. Test wykonuje się za pomocą drewnianej lub plastikowej skrzynki z 9 otworkami oraz 9 patyczkami, które pasują do otworów. Pacjent ma za zadanie włożyć, a następnie wyciągnąć patyczki w określonym czasie (Knapik 2022).

7.1.6 Test T25-FW

Test chodu na 25 stóp (ang. *Timed 25-Foot Walk*, T25-FW) polega na pomiarze czasu, jakiego pacjent potrzebuje do samodzielnego przejścia dystansu 25 stóp (7,6 m). Mierzona w ten

sposób szybkość poruszania się jest związana ze zdolnością do wykonywania codziennych czynności (Kosakowski 2017).

7.1.7 Ocena FA-ADL

Ocena według zwalidowanego dla FA kwestionariusza oceny aktywności życia codziennego (ang. Friedreich *Activities of Daily Living*, FA-ADL) obejmuje 9 domen i umożliwia oszacowanie wpływu objawów choroby na codzienne funkcjonowanie w ocenie pacjenta. Oceniane domeny obejmują (1) mowę, (2) połykanie, (3) krojenie jedzenia i umiejętność obchodzenia się z przyborami kuchennymi, (4) ubieranie się, (5) higienę osobistą, (6) upadki, (7) chodzenie, (8) poprawność pozycji siedzącej i (9) funkcjonowanie pęcherza moczowego. Im wyższy wynik FA-ADL, tym cięższy jest przebieg choroby (FARA 2018, REATA 2021).

Spis rysunków

Ryc. 1. Zmiana wyniku mFARS w odniesieniu do stanu wyjściowego w czasie, oszacowana na podstawie badania dotyczącego naturalnego przebiegu choroby (N=812) (Patel 2016).....	17
Ryc. 2. Korelacja pomiędzy wiekiem ujawnienia się choroby a długością powtórzeń GAA w pierwszym intronie genu <i>FXN</i> (Rummey 2022a).	17
Ryc. 3. Proponowany schemat postępowania diagnostycznego w przypadku podejrzenia/rozpoznania FRDA (Mazurczak 2009).	18
Ryc. 4. Diagnostyka różnicowa ataksji mózdkowych w praktyce klinicznej (Anheim 2012).	20
Ryc. 5. Rozpowszechnienie ataksji Friedreicha w krajach europejskich (Vankan 2013).	24
Ryc. 6. Częstość występowania haplotypu R1a w zależności od regionu w Polsce (Grochowalski 2020).....	27
Ryc. 7. Częstość występowania haplotypu R1b w zależności od regionu w Polsce (Grochowalski 2020).....	27
Ryc. 8. Oszacowana roczna progresja choroby z uwzględnieniem grup wiekowych dotyczących początku choroby(Rummey 2022a).	31
Ryc. 9. Kardiologiczne przyczyny zgonu zidentyfikowane wśród chorych z ataksją Friedreicha (Tsou 2011).	32
Ryc. 10. Porównanie średnich kosztów opieki zdrowotnej dorosłych z USA z FA oraz dorosłych Amerykanów cierpiących na co najmniej 2 choroby przewlekłe (Polek 2013, Machlin 2008)	34
Ryc. 11. Średnie koszty ponoszone na chorego z ataksją Friedreicha z uwzględnieniem rodzaju świadczenia oraz kategorii ciężkości choroby A) w USA; B) w Kanadzie (Polek 2013).	34
Ryc. 12. Liczba pacjentów/świadczeń udzielonych w danym roku z zaraportowanym danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 5 znaków): G11.1 (NFZ 2022, NFZ 2022a).	36
Ryc. 13. Ścieżka pacjenta - ataksja Friedreicha (ERN-RND ścieżka pacjenta).	66

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	9
Tab. 2. Podział ataksji mózdkowych (Szczudlik 2010).	13
Tab. 3. Główne cechy kliniczne i genetyczne ataksji Friedreicha i innych ataksji dziedzicznych w sposób autosomalny recesywny o zbliżonej charakterystyce klinicznej (Schulz 2009).	22
Tab. 4. Rozpowszechnienie ataksji Friedreicha w oparciu o poszczególne badania epidemiologiczne (Buesch 2022).	24
Tab. 5. Przewidywane i obserwowane rozpowszechnienie ataksji Friedreicha w zależności od częstości występowania haplotypu R1b (Vankan 2013).	26
Tab. 6. Oszacowanie średniego rozpowszechnienie ataksji Friedreicha (Buesch 2022).	28
Tab. 7. Oszacowanie średniej częstości występowania haplotypu R1b (Buesch 2022, Francez 2012, EUPEDIA).	28
Tab. 8. Oszacowanie odsetka chorych z haplotypem R1b oraz ataksją Friedreicha (Buesch 2022).	29
Tab. 9. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (Buesch 2022, Grochowalski 2020, GUS 2023).	29
Tab. 10. Czynniki wpływające na jakość życia pacjentów z ataksją Friedreicha - wyniki ankiety (FARA 2017).	33
Tab. 11. Specjaliści, z pomocy których korzystają chorzy z ataksją Friedreicha w USA i Kanadzie (Polek 2013).	35
Tab. 12. Liczba pacjentów/świadczeń udzielonych w danym roku z zaraportowanym danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 5 znaków): G11.1 (NFZ 2022, NFZ 2022a).	35
Tab. 13. Całkowite roczne koszty ataksji Friedreicha (włączając długoterminowe koszty związane z brakiem zatrudnienia) w Wielkiej Brytanii (Giunti 2013).	36
Tab. 14. Pośrednie koszty związane z ataksją Friedreicha w Wielkiej Brytanii (N=50) (Giunti 2013).	37
Tab. 15. Oszacowanie średniego rozpowszechnienie ataksji Friedreicha (Buesch 2022). ...	67
Tab. 16. Oszacowanie średniej częstości występowania haplotypu R1b (Buesch 2022, Francez 2012, EUPEDIA).	68
Tab. 17. Oszacowanie odsetka chorych z haplotypem R1b oraz ataksją Friedreicha (Buesch 2022).	68
Tab. 18. Oszacowanie liczebności populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana (Buesch 2022, Grochowalski 2020, GUS 2023).	69
Tab. 19. Liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.	69
Tab. 20. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu. 70	
Tab. 21. Zalecana modyfikacja dawki omaweloksolonu w sytuacji jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4.	72

