Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Xuriden (uridine triacetate)
we wskazaniu:
encefalopatia padaczkowa typu 50 zależna od urydyny

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację

Nr: OTAP.414.4.2026

Aneks do opracowania: OT.4211.6.2025

Data ukończenia: 23 września 2026 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 (nie dotyczy) 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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)[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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)[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 (nie dotyczy)*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe (nie dotyczy).*
***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**: nie dotyczy.*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)[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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)[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 tajemnice przedsiębiorców – nie dotyczy.*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) 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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)[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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

1
podstawa prawna zakreśleń 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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)
2
podstawa prawna zakreśleń 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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMA	American Medical Association
ANA	American Neurological Association
BIP	Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT
CAD	karbamoilofosforanowa syntetaza, asparaginianowa transkarbamylaza i dihydroorotaza (ang. carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase and dihydroorotase)
CAD-CGD	CAD congenital disorder of glycosylation
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DEE50	rozwojowa i padaczkowa encefalopatia typu 50 (ang. developmental and epileptic encephalopathy-50)
EAN	European Academy of Neurology
EFNA	European Federation of Neurological Associations
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
HTA	ocena technologii medycznych (ang. *health technology assessment*)
ILAE	International League Against Epilepsy
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 r., poz. 686 z późn.zm.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PTBUN	Polskie Towarzystwo Badań Układu Nerwowego
PTN	Polskie Towarzystwo Neurologiczne
RDW	wskaźnik zróżnicowania objętości erytrocytów (ang. Red cell distribution width)
TAU	trójoctan urydyny (ang. triacetyl uridine, uridine triacetate)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
UMP	monofosforan urydyny (ang. uridine monophosphate)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WES	sekwencjonowanie całoeksomowe (ang. whole exome sequencing)
WFN	World Federation of Neurology
WHO	World Health Organization

Spis treści

Wykaz skrótów ... **3**
Spis treści ... **4**
1. Kluczowe informacje i wnioski ... **5**
2. Przedmiot i historia zlecenia ... **8**
3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... **10**
4. Alternatywne technologie medyczne ... **11**
5. Wskazanie dowodów naukowych ... **12**
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych ... 12
5.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 12
5.2.1. Opis badań włączonych do analizy ... 12
5.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu ... 13
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych **15**
6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce ... 15
6.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców ... 15
7. Źródła ... **17**
8. Załączniki ... **18**
8.1. Strategie wyszukiwania publikacji ... 18
13.2. Diagram selekcji publikacji ... 21

1. Kluczowe informacje i wnioski

Problem decyzyjny
Pismem z dnia 23.04.2026 r., znak PLD.45340.1927.2025.8.KSz (data wpływu do AOTMiT: 24.04.2026 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 2026 r. poz. 253) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa typu 50 zależna od urydyny na potrzeby indywidualnego pacjenta w oparciu o załączoną informację z dokumentacji medycznej pacjenta.

Wraz ze zleceniem MZ dostarczono dane medyczne indywidualnego pacjenta z encefalopatią padaczkową typu 50. Na podstawie przekazanych informacji, rozpoznanie pacjenta jest tożsame ze wskazaniem z wniosku (tj. encefalopatia padaczkowa typu 50 zależna od urydyny, DEE50), tym samym ocenę w niniejszym opracowaniu przeprowadzono dla wskazania DEE50. W dokumentacji medycznej użyto sformułowania „chłopiec", zatem można wnioskować, iż jest to pacjent pediatryczny, przy czym nie podano wieku. Charakterystyka pacjenta, którego dotyczy zlecenie zawiera się w populacji, dla której wykonano przegląd systematyczny literatury naukowej oraz wytycznych klinicznych przeprowadzonych na potrzeby tego raportu.

Analizowany produkt leczniczy nie był przedmiotem oceny Agencji w tym wskazaniu, natomiast był przedmiotem oceny Agencji w 2025 roku (zlecenie 213/2025), dotyczącej wydawania zgody na refundację we wskazaniu niedobór enzymu uridine monophosphate synthase.

Obecnie oceniane wskazanie jest tożsame ze wskazaniem ocenianym w ramach raportu nr OT.4211.6.2025 z dnia 21.05.2025 r. dotyczącego leku Vistogard (uridine triacetate). Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.) oraz w związku z 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 2026 r., poz. 253 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks. Lek Vistogard uzyskał negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2025 z dnia 26 maja 2025 r. (nr w BIP 38/2025) oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 68/2025 z dnia 4 czerwca 2025 r. (nr w BIP 38/2025). Negatywna rekomendacja wynikała przede wszystkim z niskiej jakości i ograniczonej liczby dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa trójoctanu urydyny w tym wskazania, a także z bardzo wysokiego kosztu przewlekłej terapii.

Trójctan urydyny (TAU) został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy dla wskazania leczenie dziedzicznej kwasicy orotowej na terenie państw Europejskiego Obszaru Gospodarczego, na podstawie Decyzji Wykonawczej Komisji z dnia 28.06.2024 r[3]., 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 kwasicy orotowej.

W USA Xuriden jest oznaczony jako lek sierocy dla DEE50, pomimo braku rejestracji w tym wskazaniu[4].

