



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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*)**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.6.2025

Data ukończenia: 21 maja 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 (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), 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. 2024 r., poz. 930 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. 2024 r., poz. 930 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 czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców

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

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 (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) i 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. 2024 r., poz. 930 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. 2024 r., poz. 930 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.

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.

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

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. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CAD	karbamoilofosforanowa syntetaza, asparaginianowa transkarbamyłaza i dihydroorotaza (ang. carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase and dihydroorotase)
CDG	congenital disorder of glycosylation
CAD-CGD	CAD congenital disorder of glycosylation
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CMV	wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus)
EEG	elektroencefalografia
HbA2	hemoglobina A2 (ang. hemoglobin, alpha 2)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
DEE50	rozwojowa i padaczkowa encefalopatia typu 50 (ang. developmental and epileptic encephalopathy-50)
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 r., poz. 686 z późn.zm.)
m. c.	masa ciała
MCV	średnia objętość krwinki czerwonej (ang. mean corpuscular volume)
MRI	rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
TAU	trójoctan urydyny (ang. triacetyl uridine, uridine triacetate)
UMP	monofosforan urydyny (ang. uridine monophosphate)
WES	sekwencjonowanie całoksomowe (ang. whole exome sequencing)
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

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem decyzyjny	7
3.1. Problem zdrowotny	7
3.2. Liczebność populacji	7
4. Interwencja oceniana	8
4.1. Technologia oceniana	8
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
5. Opinie ekspertów klinicznych	10
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	11
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	12
8. Alternatywne technologie medyczne	13
9. Wskazanie dowodów naukowych	14
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	14
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	14
9.2.1. Opis badań włączonych do analizy	14
9.2.2. Wyniki badań włączonych do przeglądu	15
9.3. Podsumowanie dowodów naukowych	18
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 19	19
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	19
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	19
11. Kluczowe informacje i wnioski	20
12. Źródła	22
13. Załączniki	23
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	23
13.2. Diagram selekcji publikacji	26

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)
i znak pisma zlecającego

12.03.2025 r.
PLD.45340.490.2025.AK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

produkt leczniczy: 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), sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2004 r. poz. 686 z późn. zm.).

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn.zm.)

☒ zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

☐ zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowana technologia medyczna:

- Vistogard, uridine triacetate, granulat doustny, saszetki 10 g

Do finansowania we wskazaniu:

encefalopatia padaczkowa i rozwojowa wrażliwa na urydynę (wynik potwierdzony badaniem genetycznym – w badaniu typu WES: encefalopatia rozwojowa i padaczkowa typu 50 spowodowana mutacją w genie CAD)

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 7 marca 2025 r., znak PLD.45340.409.2025.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 12.03.2025 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 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego: 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).

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, nie złożono poprzednio wniosków o wydanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego we wskazaniu właściwym dla zlecenia w ramach importu docelowego.

Analizowany produkt leczniczy nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji. Charakterystyka produktu leczniczego Vistogard we wskazaniach do stosowania nie wymienia encefalopatii rozwojowej i padaczkowej. Vistogard w ocenianym wskazaniu byłby stosowany off-label.

3. Problem decyzyjny

3.1. Problem zdrowotny

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

Definicja

Encefalopatia rozwojowa i padaczkowa typu 50 spowodowana mutacjami w genie CAD (ang. developmental and epileptic encephalopathy-50, DEE50, zespół CDG typu 1z, 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]

Epidemiologia

Orphanet podaje występowanie choroby na mniej niż 1 na milion. Opisano 51 przypadków (Al-Otaibi 2021) DEE50 w literaturze.

[Źródło: Al-Otaibi 2021, Orphanet]

Leczenie

Pacjenci wykazują odpowiedź na leczenie urydyną i jej pochodnymi. Po podaniu leku obserwowano poprawę w rozwoju, cofnięcie regresu rozwojowego, zaprzestanie lub zmniejszenie liczby napadów, poprawę w obrazie EEG, ustąpienie anemii i anizopoikilocytozy.

Obecnie dostępne są 3 egzogenne formy urydyny: urydyna, UMP (monofosforan urydyny) i TAU (trójocian urydyny). TAU jest prekursorem urydyny, który jest zarejestrowany przez FDA do leczenia dziedzicznej acydurii orotowej (Xuriden) oraz objawów toksyczności po podaniu kapecytabiny i fluorouracylu (Vistogard). Wykazuje on 4-6-krotnie większą biodostępność niż urydyna, przy czym jest to droższa opcja terapeutyczna niż urydyna i UMP, które to pozostałe nie zostały zarejestrowane jako produkty lecznicze.