Tab. 22. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.	72
Tab. 23. Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych.....	73
Tab. 24. Stanowisko AOTMiT i Rekomendacja Prezesa AOTMiT, dotyczące oceny leków we wskazaniami ataksja Friedreicha.	77
Tab. 25. Rekomendacje refundacyjne dla omaweloksolonu w analizowanym wskazaniu. ..	78
Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO(S).	85
Tab. 27. Zmodyfikowana skala oceny ataksji Friedreicha mFARS (Subramony 2005, Patel 2016).	87

Bibliografia

- AE Skyclarys** ██████████ Omweloksolon (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha. Analiza ekonomiczna. Warszawa 2024.
- ALAB FA** ALAB Laboratoria. Badania. Ataksja Friedreicha (FRDA) - identyfikacja mutacji dynamicznej.
https://www.alablaboratoria.pl/badanie/28927/ataksja_friedreicha_frda_-_identyfikacja_mutacji_dynamicznej [dostęp: 15.01.2024 r.]
- Albin 2003** Albin RL. Dominant ataxias and Friedreich ataxia: an update. *Curr Opin Neurol* 2003, 16, 507-514.
- Anheim 2010** Anheim M, Fleury M, Monga B, et al. Epidemiological, clinical, paraclinical and molecular study of a cohort of 102 patients affected with autosomal recessive progressive cerebellar ataxia from Alsace, Eastern France: implications for clinical management. *Neurogenetics* 2010;11:1-12.
- Anheim 2012** Anheim M, Tranchant C, Koenig M. Ataksje mózdkowe dziedziczne w sposób autosomalny recesywny. *Neurologia po dyplomie*. Tom 7 nr 3, 2012
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Aranca 2016** Aranca TV, Jones TM, Shaw JD, Staffetti JS, Ashizawa T, Kuo SH, Fogel BL, Wilmot GR, Perlman SL, Onyike CU, Ying SH, Zesiewicz TA. Emerging therapies in Friedreich's ataxia. *Neurodegener Dis Manag*. 2016;6(1):49-65.
- Audyt KFO 2024** Krajowe Forum na rzecz terapii chorób rzadkich. Audyt Krajowego Forum Orphan 2024. Potrzeby pacjentów z chorobami rzadkimi w zakresie dostępu do technologii medycznych i optymalizacji opieki w Polsce.
- Barcia 2018** Barcia G, Rachid M, Magen M, Assouline Z, Koenig M, Funalot B, Barnerias C, Rötig A, Munnich A, Bonnefont JP, Steffann J. Pitfalls in molecular diagnosis of Friedreich ataxia. *Eur J Med Genet*. 2018 Aug;61(8):455-458. doi: 10.1016/j.ejmg.2018.03.004. Epub 2018 Mar 9. PMID: 29530802.
- Berntsson 2013** Berntsson SG, Holtz A, Melberg A. Does intrathecal baclofen have a place in the treatment of painful spasms in friedreich ataxia? *Case Rep Neurol*. 2013;5:201-3.
- BIA Skyclarys** ██████████ Omweloksolon (Skyclarys®) w leczeniu ataksji Friedreicha. Analiza wpływu na budżet. Warszawa 2024.
- Bidichandani 2017** Bidichandani SI, Delatycki MB. Friedreich Ataxia. 1998 Dec 18 [Updated 2017 Jun 1]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1281/> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- Buesch 2022** Buesch K, Zhang R. A systematic review of disease prevalence, health-related quality of life, and economic outcomes associated with Friedreich's Ataxia. *Curr Med Res Opin*. 2022 Oct;38(10):1739-1749. doi: 10.1080/03007995.2022.2112870. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35983717.
- Bürk 2017** Bürk K. Friedreich Ataxia: current status and future prospects. *Cerebellum Ataxias*. 2017 Apr 7;4:4. doi: 10.1186/s40673-017-0062-x. PMID: 28405347; PMCID: PMC5383992.
- Campuzano 1996** Campuzano V, Montermini L, Moltò MD, Pianese L, Cossée M, Cavalcanti F, Monros E, Rodius F, Duclos F, Monticelli A, Zara F, Cañizares J, Koutnikova H,