Problem zdrowotny

Encefalopatia rozwojowa i padaczkowa typu 50 spowodowana mutacjami w genie *CAD* (ICD-10: E77.8)

Encefalopatia rozwojowa i padaczkowa typu 50 spowodowana mutacjami w genie *CAD* (ang. developmental and epileptic encephalopathy-50, DEE50, zespół CDG typu Iz, ang. congenital disorder of glycosylation type 1z, CAD- CDG), jest autosomalną recesywną chorobą neurodegeneracyjną i neurometaboliczną. Charakteryzuje się występowaniem padaczki, całościowym opóźnieniem rozwoju, niedokrwistością normocytarną i anizopoikilocytozą. W przebiegu choroby występuje utrata umiejętności nabytych we wczesnym dzieciństwie. Do rzadziej występujących objawów należą: objawy piramidowe, dysfagia, hipotonia i zez. Choroba najczęściej objawia się w okresie niemowlęcym, przy czym u 90% pacjentów w przeciągu pierwszych 3 lat życia. Mutacje w genie *CAD*, zlokalizowanym na chromosomie 2p23.3, prowadzą do niedoboru funkcjonalnej syntetazy karbamoilofosforanowej 2, transkarbamoilazy asparaginianowej lub dihydroorotazy, co prowadzi do upośledzenia szlaku syntezy pirymidyn, które są niezbędne do syntezy DNA i RNA.

[Źródło: Duan 2024, OMIM, Orphanet, Park 2021]

Odnaleziono dwa podręczniki eksperckie, w których odwołano się do lecenia CAD-CDG. Należy mieć na uwadze, że nie mogą być one traktowane jak wytyczne kliniczne. Nie są oficjalnym stanowiskiem towarzystwa naukowego,

[3] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628162983/dec_162983_pl.pdf
[4] https://www.orpha.net/en/drug/substance/464941

nie zawierają formalnych rekomendacji wraz z poziomem dowodów ani nie przedstawiają procesu opracowania zaleceń:

- Averys 2024: w podręczniku wskazano, że urydyna oraz trójoctan urydyny były związane z poprawą napadów padaczkowych i niedokrwistości u pacjentów z CAD-CDG;
- Physicians guide 2022: zgodnie z rozdziałem dotyczącym wrodzonych zaburzeń glikozylacji, doustna urydyna stanowi skuteczną terapię u pacjentów z CAD-CDG.

Wytyczne kliniczne

W wyniku dokonanych przeszukiwań nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do leczenia encefalopatii padaczkowej i rozwojowej wrażliwej na urydynę (typu 50 spowodowaną mutacją w genie *CAD*).

Opinie ekspertów klinicznych

Nie wystąpiono

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do przeglądu włączono 1 publikację (Sekhon 2026) zawierającą opis przypadków oraz niesystematyczny przegląd literatury.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wcześniejszej oceny produktu leczniczego Vistogard, który zawiera tę samą substancję czynną co Xuriden, odnaleziono opisy i serie przypadków oraz trzy przeglądy niesystematyczne. Dostępne dane wskazały, że stosowanie urydyny lub jej pochodnych, tj. monofosforanu urydyny (UMP) i trójoctanu urydyny (TAU), u pacjentów z DEE50 wiązało się ze zmniejszeniem lub ustąpieniem napadów padaczkowych, poprawą rozwoju psychoruchowego oraz normalizacją zaburzeń hematologicznych. Dane dotyczące TAU były ograniczone i obejmowały jedynie dwóch pacjentów.

Najnowszych danych dostarcza publikacja Sekhon 2026, w której przedstawiono serię 5 pacjentów z niedoborem CAD oraz niesystematyczny przegląd literatury z 59 przypadkami opisanymi w literaturze od 2015 r. Czterech pacjentów z serii przypadków otrzymywało UMP w dawce 120-150 mg/kg mc/dobę, natomiast jeden pacjent nie został leczony z powodu braku dostępu do preparatu, co doprowadziło do jego śmierci. U wszystkich leczonych pacjentów uzyskano poprawę kontroli napadów. Odpowiedź występowała niekiedy w ciągu 2-3 dni od rozpoczęcia terapii. Obserwowano również poprawę sprawności ruchowej, ataksji, mowy, funkcji poznawczych, jednak u części pacjentów utrzymywały się zaburzenia rozwojowe. U wszystkich leczonych nastąpiła poprawa lub normalizacja parametrów hematologicznych, w tym stężenia hemoglobiny, wskaźnika zróżnicowania objętości erytrocytów (RDW, *ang. red cell distribution width*) i obrazu rozmazu krwi.

W niesystematycznym zestawieniu literatury padaczkę stwierdzono u 56/59 pacjentów, opóźnienie lub regres rozwoju u wszystkich pacjentów z dostępnymi danymi, a ataksję u 24/53 chorych. Spośród 31 wcześniej opisanych pacjentów leczonych urydyną, UMP lub TAU u 29 odnotowano znaczne zmniejszenie lub ustąpienie napadów, natomiast poprawę rozwojową, szczególnie w zakresie funkcji ruchowych, wykazano u 19/23 pacjentów. We wszystkich przypadkach, w których monitorowano parametry hematologiczne, obserwowano ustąpienie niedokrwistości i anizopoikilocytozy. Korzyści kliniczne raportowano podczas stosowania różnych postaci urydyny w dawkach odpowiadających 67-150 mg/kg mc/dobę.

W publikacji Sekhon 2026 nie odnotowano działań niepożądanych związanych z suplementacją urydyny. Dane dotyczące długoterminowego bezpieczeństwa są jednak ograniczone i nie pozwalają na pełną ocenę ryzyka terapii. Nie wykazano również przewagi TAU nad urydyną lub UMP, przy czym przeprowadzenie wiarygodnego porównania poszczególnych postaci leczenia nie jest możliwe ze względu na małą liczbę pacjentów, różnice w dawkowaniu oraz niejednorodne raportowanie wyników.