[Źródło: Duan 2024, OMIM, Park 2021]

Rokowanie

Choroba cechuje się wysoką śmiertelnością w przypadku braku leczenia (9,5%, wszystkie przypadki zgonów raportowano u pacjentów nieleczonych urydyną lub pochodnymi). Postawienie diagnozy następuje średnio 6 lat po wystąpieniu pierwszych objawów, przy czym nie odnaleziono specyficznych biomarkerów, w związku z tym wymagane jest wykonanie testów genetycznych w celu potwierdzenia choroby. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów, nowe mutacje w genie CAD mogą nie być określone jako patogenne, gdyż bazują one na predykcji *in silico* i wcześniejszych doniesieniach.

[Źródło: Duan 2024]

3.2. Liczebność populacji

DEE50 jest chorobą ultrarazadką (według danych literaturowych opisano 51 pacjentów³) 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 odstąpiono od pozyskania danych NFZ i jako liczebność populacji przyjęto 1 pacjenta według zlecenia MZ.

³ Al-Otaibi 2021

4. Interwencja oceniana

4.1. Technologia oceniana

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

Tabela 1. Informacje dotyczące ocenianej technologii lekowej

Nazwa produktu leczniczego	Vistogard (uridine triacetate) granulki doustne, saszetki 10 g
Kod ATC	A16 AX13, Różne produkty stosowane w chorobach układu pokarmowego i metabolizmu
Substancja czynna	Trójoctan urydyny
Zawartość opakowania	Vistogard jest dostępny w saszetkach po 10 g, w opakowaniach zawierających 4 lub 20 saszetek.
Wskazania	Lek wskazany do stosowania w leczeniu ratunkowym u dorosłych i dzieci: - po przedawkowaniu fluorouracylu lub kapecytabiny, niezależnie od występowania objawów, lub - u pacjentów, u których wystąpiła wczesna, ciężka lub zagrażająca życiu toksyczność dotycząca układu sercowo-naczyniowego lub ośrodkowego układu nerwowego, 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.
Dawkowanie	Zalecana dawka u dorosłych pacjentów wynosi 10 gramów (1 saszetkę) co 6 godzin, łącznie 20 saszetek, niezależnie od posiłków. W przypadku pacjentów pediatrycznych stosuje się dawkę 6,2 g/m² (nie przekraczając maksymalnej dawki 10 g). Nie należy stosować granulek pozostałych w saszetce do podawania kolejnych dawek.
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 <i>de novo</i> i umożliwia uruchomienie alternatywnej ratunkowej ścieżki syntezy monofosforanu urydyny i w konsekwencji trójfosforanu urydyny. Przedstawiony w ChPL mechanizm działania odnosi się do zarejestrowanych wskazań, tj. do mechanizmów zapobiegających uszkodzeniom komórek w wyniku przedawkowania fluorouracylu lub kapecytabiny. Urydyna trioctanowa to acetylowany prolek urydyny. Po podaniu doustnym urydyna trioctanowa jest deacetylowana przez niespecyficzne esterazy obecne w całym organizmie, co prowadzi do uwolnienia urydyny do krwiobiegu. Urydyna kompetycyjnie hamuje uszkodzenia i śmierć komórek wywołane przez fluorouracyl. Fluorouracyl to cytotoksyczny antymetabolit, który zakłóca metabolizm kwasów nukleinowych w komórkach zdrowych i nowotworowych. Komórki przekształcają fluorouracyl w cytotoksyczne pośrednie metabolity: 5-fluoro-2'-deoksyurydino-5'-monofosforan (FdUMP) oraz 5-fluorouridyno-trifosforan (FUTP). FdUMP hamuje syntezę tymidylanową, blokując syntezę tymidyny. Tymidyna jest niezbędna do replikacji i naprawy DNA. Urydyna nie występuje w DNA. Drugim źródłem cytotoksyczności fluorouracylu jest wbudowywanie jego metabolitu, FUTP, do RNA. Stopień wbudowania FUTP do RNA jest proporcjonalny do ogólnoustrojowej ekspozycji na fluorouracyl. Nadmiar krążącej urydyny pochodzącej z preparatu VISTOGARD jest przekształcany w urydyno-trifosforan (UTP), który konkuruje z FUTP o wbudowanie do RNA.
Przeciwwskazania	Brak.
Działania niepożądane	Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie 2 badań jednoramiennych (łącznie 135 pacjentów). Do zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły u >2% pacjentów należały: - Wymioty (10%), - Nudności (5%), - Biegunka (3%). Ograniczone opisy przypadków stosowania trójoctanu urydyny w czasie ciąży są niewystarczające, aby określić ryzyko wad wrodzonych i poronień związane z lekiem.
Podmiot odpowiedzialny	Wellstat Therapeutics Corporation
Cena netto	370 000,00 zł za opakowanie zawierające 20 saszetek po 10 g każda (cena netto sprzedaży do apteki)

Źródło: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208159Orig1s000lbl.pdf; Glanher 2025, data odczytu: 12.05.2025 r.

