



Rekomendacja nr 4/2026

z dnia 8 stycznia 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego
Xuriden (uridine triacetate) we wskazaniu niedobór enzymu *uridine
monophosphate synthase***

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate) we wskazaniu niedobór enzymu uridine monophosphate synthase.

Uzasadnienie

Ocena dotyczy zbadania zasadności wydawania zgód na refundację w ramach importu docelowego produktu Xuriden (uridine triacetate), granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej, we wskazaniu: niedobór enzymu *uridine monophosphate synthase*. Substancja czynna trioctan urydyny (ang. *uridine triacetate*) ma status leku sierociego, jednak nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej. Produkt leczniczy Xuriden nie był dotychczas oceniany przez Agencję. W 2025 r. analizowano jednak substancję czynną, trioctan urydyny, w ramach procedury importu docelowego, we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa i rozwojowa wrażliwa na urydynę. Zarówno Rekomendacja Prezesa nr 68/2025 z dnia 4 czerwca 2025 r., jak i Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2025 z dnia 26 maja 2025 roku były negatywne.

Obecnie brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu. Jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie objawowe. Dostępne na rynku suplementy diety nie spełniają wymogów stawianych produktom leczniczym pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, co ma szczególne znaczenie w przypadku osób z chorobami uwarunkowanymi genetycznie i dzieci.

Nie odnaleziono formalnych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia acydurii orotowej związanej z niedoborem enzymu syntazy monofosforanu urydyny. Organizacje zajmujące się chorobami rzadkimi (NORD, BIMDG) wskazują jednak, że we wnioskowanym wskazaniu stosuje się trioctan urydyny.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku Xuriden (uridine triacetate) w ocenianym wskazaniu oparto na wynikach jednoramiennego badania fazy III (NCT02110147) oraz opisach przypadków.

W badaniu klinicznym z udziałem 4 pacjentów leczenie produktem Xuriden u większości pacjentów prowadziło do stabilizacji wskaźników hematologicznych i biochemicznych zarówno po 6 tygodniach, jak i w trakcie ≥ 24 -miesięcznej obserwacji; nie odnotowano działań niepożądanych. W odnalezionym opisie przypadku zastosowanie trioctanu urydyny u 17-letniej pacjentki z mutacją w genie UMPS przyniosło poprawę kliniczną, hematologiczną i biochemiczną.

W wyniku dodatkowego wyszukiwania zidentyfikowano dziewięć opisów przypadków leczenia wolną urydyną u 11 pacjentów z dziedziczną acydurią orotową. Po zastosowaniu doustnej urydyny zaobserwowano poprawę stanu klinicznego, stabilizację parametrów hematologicznych oraz obniżenie stężenia kwasu orotowego w moczu w ciągu kilku tygodni.

Zgodnie z danymi Ministerstwa Zdrowia dotychczas nie wydano zgód na import leku Xuriden. Zlecenie dotyczy zakupu leku dla pacjenta pediatrycznego w wieku 12 lat. Do szacunków przyjęto koszt opakowania produktu leczniczego Xuriden wskazany w zleceniu (cena netto sprzedaży produktu do

apteki ok. 95 703,16 PLN za opakowanie 30 saszetek) oraz wagę pacjenta do 50 kg. Roczny koszt terapii oszacowano na ok. 1,4–3,9 mln PLN w pierwszym roku oraz do 5,2 mln PLN w kolejnych latach, przy dawkowaniu zgodnym z informacją amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA). Szacunki obarczone są niepewnością co do wielkości populacji docelowej, jednak ze względu na ultraradkość choroby refundacja dotyczyłaby pojedynczych pacjentów.

Uwzględniając wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, wysoki koszt terapii, niską jakość dowodów naukowych, a także negatywne stanowisko Rady Przejrzystości, finansowanie produktu leczniczego Xuriden uznaje się za niezasadne.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate) granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej 2 g we wskazaniu: niedobór enzymu uridine monophosphate synthase, 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 2025 r. poz. 907).

Problem zdrowotny

Niedobór enzymu syntazy monofosforanu urydyny (UMPSD, ang. *Uridine Monophosphate Synthase Deficiency*) to zaburzenie syntezy pirymidyn związane z niedoborem aktywności dwóch ostatnich enzymów szlaku *de novo* syntezy pirymidyn, fosforybozylotransferazy orotanu (OPRT, ang. *orotate phosphoribosyltransferase*) i dekarboksylazy monofosforanu orotydyny (OMPDC, ang. *orotidine monophosphate decarboxylase*). Konsekwencją UMPSD jest dziedziczna acyduria orotowa (HOA, ang. *hereditary orotic aciduria*).

HOA ujawnia się zwykle we wczesnym dzieciństwie w postaci anemii megaloblastycznej. Nieleczona może powodować zahamowanie wzrostu, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego oraz niepełnosprawność intelektualną. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie leczenia umożliwia prawidłowy rozwój i dobre rokowanie, natomiast opóźniona diagnoza może prowadzić do ciężkich powikłań neurologicznych, drgawek, śpiączki, a nawet zgonu.

Szacowana częstość występowania wynosi poniżej 1 przypadku na milion urodzeń. W literaturze opisano jedynie kilkadziesiąt przypadków na świecie, co wskazuje na marginalną liczbę pacjentów w populacji.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu. Jediną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie objawowe. Dostępne na rynku suplementy diety nie spełniają wymogów stawianych produktom leczniczym pod względem skuteczności i bezpieczeństwa stosowania, co ma szczególne znaczenie w przypadku osób z chorobami uwarunkowanymi genetycznie i dzieci.