Jakość dostępnych dowodów należy ocenić jako bardzo niską. Wyniki pochodzą wyłącznie z niekontrolowanych opisów i serii przypadków oraz przeglądów niesystematycznych. Dodatkowymi ograniczeniami są niewielka i klinicznie heterogeniczna populacja, jednoczesne stosowanie leków przeciwpadaczkowych, ryzyko selektywnej publikacji przypadków z korzystną odpowiedzią oraz niepełne dane dotyczące rodzaju preparatu, okresu obserwacji i długoterminowego bezpieczeństwa.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W związku z tym, że oceniana jednostka chorobowa jest chorobą ultrarzadką oraz faktem, że w zleceniu MZ doprecyzowano, że chodzi o zgodę dla indywidualnego pacjenta, odstąpiono od pozyskania danych NFZ i jako liczebność populacji przyjęto 1 pacjenta.

W informacjach dołączonych do zlecenia wskazano, że pacjent aktualnie przyjmuje urydynę:

- 3 razy dziennie, w dawkach: 1250 mg-1000 mg-1250 mg.

Biorąc pod uwagę, że w zidentyfikowanych publikacjach często pod nazwą „urydyna", rozumie się różne substancje, a w informacjach dołączonych do zlecenia nie doprecyzowano czy jest to urydyna, monofosforan urydyny czy trójoctan urydyny, w niniejszym raporcie przyjęto, że jest to urydyna (więc dziennie zapotrzebowanie na TAU będzie wynosiło: 1895 mg-1516 mg-1895 mg).

W przypadku założenia, że niewykorzystana część granulek z saszetki będzie wykorzystana przy kolejnym przygotowywaniu dawki, koszt rocznej terapii dla 1 pacjenta wyniesie 3,5 mln PLN (przy założeniu, zgodnie z ChPL Xuriden, że niewykorzystana część granulek z saszetki nie może być ponownie użyta, będzie to 4 mln PLN). Gdyby przyjąć, że dzienne dawkowanie pacjenta w zleceniu podane jest dla UMP to roczny koszt terapii dla 1 pacjenta wyniósłby 2,6 mln PLN, a przy przyjęciu, że dzienne dawkowanie pacjenta w zleceniu podane jest dla TAU to roczny koszt terapii dla 1 pacjenta wyniósłby 2,3 mln PLN.

Alternatywę dla Xuriden mógłby stanowić Vistogard (zarejestrowany we wskazaniu: leczenie ratunkowe 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, 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 - podobnie jak Xuriden, byłby w ocenianym wskazaniu stosowany off-label), który zawiera tę samą substancję czynną – trójoctan urydyny (TAU). Vistogard występuje w postaci saszetek z granulkami w dawce 10 g w 1 saszetce. Cena obu leków jest zbliżona: 1 628 PLN w przypadku Xuridenu oraz 1 659 PLN za 1 g w przypadku Vistogardu (www.drugs.com).

W toku prac nad raportem zidentyfikowano ograniczenia analizy:

- niepewność związana z przyszłym zużyciem leku (w dokumentacji medycznej nie podano wieku pacjenta, jednak użyto określenia „chłopiec", co może oznaczać, iż waga pacjenta będzie w przyszłości wzrastała wraz z wiekiem – dawkowanie zależne jest od masy ciała);
- obliczenia wykonano na 1 pacjenta, jednak nie można wykluczyć zwiększenia liczby zdiagnozowanych przypadków i zwiększenia liczby wniosków refundacyjnych – DEE50 jest chorobą ultrarzadką.

Uwagi dodatkowe

Brak.

2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 23.04.2026 r., znak PLD.45340.1927.2025.8.KSz (data wpływu do AOTMiT: 24.04.2026 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 2026 r. poz. 253) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa typu 50 zależna od urydyny na potrzeby indywidualnego pacjenta w oparciu o załączoną informację z dokumentacji medycznej pacjenta.

Wraz ze zleceniem MZ dostarczono dane medyczne indywidualnego pacjenta z encefalopatią padaczkową typu 50. Na podstawie przekazanych informacji, rozpoznanie pacjenta jest tożsame ze wskazaniem z wniosku (tj. encefalopatia padaczkowa typu 50 zależna od urydyny, DEE50), tym samym ocenę w niniejszym opracowaniu przeprowadzono dla wskazania DEE50. W dokumentacji medycznej użyto sformułowania „chłopiec", zatem można wnioskować, iż jest to pacjent pediatryczny, przy czym nie podano wieku. Charakterystyka pacjenta, którego dotyczy zlecenie zawiera się w populacji, dla której wykonano przegląd systematyczny literatury naukowej oraz wytycznych klinicznych przeprowadzonych na potrzeby tego raportu.

Analizowany produkt leczniczy nie był przedmiotem oceny Agencji w tym wskazaniu, natomiast był przedmiotem oceny Agencji w 2025 roku (zlecenie 213/2025). Zlecenie dotyczyło wydawania zgody na refundację we wskazaniu niedobór enzymu uridine monophosphate synthase. Natomiast na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2025 r., poz. 1461, z późn. zm.) oraz w związku z 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 2026 r., poz. 253, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.6.2025 z dnia 21.05.2025 r. dotyczącego leku Vistogard (uridine triacetate), granulat doustny, saszetki 10 g, 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 ww. opracowania wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2025 z dnia 26 maja 2025 r. (nr w BIP 38/2025) oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 68/2025 z dnia 4 czerwca 2025 r. (nr w BIP 38/2025) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego Vistogard (uridine triacetate). Negatywna rekomendacja wynikała przede wszystkim z niskiej jakości i ograniczonej liczby dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa trójoctanu urydyny w tym wskazania, a także z bardzo wysokiego kosztu przewlekłej terapii.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednim opracowaniu w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Trójctan urydyny (TAU) został oznaczony jako sierocy produkt leczniczy dla wskazania leczenie dziedzicznej kwasicy orotowej na terenie państw Europejskiego Obszaru Gospodarczego, na podstawie Decyzji Wykonawczej Komisji z dnia 28.06.2024 r[5]., 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 kwasicy orotowej.