Na podstawie ChPL Vistogard, wskazaniem do stosowania jest: przedawkowanie fluorouracylu lub kapecytabiny, niezależnie od objawów oraz u pacjentów u których obserwuje się wczesną, poważną albo zagrażającą życiu toksyczność wpływającą na układ krążenia albo ośrodkowy układ nerwowy, a także wczesne nietypowe reakcje niepożądane w przebiegu 96 godzin po zakończeniu podawania kapecytabiny lub fluorouracylu. 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.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Pismem z dnia 7 marca 2025 r., znak PLD.45340.490.2025.AK (data wpływu do AOTMiT: 12 marca 2025 r.), Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego:

- 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).

Analizowany produkt leczniczy nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji, podobnie jak żadne inne leki w ww. wskazaniu.

5. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono do 4 ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie stanowiska raportu. Do dnia przekazania nie otrzymano opinii.

6. 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 przeprowadzono w dniu 07 maja 2025 r. wykorzystując 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 i rozwojowej wrażliwej na urydynę (typu 50 spowodowana mutacją w genie CAD).

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Vistogard w leczeniu encefalopatii padaczkowej i rozwojowej wrażliwej na urydynę (typu 50 spowodowana mutacją w genie CAD) przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i instytucji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 8 maja 2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Vistogard, uridine triacetate. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych w ocenianym wskazaniu.

8. Alternatywne technologie medyczne

Alternatywę dla Vistogard mógłby stanowić Xuriden (zarejestrowany we wskazaniu dziedziczna acyduria orotowa, podobnie jak Vistogard, byłby w ocenianym wskazaniu stosowany off-label), który zawiera tę samą substancję czynną – trioctan urydyny (TAU). Xuriden występuje w postaci saszetek z granulkami w dawce 2 g w 1 saszetce. Należy mieć jednak na uwadze, że w przypadku Xuridenu prawdopodobnie byłoby konieczne wykorzystywanie kilku saszetek dziennie, natomiast w przypadku Vistogardu, dzielenie zawartości saszetek na kolejne dni).

Pozostałe dostępne na rynku preparaty zawierające urydynę to suplementy diety lub odczynniki laboratoryjne. Tym samym pomimo odnalezienia publikacji, w których wykorzystywano inne postaci urydyny (urydynę Uridine Europepta, Koch 2017 oraz Russo 2020 i monofosforan urydyny – UMP Uridine Jarrow, Zhou 2020), nie odnaleziono produktu leczniczego zawierającego inną postać urydyny, który mógłby być sprowadzany jako alternatywa dla leku Vistogard. Według literatury, suplementacja była prowadzona w przeliczeniu na masę ciała pacjenta i prowadziła do zmniejszenia lub ustąpienia objawów choroby. Pomimo, że według literatury TAU ma 4- 6-krotnie większą biodostępność, to stosowane w praktyce klinicznej dawki są zbliżone.

Należy mieć jednak na uwadze, iż autorzy publikacji mogą stosować pojęcie suplementacja urydyny jako ogólne określenie wszystkich form urydyny (np. w publikacji Zhou 2020 występuje jedynie pojęcie urydyny, natomiast pacjentowi podano Uridine Jarrow, który to zawiera UMP). Podobnie w przeglądzie niesystematycznym Al-Otaibi 2021 użyto jedynie sformułowania „terapia urydyną”, mimo iż niektóre publikacje źródłowe włączone do przeglądu dotyczyły UMP lub TAU.

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.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianego produktu leczniczego przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase (przez OVID) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 8 maja 2025 r. Zastosowane strategie wyszukiwania dla poszczególnych baz zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

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 (wynik potwierdzony badaniem genetycznym – w badaniu typu WES: encefalopatia rozwojowa i padaczkowa typu 50 spowodowana mutacją w genie CAD).	Inne jednostki chorobowe.
Interwencja	Produkt leczniczy Vistogard (uridine triacetate), inne leki zawierające urydynę i jej pochodne (w tym trójocetan 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 <i>post hoc</i> 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.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego badań pierwotnych i wtórnych, odnaleziono dwa przeglądy niesystematyczne wraz z opisami przypadków dotyczące 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:

- Glanger 2025 – opis serii 4 przypadków z niesystematycznym przeglądem literatury pacjentów z DEE50 stosujących terapię urydyną;

- Duan 2024 – opis 1 przypadku z niesystematycznym przeglądem literatury pacjentów z DEE50 stosujących terapię urydyną;
- Al-Otaibi 2021 – opis 2 przypadków z niesystematycznym przeglądem literatury pacjentów z DEE50 stosujących terapię urydyną;
- Steinberg-Shemer 2023 – opis przypadku pacjenta z DEE50, u którego zastosowano terapię UMP.

Odnaleziono dodatkowo 9 publikacji pełnotekstowych opisujących przypadki pacjentów z DEE50 leczonych urydyną lub jej pochodnymi. Publikacje te zostały uwzględnione w wyżej wymienionych przeglądach niesystematycznych, zatem odstąpiono od ich opisu.