- Bidichandani SI, Gellera C, Brice A, Trouillas P, De Michele G, Filla A, De Frutos R, Palau F, Patel PI, Di Donato S, Mandel JL, Coccozza S, Koenig M, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: autosomal recessive disease caused by an intronic GAA triplet repeat expansion. *Science*. 1996 Mar 8;271(5254):1423-7. doi: 10.1126/science.271.5254.1423. PMID: 8596916.
- Cavadini 2002** P. Cavadini, H.A. O'Neill, O. Benada, G. Isaya, Assembly and iron-binding properties of human frataxin, the protein deficient in Friedreich ataxia, *Hum. Mol. Genet.* 11 (3) (2002 Feb 1) 217-227.
- Chiang 2020** Chiang S, Huang MLH, Park KC, Richardson DR. Antioxidant defense mechanisms and its dysfunctional regulation in the mitochondrial disease, Friedreich's ataxia. *Free Radic Biol Med.* 2020 Nov 1;159:177-188. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.07.019. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32739593.
- ChPL Skyclarys** *European Medicines Agency (EMA). Charakterystyka Produktu Leczniczego (ChPL). Skyclarys.* https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/skyclarys-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 21.06.2024 r.]
- CMG 2022** Corben LA, Collins V, Milne S, Farmer J, Musheno A, Lynch D, Subramony S, Pandolfo M, Schulz JB, Lin K, Delatycki MB; Clinical Management Guidelines Writing Group. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2022 Nov 12;17(1):415. doi: 10.1186/s13023-022-02568-3. PMID: 36371255; PMCID: PMC9652828.
- Cossée 1997** Cossée M, Schmitt M, Campuzano V, et al. Evolution of the Friedreich's ataxia trinucleotide repeat expansion: founder effect and premutation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94: 7452-7.
- Cossée 1999** Cossée M, Dürr A, Schmitt M, Dahl N, Trouillas P, Allinson P, Kostrzewa M, Nivelon-Chevallier A, Gustavson KH, Kohlschütter A, Müller U, Mandel JL, Brice A, Koenig M, Cavalcanti F, Tammara A, De Michele G, Filla A, Coccozza S, Labuda M, Montermini L, Poirier J, Pandolfo M. Friedreich's ataxia: point mutations and clinical presentation of compound heterozygotes. *Ann Neurol.* 1999 Feb;45(2):200-6. doi: 10.1002/1531-8249(199902)45:2<200::aid-ana10>3.0.co;2-u. PMID: 9989622.
- Coutinho 2013** Coutinho P, Ruano L, Loureiro JL, et al. Hereditary ataxia and spastic paraplegia in Portugal: a population-based prevalence study [Research Support, Non-U.S. Gov't]. *JAMA Neurol.* 2013; 70(6):746-755
- De Michele 1996** De Michele G, Perrone F, Filla A, Mirante E, Giordano M, De Placido S, Campanella G. Age of onset, sex, and cardiomyopathy as predictors of disability and survival in Friedreich's disease: a retrospective study on 119 patients. *Neurology.* 1996 Nov;47(5):1260-4. doi: 10.1212/wnl.47.5.1260. PMID: 8909440.
- Delatycki 1999** Delatycki MB, Paris DB, Gardner RJ, Nicholson GA, Nassif N, Storey E, MacMillan JC, Collins V, Williamson R, Forrest SM. Clinical and genetic study of Friedreich ataxia in an Australian population. *Am J Med Genet.* 1999 Nov 19;87(2):168-74. doi: 10.1002/(sici)1096-8628(199911)87:2<168::aid-ajmg8>3.0.co;2-2. PMID: 10533031.
- Delatycki 2000** Delatycki MB, Williamson R, Forrest SM. Friedreich ataxia: an overview. *J Med Genet.* 2000 Jan;37(1):1-8. doi: 10.1136/jmg.37.1.1. PMID: 10633128; PMCID: PMC1734457.

- Delatycki 2012** Delatycki MB, Corben LA. Clinical features of Friedreich ataxia. *Journal of child neurology*. 2012;27(9):1133-7.
- Delatycki 2019** Delatycki MB, Bidichandani SI. Friedreich ataxia- pathogenesis and implications for therapies. *Neurobiol Dis*. 2019 Dec;132:104606. doi: 10.1016/j.nbd.2019.104606. Epub 2019 Sep 5. PMID: 31494282.
- Diagnostyka+ FA** Diagnostyka+. Badania. Ataksja Friedreicha (gen FXN - mutacja dynamiczna). <https://diag.pl/sklep/badania/ataksja-friedreicha-gen-fxn-mutacja-dynamiczna/> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- Dulski 2023** Dulski, Jaroslaw & Sulek, Anna & Stawek, Jaroslaw & Zbigniew, Kudzin. (2023). Ataksje rdzeniowo-mózdzkowe w Polsce. *Polski Przegląd Neurologiczny*. 19. 102-113. 10.5603/PPN.2023.0010.
- Dürr 1996** Dürr A, Cossee M, Agid Y, Campuzano V, Mignard C, Penet C, et al. Clinical and genetic abnormalities in patients with Friedreich's ataxia. *New England Journal of Medicine*. 1996;335(16):1169-75.
- EMA 2018** European Medicines Agency (EMA). Public summary of opinion on orphan designation. https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/18/2037-public-summary-opinion-orphan-designation-omaveloxolone-treatment-friedreichs-ataxia_en.pdf [dostęp: 20.06.2024 r.]
- Epplen 1997** Epplen C, Epplen J, Frank G, Mitterski B, Santos E, Schols L. DiVerential stability of the (GAA)_n tract in the Friedreich ataxia (STM7) gene. *Hum Genet* 1997;99:834-6.
- ERN-RND 2019** Corben LA, Lynch D, Pandolfo M, Schulz JB, Delatycki MB; Clinical Management Guidelines Writing Group. Consensus clinical management guidelines for Friedreich ataxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014 Nov 30;9:184. doi: 10.1186/s13023-014-0184-7. PMID: 25928624; PMCID: PMC4280001.
- ERN-RND ścieżka pacjenta** European Reference Network for Rare Neurological Diseases (ERN- RND). Ścieżka pacjenta - Ataksja Friedreicha (FA). <https://www.ern-rnd.eu/sciezka-pacjenta-ataksja-friedreicha-fa/> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- EUPEDIA** Eupedia. Frequencies of European Y-DNA haplogroups. https://www.eupedia.com/europe/european_y-dna_haplogroups.shtml [dostęp: 07.03.2024 r.]
- Fahey 2007** The 25-foot walk velocity accurately measures real world ambulation in Friedreich ataxia. Fahey MC, Corben LA, Collins V, Churchyard AJ, Delatycki MB. *Neurology*. 2007 Feb 27;68(9):705-6
- FARA 2017** Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA), Muscular Dystrophy Association (MDA), National Ataxia Foundation (NAF), Cure FA Foundation. The Voice of the Patient. Friedreich's Ataxia (FA). Externally Led Public Meeting: June 2, 2017. Report Date: August 20, 2017. 2017. Available from: <http://curefa.org/pdf/news/FA-Voice-of-the-Patient.pdf>. [dostęp: 10.01.2024 r.]
- FARA 2018** Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA). Biomarkers and Endpoints for Friedreich's Ataxia. <https://www.curefa.org/pdf/research/BiomarkersEndpointsForFA.pdf> [dostęp: 08.12.2023 r.]
- FARA 2023** Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA). What is FA? <https://www.curefa.org/what-is-friedreichs-ataxia> [dostęp: 24.06.2024 r.]

