



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Xuriden (uridine triacetate)

we wskazaniu:

niedobór enzymu *uridine monophosphate synthase*

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację

DOWM.4211.2.2025

Data ukończenia: 16.12.2025 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b 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)¹ i art. 35a 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)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b 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)¹ i art. 35a 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)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b 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)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)².

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu 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).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny	6
3. Wytyczne kliniczne	8
4. Opinie ekspertów klinicznych	9
5. Alternatywne technologie medyczne	9
6. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią.....	9
7. Wskazanie dowodów naukowych	10
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	10
7.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	11
7.3. Podsumowanie	13
8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	15
9. Kluczowe informacje	17
10. Źródła	19
11. Załączniki	20
11.1. Strategia wyszukiwania publikacji	20

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 05.11.2025 r., znak PLD.45340.1927.2025.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 05.11.2025 r.) Minister Zdrowia 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) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Xuriden, uridine triacetate, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 2 g

we wskazaniu: niedobór enzymu *uridine monophosphate synthase*.

Oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r. poz. 750, z późn. zm.). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia (MZ) może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ szacunkowa cena brutto 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 PLN³.

Trioctan urydyny został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy dla wskazania leczenia dziedzicznej acydurii orotowej na terenie państw Europejskiego Obszaru Gospodarczego, na podstawie Decyzji Wykonawczej Komisji z dnia 28.06.2024 r.⁴, natomiast nie posiada dopuszczenia do obrotu wydanego przez EMA. Produkt leczniczy Xuriden posiada dopuszczenie do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych wydane przez FDA 9 kwietnia 2015 r. we wskazaniu dziedzicznej acydurii orotowej co jest tożsame z niedoborem enzymu *uridine monophosphate synthase*⁵.

Korespondencja z ekspertami

Celem zbadania zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate) we wskazaniu: niedobór enzymu *uridine monophosphate synthase*, wystąpiono z prośbą opinię do dziewięciu ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania opracowania analitycznego nie otrzymano opinii od żadnego z eksperta klinicznego.

Korespondencja MZ

W dniu 02.12.2025 r. otrzymano pismo MZ (znak: PLD.45340.1927.2025.4.AB) zawierające informacje, że zlecenie dotyczy wniosku o refundację dla indywidualnego pacjenta pediatrycznego w wieku 12 lat, będące odpowiedzią na pismo AOTMiT z dn. 25.11.2025 r. (znak: DOWM.4211.2.2025.2.ZS).

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Xuriden

Nazwa produktu	XURIDEN®
Zawartość opakowania	30 saszetek
Skład jakościowy i ilościowy	Każda saszetka zawiera: 2g trioctanu urydyny oraz następujące składniki nieaktywne: etylocelulozę (0,062 g), Opadry Clear (0,015 g) oraz naturalny aromat soku pomarańczowego (0,026 g)
Postać farmaceutyczna	Granulki doustne
Wskazania	XURIDEN jest analogiem pirymidyny stosowanym w celu uzupełnienia urydyny, wskazanym w leczeniu dziedzicznej acydurii orotowej u dorosłych i dzieci
Przeciwwskazania	Brak
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa Xuriden: 60 mg/kg m.c. jeden raz dziennie, max. do 120 mg/kg m.c. jeden raz dziennie. Maksymalna dawka dzienna: 8 g.

³ 1 USD=3,6624 PLN, <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>, [dostęp 28.11.2025]

⁴ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628162983/dec_162983_pl.pdf

⁵ https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208169s003lbl.pdf [dostęp 18.11.2025]

	Tabela 1. Dawka dobową produktu leczniczego Xuriden w zależności od masy ciała (kg) dla dawki początkowej wynoszącej 60 mg/kg																																		
	<table><tr><th>Waga pacjenta [kg]</th><th>Dawka do podania [g]</th></tr><tr><td>do 5</td><td>0,4</td></tr><tr><td>6-10</td><td>0,4 – 0,6</td></tr><tr><td>11-15</td><td>0,7 – 0,9</td></tr><tr><td>16-20</td><td>1 – 1,2</td></tr><tr><td>21-25</td><td>1,3 – 1,5</td></tr><tr><td>26-30</td><td>1,6 – 1,8</td></tr><tr><td>31-35</td><td>1,9 – 2,1</td></tr><tr><td>36-40</td><td>2,2 – 2,4</td></tr><tr><td>41-45</td><td>2,5 – 2,7</td></tr><tr><td>46-50</td><td>2,8 - 3</td></tr><tr><td>51-55</td><td>3,1 – 3,3</td></tr><tr><td>56-60</td><td>3,4 – 3,6</td></tr><tr><td>61-65</td><td>3,7 – 3,9</td></tr><tr><td>66-70</td><td>4 – 4,2</td></tr><tr><td>71-75</td><td>4,3 – 4,5</td></tr><tr><td>Powyżej 75</td><td>6</td></tr></table>	Waga pacjenta [kg]	Dawka do podania [g]	do 5	0,4	6-10	0,4 – 0,6	11-15	0,7 – 0,9	16-20	1 – 1,2	21-25	1,3 – 1,5	26-30	1,6 – 1,8	31-35	1,9 – 2,1	36-40	2,2 – 2,4	41-45	2,5 – 2,7	46-50	2,8 - 3	51-55	3,1 – 3,3	56-60	3,4 – 3,6	61-65	3,7 – 3,9	66-70	4 – 4,2	71-75	4,3 – 4,5	Powyżej 75	6
	Waga pacjenta [kg]	Dawka do podania [g]																																	
	do 5	0,4																																	
	6-10	0,4 – 0,6																																	
	11-15	0,7 – 0,9																																	
	16-20	1 – 1,2																																	
	21-25	1,3 – 1,5																																	
	26-30	1,6 – 1,8																																	
	31-35	1,9 – 2,1																																	
	36-40	2,2 – 2,4																																	
	41-45	2,5 – 2,7																																	
	46-50	2,8 - 3																																	
	51-55	3,1 – 3,3																																	
	56-60	3,4 – 3,6																																	
	61-65	3,7 – 3,9																																	
	66-70	4 – 4,2																																	
	71-75	4,3 – 4,5																																	
	Powyżej 75	6																																	
	Tabela 2. Dawka dobową produktu leczniczego Xuriden w zależności od masy ciała (kg) dla dawki wynoszącej 120 mg/kg																																		
	<table><tr><th>Waga pacjenta [kg]</th><th>Dawka do podania [g]</th></tr><tr><td>do 5</td><td>0,8</td></tr><tr><td>6-10</td><td>0,8 – 1,2</td></tr><tr><td>11-15</td><td>1,4 – 1,8</td></tr><tr><td>16-20</td><td>2 – 2,4</td></tr><tr><td>21-25</td><td>2,6 - 3</td></tr><tr><td>26-30</td><td>3,2 – 3,6</td></tr><tr><td>31-35</td><td>3,8 – 4,2</td></tr><tr><td>36-40</td><td>4,4 – 4,8</td></tr><tr><td>41-45</td><td>5 – 5,4</td></tr><tr><td>46-50</td><td>5,6 - 6</td></tr><tr><td>51-55</td><td>6,2 – 6,6</td></tr><tr><td>56-60</td><td>6,8 – 7,2</td></tr><tr><td>61-65</td><td>7,4 – 7,8</td></tr><tr><td>66-70</td><td>8</td></tr><tr><td>71-75</td><td>8</td></tr><tr><td>Powyżej 75</td><td>8</td></tr></table>	Waga pacjenta [kg]	Dawka do podania [g]	do 5	0,8	6-10	0,8 – 1,2	11-15	1,4 – 1,8	16-20	2 – 2,4	21-25	2,6 - 3	26-30	3,2 – 3,6	31-35	3,8 – 4,2	36-40	4,4 – 4,8	41-45	5 – 5,4	46-50	5,6 - 6	51-55	6,2 – 6,6	56-60	6,8 – 7,2	61-65	7,4 – 7,8	66-70	8	71-75	8	Powyżej 75	8
Waga pacjenta [kg]	Dawka do podania [g]																																		
do 5	0,8																																		
6-10	0,8 – 1,2																																		
11-15	1,4 – 1,8																																		
16-20	2 – 2,4																																		
21-25	2,6 - 3																																		
26-30	3,2 – 3,6																																		
31-35	3,8 – 4,2																																		
36-40	4,4 – 4,8																																		
41-45	5 – 5,4																																		
46-50	5,6 - 6																																		
51-55	6,2 – 6,6																																		
56-60	6,8 – 7,2																																		
61-65	7,4 – 7,8																																		
66-70	8																																		
71-75	8																																		
Powyżej 75	8																																		
Podmiot odpowiedzialny	Wellstat Therapeutics Corporation																																		
Status leku sierocego	Tak																																		
Inne informacje	Mechanizm działania: triocetan urydyny jest acetylowaną formą urydyny. Po podaniu doustnym triocetan urydyny jest deacetylowany przez niespecyficzne esterazy obecne w całym ciele, co prowadzi do uwolnienia urydyny do krwiobiegu u pacjentów z dziedziczną acydurią orotową, którzy nie mogą syntetyzować wystarczających ilości urydyny z powodu genetycznego defektu w syntezie nukleotydów urydynowych.																																		