9.2.2. 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
Glangher 2025 <u>Źródło finansowania:</u> Brak zewnętrznego źródła finansowania <u>Konflikt interesów</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Opis serii 4 przypadków oraz niesystematyczny przegląd literatury pacjentów z rozwojową padaczkową encefalopatią z mutacjami w genie CAD (DEE50). Przeszukano bazę PubMed i włączono dokumenty opublikowane pomiędzy styczniem 2010 r. oraz marcem 2024 r., w których opisywano przypadki niedoboru CAD. Populacja: pacjenci pediatryczni z DEE50 (4 pacjentów). Do przeglądu literatury włączono 7 publikacji opisujących łącznie 27 pacjentów z DEE50, z czego 9 było leczonych monofosforanem urydyny (ang. uridine monophosphate. UMP), 2 trójocianem urydyny (ang. triacetylruridine, TAU) oraz 5 leczonych urydyną. Interwencja: u 4 nowych pacjentów włączono suplementację urydyną w dawce 100 mg/kg m.c./dzień w 3 dawkach. W przypadkach odnalezionych w ramach przeglądu literatury u pacjentów stosowano: • urydynę 100 mg/kg m.c./dzień, • UMP 150 mg/kg m.c./dzień, • TAU 100 mg/kg m.c./dzień. Okres obserwacji: nie przedstawiono okresu obserwacji.	Charakterystyka pacjentów W publikacji opisano 4 przypadki (3 kobiety i 1 mężczyzna) w wieku około 3,5; 4,5; 5 i 6 lat z DEE50. U wszystkich pacjentów obserwowano opóźnienie lub regres rozwoju, napady padaczkowe 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 literatury wskazał, że najczęściej występującymi objawami były: całościowe opóźnienie rozwoju, lekooporna padaczka, powikłania żołądkowo-jelitowe: problemy z jedzeniem, refluks i nawracające wymioty, anizopoikilocytoza i anemia, regres rozwojowy, atrofia mózgu, niskie ciśnienie i ataksja. Wyniki Jedna pacjentka zmarła przed rozpoczęciem leczenia. Pozostałym pacjentom włączono suplementację urydyną w dawce 100 mg/kg m. c./dzień. Kontrola napadów została uzyskana w bardzo krótkim czasie (m.in. od razu i w przeciągu dwóch dni). Niedługo potem obserwowano poprawę w sferze psychomotorycznej, zdolności komunikacyjnych u wszystkich badanych oraz w wynikach badania krwi u jednego pacjenta. W ramach przeglądu literatury odnaleziono 2 publikacje, gdzie pacjentów leczono TAU 100 mg/kg m. c./dzień. U jednego pacjenta obserwowano ustąpienie napadów padaczkowych i poprawę stanu funkcji poznawczych w ciągu 4 dni od podania leku, natomiast w drugim przypadku obserwowano umiarkowaną odpowiedź pod względem kontroli epilepsji oraz niewielki wpływ na całościowe opóźnienie rozwoju. Stwierdzono również łagodne skutki uboczne w tym niewielkie nudności, wymioty lub biegunkę. Dane dla 9 pacjentów leczonych UMP wskazywały na znaczącą poprawę przy terapii UMP w dawce 67-150 mg/kg m. c./dzień: ustąpienie anemii i anizopoikilocytozy (8 pacjentów), kontrola napadów padaczkowych (7 pacjentów), kontrola napadów wraz z ustąpieniem stanu padaczkowego, zmniejszenie dawki leków przeciwpadaczkowych (6 pacjentów). Dla terapii urydyną uwzględniono 5 pacjentów leczonych dawką 100 mg/kg m. c./dzień. U większości pacjentów obserwowano ustąpienie napadów w ciągu kilku dni, ograniczenie leków przeciwpadaczkowych, poprawę w rozwoju psychomotorycznym i unormowanie wyników krwi. Wnioski Autorzy wskazują, iż u pacjentów obserwowano podobną odpowiedź na UMP co na urydynę, a w przypadku przejścia z terapii z urydyny na UMP nie wykazano korzyści ze zmiany. Zwracają również uwagę na wysokie koszty terapii TAU oraz niepewną skuteczność (tylko 1 z 2 pacjentów odniósł znaczące korzyści), przy potencjalnym występowaniu zdarzeń niepożądanych.