- FARA 2023 a** Friedreich's Ataxia Research Alliance (FARA). Friedreich's Ataxia Rating Scale (FARS) and Modified FARS (mFARS). <https://www.curefa.org/pdf/Instructions-for-administering-the-mFARS.pdf> [dostęp: 12.04.2024 r.]
- FDA 2023** Reata Pharmaceuticals Announces FDA Approval of SKYCLARYS™ (Omavaloxolone), the First and Only Drug Indicated for Patients with Friedreich's Ataxia. Reata Pharmaceuticals. News release. February 28, 2023. <https://www.businesswire.com/news/home/20230228006450/en/Reata-Pharmaceuticals-Announces-FDA-Approval-of-SKYCLARYS%E2%84%A2-Omavaloxolone-the-First-and-Only-Drug-Indicated-for-Patients-with-Friedreich%E2%80%99s-Ataxia> [dostęp: 20.06.2024 r.]
- Fichera 2022** Fichera M, Castaldo A, Mongelli A, Marchini G, Gellera C, Nanetti L, et al. Comorbidities in Friedreich ataxia: incidence and manifestations from early to advanced disease stages. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2022;43(12):6831-8.
- Filla 2000** Filla A, De Michele G, Coppola G, Federico A, Vita G, Toscano A, Uncini A, Pisanelli P, Barone P, Scara- no V, Perretti A, Santoro L, Monticelli A, Cavalcanti F, Caruso G, Coccozza S: Accuracy of clinical diagno- stic criteria for Friedreich's ataxia. *Mov Disord* 2000, 15 (6), 1255-1258.
- Folrek 2012** Differentiating profiles of speech impairments in Friedreich's ataxia: a perceptual and instrumental approach. Folker JE, Murdoch BE, Rosen KM, Cahill LM, Delatycki MB, Corben LA, Vogel AP. *Int J Lang Commun Disord*. 2012 Jan-Feb;47(1):65-76. doi: 10.1111/j.1460-6984.2011.00078.x. Epub 2011 Aug 19.
- Francez 2012** Francez P, Ramoz L, Ferreira Palha T, Batista dos Santos S Haplotype diversity of 17 Y-str loci in an admixed population from the Brazilian Amazon Human and Medical Genetics • Genet. Mol. Biol. 35 (1) 2012
- G-BA 2024.** **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA)**. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Omaveloxolon (Friedreich-Ataxie, ≥ 16 Jahre) <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1067/#dossier> [dostęp: 21.06.2024 r.]
- Giunti 2013** Giunti P, Greenfield J, Stevenson AJ, Parkinson MH, Hartmann JL, Sandtmann R, et al. Impact of Friedreich's Ataxia on health-care resource utilization in the United Kingdom and Germany. *Orphanet journal of rare diseases*. 2013;8:38.
- Grochowalski** Grochowalski Ł, Jarczak J, Urbanowicz M, Słomka M, Szargut M, Borówka P, Sobalska-Kwapis M, Marciniak B, Ossowski A, Lorkiewicz W and Strapagiel D (2020) Y-Chromosome Genetic Analysis of Modern Polish Population. *Front. Genet*. 11:567309. doi: 10.3389/fgene.2020.567309
- Guo 2018** Liquid Chromatography-High Resolution Mass Spectrometry Analysis of Platelet Frataxin as a Protein Biomarker for the Rare Disease Friedreich's Ataxia. Guo L, Wang Q, Weng L, Hauser LA, Strawser CJ, Rocha AG, Dancis A, Mesaros C, Lynch DR, Blair IA. *Anal Chem*. 2018 Feb 6;90(3):2216-2223. doi: 10.1021/acs.analchem.7b04590. Epub 2018 Jan 11.
- Guo 2018b** Characterization of a new N-terminally acetylated extra-mitochondrial isoform of frataxin in human erythrocytes. Guo L, Wang Q, Weng L, Hauser LA, Strawser CJ, Mesaros C, Lynch DR, Blair IA. *Sci Rep*. 2018 Nov 19;8(1):17043. doi: 10.1038/s41598-018-35346-y