W USA Xuriden jest oznaczony jako lek sierocy dla DEE50, pomimo braku rejestracji w tym wskazaniu[6].

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące ocenianej technologii pochodzące z ChPL publikowanej przez FDA.

[5] https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240628162983/dec_162983_pl.pdf
[6] https://www.orpha.net/en/drug/substance/464941

Tabela 1. Informacje dotyczące produktu leczniczego Xuriden

Nazwa produktu leczniczego	Xuriden (uridine triacetate), granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 2 g.
Kod ATC	A16 AX13, Różne produkty stosowane w chorobach układu pokarmowego i metabolizmu.
Substancja czynna	Trójoctan urydyny.
Zawartość opakowania	Xuriden jest dostępny w saszetkach po 2 g, w opakowaniu zawierającym 30 saszetek.
Wskazania	Leczenie dziedzicznej kwasicy orotowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych.
Dawkowanie	Zalecana dawka początkowa doustnego produktu Xuriden wynosi 60 mg/kg raz na dobę. Można zwiększyć ją do 120 mg/kg (nie przekraczając 8 gramów) raz na dobę w przypadku niewystarczającej skuteczności, takiej jak wystąpienie jednego z następujących stanów: • stężenie kwasu orotowego w moczu pozostaje powyżej normy lub zwiększa się ponad zwykle obserwowany albo oczekiwany dla pacjenta zakres; • wartości laboratoryjne (np. wskaźniki krwinek czerwonych lub krwinek białych) zaburzone przez dziedziczną kwasicę orotową wykazują oznaki pogorszenia; • pogorszenie innych oznak lub objawów choroby. Lek dostępny w saszetkach jednorazowego użytku.
Mechanizm działania	W przypadku DEE50, dochodzi do powstania mutacji w genie CAD kodującym 3 enzymy: syntetazę karbamoilofosforanową 2, transkarbamoilazę asparaginianową i dihydroorotazę. Enzymy te uczestniczą w szlaku syntezy pirymidyn, a ich brak lub zmniejszenie aktywności prowadzi do braku lub niedoboru monofosforanu urydyny. Podanie trójoctanu urydyny (prekursor urydyny) omija syntezę pirymidyn *de novo* i umożliwia uruchomienie alternatywnej ratunkowej ścieżki syntezy monofosforanu urydyny i w konsekwencji trójfosforanu urydyny. Przedstawiony w ChPL mechanizm działania odnosi się do wskazania zarejestrowanego, tj. leczenie dziedzicznej kwasicy orotowej. Urydyna trójoctanowa to acetylowana postać urydyny. Po podaniu doustnym jest deacetylowana przez nieswoiste esterazy do urydyny krążącej w organizmie. Lek Xuriden dostarcza urydynę do krążenia ogólnoustrojowego u pacjentów z dziedziczną kwasicą orotową, którzy nie są zdolni do syntezy odpowiednich ilości urydyny z powodu genetycznego defektu syntezy nukleotydów urydynowych.
Przeciwskazania	Brak.
Działania niepożądane	W badaniach klinicznych u pacjentów z dziedziczną kwasicą orotową nie zgłoszono żadnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Xuriden.
Podmiot odpowiedzialny	BTG International Inc., West Conshohocken, PA 19428, USA.
Cena netto	97 655,17 PLN za opakowanie zawierające 30 saszetek po 2 g każda (cena z drugs.com: 26 131,27 USD[7]; kurs wymiany walut NBP z dn. 01.09.2026 r.: 1 USD=3,7371 PLN).

Źródło: ChPL Xuriden; Glangher 2025

Na podstawie ChPL Xuriden, wskazaniem do stosowania jest: leczenie dziedzicznej kwasicy orotowej u pacjentów dorosłych i pediatrycznych. W związku z tym preparat w ocenianym wskazaniu byłby stosowany off-label (w tym dawkowanie w ocenianym wskazaniu może odbiegać od opisanego w ChPL). Mając na uwadze charakter choroby lek byłby przyjmowany przez pacjenta do końca życia.

[7] https://www.drugs.com/price-guide/xuriden

3. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianych wskazaniach przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Polskie Towarzystwo Neurologiczne (PTN) https://ptneuro.pl/
- Polskie Towarzystwo Badań Układu Nerwowego (PTBUN) https://ptbun.org.pl/
- European Academy of Neurology (EAN) https://www.ean.org/
- European Federation of Neurological Associations (EFNA) https://www.efna.net/
- Polskie Stowarzyszenie na Rzecz Dzieci z Padaczką https://padaczka.pl/
- International League Against Epilepsy (ILAE) https://www.ilae.org/
- Polskie Towarzystwo Epileptologii https://epilepsy.org.pl/
- Polskie Towarzystwo Neurologów Dziecięcych https://ptnd.pl/
- Polskie Towarzystwo Genetyki Człowieka https://ptgc.pl/
- MetabERN - European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders https://metab.ern-net.eu/
- International Federation of Human Genetics Societies https://www.ifhgs.org/
- American Epilepsy Society https://aesnet.org/
- American Academy of Neurology https://www.aan.com/
- American Medical Association (AMA) https://www.ama-assn.org/
- American Society of Human Genetics https://www.ashg.org/
- American Neurological Association (ANA) https://myana.org/
- World Federation of Neurology (WFN) https://wfneurology.org/

Wyszukiwanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniach 31.08.-01.09.2026 r. (data wyszukiwania z poprzedniego raportu: 07.05.2025 r.). Wykorzystano słowa kluczowe: management of / guidelines / treatment, developmental and epileptic encephalopathy/DEE, CAD-CGD oraz nazwy w języku polskim encefalopatia padaczkowa i rozwojowa.