Badanie	Metodyka	Wyniki
Duan 2024 <u>Źródło finansowania:</u> China Anti-Epilepsy Association <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Opis przypadku wraz z niesystematycznym przeglądem literatury pacjentów z rozwojową i padaczkową encefalopatią z mutacjami w genie CAD (DEE50). W dniu 31 grudnia 2022 r. przeszukano bazę PubMed 2024 r. Populacja: pacjenci z DEE50 przyjmujący urydynę (1 pacjent). Do przeglądu literatury włączono 12 publikacji⁴ opisujących 42 pacjentów, z czego 7 stosowało urydynę, 8 UMP i 3 TAU⁵. <u>Należy zwrócić uwagę, iż 7 z 11 publikacji zostało włączonych do przeglądu Glangher 2025, jak również przypadek opisany w Duan 2024.</u> Interwencja: w opisie przypadku pacjent stosował suplementację urydyną w dawce 100 mg/kg m.c./dzień w 3 dawkach. W przypadkach odnalezionych w ramach przeglądu literatury u pacjentów stosowano: • urydynę średnio 100 mg/kg m.c./dzień, • UMP 134 mg/kg m.c./dzień, • średnio TAU 110 mg/kg m.c./dzień. Okres obserwacji: 5 miesięcy.	Charakterystyka pacjenta W publikacji opisano przypadek 1 pacjenta płci męskiej w wieku 1 roku z DEE50 (przypadek ten został włączony do przeglądu Glangher 2025). Pacjent przejawiał opóźnienie, a następnie regres rozwojowy, ataki padaczkowe, anemię i występowanie nietypowych erytrocytów. Przyjęto pacjenta do szpitalu w śpiączce. Na podstawie WES (ang. whole exome sequencing) wykryto nieraportowane uprzednio mutacje w genie CAD. Pacjent przyjmował leki przeciwpadaczkowe. Przegląd literatury 42 pacjentów wskazał, że wiek pojawienia się objawów choroby wyniósł $1,6 \pm 1,8$ lat, z czego u 90% pacjentów poniżej 3 roku życia. Najczęściej obserwowanymi objawami były: opóźnienie lub regres rozwojowy (95% pacjentów), epilepsja (73%), niedokrwistość (71%), objawy pozapiramidowe (33%), dysfagia (23%), hipotonia (14%) i zez (7%). Średnia wieku występowania napadów wyniosła $1,8 \pm 1,7$ miesiąca (mediana 1,5 roku). Pacjenci przyjmowali średnio $3,72 \pm 1,36$ leków przeciwpadaczkowych. Występują zaburzenia w obrazie MRI mózgu u 1/3 pacjentów. Wyniki Pacjentowi włączono suplementację urydyną w dawce najpierw 50 mg/kg m.c./dzień, a następnie do 100 mg/kg m.c./dzień. W ciągu tygodnia uzyskano kontrolę napadów, a także znaczącą poprawę funkcji poznawczych. W czasie kontroli po 5 miesiącach zanotowano całkowite ustąpienie napadów oraz anemii wraz z nieprawidłowościami w budowie erytrocytów, a także obserwowano znaczny postęp w rozwoju. W przypadkach z przeglądu literatury, 18 pacjentom podano urydynę lub pochodne: 7 przyjmowało urydynę, 8 UMP oraz 3 TAU. Nie obserwowano zgonów po podaniu leków. Po rozpoczęciu terapii urydyną, średnia przyjmowanych leków przeciwepileptycznych spadła z $3,72 \pm 1,36$ do $2,1 \pm 1,3$. Zanotowano znaczące zmniejszenie napadów u 15 z 18 pacjentów, natomiast u 11 wystąpiło całkowite ustąpienie. W przypadkach, gdzie występował stan padaczkowy (N=14), u 7 pacjentów nie pojawiały się dalsze napady padaczkowe, a u 4 pojawiały się napady padaczkowe, ale bez stanu padaczkowego. Anemia ustąpiła w 15 przypadkach na 18 w czasie 2,3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. U 16 z 18 osób wystąpił znaczący postęp rozwojowy. Nie obserwowano zgonów lub poważnych zdarzeń niepożądanych u pacjentów leczonych, natomiast zanotowano zgon u 4 pacjentów (9,5%), którzy nie przyjmowali urydyny. Wnioski Objawy DEE50 występują najczęściej przed 2 rokiem życia, przy czym głównie obserwuje się napady ogniskowe, gdzie często obserwuje się padaczkę oporną na leczenie. Nie odnaleziono specyficznych dla choroby biomarkerów, jak również obraz EEG ani MRI nie są wystarczające do postawienia diagnozy – potrzebne są testy genetyczne. U większości pacjentów obserwowano dramatyczną poprawę w objawach klinicznych, takich jak ustąpienie lub zmniejszenie liczby napadów padaczkowych oraz poprawę w rozwoju. Uznaje się, iż urydyna wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa.
Al-Otaibi 2021 <u>Źródło finansowania:</u> NIH oraz The Rocket Fund <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Opis 2 przypadków wraz z niesystematycznym przeglądem literatury pacjentów z rozwojową i padaczkową encefalopatią z mutacjami w genie CAD (DEE50). Autorzy wykonali przegląd literatury pacjentów z DEE50 do którego włączono 51 pacjentów. Nie podano informacji na temat przeprowadzenia przeglądu, ani jaką interwencję przyjmowano (użyto jedynie sformułowania „terapia urydyną”). Populacja: 2 pacjentów pediatrycznych z DEE50. Interwencja: w opisach przypadków pacjenci stosowali suplementację UMP	Charakterystyka pacjentów Pacjentami byli dwaj bracia w wieku 14 i 6 lat. U obu obserwowano opóźnienie rozwoju i ataki padaczkowe, włącznie ze statusem epileptycznym, a następnie regres rozwojowy. W obrazie MRI obserwowano atrofię mózdzku, a wyniki krwi wskazywały na anizopoikilocytozę oraz u starszego pacjenta dodatkowo anemię. W celu kontroli napadów pacjentom podawano leki przeciwpadaczkowe. Młodszy pacjent był hospitalizowany ze względu na stan padaczkowy, przy czym wystąpiło u niego zatrzymanie akcji serca i przeprowadzono zabieg hemisferekтомii funkcjonalnej w celu kontroli napadów. Przegląd literatury wskazał, że u wszystkich pacjentów wystąpiło opóźnienie rozwoju, przy czym obserwowano je w większości przypadków po pojawieniu się napadów padaczkowych, po których następował regres rozwojowy. U części pacjentów obserwowano atrofię mózdzku. Oprócz objawów neurologicznych, wszyscy pacjenci wykazywali objawy hematologiczne takie jak anemia i anizopoikilocytoza.

