



Rekomendacja nr 68/2025

z dnia 4 czerwca 2025 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktu leczniczego Vistogard (uridine triacetate)
we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa i rozwojowa wrażliwa na urydynę
(wynik potwierdzony badaniem genetycznym – w badaniu typu WES:
encefalopatia rozwojowa i padaczkowa typu 50 spowodowana mutacją
w genie CAD)**

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vistogard (uridine triacetate) we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa i rozwojowa wrażliwa na urydynę (wynik potwierdzony badaniem genetycznym – w badaniu typu WES: encefalopatia rozwojowa i padaczkowa typu 50 spowodowana mutacją w genie CAD).

Uzasadnienie rekomendacji

Ocena dotyczy leczenia produktem leczniczym Vistogard (uridine triacetate) ultrazadkiej choroby jaką jest rozwojowa i padaczkowa encefalopatia typu 50 spowodowana mutacją w genie CAD (ang. developmental and epileptic encephalopathy-50, DEE50).

W procesie analizy nie odnaleziono międzynarodowych wytycznych klinicznych odnoszących się do leczenia DEE50. Biorąc pod uwagę przeglądy literatury, dostępne są opisy przypadków chorych z DEE50, u których zastosowano terapię urydyną lub jej pochodnymi.

W odnalezionych i włączonych do analizy klinicznej opracowaniach (opisy przypadków, opisy serii przypadków), pacjenci otrzymujący leczenie urydyną, w większości uzyskiwali pozytywne efekty terapeutyczne w zakresie: ustąpienia lub zmniejszenia częstości napadów padaczkowych, poprawy funkcji psychomotorycznych i normalizacji wyników badań krwi, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa leczenia (nie zgłaszano poważnych zdarzeń niepożądanych podczas stosowania urydyny).

Należy jednak podkreślić, że nie odnaleziono badań o wyższej wiarygodności na temat skuteczności i bezpieczeństwa stosowania trójocianu urydyny u pacjentów z DEE50. Jednocześnie w opisach przypadków, w których szczegółowo określono rodzaj stosowanej terapii, tylko dwóch pacjentów otrzymywało trójocian urydyny.

Ponadto, produkt leczniczy Vistogard (uridine triacetate) nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu i jest przeznaczony do stosowania w nagłych przypadkach występowania toksyczności po chemioterapytykach - fluorouracylu lub kapecytabinie.

Wzięto także pod uwagę koszt leczenia, który w przypadku terapii przewlekłej 1 pacjenta, przy zaplanowanym dawkowaniu wynoszącym 9 opakowań / rok (180 saszetek) wyniesie ok. 3,33 mln zł netto rocznie.

W związku z powyższym, zebrane w procesie oceny informacje o korzyściach ze stosowania leku uznano za niewystarczające (niskiej jakości dowody naukowe), by uzasadnić wydawanie zgód na refundację produktu leczniczego Vistogard (uridine triacetate) w analizowanym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vistogard (uridine triacetate), granulat doustny, saszetki 10 g, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Rozwojowa i padaczkowa encefalopatia typu 50 (ang. *developmental and epileptic encephalopathy-50*, DEE50) jest autosomalną recesywną, postępującą, neurodegeneracyjną chorobą neurometaboliczną. Charakteryzuje się opóźnionym rozwojem psychomotorycznym, występowaniem wczesnych napadów padaczkowych opornych na leczenie, niedokrwistości normocytarnej i regresji rozwojowej. Początek choroby następuje w pierwszych miesiącach lub latach życia.

Według Orphanet częstość występowania choroby wynosi mniej niż 1 na milion osób. DEE50 jest chorobą ultraradką.

Alternatywna technologia medyczna

Produkt leczniczy Vistogard nie ma w Polsce refundowanych komparatorów w ocenianym wskazaniu.

W literaturze wskazuje się, że dzieci z DEE50 mogą mieć korzystną odpowiedź na leczenie urydyną. Nie są jednak refundowane żadne preparaty zawierające tę substancję czynną. Opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie objawowe, wobec czego za komparator dla ocenianej technologii uznano najlepszą terapię podtrzymującą (brak aktywnego leczenia).

Opis wnioskowanego świadczenia

Produkt leczniczy Vistogard zawiera trójctan urydyny, który jest analogiem pirymidyny. Po podaniu doustnym urydyna trioctanowa jest deacetylowana przez niespecyficzne esterazy obecne w całym organizmie, co prowadzi do uwolnienia urydyny do krwiobiegu. Urydyna kompetycyjnie hamuje uszkodzenia i śmierć komórek wywołane przez fluorouracyl.

Vistogard jest wskazany do stosowania w leczeniu ratunkowym u dorosłych i dzieci:

- po przedawkowaniu fluorouracylu lub kapecytabiny, niezależnie od występowania objawów, lub
- u pacjentów, u których wystąpiła wczesna, ciężka lub zagrażająca życiu toksyczność dotycząca układu sercowo-naczyniowego lub ośrodkowego układu nerwowego, i / lub wczesne, nietypowo ciężkie działania niepożądane (np. toksyczność ze strony przewodu pokarmowego i/lub neutropenia) w ciągu 96 godzin od zakończenia podawania fluorouracylu lub kapecytabiny.

Oceniane wskazanie nie jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym leku, tym samym stosowanie u pacjentów z DEE50 ma charakter off-label.

Wnioskowana technologia medyczna nie była przedmiotem oceny Agencji.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono badań klinicznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania trójocetanu urydyny u pacjentów z DEE50.