Dodatkowo wykonano niesystematyczne wyszukiwanie za pomocą wyszukiwarki internetowej Google oraz w bazie Medline, a także sprawdzono bibliografię odnalezionych publikacji.

W wyniku dokonanych przeszukiwań nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do leczenia encefalopatii padaczkowej typu 50 zależnej od urydyny.

4. Alternatywne technologie medyczne

Innym produktem leczniczym zawierającym tę samą substancję czynną – trójoctan urydyny (TAU) jest Vistogard[8] zarejestrowany przez FDA we wskazaniu: leczenie ratunkowe 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, 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 – podobnie jak Xuriden, byłby w ocenianym wskazaniu stosowany off-label.
Zarówno lek Xuriden, jak i Vistogard nie są zarejestrowane przez EMA i są niedostępne na terenie Polski.
Warto zwrócić uwagę na fakt, że lek Vistogard był już oceniany przez Agencję (zlecenie 38/2025) i wydano negatywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 65/2025 z dnia 26 maja 2025 r. (zlecenie 38/2025) oraz negatywną Rekomendację Prezesa nr 68/2025 z dnia 4 czerwca 2025 r. (zlecenie 38/2025) w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego 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).
Lek Xuriden występuje w postaci granulatu do sporządzania zawiesiny doustnej w dawce 2 g w 1 saszetce, a lek Vistogard występuje w postaci saszetek z granulkami w dawce 10 g w 1 saszetce. Należy mieć na uwadze, że w przypadku Xuridenu prawdopodobnie będzie konieczne wykorzystywanie kilku saszetek dziennie, natomiast w przypadku Vistogardu, dzielenie zawartości saszetek na kolejne dni, co jest niezgodne z zapisami ChPL Vistogard.
Pozostałe dostępne na rynku preparaty zawierające urydynę to suplementy diety lub odczynniki laboratoryjne. W ramach prac nad raportem nr OT.4211.6.2025 odnaleziono publikacje, w których wykorzystywano inne postaci urydyny (w postaci suplementów diety oraz odczynników chemicznych), jednak zarówno w poprzednim raporcie jak obecnie nie odnaleziono produktu leczniczego zawierającego inną urydynę lub UMP, który mógłby być sprowadzany jako alternatywa dla leku Xuriden.
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.

[8] ChPL Vistogard.pdf

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianego produktu leczniczego przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne przeglądów systematycznych następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez OVID) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28 sierpnia 2026 r. Zastosowane strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz zostały przedstawione w rozdziale 9.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczano natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwóch analityków.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 2. Kryteria włączenia badań do przeglądu

	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
Populacja	Pacjenci z encefalopatią padaczkową i rozwojową, wrażliwą na urydynę: encefalopatia rozwojowa i padaczkowa typu 50 spowodowana mutacją w genie CAD.	Inne jednostki chorobowe.
Interwencja	Produkt leczniczy Xuriden (uridine triacetate), inne leki zawierające urydynę i jej pochodne (w tym trójoctan urydyny).	Brak spełnienia kryteriów włączenia.
Komparator	Nie ograniczano.	Brak.
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa interwencji w analizowanych wskazaniach.	Inne punkty końcowe, np. dotyczące farmakodynamiki i farmakokinetyki, ocena cech klinicznych populacji.
Typ badań	Badania pierwotne: • randomizowane badania kliniczne • badania z grupą kontrolną; • badania jednoramienne; • analizy *post hoc* badań włączonych do przeglądu; • opisy przypadków; • badania retrospektywne. Badania wtórne: • przeglądy systematyczne/metaanalizy; • przeglądy niesystematyczne (np. przeglądy opisów przypadków).	Publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktu, publikacje dotyczące farmakokinetyki lub mechanizmu działania, doniesienia konferencyjne, listy do redakcji.
Inne	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim, publikacje pełnotekstowe.	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski.

5.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

5.2.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych, odnaleziono jeden przegląd niesystematyczny wraz z opisami przypadków dotyczący pacjentów z rozwojową i padaczkową encefalopatią związaną z mutacjami w genie CAD (ang. developmental and epileptic encephalopathy-50, DEE50), wrażliwych na leczenie urydyną lub jej pochodnymi:

- Sekhon 2026 – opis serii 5 przypadków z niesystematycznym przeglądem literatury pacjentów z DEE50 stosujących terapie monofosforan urydyny (UMP).

5.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W poniższej tabeli przedstawiono szczegółowo wyniki badań włączonych do przeglądu.

