Stanowisko Rady Przejrzystości nr 144/2026 z dnia 28 września 2026 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Xuriden (uridine triacetate) we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa typu 50 zależna od urydyny

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne wydawanie zgód na refundację leku Xuriden (uridine triacetate), granulat do sporządzania zawiesiny doustnej, saszetki 2 g, we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa typu 50 zależna od urydyny.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Ocena 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 (pacjent pediatryczny, chłopiec).

Dowody naukowe

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). Natomiast 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 może wiązać 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. 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. Natomiast w celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Xuriden przeprowadzono przeszukanie 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).

Reasumując, 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.

<u>Problem ekonomiczny</u>

Koszt rocznej terapii dla 1 pacjenta wyniesie 3,5 mln zł. Przy założeniu, zgodnie z ChPL Xuriden, że niewykorzystana część granulek z saszetki nie może być ponownie użyta, będzie to 4 mln zł. Gdyby przyjąć, że dzienne dawkowanie

pacjenta w zleceniu podane jest dla monofosforanu urydyny to roczny koszt terapii dla 1 pacjenta wyniósłby 2,6 mln zł, a przy przyjęciu, że dzienne dawkowanie pacjenta w zleceniu podane jest dla trójoctanu urydyny to roczny koszt terapii dla 1 pacjenta wyniósłby 2,3 mln zł. Uwagę należy zwrócić na niepewność związaną 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.

<u>Główne argumenty decyzji:</u>

- *Niska jakość dostępnych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii;*
- *Bardzo duży koszt terapii potęgowany założeniem, że ze wzrostem wieku i wagi pacjenta będzie on stale wzrastał;*
- *Nie można wykluczyć zwiększenia liczby zdiagnozowanych przypadków i zwiększenia liczby wniosków refundacyjnych.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), z uwzględnieniem opracowania nr: OTAP.414.4.2026 (Aneks do opracowania: OT.4211.6.2025) „Xuriden (uridine triacetate) we wskazaniu: encefalopatia padaczkowa typu 50 zależna od urydyny"; data ukończenia: 23 września 2026 r.