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208169s003lbl.pdf [dostęp 18.11.2025] oraz https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/o2938.htm#mod_download [dostęp: 18.11.2025].

2. Problem decyzyjny

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia jest ocena zasadności refundacji produktu leczniczego Xuriden, uridine triacetate, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 2 g, we wskazaniu: niedobór enzymu *uridine monophosphate synthase*, na zasadzie importu docelowego, w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r. poz. 907).

W dniu 02.12.2025 r. otrzymano pismo MZ (znak: PLD.45340.1927.2025.4.AB) zawierające informacje, że zlecenie dotyczy wniosku o refundację dla indywidualnego pacjenta pediatrycznego w wieku 12 lat, będące odpowiedzią na pismo AOTMiT z dn. 25.11.2025 r. (znak: DOWM.4211.2.2025.2.ZS).

Prace analityczne obejmowały m.in.:

- przegląd rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedoboru enzymu uridine monophosphate synthase,
- przegląd terapii aktualnie dostępnych w Polsce dla pacjentów w ocenianym wskazaniu,
- konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie pediatrii metabolicznej,
- przegląd systematyczny literatury w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate),
- analizę dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate)
- analizę potencjalnego wpływu refundacji produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate) dla pacjentów z niedoborem enzymu uridine monophosphate synthase na budżet płatnika publicznego.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja i obraz kliniczny

ICD-10^{6 7}: **E79.8** (Inne określone zaburzenia metabolizmu puryn i pirymidyn)

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*) (Staretz-Chacham 2023, Harris 2011).

HOA zwykle ujawnia się we wczesnym dzieciństwie w postaci anemii megaloblastycznej. Jeśli nie zostanie podjęte leczenie, mogą wystąpić późniejsze objawy takie jak zahamowanie wzrostu, opóźnienie rozwoju i niepełnosprawność intelektualna (Staretz-Chacham 2023).

Dziedziczna acyduria orotowa jest spowodowana defektem w syntezie pirymidyn i może być podzielona na trzy podtypy, z których dwa są klinicznie nie do odróżnienia (typ I i II), a trzeci nie objawia się anemią megaloblastyczną (Fonteh 2018, Staretz-Chacham 2023).

Tabela 2. Cechy poszczególnych typów dziedzicznej acydurii orotowej (Fonteh 2018)

Cechy wyróżniające	Typ I	Typ II	Typ III (acyduria orotowa bez anemii)
Rodzaj mutacji	Autosomalna recesywna	Autosomalna recesywna	Przypadek, w którym ten podtyp wystąpił po raz pierwszy, ujawnił homozygotyczną mutację zmiany sensu w zachowanym regionie domeny ODC genu UMPS (c.928 T>G; p.Phe310Val)

⁶ <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/012/element/K59/url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHZHJvd2llLmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw> [dostęp: 20.11.2025].

⁷ <https://www.orpha.net/en/disease/detail/30?name=hereditary%20orotic%20aciduria&mode=name> [dostęp: 20.11.2025].

Cechy wyróżniające	Typ I	Typ II	Typ III (acyduria orotowa bez anemii)
Niedokrwistość megaloblastyczna	Występuje niedokrwistość makrocytowa hipochromiczna megaloblastyczna	Występuje niedokrwistość makrocytowa hipochromiczna megaloblastyczna	Brak występowania niedokrwistości makrocytowej hipochromicznej megaloblastycznej
Poziomy orotanu i orotydyń w moczu	Stosunek orotanu do orotydyń powyżej 10:1	Poziom orotanu podobny do typu I, ale występuje wzrost poziomu orotydyń, przez co stosunek orotanu do orotydyń jest niższy	Stosunek stężenia orotanu do orotydyń wynoszący około 1:1
Możliwość odróżnienia klinicznego (w porównaniu z Typem I)	Nie dotyczy	Nie do odróżnienia	Możliwy do odróżnienia
Objawy	• opóźniony wzrost/rozwój; • retardacja psychomotoryczna; • wystąpienie wad wrodzonych; • niedobory odporności.	• opóźniony wzrost/rozwój; • retardacja psychomotoryczna; • wystąpienie wad wrodzonych; • niedobory odporności.	• opóźniony wzrost/rozwój; • retardacja psychomotoryczna; • nieprawidłowości neurologiczne.

OPRT, fosforybozylotransferaza orotanu (ang. *orotate phosphoribosyltransferase*); OMPDC, dekarboksylaza monofosforanu orotydyń (ang. *orotidine monophosphate decarboxylase*) UMPS, syntaza monofosforanu urydyń (ang. *Uridine Monophosphate Synthase*);

Etiologia i patogeneza

UMPSD jest zaburzeniem dziedzicznym w sposób autosomalny recesywny. Jest to jedyny znany niedobór enzymu szlaku biosyntezy pirymidyny, wynikający z niedoboru jednej lub obu aktywności dwufunkcyjnego enzymu syntazy monofosforanu urydyń-5 (UMPS) kodowanego przez gen UMPS. W pierwszej reakcji fosforybozylotransferaza orotanu przekształca orotan w monofosforan orotydyń poprzez rybozylację. W drugim etapie dekarboksylaza orotydyń dekarboksyluje monofosforan orotydyń (Al Absi 2021).

Epidemiologia

Dziedziczna acyduria orotowa jest rzadkim schorzeniem, a częstość jej występowania wśród dzieci i niemowląt jest mniejsza niż 1/1 000 000. Dotychczas w literaturze opisano około 20 osób HOA. Ponieważ rzadkie choroby często są błędnie diagnozowane lub nierozpoznane, określenie ich rzeczywistej częstotliwości w populacji jest niezwykle trudne. (Staretz-Chacham 2023, Nord 2025).

Diagnostyka

Diagnozę UMPSD obejmuje analizę próbek DNA i/lub badania aktywności enzymów w tkankach (Demczko 2024).

Leczenie i rokowania

Obecnie stosowanym lekiem w leczeniu acydurii orotowej typu I i II jest Xuriden (trioctan urydyń) Jednocześnie suplementowane są preparaty krwiotwórcze, a leczenie może być prowadzone przez całe życie pacjenta (Fonteh 2018, Skrzypczyk 2019).

Rokowanie dla pacjenta z acydurią orotową typu I, II lub III jest dobre, jeśli niedobór UMPS zostanie wykryty wcześnie i zostanie rozpoczęte leczenie. Możliwe jest wtedy osiągnięcie prawidłowego rozwoju psychomotorycznego, natomiast późne wykrycie zaburzenia może uniemożliwić odwrócenie deficytów neurologicznych oraz prowadzić do śpiączki, drgawek lub śmierci (Fonteh 2018).

3. Wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia aktualnych rekomendacji i wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia pacjentów z niedoborem enzymu syntazy monofosforanu urydyny, w dniu 20.11.2025 r. przeszukano następujące źródła:

1. polskie:
 - Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu (PTWWM), <https://ptwwm.pl/>,
2. europejskie:
 - European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN), <https://metab.ern-net.eu/>,
 - National Institute for Health and Care Excellence (NICE), <https://www.nice.org.uk/>,
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>,
 - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), <http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>,
3. światowe:
 - World Health Organization (WHO), <https://www.who.int/>,
 - Guidelines International Network, <http://www.g-i-n.net/>,
 - Turning Research into Practice (TRIP), <https://www.tripdatabase.com/>,
 - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), <https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>,
4. inne:
 - National Health and Medical Research Council, <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/search>,
 - Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), <https://www.ahrq.gov/prevention/guidelines/index.html>.