Tabela 3. Charakterystyka badań oraz wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Wyniki
Sekhon 2026 Źródło finansowania: *Brak zewnętrznego źródła finansowania* Konflikt interesów *Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów*	Opis serii 5 przypadków wraz z niesystematycznym przeglądem literatury zawierającym opis 59 przypadków pacjentów z rozwojową i padaczkową encefalopatią z mutacjami w genie *CAD* (DEE50). **Populacja:** Opis przypadków Pacjenci pediatryczni (4 pacjentów) i dorosły (1 pacjent) z DEE50. Przegląd systematyczny 59 pacjentów z DEE50 w różnym wieku. **Interwencja:** Opis przypadków U 4 nowych pacjentów włączono suplementację urydyną w dawkach 120-150 mg/kg m.c./dzień. Przegląd systematyczny W przypadkach odnalezionych w ramach przeglądu literatury u pacjentów stosowano: UMP, TAU bądź urydynę w dawkach 67-150 mg/kg m.c./dzień, **Okres obserwacji:** nie przedstawiono okresu obserwacji.	**Charakterystyka pacjentów** Opis przypadków W publikacji opisano 5 przypadków (3 płci żeńskiej i 2 płci męskiej) zdiagnozowanych w wieku około 2 oraz 3 miesięcy, jak również 7, 14 i 21 lat z DEE50. Jedna z pacjentek była w 3 miesiącu ciąży. U wszystkich pacjentów obserwowano opóźnienie lub regres rozwoju, napady padaczkowe (padaczka oporna na leczenie) oraz występowanie mutacji w genie *CAD*. Dodatkowo, obserwowano nieprawidłowości w badaniu krwi: anemię, anizopoikilocytozę i anizocytozę z makrocytozą. W celu kontroli napadów pacjentom podawano leki przeciwpadaczkowe. Przegląd systematyczny W niesystematycznym przeglądzie literatury uwzględniono 59 wcześniej opisanych przypadków niedoboru CAD. Populacja była zróżnicowana pod względem wieku zachorowania, obrazu klinicznego i dynamiki progresji. Opisywano ciężkie przypadki o wczesnym początku, które prowadziły do zgonu bez wcześniejszego leczenia oraz wolno postępujące postacie rozpoznawane dopiero w wieku dorosłym. U 56/59 pacjentów z dostępnymi danymi występowała padaczka lekooporna. U wszystkich opisano opóźnienie rozwoju, szczególnie w zakresie funkcji ruchowych, językowych i poznawczych. Ataksję stwierdzono u 24 z 53 pacjentów. Częstymi nieprawidłowościami hematologicznymi były niedokrwistość, zwiększone RDW i anizopoikilocytoza. W badaniach obrazowych obserwowano głównie postępujący zanik móżdżku, niekiedy współistniejący z zanikiem mózgu. **Wyniki** Opis przypadków Jeden pacjent, który nie miał dostępu do UMP, zmarł wskutek postępującego pogorszenia stanu neurologicznego. Pozostałym pacjentom włączono suplementację UMP w dawce 120-150 mg/kg m. c./dzień. Kontrola napadów została uzyskana w bardzo krótkim czasie (m.in. od razu i w przeciągu dwóch dni). Niedługo potem (przyp. analityka: nie podano dokładnie kiedy) obserwowano poprawę w sferze psychomotorycznej, zdolności komunikacyjnych oraz w wynikach badania krwi u wszystkich 4 pacjentów. U ciężarnej pacjentki doszło do obumarcia wewnątrzmacicznego płodu najprawdopodobniej na skutek wystąpienia sepsy oraz dużego obciążenia napadami padaczkowymi. Przegląd systematyczny Spośród 31 opisanych pacjentów otrzymujących suplementację urydyny, UMP lub TAU u 29 chorych odnotowano znaczne ograniczenie lub całkowite ustąpienie napadów padaczkowych. Wśród 23 przypadków z dostępnymi wynikami dotyczącymi rozwoju u 19 obserwowano większe postępy rozwojowe niż przed rozpoczęciem leczenia. We wszystkich przypadkach, w których raportowano monitorowanie hematologiczne, obserwowano ustąpienie niedokrwistości i anizopoikilocytozy. **Wnioski** Wyniki przedstawione przez autorów wskazują, że niedobór CAD powinien być uwzględniany w diagnostyce pacjentów z lekooporną padaczką i współistniejącą i niewyjaśnioną niedokrwistością. Wczesne rozpoznanie genetyczne oraz szybkie wdrożenie suplementacji urydyną, UMP lub UTA mogą wiązać się ze znacznym ograniczeniem lub ustąpieniem napadów, poprawą funkcji ruchowych oraz normalizacją zaburzeń hematologicznych. Poprawa rozwojowa była mniej spójna, a wcześniej istniejące deficyty mogły się utrzymywać. Pomimo bardzo niskiej jakości dowodów, wynikającej głownie z braku badań i małej liczebności populacji, zapewnienie pacjentom dostępu do terapii urydyną może wpływać korzystnie na przebieg tej choroby.

Skróty: CAD – karbamoilofosforanowa syntetaza, asparaginianowa transkarbamylaza i dihydroorotaza (ang. carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase and dihydroorotase); DEE50 – rozwojowa i padaczkowa encefalopatia typu 50 (ang. developmental and epileptic encephalopathy-50); UMP – monofosforan urydyny (ang. uridine monophosphate); UTA – trójoctan urydyny (ang. triacetyl uridine).

W publikacji Sekhon 2026 nie podano źródła suplementacji urydyny.

Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie URPL, EMA, FDA i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Xuriden (trójoctan urydyny), przeprowadzono przeszukanie w dniu 3.09.2026 r. następujących stron internetowych organizacji: EMA, FDA, URPL, WHO. Na stronie FDA odnaleziono zgłoszenia dotyczące bezpieczeństwa dla 21 pacjentów dotyczących stosowania Xuridenu, jednak nie podano w jakim wskazaniu. Poważne zdarzenia niepożądane odnotowano u 6 przypadków, z czego 1 dotyczył śmierci. Wśród najczęściej zgłaszanych znajdują się: urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach (9), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (5), zaburzenia żołądkowo-jelitowe (4) oraz zaburzenia psychiczne (3).

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

6.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Nie przekazano informacji, czy produkt leczniczy Xuriden i Vistogard byłyfinansowane ze środków publicznych w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu.

6.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Oceniana jednostka chorobowa, DEE50 jest chorobą ultrarzadką (według danych literaturowych opisano 56 pacjentów[9]) i nie odnaleziono specyficznego kodu ICD-10 dla wskazania. Według Orphanet możliwy kod do zastosowania to E77.8 – Inne zaburzenia przemian glikoprotein lub G93.4 – Encefalopatia nieokreślona, które mogą obejmować wiele jednostek chorobowych. W związku z tym, że oceniana jednostka chorobowa jest chorobą ultrarzadką oraz faktem, że w zleceniu MZ doprecyzowano, że chodzi o zgodę dla indywidualnego pacjenta, odstąpiono od pozyskania danych NFZ i jako liczebność populacji przyjęto 1 pacjenta.