W analizie klinicznej uwzględniono opracowania zawierające opisy przypadków (łącznie 8 przypadków) oraz niesystematyczne przeglądy literatury dotyczące pacjentów z DEE50 - łącznie 23 przypadki pacjentów stosujących terapię urydyną (publikacje: Glangher 2025, Duan 2024, Al-Otaibi 2021, Steinberg-Shemer 2023).

Opisy i szczegółowe wyniki włączonych do analizy badań przedstawiono w raporcie analitycznym.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Analiza danych dotyczących pacjentów stosujących terapię urydyną (w tym trójocetan urydyny i monofosforan urydyny) wskazuje, że u większości z nich obserwowano poprawę w objawach klinicznych.

- Po suplementacji urydyny, odnotowano poprawę w sferze psychomotorycznej, poprawę zdolności komunikacyjnych u wszystkich 3 badanych oraz poprawę w wynikach badań krwi u jednego pacjenta (Glangher 2025);
- U jednego pacjenta, po włączeniu urydyny w dawce początkowo 50 mg/kg m.c./dzień, a następnie 100 mg/kg m. c./dzień, uzyskano kontrolę napadów padaczkowych, a także poprawę funkcji poznawczych. W czasie kontroli po 5 miesiącach zanotowano całkowite ustąpienie napadów oraz anemii, a także obserwowano znaczny postęp w rozwoju dziecka (Duan 2024).
- Po podaniu urydyny u 2 pacjentów obserwowano poprawę w rozwoju psychomotorycznym, poprawę kontroli napadów padaczkowych i zmniejszenie liczby stosowanych leków. U jednego pacjenta nastąpiło całkowite ustąpienie napadów w ciągu 2 dni od podania urydyny. U drugiego pacjenta obserwowano normalizację parametrów hematologicznych. Nie odnotowano występowania zdarzeń niepożądanych (Al-Otaibi 2021).
- Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia terapii urydyną, u pacjentki uzyskano normalizację poziomu hemoglobiny, MCV, obniżenie poziomu HbA2 oraz zmniejszenie aktywności epileptycznej w obrazie EEG. Odnotowano znaczący postęp w rozwoju dziecka (Steinberg-Shemer 2023).

W opracowaniach z przeglądem literatury podobnie wskazano na poprawę u większości chorych z DEE50 leczonych urydyną. Korzyści raportowano głównie w zakresie zmniejszenia częstości napadów padaczkowych, normalizacji anemii oraz poprawie rozwoju (Glangher 2025, Duan 2024, Al-Otaibi 2021). W jednym z opracowań wskazano, że nie obserwowano poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych urydyną (Duan 2024). Autorzy pozostałych wskazują jednak na potencjalne występowanie zdarzeń niepożądanych (Glangher 2025) i nieznany profil bezpieczeństwa leczenia urydyną (Al-Otaibi 2021).

W opisach, w których szczegółowo określono rodzaj stosowanej terapii, tylko dwóch pacjentów otrzymywało trójocetan urydyny (TAU). U żadnego z chorych nie sprecyzowano, że prowadzono terapię produktem leczniczym Vistogard, natomiast w przypadku jednego pacjenta wskazano, że stosowano produkt leczniczy Xuriden.

Ograniczenia

Niepewność wnioskowania z przeprowadzonej analizy wynika głównie z ograniczonych dowodów na skuteczność leczenia urydyną pacjentów z DEE50. Wnioskowanie opiera się jedynie na opisach przypadków.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z danymi uwzględnionymi w zleceniu MZ, cena netto produktu leczniczego Vistogard wynosi 370 000 zł za jedno opakowanie zawierające 20 saszetek (saszetki 10 g).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Uwzględniając, że choroba występuje rzadko oraz złożono do tej pory jeden wniosek o wydanie zgody na refundację, przyjęto że populację docelową stanowi 1 pacjent. Zgodnie ze zleceniem, wnioskowane zapotrzebowanie wynosi 9 opakowań rocznie (180 saszetek).

Roczny koszt stosowania produktu leczniczego Vistogard u jednego pacjenta szacowany jest na 3 668 459,85 zł (3 330 000 zł netto).

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować produkt Vistogard.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono wytycznych klinicznych odnoszących się do przedmiotowego wskazania i wnioskowanej terapii.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.490.2025.AK), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Vistogard (uridine triacetate) we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa i rozwojowa wrażliwa na urydynę (wynik potwierdzony badaniem genetycznym – w badaniu typu WES: encefalopatia rozwojowa i padaczkowa typu 50 spowodowana mutacją w genie CAD), na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady nr 65/2025 z dnia 26 maja 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku produktu leczniczego Vistogard (uridine triacetate) we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa i rozwojowa wrażliwa na urydynę (wynik potwierdzony badaniem genetycznym – w badaniu typu WES: encefalopatia rozwojowa i padaczkowa typu 50 spowodowana mutacją w genie CAD).

Piśmiennictwo

1. Raport nr OT.4211.6.2025 produktu leczniczego Vistogard (uridine triacetate) we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa i rozwojowa wrażliwa na urydynę (wynik potwierdzony badaniem genetycznym – w badaniu typu WES: encefalopatia rozwojowa i padaczkowa typu 50 spowodowana mutacją w genie CAD).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2025 z dnia 26 maja 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vistogard (uridine triacetate) we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa i rozwojowa wrażliwa na urydynę (wynik potwierdzony badaniem genetycznym – w badaniu typu WES: encefalopatia rozwojowa i padaczkowa typu 50 spowodowana mutacją w genie CAD).