⁴ Autorzy piszą w tekście o 12 publikacjach, jednak odwołują się do 11 prac w bibliografii.

⁵ Autorzy piszą, iż odnaleziono trzech pacjentów, którzy przyjmowali TAU, jednak w cytowanych publikacjach źródłowych odnaleziono jedynie 2 pacjentów.

Badanie	Metodyka	Wyniki
	w dawce 130 mg/kg m.c./dzień w 3 dawkach. Okres obserwacji: 5 miesięcy	Wyniki Po podaniu UMP u obu pacjentów obserwowano poprawę w rozwoju psychomotorycznym i poprawę w kontroli napadów padaczkowych i zmniejszenie liczby leków, przy czym u starszego pacjenta nastąpiło całkowite ustąpienie napadów w ciągu 2 dni od podania leku. U młodszego pacjenta obserwowano normalizację parametrów hematologicznych. Nie wystąpiły zdarzenia niepożądane. W przeglądzie literatury terapię urydyną stosowano u 18 z 51 pacjentów. Autorzy zauważają, że terapia urydyną skutkowałą znaczącą poprawą kliniczną u wszystkich pacjentów pod względem progresu rozwojowego, kontroli napadów, normalizacji anemii i nieprawidłowości hematologicznych oraz zapobieganiu atrofii mózgu. Wnioski Autorzy wskazują, że niedobór CAD wydaje się być chorobą uleczalną przy pomocy suplementacji urydyną, która to jednak wymaga wykonania testów genetycznych i badań funkcjonalnych w celu postawienia trafnej diagnozy. Suplementacja urydyną jest niezbędna do zapobiegnięcia progresji choroby. Autorzy sugerują, że warto podać urydynę w przypadku pacjentów z lekooporną padaczką i zaburzeniami rozwoju w przypadku niepewnego źródła, gdyż nie są znane szkodliwe skutki uboczne tej terapii.
Steinberg-Shemer 2023 <u>Źródło finansowania:</u> Fundación Ramón Areces Ciencias de la Vida <u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów	Opis przypadku pacjenta z DEE50, u którego zastosowano UMP. Populacja: 1 pacjent pediatryczny z DEE50. Interwencja: Pacjentka stosowała suplementację urydyną w dawce 110 mg/kg m.c./dzień Okres obserwacji: 2 miesiące	Charakterystyka pacjentów Pacjentka (kobieta w wieku 5 lat) przejawiała objawy anemii megaloblastycznej wraz podwyższonym poziomem HbA2, zwiększonym poziomem wskaźnika średniej objętości krwinki czerwonej (ang. mean corpuscular volume, MCV), anizopoikilocytozą i hipochromią. Obserwowano u niej łagodne zaburzenia rozwoju motorycznego i mowy (prawdopodobnie związane z wrodzonym CMV i zaburzeniami słuchu). W obrazie EEG widoczne były zmiany padaczkowe, ale nie podano pacjentce leków. Mimo wykrycia mutacji w genie CAD za pomocą panelu NGS dla anemii, warianty te początkowo uznano za niepatogenne m. in. w badaniu WES. Badania funkcjonalne nie wskazywały na patogenność żadnego z wariantów w genie CAD. Wyniki Po dwóch miesiącach od rozpoczęcia terapii, uzyskano normalizację wyników hemoglobiny, MCV i obniżenie poziomu HbA2 oraz zmniejszenie aktywności epileptycznej w obrazie EEG. Pacjentka wykazuje więcej energii i obserwuje się znaczący postęp w rozwoju. Wnioski Mimo braku potwierdzenia w badaniach genetycznych dla wariantu patogenego, ze względu na objawy hematologiczne pacjentce włączono suplementację urydyną. Skutkowało to znaczącą poprawą zarówno pod względem neurologicznym jak i hematologicznym, wskazując tym samym na zaburzenie związane z CAD. Autorzy sugerują, że hipomorficzne mutacje dwualleliczne w genie CAD skutkują pojawieniem się fenotypu głównie hematologicznego. Z tego względu zalecają sekwencjonowanie CAD wszystkich pacjentów z podwyższonym poziomem HbA2 i nietypowym rozmazem krwi, niezależnie od obecności objawów neurologicznych, gdyż obecne predykcje <i>in silico</i> i badania funkcjonalne mogą nie obejmować istotnych klinicznie wariantów.