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie w ogólnodostępnych źródłach, w tym w wyszukiwarce Google oraz w bazie Medline (przez PubMed), wykorzystując m.in. następujące słowa kluczowe: „*uridine monophosphate synthase*”, „*UMPSD*”, „*DUMPS*”, „*hereditary orotic aciduria*”.

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

Pomimo braku formalnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia niedoboru syntazy monofosforanu urydyny zidentyfikowano dodatkowo źródła opisujące postępowanie w analizowanym wskazaniu opracowane przez dwie organizacje: NORD (ang. *National Organization for Rare Disorders*) oraz BIMDG (ang. *British Inherited Metabolic Diseases Group*). Oba źródła wskazują, że w leczeniu niedoboru enzymu syntazy monofosforanu urydyny stosuje się trioctan urydyny.

Tabela 3. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu wg odnalezionych źródeł

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
NORD 2025 <i>National Organization for Rare Disorders (USA)</i>	Wskazano, że osoby z HOA muszą stosować terapię trioctanem urydyny przez całe życie, aby zapewnić utrzymanie obniżonego poziomu kwasu orotowego. Wszelkie dodatkowe metody leczenia są ukierunkowane na konkretne objawy występujące u każdej osoby. Osobom z HOA i ich rodzinom zaleca się konsultacje genetyczne.
BIMDG 2024 <i>British Inherited Metabolic Diseases Group (Wielka Brytania)</i>	Zgodnie z dokumentem National Formulary for Inherited Metabolic Diseases opracowanym przez British Inherited Metabolic Diseases Group w leczeniu niedoboru enzymu syntazy monofosforanu urydyny stosuje się trioctan urydyny w dawce: • pacjenci pediatryczni ○ 60 - 120 mg/kg m.c. doustnie jeden raz dziennie, maksymalnie 8 g dziennie; ○ 100 - 150 mg/kg m.c. dziennie, doustnie w podzielonych dawkach w przypadku urydyny w postaci sproszkowanej, maksymalnie 8 g dziennie; • pacjenci dorośli ○ 60 - 120 mg/kg m.c. doustnie jeden raz dziennie, maksymalnie 8 g dziennie; ○ 100 - 150 mg/kg m.c. dziennie, doustnie w podzielonych dawkach w przypadku urydyny w postaci sproszkowanej, maksymalnie 8 g dziennie;

4. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do dziewięciu ekspertów klinicznych w dziedzinie pediatrii metabolicznej z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac analitycznych nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów.

5. Alternatywne technologie medyczne

Obecnie brak jest refundowanych technologii we wnioskowanym wskazaniu. Jedyną opcją terapeutyczną dla pacjentów pozostaje leczenie objawowe. Dostępne na rynku suplementy diety nie spełniają wymogów koniecznych w przypadku produktów leczniczych pod względem skuteczności, ale i bezpieczeństwa stosowania, zwłaszcza u osób z genetycznie uwarunkowanymi chorobami oraz u dzieci.

6. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z ocenianą technologią

Produkt leczniczy Xuriden nie był wcześniej przedmiotem oceny AOTMiT. Jednakże substancja czynna trioctan urydyny (ang. *uridine triacetate*) była oceniana w Agencji w bieżącym roku (2025) w ramach procedury importu docelowego we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa i rozwojowa wrażliwa na urydynę. Szczegółowe informacje dotyczące wskazanej oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Oceny AOTMiT dotyczące substancji czynnej trioctanu urydyny

Nr zlecenia	Dokument i data wydania	Wskazanie	Stanowisko RP oraz Rekomendacja Prezesa AOTMiT
38/2025	Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2025 z dnia 26 maja 2025 roku	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)	Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku 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).
	Rekomendacja nr 68/2025 z dnia 4 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji		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).

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2025/038/SRP/U_152_20250526_s_65_Vistogard_import_zacz.pdf [dostęp: 21.11.2025] oraz 2025 06 04 BP Rekomendacja nr 68_2025 Vistogard BIP.pdf [dostęp: 21.11.2025].

7. Wskazanie dowodów naukowych

7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania leku Xuriden (uridine triacetate) we wskazaniu: niedobór enzymu *uridine monophosphate synthase*, przeprowadzono przegląd następujących medycznych baz informacji: MEDLINE (przed Pubmed) i Cochrane Library w dniu 21.11.2025 r. oraz Embase (przez Ovid) w dniu 24.11.2025 r.

Selekcja została przeprowadzona w oparciu o kontekst kliniczny wg schematu PICOS z uwzględnieniem poniższych kryteriów włączenia. Selekcję badań/publikacji prowadzono dwuetapowo, w pierwszej kolejności na podstawie abstraktów, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Wykluczono badania w języku innym niż angielski i polski.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci z acydurią orotową związaną z niedoborem enzymu *uridine monophosphate synthase*

Interwencja: Xuriden (uridine triacetate)

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Xuriden (uridine triacetate) w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: bez ograniczeń

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 11.1 do niniejszego opracowania.

W ramach analizy klinicznej przedstawione zostały wyniki jednoramiennego, otwartego badania rejestracyjnego fazy III (NCT02110147). Metodykę badania przedstawiono na stronie internetowej: clinicaltrials.gov, natomiast wyniki dla 6 tygodni i 24 miesięcy leczenia przedstawiono w urzędowej informacji o produkcie leczniczym dla leku Xuriden (uridine triacetate) zatwierdzonym przez FDA. Celem omawianego badania było wykazanie efektu podtrzymującego trioctanu urydyny jako terapii zastępczej urydyną u czterech pacjentów pediatrycznych z HOA. W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badania NCT02110147.

Tabela 5. Charakterystyka badania NCT02110147 (clinicaltrials.gov)

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Ograniczenia
Kraj: Stany Zjednoczone Źródło finansowania: Wellstat Therapeutics Nazwa: NCT02110147	Typ badania: badanie jednoramienne, otwarte badanie fazy III Interwencja: trioctan urydyny jako zamiennik urydyny. Terapia zastępcza polegająca na doustnym podawaniu zamiennika urydyny w postaci trioctan urydyny u pacjentów z dziedziczną acydurią orotową którzy odnieśli korzyści kliniczne z leczenia egzogenną urydyną. Dawkowanie: • dawka początkowa: 60 mg/kg/dobę • dawka maksymalna: 300 mg/kg/dobę. Czas obserwacji: IV.2014-XII 2016 • Badanie główne – 42 dni	Kryteria włączenia (badanie główne): • Pacjenci z HOA Kryteria wykluczenia (badanie główne): • Alergia na trioctan urydyny lub którykolwiek z jego składników dodatkowych. • Niedobór transkarbamylazy ornityny (OTC). • Kobiety w ciąży lub karmiące piersią. Kryteria włączenia (badanie przedłużone): • Pacjenci, którzy ukończyli badanie główne. Kryteria wykluczenia (badanie przedłużone): • Pacjenci, którzy nie ukończyli badania głównego.	• Poprawa/stabilizacja wskaźników hematologicznych. • Zmiana stężenia kwasu orotowego i orotydyny w moczu. • Poprawa parametrów oceniających rozwój (przyrost wagi i wzrostu).	• Wyniki nie zostały opublikowane w recenzowanym czasopiśmie (metodykę badania opracowano na clinicaltrials.gov). • Mała liczebność populacji. • Większość punktów końcowych odnosi się jedynie do parametrów biochemicznych. • Brak oceny jakości życia. • Krótki okres obserwacji.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe	Ograniczenia
	Badanie przedłużone – do 24 miesięcy	Liczba pacjentów: N=4 Wiek ≤ 19 lat.		

W badaniu NCT02110147 (trwającym 6 tygodni z 24-miesięcznym przedłużeniem leczenia) 4 pacjentów w wieku od 3 do 19 lat cierpiących na dziedziczną acydurią orotową leczono produktem Xuriden (uridine triacetate). Przez 42 dni pacjenci otrzymywali trioctan urydyny w dawce początkowej 60 mg/kg raz dziennie. Wszyscy badani kontynuowali przyjmowanie produktu leczniczego Xuriden przez co najmniej 24 miesiące w dawkach do 120 mg/kg raz dziennie. Spośród czterech pacjentów, trzech było leczonych urydyną przed włączeniem do omawianego badania. Wszyscy uczestnicy badania doświadczyli pozytywnych odpowiedzi na leczenie triacetatem urydyny.