W informacjach dołączonych do zlecenia wskazano, że pacjent (chłopiec) aktualnie przyjmuje urydynę:

- 3 razy dziennie, w dawkach: 1250 mg-1000 mg-1250 mg.

Biorą pod uwagę, że w zidentyfikowanych publikacjach często pod nazwą „urydyna", rozumie się różne substancje, a w informacjach dołączonych do zlecenia nie doprecyzowano czy jest to urydyna, monofosforan urydyny czy trójoctan urydyny, w niniejszym raporcie przyjęto, że jest to urydyna (więc dziennie zapotrzebowanie na TAU będzie wynosiło: 1 895 mg-1516 mg-1895 mg).

W zleceniu MZ nie przekazano informacji o cenie netto leku Xuriden w związku z tym, do obliczeń w niniejszym rozdziale wykorzystano cenę odnalezioną na portalu drugs.com, tj. 26 131,27 USD/opakowanie zawierające 30 saszetek po 2 g. Cenę hurtową brutto policzono bezpośrednio od tej kwoty z pominięciem innych kosztów, tj. transportu. Założono również 0% cło oraz brak innych opłat. Do przeliczania wartości USD na PLN korzystano z kursu wymiany walut NBP z dn. 01.09.2026 r.: 1 USD=3,7371 PLN.

Oszacowania przeprowadzono w dwóch wariantach:

- wariant 1: założenie, że niewykorzystana część granulek z saszetki będzie wykorzystana przy kolejnym przygotowywaniu dawki,
- wariant 2: założenie, zgodnie z ChPL Xuriden, że niewykorzystana część granulek z saszetki nie może być ponownie użyta.

Dodatkowo, pod tabelą zamieszczono obliczony koszt rocznej terapii lekiem Xuriden, w przypadku, gdyby przyjąć, że dawkowanie wskazane w zleceniu, tj. 1250 mg-1000 mg-1250 mg podane jest dla:

- monofosforanu urydyny (UMP): wtedy dzienne zapotrzebowanie na TAU będzie wynosiło: 1428 mg-1142 mg-1428 mg) oraz
- trójoctanu urydyny (TAU): wtedy dzienne zapotrzebowanie na TAU będzie wynosiło: 1250 mg-1000 mg-1250 mg.

Należy jednak mieć na uwadze różną biodostępność poszczególnych substancji, a obliczenia dawek dla UMP i TAU zostały wykonane jedynie przy uwzględnieniu masy molowej rozpatrywanych cząsteczek.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

[9] Sekhon 2026

Tabela 4: Koszt ponoszony przez płatnika

Wariant oszacowań	Produkt leczniczy	Roczne zapotrzebowanie [opak.]	Cena netto [PLN]	Koszt netto rocznej terapii [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WDŚ [PLN]	Koszt rocznej terapii* [PLN]
Wariant 1	Xuriden (uridine triacetate) saszetki 2 g; 30 saszetek	33	97 655	3 150 722	105 468	107 595	3,20	3 471 411**
Wariant 2		37		3 613 241				3 981 007

* do ceny netto leku doliczono 8% VAT oraz marżę detaliczną; ** koszt rocznej terapii Xuriden (TAU) gdyby przyjąć, że dzienne dawkowanie pacjenta w zleceniu podane jest dla UMP: **2 619 933 PLN** oraz koszt rocznej terapii Xuriden (TAU) gdyby przyjąć, że dzienne dawkowanie pacjenta w zleceniu podane jest dla TAU: **2 292 441 PLN**

Innym produktem leczniczym zawierającym tę samą substancję czynną TAU jest Vistogard (zarejestrowany we wskazaniu: leczenie ratunkowe 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, 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 - podobnie jak Xuriden, byłby w ocenianym wskazaniu stosowany off-label), który zawiera tę samą substancję czynną – trójoctan urydyny (TAU). Vistogard występuje w postaci saszetek z granulkami w dawce 10 g w 1 saszetce. Cena obu leków jest zbliżona: 1 628 PLN w przypadku Xuridenu oraz 1 659 PLN za 1 g w przypadku Vistogardu (źródło: drugs.com).

W toku prac nad raportem zidentyfikowano ograniczenia analizy:

- niepewność związana z przyszłym zużyciem leku (w dokumentacji medycznej nie podano wieku pacjenta, jednak użyto określenia „chłopiec”, co może oznaczać, iż waga pacjenta będzie w przyszłości wzrastała wraz z wiekiem – dawkowanie zależne jest od masy ciała);
- obliczenia wykonano na 1 pacjenta, jednak nie można wykluczyć zwiększenia liczby zdiagnozowanych przypadków i zwiększenia liczby wniosków refundacyjnych – DEE50 jest chorobą ultrarzadką.