Skróty: CAD – karbamioilofosforanowa syntetaza, asparaginianowa transkarbamylaza i dihydrooorotaza (ang. carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase and dihydrooorotase); CMV – wirus cytomegalii (ang. cytomegalovirus); DEE50 – rozwojowa i padaczkowa encefalopatia typu 50 (ang. developmental and epileptic encephalopathy-50); EEG – elektroencefalografia; HbA2 – hemoglobina A2 (ang. hemoglobin, alpha 2); m. c. – masa ciała; MRI – rezonans magnetyczny (ang. magnetic resonance imaging); TAU – trójocetan urydyny (ang. triacetyl uridine, uridine triacetate); UMP – monofosforan urydyny (ang. uridine monophosphate); WES – sekwencjonowanie całokosmowe (ang. whole exome sequencing).

W leczeniu DEE50 stosuje się 3 postaci urydyny: urydynę, monofosforan urydyny (UMP) i trójocetan urydyny (TAU). Jedynie dla TAU odnaleziono informację o rejestracji trójocetanu urydyny jako produktu leczniczego (Vistogard, Xuriden). W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono łącznie dane dla 2 pacjentów przyjmujących TAU, 10 urydynę oraz 11 UMP.

W przypadku pacjentów przyjmujących TAU podano Xuriden lub inny lek zawierający TAU (off-label), u 10 pacjentów UMP w formie suplementu diety (np. Uridine Jarro) oraz u 3 urydynę dostępną jako odczynnik chemiczny (Uridine, Europepta). Warto zwrócić uwagę, że w większości publikacji nie podano źródła suplementacji urydyny i jej pochodnych.

Dodatkowo, autorzy publikacji mogą stosować pojęcie suplementacja urydyny jako ogólne określenie wszystkich form urydyny – np. w publikacji Zhou 2020 występuje jedynie pojęcie urydyny, natomiast podano pacjentowi Uridine Jarro, który to zawiera UMP.

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

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku Vistogard (trójocian urydyny), przeprowadzono przeszukanie w dniu 13.05.2025 r. następujących stron internetowych organizacji: EMA, FDA, URPL, WHO. Nie odnaleziono żadnych komunikatów bezpieczeństwa dotyczących stosowania trójocianu urydyny w leczeniu rozwojowej i padaczkowej encefalopatii z mutacjami w genie CAD.

9.3. Podsumowanie dowodów naukowych

W ramach przeglądu odnaleziono łącznie 13 publikacji spełniających kryteria włączenia, z czego 9 (będących opisami przypadków) zostało opisanych w ramach 3 niesystematycznych przeglądów literatury (Glangher 2025, Duan 2024 i Al-Otaibi 2021), dlatego odstąpiono od ich przedstawienia. Odnaleziono dane dla 2 pacjentów przyjmujących TAU, 11 urydyny i 10 UMP.

Jedynie w dwóch z odnalezionych opisów przypadków pacjenci stosowali TAU. Wyniki wskazują, że u 1 z nich nastąpiła znacząca poprawa pod względem ustąpienia ataków epilepsji oraz niewielki wpływ na całościowe opóźnienie rozwoju. Natomiast dla urydyny i monofosforanu urydyny u pacjentów obserwowano ustąpienie lub zmniejszenie częstotliwości ataków epileptycznych i statusu epileptycznego przy całkowitym odstawieniu lub zmniejszeniu liczby lub dawki leków przeciwpadaczkowych. Wystąpiła także poprawa w sferze zaburzeń rozwoju i cofnięcie regresu rozwojowego oraz częściowe lub całkowite ustąpienie objawów hematologicznych. Autorzy przeglądów zwracają uwagę, iż w przypadku pacjentów u których stosowano urydynę lub jej pochodne nie odnotowano zgonu (odsetek ten wyniósł 9,5% u pacjentów nieleczonych). Nie obserwowano różnic w przypadku zmiany terapii z jednej formy urydyny na inną.