- GUS 2023** Główny Urząd Statystyczny (GUS). Ludność. Stan i struktura ludności oraz ruch naturalny w przekroju terytorialnym. Stan w dniu 31 grudnia. <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/ludnosc/ludnosc-stand-i-struktura-ludnosc-i-oraz-ruch-naturalny-w-przekroju-terytorialnym-stand-w-dniu-31-grudnia,6,34.html> [dostęp: 20.06.2023 r.]
- Hanson 2019** Hanson E, Sheldon M, Pacheco B, Alkubeyi M, Raizada V. Heart disease in Friedreich's ataxia. *World journal of cardiology*. 2019;11(1):1-12.
- Hoffman-Zacharska 2016** Hoffman-Zacharska D, Mazurczak T, Zajkowski T, Tataj R, Górka-Skoczylas P, Połatyńska K, Kępczyński Ł, Stasiołek M, Bal J. Friedreich ataxia is not only a GAA repeats expansion disorder: implications for molecular testing and counselling. *J Appl Genet*. 2016 Aug;57(3):349-55. doi: 10.1007/s13353-015-0331-4. Epub 2016 Feb 23. PMID: 26906906.
- Houshmand 2006** Houshmand M, Panahi MS, Nafisi S, Soltanzadeh A, Alkandari FM. Identification and sizing of GAA trinucleotide repeat expansion, investigation for D-loop variations and mitochondrial deletions in Iranian patients with Friedreich's ataxia. *Mitochondrion*. 2006 Apr;6(2):82-8.
- Indelicato 2020** Indelicato E, Nachbauer W, Eigentler A, Amprosi M, Matteucci Gothe R, Giunti P, et al. Onset features and time to diagnosis in Friedreich's Ataxia. *Orphanet journal of rare diseases*. 2020;15(1):198.
- Isnard 1997** Isnard R, Kalotka H, Dürr A, et al. Correlation between left ventricular hypertrophy and GAA trinucleotide repeat length in Friedreich's ataxia. *Circulation* 1997;95:2247-9.
- Juvonen 2002** Juvonen V, Kulmala SM, Ignatius J, et al. Dissecting the epidemiology of a trinucleotide repeat disease - example of FRDA in Finland. *Hum Genet*. 2002;110(1):36-40
- Kania 2023** Kania K, Kania J, Niekurzak K, Jędrak M, Józefiak M, Sobkiewicz P. FDA Approves Omaveloxolone based on Successful Moxie Trial Results for Friedreich's Ataxia - Review. *Journal of Education, Health and Sport*. Online. 8 August 2023. Vol. 40, no. 1, pp. 111-126. [Accessed 11 January 2024]. DOI 10.12775/JEHS.2023.40.01.010.
- KE 2023** Komisja Europejska. Union Register of medicinal products for human use. Product information. Skyclarys. <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1786.htm> [dostęp: 20.06.2024 r.]
- Klockgether 2000** Klockgether T. Recent advances in degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol* 2000, 13, 451-455.
- Lynch 2006** Lynch DR, Farmer JM, Tsou AY, et al. Measuring Friedreich ataxia: complementary features of examination and performance measures. *Neurology* 2006;66:1711-1716.
- Lynch 2018** Lynch DR, Farmer J, Hauser L, Blair IA, Wang QQ, Mesaros C, Snyder N, Boesch S, Chin M, Delatycki MB, Giunti P, Goldsberry A, Hoyle C, McBride MG, Nachbauer W, O'Grady M, Perlman S, Subramony SH, Wilmot GR, Zesiewicz T, Meyer C. Safety, pharmacodynamics, and potential benefit of omaveloxolone in Friedreich ataxia. *Ann Clin Transl Neurol*. 2018 Nov 10;6(1):15-26. doi: 10.1002/acn3.660. PMID: 30656180; PMCID: PMC6331199.
- Lynch 2021** Lynch DR, Schadt K, Kichula E, McCormack S, Lin KY. Friedreich Ataxia: Multidisciplinary Clinical Care. *Journal of multidisciplinary healthcare*. 2021;14:1645-58.

- Machlin 2008** Machlin, S. R., Cohen, J. W., and Beauregard, K. (2008). Health Care Expenses for Adults with Chronic Conditions, 2005. Statistical Brief #203. Rockville: Agency for Healthcare Research and Quality
- Mazurczak 2009** Tomasz Mazurczak, Dorota Hoffman-Zacharska. Ataksja Friedreicha - algorytm diagnostyki klinicznej i molekularnej. *Pediatrics Polska*, Volume 84, Issue 1, 2009, Pages 13-19,
- Mendonça Da Conceição 2024** Da Conceição LMA, Cabral LM, Pereira GRC, De Mesquita JF. An In Silico Analysis of Genetic Variants and Structural Modeling of the Human Frataxin Protein in Friedreich's Ataxia. *Int J Mol Sci*. 2024 May 26;25(11):5796. doi: 10.3390/ijms25115796. PMID: 38891993; PMCID: PMC11172458.
- Milne 2012** Milne SC, Campagna EJ, Corben LA, Delatycki MB, Teo K, Churchyard AJ, Haines TP. Retrospective study of the effects of inpatient rehabilitation on improving and maintaining functional independence in people with Friedreich ataxia. *Arch Phys Med Rehabil*. 2012;93:1860-3.
- Milne 2014** Sensitivity of spatiotemporal gait parameters in measuring disease severity in Friedreich ataxia. Milne SC, Hocking DR, Georgiou-Karistianis N, Murphy A, Delatycki MB, Corben LA. *Cerebellum*. 2014 Dec;13(6):677-88. doi: 10.1007/s12311-014-0583-2
- Montermini 1997** Montermini L, Andermann E, Labuda M, Richter A, Pandolfo M, Cavalcanti F, Pianese L, Iodice L, Farina G, Monticelli A, Turano M, Filla A, De Michele G, Coccozza S. The Friedreich ataxia GAA triplet repeat: premutation and normal alleles. *Hum Mol Genet*. 1997 Aug;6(8):1261-6. doi: 10.1093/hmg/6.8.1261. PMID: 9259271.
- Montermini 1997a** Montermini L, Kish SJ, Jiralerspong S, Lamarche JB, Pandolfo M. Somatic mosaicism for Friedreich's ataxia GAA triplet repeat expansions in the central nervous system. *Neurology*. 1997 Aug;49(2):606-10. doi: 10.1212/wnl.49.2.606. PMID: 9270608.
- Moreno-Lorite 2021** Moreno-Lorite J, Pérez-Luz S, Katsu-Jiménez Y, Oberdoerfer D, Díaz-Nido J. DNA repair pathways are altered in neural cell models of frataxin deficiency. *Mol Cell Neurosci*. 2021 Mar;111:103587. doi: 10.1016/j.mcn.2020.103587. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33418083.
- NFZ 2022** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Otwarte dane. Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 5 znaków). <https://dane.gov.pl/pl/dataset/2557,liczba-pacjentow-z-udzielonym-w-danym-roku-swiadczeniach> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- NFZ 2022a** Narodowy Fundusz Zdrowia (NFZ). Otwarte dane. Liczba świadczeń udzielonych w danym roku z zaraportowanym danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10 (do poziomu 5 znaków). <https://dane.gov.pl/pl/dataset/2559,liczba-swiadczen-udzielonych-w-danym-roku-z-zaraportowanymi-kodami-rozpoznania-glownego-swiadczenia> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- NFZ 2023** Zarządzenie nr 48/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 2 marca 2023 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1727/Zarzadzenie-48_2023_DSOZ [dostęp: 20.06.2024 r.]