7. Źródła

Badania pierwotne i wtórne	
Sekhon 2026	Sekhon, Gurdeep et al. “Uridine-responsive epileptic encephalopathy: Precision treatment across the age spectrum - a case series.” *Seizure* vol. 139 (2026): 70-74. doi:10.1016/j.seizure.2026.04.018 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42107916/ (data dostępu: 17.09.2026 r.)
Pozostałe publikacje	
ChPL Vistogard	https://nctr-crs.fda.gov/fdalabel/services/spl/set-ids/269f7363-63ed-444e-85f1-f0009e44818b/spl-doc?hl=vistogard (data dostępu: 17.09.2026 r.)
ChPL Xuriden	https://nctr-crs.fda.gov/fdalabel/services/spl/set-ids/88ca4d2b-3905-474b-9fd6-c81474f2fb4b/spl-doc?hl=xuriden (data dostępu: 17.09.2026 r.)
Duan 2024	Duan, Lifen et al. “Novel CAD gene mutations in a boy with developmental and epileptic encephalopathy 50 with dramatic response to uridine therapy: a case report and a review of the literature.” BMC pediatrics vol. 24,1 160. 7 Mar. 2024, doi:10.1186/s12887-024-04593-6 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38454370/ (data dostępu: 07.05.2025 r.)
OMIM	https://omim.org/entry/616457 (data dostępu: 07.05.2025 r.)
Orphanet	https://www.orpha.net/en/disease/classification/list/name/CAD-CDG?orphaCode=448010 (data dostępu: 07.05.2025 r.)
Park 2021	Park, Julien H, and Thorsten Marquardt. “Treatment Options in Congenital Disorders of Glycosylation.” Frontiers in genetics vol. 12 735348. 10 Sep. 2021, doi:10.3389/fgene.2021.735348 https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8461064/ (data dostępu: 07.05.2025 r.)
Raport Vistogard	OT.4211.6.2025 Vistogard.pdf (data dostępu 23.09.2026 r)

8. Załączniki

8.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania aktualizującego: 28.08.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	developmental[Title/Abstract]	400 000
2	epilep*[Title/Abstract]	193 305
3	encephalopath*[Title/Abstract]	71 718
4	50[Title/Abstract]	2 083 502
5	early infantile[Title/Abstract]	1 299
6	#1 or #5	401 131
7	#2 and #3 and #4 and #6	378
8	uridine	19 956
9	responsiv*[Title/Abstract]	355 679
10	treatable[Title/Abstract]	21 125
11	sensitive[Title/Abstract]	923 595
12	#9 or #10 or #11	1 271 215
13	#3 and #8 and #12	13
14	DEE50[Title/Abstract]	3
15	carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I[Title/Abstract]	38
16	Carbamoyl-phosphate synthetase 2[Title/Abstract]	61
17	aspartate transcarbamylase[Title/Abstract]	616
18	dihydroorotase deficiency[Title/Abstract]	18
19	deficiency	807 538
20	#16 and #17 and #18 and #19	4
21	CAD-CGC[Title/Abstract] - Schema: all	0
22	CAD CGC[Title/Abstract]	4
23	EIEE50[Title/Abstract]	5
24	EIEE-50[Title/Abstract]	5
25	CDG syndrome type Iz[Title/Abstract] - Schema: all	0
26	CDG-Iz[Title/Abstract] - Schema: all	0
27	congenital disorder of glycosylation type 1z[Title/Abstract] - Schema: all	0
28	CAD deficiency[Title/Abstract]	24
29	#7 #13 or #14 or #15 or #20 or #22 or #23 or #24 or #28	77
30	#7 #13 or #14 or #15 or #20 or #22 or #23 or #24 or #28 Filtres: from 2025-2026	7

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania aktualizującego: 28.08.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	developmental.ab,ti.	430 941
2	"epilep*".ab,ti.	249 421
3	"encephalopath*".ab,ti.	100 527
4	"50".ab,ti.	2 479 036

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
5	early infantile.ab,ti.	1 519
6	1 or 5	431 997
7	2 and 3 and 4 and 6	527
8	uridine.af.	31 995
9	"responsiv*".ab,ti.	388 237
10	treatable.ab,ti.	31 056
11	sensitive.ab,ti.	1 024 825
12	9 or 10 or 11	1 412 663
13	3 and 8 and 12	21
14	DEE50.ab,ti.	1
15	carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I.ab,ti.	40
16	Carbamoyl-phosphate synthetase 2.ab,ti.	75
17	aspartate transcarbamylase.ab,ti.	291
18	dihydroorotase.ab,ti.	364
19	deficiency.af.	879 451
20	16 and 17 and 18 and 19	6
21	CAD-CGC.ab,ti.	0
22	CAD CGC.ab,ti.	0
23	EIEE50.ab,ti.	2
24	EIEE-50.ab,ti.	4
25	CDG syndrome type Iz.ab,ti.	0
26	CDG-Iz.ab,ti.	0
27	congenital disorder of glycosylation type 1z.ab,ti.	0
28	CAD deficiency.ab,ti.	28
29	7 or 13 or 14 or 15 or 20 or 22 or 23 or 24 or 28	605
30	limit 29 to yr="2025 -Current"	128

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania aktualizującego: 28.08.2026 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(developmental):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11 682
#2	(epilep*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	11 153
#3	(encephalopath*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4821
#4	(50):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	296 222
#5	(early infantile):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	264
#6	#1 or #5	11 915
#7	#2 and #3 and #4 and #6	46
#8	(uridine):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	344
#9	(responsiv*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17 646
#10	(treatable):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1227
#11	(sensitive):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	111 323
#12	#9 or #10 or #11	127 898
#13	#3 and #8 and #12	0

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	(DEE 50):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21
#15	(carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type I):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#16	(Carbamoyl-phosphate synthetase 2):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#17	(aspartate transcarbamylase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#18	(dihydroorotase):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#19	(deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	37 692
#20	#16 and #17 and #18 and #19	0
#21	(CAD-CGC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#22	(CAD CGC):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#23	(EIEE50):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#24	(EIEE 50):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#25	(CDG syndrome type Iz):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#26	(CDG-Iz):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#27	(congenital disorder of glycosylation type 1z):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#28	(CAD deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	86
#29	#7 or #14 or #28	143
#30	#7 or #14 or #28 with Cochrane Library publication date Between May 2025 and Aug 2026	23

13.2. Diagram selekcji publikacji