Dla trzech pacjentów, u których zmieniono leczenie z doustnej urydyny na doustny trioctan urydyny, głównym punktem końcowym badania była stabilizacja wskaźników hematologicznych (Pacjent 1 – n/% NEUT [ang. *Neutrophil*], Pacjent 2 – VBCC [ang. *White Blood Cell Count*], Pacjent 3 i 4 – średnia CV [ang. *Mean Corpuscular Volume*]).

Po sześciu tygodniach leczenia u trzech pacjentów odnotowano stabilizację wskaźników hematologicznych, natomiast u jednego pacjenta nie uzyskano oczekiwanej poprawy.

Po 24 miesiącach terapii u jednego z pacjentów nie uzyskano oczekiwanych rezultatów, co było spowodowane zdiagnozowanym zespołem Cohena z towarzyszącą neutropenią, który został zdiagnozowany po ukończeniu badania. Wskaźniki hematologiczne u trzech pacjentów pozostały zasadniczo niezmienione.

Na początku badania trzech pacjentów wcześniej leczonych urydyną, wykazało prawidłowy poziom kwasu orotowego w moczu, który utrzymywał się również po sześciu tygodniach leczenia produktem leczniczym Xuriden. Wszyscy czterej badani wykazywali prawidłowy poziom orotydy w moczu na początku badania, a wartości te pozostały stabilne także po sześciu tygodniach leczenia. Po 24 miesiącach terapii trioctanem urydyny stężenie kwasu orotowego i orotydy w moczu pozostały stabilne u wszystkich pacjentów.

Wpływ leczenia lekiem Xuriden na wzrost badanych oceniano u trzech pacjentów pediatrycznych. Na początku badań waga i wzrost wszystkich trzech pacjentów znajdowały się na dolnej granicy normy dla wieku lub poniżej niej. Po 24 miesiącach leczenia parametry wzrostu każdego pacjenta pozostały zasadniczo niezmienione.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu odnaleziono jeden opis przypadku 17-letniej pacjentki u której stwierdzono rzadką postać dziedzicznej acydurii orotowej (HOA, ang. *Hereditary orotic aciduria*), związanej z mutacją w genie UMPS, u której od pierwszego roku życia występowały nawracające ciężkie infekcje, częste epizody pancytopenii oraz objawy niedoboru odporności. Dodatkowo u pacjentki zaobserwowano zahamowanie wzrostu, opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz padaczkę. W ramach terapii pacjentce podawano trioctan urydyny w dawce 2 g raz dziennie (60 mg/kg masy ciała), którą następnie zwiększono do 3,2 g raz dziennie (90 mg/kg masy ciała). Leczenie przyniosło poprawę parametrów klinicznych oraz wskaźników hematologicznych i biochemicznych (Absi 2021).

7.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Xuriden odnaleziono ograniczoną liczbę publikacji odnoszących się bezpośrednio do stosowania trioctanu urydyny w analizowanym wskazaniu. W związku z faktem, iż substancja ta stanowi triacetylowaną pochodną urydyny, pełniąc funkcję jej proleku⁸, po podaniu ulega ona biotransformacji do aktywnego metabolitu – wolnej urydyny – odpowiedzialnego za działanie farmakologiczne leku. W związku z tym dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania urydyny mogą mieć istotne znaczenie przy wnioskowaniu o wartości klinicznej ocenianej interwencji.

Mając na uwadze powyższe, w celu identyfikacji dowodów potencjalnie nieuwzględnionych w wyszukiwaniu podstawowym, przeprowadzono dodatkowe przeszukanie wolnotekstowe oraz przegląd po referencjach bibliograficznych, ukierunkowane na stosowanie wolnej urydyny w ramach leczenia acydurii orotowej, w tym niedoboru enzymu syntazy monofosforanu urydyny (UMPS). Wyniki wyszukiwania oraz analizę odnalezionych publikacji przedstawiono poniżej.

⁸ <https://www.drugs.com/monograph/uridine-triacetate.html?> [dostęp: 27.11.2025].

Tabela 6. Charakterystyka i wyniki opisów przypadków odnalezionych w ramach dodatkowego wyszukiwania

Publikacja	Opis przypadku	Wyniki
Becroft 1965	Opis przypadku 17-miesięcznego pacjenta z anemią megaloblastyczną, który nie reagował na leczenie witaminą B12, kwasem foliowym, pirydoksyną i tyroksyną. U pacjenta występowały nawracające infekcje dróg oddechowych, biegunki oraz zaburzenia rozwojowe (niewielkie zainteresowanie otoczeniem, brak zdolności mowy i samodzielnego siedzenia).	Leczenie urydyną rozpoczęto dawką 150 mg/kg m.c. na dobę, następnie po 11 dniach zwiększono dawkę do 300 mg/kg m.c. pięć razy dziennie (1 500 mg/dz). Zaobserwowano wyraźną stabilizację wskaźników hematologicznych oraz poprawę parametrów klinicznych.
Becroft 1969	Opis przypadku 7-letniego pacjenta leczonego od 16 m.ż. na acydurię orotową (przypadek opisany w publikacji Becroft 1965).	Pacjent stale przyjmował doustnie urydynę w dawce 150 mg/kg m.c. W wieku 7 lat i 6 m-cy jego parametry wagi i wzrostu były bliskie siedemdziesiątego piątego percentyla. Od czasu rozpoczęcia leczenia nastąpiła poprawa ostrości widzenia oraz stabilizacja wskaźników hematologicznych. Poziom stężenia kwasu orotowego w wydalonym moczu pozostawał stabilny.
Fox 1969	Opis przypadku dwóch niemowląt z acydurią orotową i towarzyszącą niedokrwistością megaloblastyczną. W jednym przypadku schorzenie było związane z opóźnieniem wzrostu, poważnymi wadami wrodzonymi, kifoskoliozą w okolicy piersiowo-lędźwiowej oraz skafocefalią. W drugim przypadku wystąpiło zahamowanie wzrostu, opóźnienie rozwoju psychomotorycznego oraz szpik kostny o obrazie megaloblastycznym.	U obu pacjentów nastąpiła hematologiczna remisja po leczeniu urydyną. W pierwszym przypadku po rozpoczęciu leczenia urydyną doustnie w dawce 150 mg/kg m. c. dziennie zaobserwowano poprawę wskaźników hematologicznych. Pacjent zmarł wkrótce po zabraniu ze szpitala przez rodziców z powodu zapalenia opon mózgowych i zapalenia płuc. U drugiego pacjenta po rozpoczęciu leczenia urydyną doustnie w dawce 150 mg/kg m. c. dziennie uzyskano stabilizację wskaźników hematologicznych.
Tubergen 1969	Przypadek dotyczył 7-letniej pacjentki z acydurią orotową, u której rozwój fizyczny i psychiczny był prawidłowy. Obraz kliniczny obejmował krwiomocz, niedokrwistość i nawracające bóle okolicy lędźwiowej. Badanie szpiku kostnego wykazało megaloblastozę, a w moczu stwierdzono zwiększone wydalanie kwasu orotowego. Aktywność enzymów OMPD i OMPP wynosiła <1% normy, potwierdzając defekt w szlaku syntezy pirymidyn.	Zastosowanie terapii doustną urydyną doprowadziło do stabilizacji wskaźników hematologicznych (retikulocytoza w 48 godzin, wzrost stężenia hemoglobiny o 3 g/dl w 10 dni), ustąpienia megaloblastozy oraz eliminacji objawów ze strony układu moczowego. W wyniku interwencji zmniejszyło się także wydalanie kwasu orotowego.
Giroi 1983	Opis dwóch pacjentów (rodzeństwa) z rozpoznaną dziedziczną acydurią orotową. Pierwszy przypadek dotyczył 7-letniego chłopca, u którego objawy choroby wystąpiły już w okresie niemowlęcym i obejmowały niedokrwistość megaloblastyczną, zaburzenia wzrastania oraz nawracające infekcje. Badania immunologiczne wykazały zaburzenia odporności komórkowej: obniżoną proliferację limfocytów T oraz osłabioną odpowiedź na mitogeny. Podwyższony poziom wydalania kwasu orotowego w moczu potwierdził rozpoznanie dziedzicznej acydurii orotowej. Drugi przypadek dotyczył 3-miesięcznej dziewczynki, u której stwierdzono podobny fenotyp kliniczny, obejmujący niedokrwistość megaloblastyczną, opóźnienie rozwoju oraz nawracające, przewlekłe zakażenia. Badania laboratoryjne potwierdziły zaburzenia odporności komórkowej oraz zwiększony poziom wydalania kwasu orotowego w moczu. Przebieg kliniczny choroby był cięższy niż u starszego brata, z większą częstotliwością infekcji.	W pierwszym przypadku zastosowano trzy schematy leczenia urydyną, z czego 2 pierwsze nie przyniosły żadnych efektów klinicznych. W trakcie trwania 3 cyklu leczenia (długotrwałego) zaobserwowano częściową odpowiedź hematologiczną oraz dalsze utrzymywanie się zwiększonego poziomu wydalania kwasu orotowego w moczu i obecność utrzymujących się zmian megaloblastycznych w szpiku kostnym. Po ok. 3 miesiącach terapii trzecim schematem wystąpiły ciężkie działania niepożądane w zakresie przewodu pokarmowego, w tym narastająca biegunka, zakażenie <i>Candida albicans</i> i konieczność wdrożenia żywienia pozajelitowego. Ostatecznie pacjent zmarł z powodu ropnego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych mimo prowadzenia terapii. W drugim przypadku terapia urydyną doprowadziła do trwałej poprawy stanu zdrowia pacjentki. Retikulocyty wzrosły do 8%, a poziom hemoglobiny ustabilizował się. Zmiany megaloblastyczne w szpiku kostnym całkowicie ustąpiły. Pomimo utrzymującego się podwyższonego poziomu wydalania kwasu orotowego w moczu, stan kliniczny pacjentki uległ znaczącej poprawie. Terapia urydyną była dobrze tolerowana, bez powikłań i zwiększonej podatności na infekcje.
Alvarado 1988	Opis przypadku 3-letniej pacjentki z acydurią orotową typu 1 z siniczą wadą wrodzoną serca i zaburzeniem odporności oraz niedokrwistością megaloblastyczną. U pacjentki występował też opóźniony rozwój psychoruchowy.	Podanie urydyny w dawce 150 mg/kg m.c. na dobę w wieku 23 miesięcy spowodowało stopniową stabilizację wskaźników hematologicznych, poprawę funkcjonowania układu odpornościowego oraz rozwoju psychoruchowego pacjentki. Sześć miesięcy po rozpoczęciu terapii poziom hemoglobiny osiągnął 20 g/dl, a szpik kostny nie wykazywał już oznak megaloblastycznych. Po 9 miesiącach leczenia urydyną pacjentka była w stanie chodzić samodzielnie, mówiła pełnymi zdaniami, a jej zdolności motoryczne były odpowiednie do wieku.
Bensen 1991	Opis przypadku 25-letniej kobiety, dwukrotnie ciężarnej, u której w wieku 11 miesięcy rozpoznano dziedziczną	Do czasu pierwszej ciąży pacjentka otrzymywała urydynę w dawce 1,5 g dziennie. Następnie w trakcie ciąży dawka