- Nguyen 2005** Nguyen T, Sherratt PJ, Nioi P, Yang CS, Pickett CB. Nrf2 controls constitutive and inducible expression of ARE-driven genes through a dynamic pathway involving nucleocytoplasmic shuttling by Keap1. *J Biol Chem.* 2005 Sep 16;280(37):32485-92. doi: 10.1074/jbc.M503074200. Epub 2005 Jul 6. PMID:
- NICE 2024** NICE Guidance. Omaveloxolone for treating Friedreich's ataxia in people aged 16 to 40 TS ID 11922. <https://www.nice.org.uk/guidance/awaiting-development/gid-ta11431> [dostęp: 21.06.2024 r.]
- NINDS 2023** National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Friedreich Ataxia. <https://www.ninds.nih.gov/health-information/disorders/friedreich-ataxia> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- NORD 2023** National Organization for Rare Disorders (NORD). Friedreich's Ataxia. <https://rarediseases.org/rare-diseases/friedreichs-ataxia/> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- Obwieszczenie MZ** Projekt obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, który wejdzie w życie 1 lipca 2024 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/projekt-obwieszczenia-ministra-zdrowia-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-ktory-wejdzie-w-zycie-1-lipca-2024-r> [dostęp 17.06.2024 r.].
- Oglesbee 2013** High-throughput immunoassay for the biochemical diagnosis of Friedreich ataxia in dried blood spots and whole blood. Oglesbee D, Kroll C, Gakh O, Deutsch EC, Lynch DR, Gavrilova R, Tortorelli S, Raymond K, Gavrilov D, Rinaldo P, Matern D, Isaya G. *Clin Chem.* 2013 Oct;59(10):1461-9. doi: 10.1373/clinchem.2013.207472. Epub 2013 Jul 9
- ORPHA FA** Orphanet. Choroby rzadkie. Ataksja Friedreicha. <https://www.orpha.net/pl/disease/detail/95?name=ataksja%20friedreicha&mode=name> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- ORPHA HA** Orphanet. Choroby rzadkie. Ataksja mózdkowa o wczesnym początku z zachowanym odruchem ścięgnistym. <https://www.orpha.net/pl/disease/detail/1177?name=Ataksja%20mo%20C5%BCd%20C5%BCkowa%20o%20wczesnym%20pocz%20C4%85tku%20z%20zachowanym%20odruchem%20C5%9Bci%20C4%99gnistym&mode=name> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- ORPHA RM** Orphanet. Choroby rzadkie. Ataksje mózdkowo-rdzeniowe recesywne, sprzężone z chromosomem X. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=PL [dostęp: 24.11.2023 r.]
- Parkinson 2013** Parkinson MH, Boesch S, Nachbauer W, Mariotti C, Giunti P. Clinical features of Friedreich's ataxia: classical and atypical phenotypes. *Journal of neurochemistry.* 2013;126 Suppl 1:103-17.
- Patel 2016** Patel M, Isaacs CJ, Seyer L, Brigatti K, Gelbard S, Strawser C, et al. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Annals of clinical and translational neurology.* 2016;3(9):684-94.
- Paupé 2009** Paupé V, Dassa EP, Goncalves S, Auchère F, Lönn M, Holmgren A, Rustin P. Impaired nuclear Nrf2 translocation undermines the oxidative stress response in Friedreich ataxia. *PLoS One.* 2009;4(1):e4253. doi: 10.1371/journal.pone.0004253. Epub 2009 Jan 22. PMID: 19158945; PMCID: PMC2617762.