Opis wnioskowanego świadczenia

Xuriden (uridine triacetate) jest analogiem pirymidyny stosowanym w celu uzupełnienia urydyny, wskazanym w leczeniu dziedzicznej acydurii orotowej u dorosłych i dzieci

Trioctan urydyny został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy dla wskazania leczenie dziedzicznej acydurii orotowej na terenie państw Europejskiego Obszaru Gospodarczego, na podstawie Decyzji Wykonawczej Komisji z dnia 28.06.2024 r., natomiast nie posiada dopuszczenia do obrotu wydanego przez EMA. Produkt leczniczy Xuriden posiada dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych wydane przez FDA dnia 9 kwietnia 2015 r. we wskazaniu dziedzicznej acydurii orotowej co jest tożsame z niedoborem enzymu uridine monophosphate synthase .

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Do przeglądu włączono jednoramienne, otwarte badanie rejestracyjne fazy III (NCT02110147) obejmujące czterech pacjentów, opis przypadku 17-letniej pacjentki leczonej trioctanem urydyny oraz dodatkowo dziewięć publikacji zawierających jedenaście opisów przypadków leczenia wolną urydyną u pacjentów z dziedziczną acydurią orotową.

Skuteczność

W badaniu fazy III, którego celem była ocena utrzymania korzyści klinicznych po zastąpieniu doustnego podawania urydyny trioctanem urydyny u pacjentów z dziedziczną acydurią orotową, stosowanie produktu leczniczego Xuriden prowadziło do stabilizacji wskaźników hematologicznych i biochemicznych zarówno po sześciu tygodniach, jak i w trakcie co najmniej 24-miesięcznej obserwacji. U trzech pacjentów uzyskano trwałą poprawę, natomiast brak odpowiedzi u jednego pacjenta był związany z rozpoznaniem po zakończeniu badania zespołem Cohena. W opisie przypadku zastosowanie trioctanu urydyny u pacjentki z mutacją UMPS przyniosło poprawę kliniczną, hematologiczną i biochemiczną. W dodatkowych opisach przypadków dotyczących wolnej urydyny, doustne podawanie leku prowadziło do stabilizacji wskaźników hematologicznych, poprawy stanu klinicznego oraz obniżenia stężenia kwasu orotowego w moczu w ciągu kilku tygodni.

Bezpieczeństwo

W badaniu fazy III nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem Xuriden. W opisach przypadków dotyczących wolnej urydyny nie odnotowano istotnych problemów dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Ograniczenia

Najważniejszym ograniczeniem analizy jest brak badań porównawczych oraz mała liczba pacjentów w badaniu fazy III (n=4), co jest związane z ultrazadkiem występowaniem choroby.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ szacunkowa cena netto sprzedaży do apteki produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate) granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 2 g – 1 opakowanie 30 saszetek wynosi 26 131,27 USD tj. ok. 95 703,16 PLN

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. z 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

Nie dotyczy

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

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia dotychczas nie wydano pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate).

W celu oszacowania wpływu ewentualnej refundacji produktu Xuriden w ramach importu docelowego na budżet płatnika przeprowadzono uproszczoną analizę kosztów, opartą na szacowanej cenie jednostkowej produktu oraz informacjach dotyczących dawkowania zawartych w urzędowej charakterystyce produktu zatwierdzonej przez FDA.

Miesięczna terapia jednego pacjenta wymaga od 1 do 3 opakowań produktu Xuriden, w zależności od masy ciała, co przekłada się na szacowany miesięczny koszt od ok. 105 tys. PLN do ok. 316 tys. PLN.

Roczny koszt stosowania produktu u pacjenta pediatrycznego w wieku 12 lat i masie ciała do 50 kg wyniesie od ok. 1,4 mln PLN do ok. 3,9 mln PLN w pierwszym roku terapii oraz do ok. 5,2 mln PLN w kolejnych latach.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia acydurii orotowej związanej z niedoborem enzymu syntazy monofosforanu urydyny.

Zidentyfikowano dwa źródła opracowane przez organizacje działające w obszarze chorób rzadkich i wrodzonych zaburzeń metabolicznych: NORD (National Organization for Rare Disorders) oraz BIMDG (British Inherited Metabolic Diseases Group), które opisują postępowanie w analizowanym wskazaniu. Oba źródła wskazują, że w leczeniu niedoboru enzymu syntazy monofosforanu urydyny stosuje się trioctan urydyny.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5 listopada 2025 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.45340.1927.2025.1.AB) uzupełnionego pismem z dnia 2 grudnia 2025 (znak: PLD.45340.1927.2025.4.AB), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego: Xuriden (uridine triacetate), granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 2 g we wskazaniu: niedobór enzymu uridine monophosphate synthase, 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 2025 r. poz. 907), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 195/2025 z dnia 22 grudnia 2025.

ZASTĘPCA PREZESA

Anna Kowalczuk

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 195/2025 z dnia 22 grudnia 2025 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Xuriden (uridine triacetate) we wskazaniu: niedobór enzymu uridine monophosphate synthase
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację Xuriden (uridine triacetate) we wskazaniu: niedobór enzymu uridine monophosphate synthase, nr DOWM.4211.2.2025, data ukończenia: 16 grudnia 2025 r.