Publikacja	Opis przypadku	Wyniki
	acydurię orotową, leczonej urydyną. Pacjentka cierpiała na hepatosplenomegalię, anemię megaloblastyczną reagującą na leczenie urydyną, szmery w sercu i zeza.	urydyny była dostosowywana w celu utrzymania odpowiedniego poziomu hemoglobiny. Pierwsza ciąża zakończyła się urodzeniem dziecka z wieloma wadami wrodzonymi. W chwili zajścia w drugą ciążę pacjentka przyjmowała urydynę w dawce 4 g dziennie, a w trakcie ciąży dawka urydyny była dostosowywana w celu utrzymania odpowiedniego poziomu hemoglobiny Druga ciąża zakończyła się urodzeniem zdrowego chłopca z inwersją chromosomu 4.
Suchi 1997	Opis pacjentów z dziedziczną acydurią orotową. Pacjent z Rodziny 1 był złożonym heterozygotą (z mutacjami V109G od strony ojca oraz R96G i G429R od strony matki), co prowadziło do istotnego spadku aktywności enzymu UMPS. W Rodzinie 2 pacjent i jego matka byli nosicielami allelu R96G+G429R, również wykazując obniżoną aktywność enzymu UMPS.	Leczenie urydyną u pacjentów prowadziło do poprawy parametrów klinicznych i stabilizacji wskaźników hematologicznych, a także zmniejszenia poziomu wydalania kwasu orotowego w moczu. Terapia skutecznie kompensowała niedobór enzymu UMPS i omijała blok w biosyntezie pirymidyn, niezależnie od rodzaju mutacji.
Grohmann 2015	Przypadek dotyczył chłopca z rzadkim wrodzonym niedoborem UMPS, u którego w wieku 2–3 lat wystąpiły nawracające napady padaczkowe przy prawidłowym wcześniejszym rozwoju. Badania metaboliczne wykazały znacznie podwyższony poziom wydalania kwasu orotowego w moczu oraz brak aktywności UMPS. Nie stwierdzono niedokrwistości megaloblastycznej, a jedynie przemijającą niedokrwistość wynikającą z niedoboru żelaza. Przebieg choroby wskazywał na nietypowy fenotyp z dominującymi objawami neurologicznymi.	Terapia urydyną doprowadziła do stabilizacji wskaźników biochemicznych – 77% redukcja poziomu wydalania kwasu orotowego w moczu przy dawce 75 mg/kg mc, uznanej za optymalną. Zwiększenie dawki do 100 mg/kg mc nie przyniosło dodatkowego efektu. Klinicznie odnotowano ustąpienie napadów padaczkowych, normalizację zapisu EEG oraz możliwość odstawienia leczenia przeciwpadaczkowego. W ośmioletniej obserwacji nie stwierdzono nawrotów napadów padaczkowych ani pojawienia się nowych działań niepożądanych.

EEG – elektroencefalografia; UMPS – enzym syntazy monofosforanu urydyny;

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie wyników dodatkowego przeglądu publikacji.

Dane pochodzące z dostępnych opisów przypadków, pomimo niskiej jakości metodologicznej, wskazują na spójny efekt terapeutyczny urydyny u pacjentów z dziedziczną acydurią orotową. Leczenie prowadziło do szybkiej i utrzymującej się stabilizacji wskaźników hematologicznych, zmniejszenia poziomu wydalania kwasu orotowego w moczu oraz ogólnej poprawy stanu klinicznego pacjentów, w tym rozwoju psychoruchowego i funkcji układu odpornościowego. Terapia urydyną ma charakter substytucyjny i była na ogół dobrze tolerowana, a zgłaszane działania niepożądane występowały rzadko, głównie u pacjentów z ciężkim przebiegiem choroby.

Informacje na podstawie FDA Label – bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Xuriden oceniano u 4 pacjentów z dziedziczną acydurią orotową, którzy otrzymywali 60 mg/kg trioctanu urydyny raz dziennie przez sześć tygodni. Wszyscy pacjenci kontynuowali terapię przez co najmniej 24 miesiące w dawkach do 120 mg/kg raz dziennie. Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem leku Xuriden.

7.3. Podsumowanie

W analizie klinicznej uwzględniono wyniki jednoramiennego, otwartego badania rejestracyjnego fazy III (NCT02110147), obejmującego czterech pacjentów, w którym leczenie produktem leczniczym Xuriden prowadziło do stabilizacji wskaźników hematologicznych i biochemicznych w okresie sześciu tygodni oraz przy długotrwałej, co najmniej 24-miesięcznej obserwacji. Spośród czterech pacjentów, trzech było leczonych urydyną przed włączeniem do badania.

U trzech pacjentów leczenie spowodowało trwałą stabilizację wskaźników hematologicznych, natomiast u jednego brak odpowiedzi na leczenie i późniejsze pogorszenie stanu zdrowia związane było z rozpoznaniem po zakończeniu udziału w badaniu zespołem Cohena. Poziomy stężenia kwasu orotowego i orotydu w moczu u wszystkich pacjentów pozostawały w granicach normy i utrzymywały się stabilnie zarówno po sześciu tygodniach, jak i po 24 miesiącach leczenia triacetatem urydyny. W przypadku parametrów wzrostu, u trzech pacjentów pozostawały one na dolnej granicy normy i nie uległy istotnej zmianie po 24 miesiącach terapii.

Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Xuriden.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jeden opis przypadku 17-letniej pacjentki, u której stwierdzono rzadką postać dziedzicznej acydurii orotowej, związanej z mutacją w genie UMPS, u której

od pierwszego roku życia występowały nawracające ciężkie infekcje, częste epizody pancytopenii oraz objawy niedoboru odporności. Dodatkowo zaobserwowano zahamowanie wzrostu, opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz padaczkę. Rozpoczęto leczenie trioctanem urydyny, w dawce 2 g raz dziennie (60 mg/kg masy ciała), którą następnie zwiększono do 3,2 g (90 mg/kg masy ciała). Terapia przyniosła poprawę kliniczną, hematologiczną i biochemiczną

W przeglądzie systematycznym zidentyfikowano niewiele publikacji dotyczących bezpośrednio trioctanu urydyny w ocenianym wskazaniu. Ze względu na fakt, że Xuriden jest prolekiem wolnej urydyny, dane dotyczące stosowania urydyny uznano za istotne dla oceny klinicznej ocenianej interwencji. W związku z tym przeprowadzono dodatkowe wyszukiwanie wolnotekstowe oraz przegląd referencji w celu identyfikacji dowodów dotyczących terapii urydyną w dziedzicznej acydurii orotowej, w tym niedoboru UMPS.

W wyniku dodatkowego przeszukania wolnotekstowego oraz przeglądu po referencjach bibliograficznych ukierunkowanych na stosowanie wolnej urydyny w ramach leczenia acydurii orotowej, w tym niedoboru enzymu syntazy monofosforanu urydyny (UMPS) zidentyfikowano 9 publikacji zawierających 11 opisów przypadków pacjentów z dziedziczną acydurią orotową. Pacjenci zostali zdiagnozowani w wieku niemowlęcym lub dziecięcym i leczeni egzogenną urydyną. U wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania odnotowano znacznie podwyższone poziomy stężenia kwasu orotowego w moczu oraz stwierdzono nieprawidłowe wskaźniki hematologiczne. Doustne podawanie urydyny prowadziło do stabilizacji wskaźników hematologicznych, poprawy ogólnego stanu klinicznego pacjentów oraz obniżenia poziomu stężenia kwasu orotowego wydalanego w moczu w ciągu kilku tygodni.

8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 05.11.2025 r. (znak: PLD.45340.1927.2025.1.AB), dotychczas nie wydano pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate).

Wg danych wskazanych przez MZ jedno opakowanie produktu leczniczego Xuriden, uridine triacetate, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 2 g wynosi \$26 131,27 brutto + marża apteki za opakowanie po 30 saszetek tj. ok. 95 703,16 PLN⁹. Podana cena pochodzi ze strony internetowej: <https://www.drugs.com/price-guide/xuriden>.

Zgodnie z pismem MZ (znak PLD.45340.1927.2025.4.AB) z dnia 02.12.2025 r. zlecenie dotyczy zakupu leku dla pacjenta pediatrycznego w wieku 12 lat. Na potrzeby niniejszego raportu zgodnie z dawkowaniem zarejestrowanym przez FDA (od 60 mg/kg m.c. do 120 mg/kg m.c.; maksymalnie 8 g na dobę) przyjęto, że miesięczna terapia dla jednego pacjenta zostanie pokryta za pomocą 1–3 opakowań produktu leczniczego Xuriden (1 opakowanie 30 saszetek po 2g), w zależności od wagi, w związku z czym szacowany miesięczny koszt płatnika publicznego wyniesie od ok. 105 tys. zł do ok. 316 tys. zł.¹⁰

Tabela 7. Koszt opakowania Xuriden, uridine triacetate, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 2 g

Nazwa	Opakowanie	CH [PLN] *	CHB [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Xuriden, uridine triacetate, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 2 g	30 saszetek	95 703,16	103 359,41	105 291,32	ryczałt	3,20	105 288,12
Źródło		Ministerstwo Zdrowia (raporty ZSMOPL)	Ustawa o refundacji: art. 2 pkt 5a (lek +8%VAT)	Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1, art. 6 ust. 2 pkt 2, art. 6 ust. 6		Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

* szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki (pismo znak PLD.45340.1927.2025.1.AB z dnia 5 listopada 2025)

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

W celu oszacowania wpływu wydania pozytywnej decyzji na refundację ocenianego produktu leczniczego w ramach importu docelowego przeprowadzono uproszczoną analizę kosztów finansowania.

Podstawowe założenia analizy:

- Koszt jednego opakowania produktu leczniczego Xuriden oszacowano na podstawie ceny wskazanej w zleceniu MZ.
- Zgodnie z FDA Label Xuriden przyjęto, że minimalna dawka trioctanu urydyny wynosi 60 mg/kg m.c. Dawkę leku można zwiększyć do 120 mg/kg m.c. jeżeli: poziom stężenia kwasu orotowego w moczu pozostaje powyżej normy, pogorszeniu ulegają wartości laboratoryjne wskaźników związanych z dziedziczną acydurią orotową, następuje pogorszenie innych objawów choroby. Maksymalna dawka leku wynosi natomiast 8 g na dobę (maksymalnie 4 saszetki).
- Oszacowanie przedstawia roczny koszt stosowania produktu leczniczego Xuriden przez jednego pacjenta w pierwszym roku terapii oraz w kolejnych latach.
- Na podstawie Fonteh 2018 przyjęto, że pacjent będzie stosował leczenie ciągłe.
- W związku z informacją zawartą w FDA Label porcja niewykorzystanego leku pozostałego w rozpoczętej saszetce nie nadaje się do użytku.
- Przyjęto wagę pacjenta odpowiednio dla 12 letniego dziecka zgodnie z siatką centylową¹¹ (od 30 do 50 kg).

⁹ 1 USD=3,6624 PLN, <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabela-a/>, [dostęp 28.11.2025].

¹⁰ w oparciu o Informacyjny System Zintegrowanej Taryfy Celnej (ISZTAR4) w raporcie przyjęto, że cło wynosi 0%. https://ext-ishtar4.mf.gov.pl/taryfa_celna/browseNomen.xhtml?cnCode=3004+90+00+00&suffix=80&country=&lang=PL&page=1&date=20251216

¹¹ <https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/52272,siatki-centylowe-masa-i-dlugosc-ciala-malego-dziecka> [dostęp: 12.12.2025].

Roczny koszt ponoszony przez płatnika publicznego został oszacowany na podstawie danych przedstawionych w urzędowej informacji o produkcie leczniczym dla leku Xuriden (uridine triacetate) zatwierdzonym przez FDA i przedstawiony w tabeli poniżej.

Tabela 8. Oszacowanie rocznych kosztów leczenia produktem leczniczym Xuriden jednego pacjenta, w zależności od jego wagi

Waga pacjenta [kg]	Dawkowanie na dobę [mg/kg m.c.]	Zawartość saşetki [g]	Liczba zużytych saşetek na dobę	Liczba saşetek w opakowaniu	Liczba zużytych opakowań rocznie	Koszt jednego opakowania [PLN]	Roczny koszt płatnika
[1]	[2]	[3]	[4]	[5]	[6]= ([4]*365)/[5]	[7]	[8]=[6]*[7]
Dawka początkowa 60 mg/kg m.c. na dobę							
≤ 33	60	2	1	30	13	105 288,12	1 368 745,56
34-66	60	2	2	30	25	105 288,12	2 632 203,00
67-100^	60	2	3	30	37	105 288,12	3 895 660,44
Dawka 120 mg/kg m.c. na dobę*							
≤ 16	120	2	1	30	13	105 288,12	1 368 745,56
17-33	120	2	2	30	25	105 288,12	2 632 203,00
34-50	120	2	3	30	37	105 288,12	3 895 660,44
> 51	120	2	4	30	49	105 288,12	5 159 117,88

* Porcja niewykorzystanego leku pozostałego w rozpoczętej saşetce nie nadaje się do użyciu (FDA Label)

** wliczając każde rozpoczęte opakowanie

maksymalna dawka dobową przyjmowanego leku wynosi 8 g (4 saşetki)

^ Dawka początkowa produktu leczniczego Xuriden w zależności od wzrostu masy ciała (kg) pacjenta w kolejnych latach

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie FDA Label.