- Payne 2022** Payne RM, Wagner GR. Cardiomyopathy in Friedreich ataxia: clinical findings and research. *Journal of child neurology*. 2012;27(9):1179-86.
- Pérez-Flores 2020** Pérez-Flores J, Hernández-Torres A, Montón F, Nieto A. Health-related quality of life and depressive symptoms in Friedreich ataxia. *Quality of life research*. 2020;29:413-20.
- Plasterer 2013** Development of frataxin gene expression measures for the evaluation of experimental treatments in Friedreich's ataxia. Plasterer HL, Deutsch EC, Belmonte M, Egan E, Lynch DR, Rusche JR. *PLoS One*. 2013 May 17;8(5):e63958. doi: 10.1371/journal.pone.0063958. Print 2013
- Pokryszko-Dragan 2006** Pokryszko-Dragan A, Bilińska M, Słotwiński K. Hereditary Ataxias. *Adv Clin Exp Med* 2006, 15, 1, 141-146, ISSN 1230-025X
- Polek 2013** Polek B, Roach MJ, Andrews WT, Ehling M, Salek S. Burden of Friedreich's Ataxia to the Patients and Healthcare Systems in the United States and Canada. *Front Pharmacol*. 2013 May 22;4:66. doi: 10.3389/fphar.2013.00066. PMID: 23734128; PMCID: PMC3660667.
- Populationof 2024** Populationof.net. Czechy liczba ludności. <https://www.populationof.net/pl/czechia/> [dostęp: 24.01.2024 r.]
- Porterhouse Insights 2022** Porterhouse Insights. Friedreich's Ataxia Patient Journey Study. Final Report. Ref 7048. August 2022.
- PTN 2024** Polskie Towarzystwo Neurologiczne. Neurologia w Polsce. Stan obecny i perspektywy rozwoju. Raport 2024.
- Purroy 2020** Purroy R, Medina-Carbonero M, Ros J, Tamarit J. Frataxin-deficient cardiomyocytes present an altered thiol-redox state which targets actin and pyruvate dehydrogenase. *Redox Biol*. 2020 May;32:101520. doi: 10.1016/j.redox.2020.101520. Epub 2020 Apr 5. PMID: 32279039; PMCID: PMC7152683.
- PWN 2023** PWN. Internetowa encyklopedia PWN. Wydawnictwo Naukowe PWN SA, Warszawa 2023. <https://encyklopedia.pwn.pl/haslo/ataksja;3871985.html> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- Reata 2017** Reata Pharmaceuticals. FDA Confirms That Use of mFARS as Primary Endpoint in Part 2 of the MOXle Trial Can Support Approval of Omaveloxolone in Friedreich's Ataxia. - <https://www.reuters.com/article/brief-fda-confirms-use-of-mfars-as-main/brief-fda-confirms-use-of-mfars-as-main-goal-in-moxie-trial-can-support-omaveloxolone-approval-in-friedreichs-ataxia-idUSASB0BFIL/> [dostęp: 24.06.2024 r.]
- REATA 2019** REATA. Understanding the modified Friedreich's ataxia rating scale (mFARS). https://www.connectfa.com/wp-content/uploads/2020/01/mFARS_Flashcard_DIGITAL.pdf [dostęp: 08.06.2024 r.]
- REATA 2021** Reata Pharmaceuticals Inc. MOXle OLE Interim CSR: RTA 408 (Omaveloxolone) 408-C-1402 Extension. A Phase 2 Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacodynamics of RTA 408 in the Treatment of Friedreich's Ataxia. Interim Clinical Study Report. 2021.
- Rozporządzenie MZ** Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka

- spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345> [dostęp: 10.01.2024 r.].
- Rummey 2019** Rummey C, Corben LA, Delatycki MB, et al. Psychometric properties of the Friedreich Ataxia Rating Scale. *Neurol Genet* 2019;5:371.
- Rummey 2020** Rummey C, Zesiewicz TA, Perez-Lloret S, Farmer JM, Pandolfo M, Lynch DR. Test-retest reliability of the Friedreich's ataxia rating scale. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Sep;7(9):1708-1712. doi: 10.1002/acn3.51118. Epub 2020 Aug 11. PMID: 32779859; PMCID: PMC7480910.
- Rummey 2020a** Rummey C, Farmer JM, Lynch DR. Predictors of loss of ambulation in Friedreich's ataxia. *EclinicalMedicine*. 2020;18:100213.
- Rummey 2022** Rummey C, Harding IH, Delatycki MB, Tai G, Rezende T, Corben LA. Harmonizing results of ataxia rating scales: mFARS, SARA, and ICARS. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022 Dec;9(12):2041-2046. doi: 10.1002/acn3.51686. Epub 2022 Nov 16. PMID: 36394163; PMCID: PMC9735370.
- Rummey 2022a** Rummey C, Corben LA, Delatycki M, et al. Natural history of Friedreich's ataxia: heterogeneity of neurological progression and consequences for clinical trial design. *Neurology*. 2022;99:e1499-e1510. doi:10.1212/WNL.0000000000200913
- Schmitz-Hübsch 2006** Schmitz-Hübsch T, du Montcel ST, Baliko L, Berciano J, Boesch S, Depondt C, Giunti P, Globas C, Infante J, Kang JS, et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology*. 2006;66:1717-1720.
- Schulz 2009** Schulz JB, Boesch S, Bürk K, Dürr A, Giunti P, Mariotti C, Pousset F, Schöls L, Vankan P, Pandolfo M. Diagnosis and treatment of Friedreich ataxia: a European perspective. *Nat Rev Neurol*. 2009 Apr;5(4):222-34. doi: 10.1038/nrneurol.2009.26. PMID: 19347027.
- Seyer 2013** Analysis of the visual system in Friedreich ataxia. Seyer LA, Galetta K, Wilson J, Sakai R, Perlman S, Mathews K, Wilmot GR, Gomez CM, Ravina B, Zesiewicz T, Bushara KO, Subramony SH, Ashizawa T, Delatycki MB, Brocht A, Balcer LJ, Lynch DR. *J Neurol*. 2013 Sep;260(9):2362-9. doi: 10.1007/s00415-013-6978-z. Epub 2013 Jun 18
- Shan 2013** Shan Y, Schoenfeld RA, Hayashi G, Napoli E, Akiyama T, Iodi Carstens M, Carstens EE, Pook MA, Cortopassi GA. Frataxin deficiency leads to defects in expression of antioxidants and Nrf2 expression in dorsal root ganglia of the Friedreich's ataxia YG8 mouse model. *Antioxid Redox Signal*. 2013 Nov 1;19(13):1481-93. doi: 10.1089/ars.2012.4537. Epub 2013 Mar 28. PMID: 23350650; PMCID: PMC3797453
- Silva 2019** de Silva R, Greenfield J, Cook A, Bonney H, Vallortigara J, Hunt B, Giunti P. Guidelines on the diagnosis and management of the progressive ataxias. *Orphanet J Rare Dis*. 2019 Feb 20;14(1):51. doi: 10.1186/s13023-019-1013-9. PMID: 30786918; PMCID: PMC6381619.
- Spieker 1995** Spieker S, Schulz JB, Petersen D, Fetter M, Klockgether T, Dichgans J. Fixation instability and oculomotor abnormalities in Friedreich's ataxia. *J Neurol* 1995;242:517-21