Tabela 9. Oszacowanie rocznych kosztów refundacji produktu leczniczego Xuriden na jednego pacjenta

Liczba saşetek zużytych w ciągu 1 doby*	Liczba saşetek w opakowaniu	Koszt jednego opakowania [PLN]	Oszacowanie rocznych kosztów refundacji	
			Liczba opakowań zbiorczych**	Całkowity koszt dla płatnika publicznego [PLN]
[1]	[2]	[3]	[4]=([1]*365)/[2]	[5]=[3]*[4]
1	30	105 288,12	13	1 368 745,56
2	30	105 288,12	25	2 632 203,00
3	30	105 288,12	37	3 895 660,44
4	30	105 288,12	49	5 159 117,88

* Porcja niewykorzystanego leku pozostałego w rozpoczętej saşetce nie nadaje się do użyciu (FDA Label)

** wliczając każde rozpoczęte opakowanie

Źródło: Opracowanie własne AOTMiT.

Roczny koszt płatnika publicznego stosowania ocenianego produktu leczniczego u pacjenta pediatrycznego w wieku 12 lat i wadze do 50 kg, oszacowany w oparciu o koszt opakowania przekazany przez MZ pismem z dnia 05.11.2025 r. (znak: PLD.45340.1927.2025.1.AB) oraz dawkowanie przyjęte na podstawie odnalezionej urzędowej informacji o produkcie leczniczym dla leku Xuriden (uridine triacetate) zatwierdzonym przez FDA wyniesie od ok. 1,4 mln zł do ok 3,9 mln zł w pierwszym roku terapii oraz do ok. 5,2 mln zł w kolejnych latach.

Powyższe oszacowania obarczone są niepewnością dotyczącą rzeczywistej liczby pacjentów, którzy mogliby stosować produkt leczniczy Xuriden (uridine triacetate) w ocenianym wskazaniu, jednak ze względu na fakt, iż acyduria orotowa jest chorobą ultrarządką, liczba pacjentów nie powinna ulec znacznej zmianie. Biorąc pod uwagę powyższe, wydaje się, że refundacja produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate) będzie dotyczyła pojedynczych pacjentów.

9. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia jest ocena zasadności refundacji produktu leczniczego Xuriden, uridine triacetate, granulat do sporządzania zawiesiny doustnej 2 g, we wskazaniu: niedobór enzymu uridine monophosphate synthase, na zasadzie importu docelowego, w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2025 r. poz. 907).

W dniu 02.12.2025 r. otrzymano pismo MZ (znak: PLD.45340.1927.2025.4.AB) zawierające informacje, że zlecenie dotyczy wniosku o refundację dla indywidualnego pacjenta pediatrycznego w wieku 12 lat, będące odpowiedzią na pismo AOTMiT z dn. 25.11.2025 r. (znak: DOWM.4211.2.2025.2.ZS).

Prace analityczne obejmowały m.in.:

- przegląd rekomendacji i wytycznych klinicznych dotyczących leczenia niedoboru enzymu uridine monophosphate synthase,
- przegląd terapii aktualnie dostępnych w Polsce dla pacjentów w ocenianym wskazaniu,
- konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie pediatrii metabolicznej,
- przegląd systematyczny literatury w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate),
- analizę dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate)
- analizę potencjalnego wpływu refundacji produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate) dla pacjentów z niedoborem enzymu uridine monophosphate synthase na budżet płatnika publicznego.

Zgodnie z informacją zawartą w zleceniu MZ szacunkowa cena brutto 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 .

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 .

Wytyczne kliniczne

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

Pomimo braku formalnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia niedoboru syntazy monofosforanu urydyny zidentyfikowano źródła opisujące postępowanie w analizowanym wskazaniu opracowane przez dwie organizacje: NORD (ang. National Organization for Rare Disorders) oraz BIMDG (ang. British Inherited Metabolic Diseases Group). Oba źródła wskazują, że w leczeniu niedoboru enzymu syntazy monofosforanu urydyny stosuje się trioctan urydyny.

Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do dziewięciu ekspertów klinicznych w dziedzinie pediatrii metabolicznej z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac analitycznych nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów.

Wskazanie dowodów naukowych

W analizie klinicznej uwzględniono wyniki jednoramiennego, otwartego badania rejestracyjnego fazy III (NCT02110147), obejmującego czterech pacjentów, w którym leczenie produktem leczniczym Xuriden prowadziło do stabilizacji wskaźników hematologicznych i biochemicznych w okresie sześciu tygodni oraz przy długotrwałej, co najmniej 24-miesięcznej obserwacji. Spośród czterech pacjentów, trzech było leczonych urydyną przed włączeniem do badania.

U trzech pacjentów leczenie spowodowało trwałą stabilizację wskaźników hematologicznych, natomiast u jednego brak odpowiedzi na leczenie i późniejsze pogorszenie stanu zdrowia związane było z rozpoznaniem po zakończeniu udziału w badaniu zespołem Cohena. Poziomy stężenia kwasu orotowego i orotydu w moczu

u wszystkich pacjentów pozostawały w granicach normy i utrzymywały się stabilnie zarówno po sześciu tygodniach, jak i po 24 miesiącach leczenia trioctanem urydyny. W przypadku parametrów wzrostu, u trzech pacjentów pozostawały one na dolnej granicy normy i nie uległy istotnej zmianie po 24 miesiącach terapii.

Nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych związanych z przyjmowaniem produktu leczniczego Xuriden.

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono jeden opis przypadku 17-letniej pacjentki, u której stwierdzono rzadką postać dziedzicznej acydurii orotowej, związanej z mutacją w genie UMPS, u której od pierwszego roku życia występowały nawracające ciężkie infekcje, częste epizody pancytopenii oraz objawy niedoboru odporności. Dodatkowo zaobserwowano zahamowanie wzrostu, opóźnienie rozwoju psychoruchowego oraz padaczkę. Rozpoczęto leczenie trioctanem urydyny, w dawce 2 g raz dziennie (60 mg/kg masy ciała), którą następnie zwiększono do 3,2 g (90 mg/kg masy ciała). Terapia przyniosła poprawę kliniczną, hematologiczną i biochemiczną

W wyniku dodatkowego przeszukania wolnotekstowego oraz przeglądu po referencjach bibliograficznych ukierunkowanych na stosowanie wolnej urydyny w ramach leczenia acydurii orotowej, w tym niedoboru enzymu syntazy monofosforanu urydyny (UMPS) zidentyfikowano 9 publikacji zawierających 11 opisów przypadków pacjentów z dziedziczną acydurią orotową. Pacjenci zostali zdiagnozowani w wieku niemowlęcym lub dziecięcym i leczeni egzogenną urydyną. U wszystkich pacjentów w momencie rozpoznania odnotowano znacznie podwyższone poziomy stężenia kwasu orotowego w moczu oraz stwierdzono nieprawidłowe wskaźniki hematologiczne. Doustne podawanie urydyny prowadziło do stabilizacji wskaźników hematologicznych, poprawy ogólnego stanu klinicznego pacjentów oraz obniżenia poziomu stężenia kwasu orotowego wydalanego w moczu w ciągu kilku tygodni.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 05.11.2025 (znak: PLD.45340.1927.2025.1.AB, dotychczas nie wydano pozytywnych decyzji dotyczących sprowadzenia z zagranicy produktu leczniczego Xuriden, (uridine triacetate).

Roczny koszt płatnika publicznego stosowania ocenianego produktu leczniczego u pacjenta pediatrycznego w wieku 12 lat i wadze do 50 kg, oszacowany w oparciu o koszt opakowania przekazany przez MZ pismem z dnia 05.11.2025 r. (znak: PLD.45340.1927.2025.1.AB) oraz dawkowanie przyjęte na podstawie odnalezionej urzędowej informacji o produkcie leczniczym dla leku Xuriden (uridine triacetate) zatwierdzonym przez FDA wyniesie od ok. 1,4 mln zł do ok 3,9 mln zł w pierwszym roku terapii oraz do ok. 5,2 mln zł w kolejnych latach.

Powyższe oszacowania obarczone są niepewnością dotyczącą rzeczywistej liczby pacjentów, którzy mogliby stosować produkt leczniczy Xuriden (uridine triacetate) w ocenianym wskazaniu, jednak ze względu na fakt, iż acyduria orotowa jest chorobą ultrarazadką, liczba pacjentów nie powinna ulec znacznej zmianie. Biorąc pod uwagę powyższe, wydaje się że refundacja produktu leczniczego Xuriden (uridine triacetate) będzie dotyczyła pojedynczych pacjentów.

10. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Al Absi 2021	Al Absi HS, Sacharow S, Al Zein N, Al Shamsi A, Al Teneiji A. Hereditary orotic aciduria (HOA): A novel uridine-5-monophosphate synthase (<i>UMPS</i>) mutation. <i>Mol Genet Metab Rep.</i> 2021 Jan 9;26:100703. doi: 10.1016/j.ymgmr.2020.100703. PMID: 33489760; PMCID: PMC7807243.
Alvarado 1988	Alvarado CS, Livingstone LR, Jones ME, Ravielle A, McKolanis J, Elsas LJ. Uridine-responsive hypogammaglobulinemia and congenital heart disease in a patient with hereditary orotic aciduria. <i>J Pediatr.</i> 1988 Nov;113(5):867-71. doi: 10.1016/s0022-3476(88)80021-0. PMID: 3183846.
Becroft 1965	Becroft DM, Phillips LI. Hereditary orotic aciduria and megaloblastic anaemia: a second case, with response to uridine. <i>Br Med J.</i> 1965 Feb 27;1(5434):547-52. doi: 10.1136/bmj.1.5434.547. PMID: 14243056; PMCID: PMC2166778.
Becroft 1969	Becroft DM, Phillips LI, Simmonds A. Hereditary orotic aciduria: long-term therapy with uridine and a trial of uracil. <i>J Pediatr.</i> 1969 Nov;75(5):885-91. doi: 10.1016/s0022-3476(69)80318-5. PMID: 5347440.
Bensen 1991	Jeannette T. Bensen, et al. First Report of Management and Outcome of Pregnancies Associated With Hereditary Orotic Aciduria <i>American Journal of Medical Genetics</i> 41:426-431 (1991).
Fox 1969	Fox RM, O'Sullivan WJ, Firkin BG. Orotic aciduria. Differing enzyme patterns. <i>Am J Med.</i> 1969 Aug;47(2):332-6. doi: 10.1016/0002-9343(69)90160-0. PMID: 5808247.
Girof 1983	Girof R, Hamet M, Perignon JL, Guesnu M, Fox RM, Cartier P, Durandy A, Griscelli C. Cellular immune deficiency in two siblings with hereditary orotic aciduria. <i>N Engl J Med.</i> 1983 Mar 24;308(12):700-4. doi: 10.1056/NEJM198303243081207. PMID: 6828110.
Grohmann 2015	Grohmann K, Lauffer H, Lauenstein P, Hoffmann GF, Seidlitz G. Hereditary orotic aciduria with epilepsy and without megaloblastic anemia. <i>Neuropediatrics.</i> 2015 Apr;46(2):123-5. doi: 10.1055/s-0035-1547341. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25757096.
NCT02110147	Open-Label Study of Uridine Triacetate in Pediatric Patients With Hereditary Orotic Aciduria, NCT02110147, https://clinicaltrials.gov/study/NCT02110147?cond=NCT02110147&rank=1 [dostęp: 21.11.2025].
Suchi 1997	Suchi M, Mizuno H, Kawai Y, Tsuboi T, Sumi S, Okajima K, Hodgson ME, Ogawa H, Wada Y. Molecular cloning of the human UMP synthase gene and characterization of point mutations in two hereditary orotic aciduria families. <i>Am J Hum Genet.</i> 1997 Mar;60(3):525-39. PMID: 9042911; PMCID: PMC1712531.
Tubergen 1969	Tubergen D. G., Heyn R. M., Krooth R. S., Pan Y. L., Wu K. D. Orotic adduria in a girl with normal growth and development, <i>The Journal of Pediatrics</i> May 1969, Volume 74, Numer 5.

Rekomendacje kliniczne

NORD 2025	https://rarediseases.org/rare-diseases/hereditary-orotic-aciduria/ [dostęp 20.11.2025].
BIMDG 2024	British Inherited Metabolic Diseases Group, National Formulary for Inherited Metabolic Diseases, 3rd Edition – 2024 (Adult & Paediatric), https://bimdg.org.uk/wp-content/uploads/2025/07/BIMDG_Medications_FORMULARY_3rd_Edition_October_2024_647926_17102024.pdf

Pozostałe publikacje

DEC 2024	Decyzja Wykonawcza Komisji z dnia 28.6.2024 r. w sprawie oznaczenia produktu leczniczego "Triocan urydyny" jako sierocego produktu leczniczego na mocy rozporządzenia (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady, https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628162983/dec_162983_pl.pdf [dostęp: 12.12.2025].
Demczko 2024	Demczko Matt, Pyrimidine Metabolism Disorders, MSD Manual Professional Edition, 2024, https://www.msdmanuals.com/professional/pediatrics/inherited-disorders-of-metabolism/pyrimidine-metabolism-disorders [dostęp: 21.11.2025].
FDA Label	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208169s003lbl.pdf [dostęp 18.11.2025].
Fonteh 2018	Fonteh, Aliah L. (2018) "Orotic Aciduria," <i>Fidei et Veritatis: The Liberty University Journal of Graduate Research</i> : Vol. 2 : Iss. 1 , Article 1.
Harris 2011	James C. Harris, Chapter 83 Disorders of Purine and Pyrimidine Metabolism, Robert M. Kliegman et al. <i>Nelson textbook of pediatrics.</i> - 19th ed. 2011.
mp.pl 2025	https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/prawidlowyrozwoj/rozwojfizyczny/52272,siatki-centylowe-masa-i-dlugosc-ciala-malego-dziecka [dostęp 12.12.2025].
orpha.net 2025	https://www.orpha.net/en/disease/detail/30?name=hereditary%20orotic%20aciduria&mode=name [dostęp 20.11.2025].
Skrzypczyk 2019	Skrzypczyk P., i Pańczyk-Tomaszewska M.M., Rzadkie postacie kamicy nerkowej, „Pediatria i Medycyna Rodzinna”, 2019, t.15.
UT Monograph 2025	https://www.drugs.com/monograph/uridine-triacetate.html? [dostęp: 27.11.2025].

11. Załączniki

11.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data wyszukiwania: 21.11.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	uridine triacetate [Supplementary Concept]	44
2	triacyluridine	67
3	2',3',5'-tri-O-acetyluridine	68
4	"PN 401"	1
5	"PN-401"	1
6	PN401	64
7	RG2133	64
8	Xuriden	64
9	"uridine triacetate"	64
10	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	72
11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 Filters: Humans	46

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 21.11.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
*1	("uridine triacetate") (Word variations have been searched)	2
#2	(xuriden) (Word variations have been searched)	0
#3	("2',3',5'-tri-O-acetyluridine") (Word variations have been searched)	0
#4	(triacyluridine) (Word variations have been searched)	2
#5	("PN 401") (Word variations have been searched)	0
#6	("PN-401") (Word variations have been searched)	0
#7	(PN401) (Word variations have been searched)	2
#8	(RG2133) (Word variations have been searched)	0
#9	#1 or #4 or #7 (Word variations have been searched)	5

Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 24.11.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp uridine triacetate/	193
#2	"uridine triacetate".af.	204
#3	triacyluridine.af.	24
#4	2',3',5'-tri-O-acetyluridine.af.	14
#5	"PN 401".af.	22
#6	"PN-401".af.	22
#7	PN401.af.	12
#8	RG2133.af.	1
#9	Xuriden.af.	13
#10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	224
#11	10 and "Conference Abstract".sa_pubt.	53
#12	10 and "Clinical Trial".sa_pubt.	8
#13	10 and "Conference Paper".sa_pubt.	10
#14	10 and "Note".sa_pubt.	6
#15	10 and "Editorial".sa_pubt.	3
#16	10 and "Letter".sa_pubt.	5
#17	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	85
#18	10 not 17	111