- Subramony 2005** Subramony SH, May W, Lynch D, Gomez C, Fischbeck K, Hallett M, et al. Measuring Friedreich ataxia: Interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology*. 2005;64(7):1261-2.
- Subramony 2005** Subramony SH, May W, Lynch D, et al. Measuring Friedreich ataxia: interrater reliability of a neurologic rating scale. *Neurology* 2005;64:1261- 1262.
- Szczudlik 2010** Szczudlik A, Rudzińska M. Atlas ataksji. Kraków; 2010.
- Tai 2021** Tai G, Corben LA, Woodcock IR, Yiu EM, Delatycki MB. Determining the Validity of Conducting Rating Scales in Friedreich Ataxia through Video. *Mov Disord Clin Pract*. 2021 Apr 6;8(5):688-693. doi: 10.1002/mdc3.13204. PMID: 34307740; PMCID: PMC8287168.
- Trouillas 1997** Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier RD, Subramony SH, Wessel K, Bryer A, Diener HC, Massaquoi S, Gomez CM, et al. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *J Neurol Sci*. 1997;145:205-211.
- Tsou 2011** Tsou AY, Paulsen EK, Lagedrost SJ, Perlman SL, Mathews KD, Wilmot GR, et al. Mortality in Friedreich ataxia. *Journal of the neurological sciences*. 2011;307(1-2):46-9.
- Ustawa refundacyjna** Obwieszczenie Marszałka Sejmu Rzeczypospolitej Polskiej z dnia 7 kwietnia 2023 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2023 poz. 826 <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000826> [dostęp: 20.06.2024 r.]
- Vankan 2013** Vankan P. Prevalence gradients of Friedreich's ataxia and R1b haplotype in Europe co-localize, suggesting a common Palaeolithic origin in the Franco-Cantabrian ice age refuge. *J Neurochem*. 2013 Aug;126 Suppl 1:11-20. doi: 10.1111/jnc.12215. PMID: 23859338.
- Vomund 2017** Vomund S, Schäfer A, Parnham MJ, Brüne B, Von Knethen A. Nrf2, the Master Regulator of Anti-Oxidative Responses. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18(12):2772. <https://doi.org/10.3390/ijms18122772>
- Vyhnálková 2019** Vyhnálková E, Mušová Z, Zumrová A, Košťálová E, Vyhnálek M. Dědičné cerebelární ataxie u dospělých. *Neurol. praxi*. 2019;20(5):344-350, DOI: 10.36290/neu.2019.139
- Weyer 2007** Weyer A, Abele M, Schmitz-Hubsch T, Schoch B, Frings M, Timmann D. Reliability And validity of the scale for the assessment and rating of ataxia: a study in 64 Ataxia patients. *Movement Disorders* 2007;22:1633-7
- Williams 2023** Williams Carla T; Orlando De Jesus. Friedreich Ataxia. *StatPearls* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563199/> [dostęp: 02.06.2024 r.]
- Xiong 2020** Xiong E, Lynch AE, Corben LA, Delatycki MB, Subramony SH, Bushara K, et al. Health related quality of life in Friedreich Ataxia in a large heterogeneous cohort. *Journal of the neurological sciences*. 2020;410:116642.
- Yilmaz 2006** Yilmaz MB, Koç AF, Kasap H, Güzel AI, Sarica Y, Süleymanova D. GAA repeat polymorphism in Turkish Friedreich's ataxia patients. *Int J Neurosci*. 2006 May;116(5):565-74.
- Zesiewicz 2017** Longitudinal gait and balance decline in Friedreich's Ataxia: A pilot study. Zesiewicz TA, Stephenson JB, Kim SH, Sullivan KL, Jahan I, Huang Y, Salemi

- JL, Wecker L, Shaw JD, Gooch CL. *Gait Posture*. 2017 Jun;55:25-30. doi: 10.1016/j.gaitpost.2017.03.019. Epub 2017 Mar 30
- Zhu 2002** Zhu D, Burke C, Leslie A, Nicholson GA. Friedreich's ataxia with chorea and myoclonus caused by a compound heterozygosity for a novel deletion and the trinucleotide GAA expansion. *Mov Disord*. 2002 May;17(3):585-9.