W publikacjach autorzy zaznaczają konieczność przeprowadzenia testów genetycznych, a czasem również funkcjonalnych dla kompleksu CAD, w celu potwierdzenia diagnozy DEE50. Jednakże, należy zauważyć, iż obecne predykcje *in silico* i badania funkcjonalne mogą nie obejmować istotnych klinicznie wariantów (m. in. występujących mutacji hipomorficznych), a co za tym idzie pacjent może nie otrzymać niezbędnej terapii.

Największymi ograniczeniami przeglądu są niska jakość badań pierwotnych (brak badań RCT lub jakichkolwiek badań z ramieniem komparatora; dostępne są jedynie opisy przypadków i serii przypadków) oraz niewielka liczba pacjentów ze wskazaniem ze zlecenia. W przypadku odnalezionych przeglądów, dostępne są jedynie publikacje z wyszukiwaniem niesystematycznym lub bez informacji nt. sposobu przeprowadzenia przeglądu. Ze względu na brak wykorzystania kwantyfikowalnych punktów końcowych, niemożliwe jest przeprowadzenie porównania statystycznego pomiędzy pacjentami.

Kolejnym ograniczeniem jest niepewność co do stosowanej terapii urydyną i jej pochodnymi. W publikacji Zhou 2020 występuje jedynie pojęcie urydyny jako terapii, natomiast pacjentowi podano Uridine Jarro, który to zawiera UMP, podobnie w przeglądzie niesystematycznym Al-Otaibi 2021 użyto jedynie określenia terapia urydyną, mimo iż w niektórych publikacjach źródłowych użyto UMP lub TAU. Możliwe zatem jest, iż w innych publikacjach pomimo użycia słowa urydyna w rzeczywistości stosowano leki (TAU) lub odczynniki laboratoryjne (UMP) zamiast suplementów diety (urydyna).

W przypadku pacjentów przyjmujących TAU podano Xuriden lub inny lek zawierający TAU (off-label), u 10 pacjentów UMP w formie suplementu diety (np. Uridine Jarro) oraz u 3 urydynę dostępną jako odczynnik chemiczny (Uridine, Europepta). W przypadku pozostałych pacjentów nie wskazano podawanej postaci urydyny.

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

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Vistogard dotychczas nie był finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu.

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

W zleceniu MZ wskazano informacje dotyczące ceny netto leku Vistogard, przekazanej przez hurtownię, wynoszącej 370 000 zł za opakowanie jednostkowe zawierające 20 saszetek (saszetki 10 g). Wnioskowane zapotrzebowanie wynosi 9 opakowań rocznie (180 saszetek). Mając na uwadze, iż nie złożono innych wniosków o wydanie zgody na refundację leku Vistogard w oszacowaniach przyjęto, iż w przypadku wydania zgody na refundację populacja docelowa będzie liczyła 1 pacjenta.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4: Koszt ponoszony przez płatnika

Produkt leczniczy	Roczne zapotrzebowanie [opakowania]	Cena netto [zł]	Koszt netto rocznej terapii [zł]	CHB [zł]	CD [zł]	WDŚ [zł]	Koszt rocznej terapii* [zł]
Vistogard (uridine triacetate) saszetki 10 g; 20 saszetek	9	370 000,00	3 330 000	399 600,00	407 609,85	3,20	3 668 459,85

* Do ceny netto leku doliczono 8% VAT oraz marżę detaliczną.

Alternatywę dla Vistogard mógłby stanowić Xuriden (zarejestrowany we wskazaniu: dziedziczna acyduria orotowa, podobnie jak Vistogard, byłby w ocenianym wskazaniu stosowany off-label), który zawiera tę samą substancję czynną – trójctan urydyny (TAU) oraz tę samą drogę podania. Xuriden występuje w postaci saszetek z granulami (2 g w 1 saszetce). Cena obu leków jest zbliżona: 1 676 zł za 1 g w przypadku Vistogardu oraz 1 645 zł⁶ w przypadku Xuridenu (przyjęto kurs: 3,7775 zł z dnia 14 maja 2025).

Powyższe oszacowania obarczone są niepewnością dotyczącą rzeczywistej liczby pacjentów, którzy mogli by stosować produkt leczniczy Vistogard w ocenianym wskazaniu.

⁶ kurs NBP z dnia 14.05.2025 r.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 7 marca 2025 r., znak PLD.45340.409.2025.1.AK (data wpływu do AOTMiT: 12.03.2025 r.), Minister Zdrowia zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego produktu leczniczego: Vistogard, granulatu 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). Z informacji przekazanych przez MZ wynika, że złożono wniosek na 180 saszetek pokrywających roczne zapotrzebowania. Koszt jednego opakowania wynosi 370 000 zł netto. Nie złożono innego wniosku o refundację Vistogard w przedmiotowym wskazaniu.

Wytyczne kliniczne i technologie alternatywne

W wyniku dokonanych przeszukiwań odnaleziono nie odnaleziono wytycznych odnoszących się do leczenia encefalopatii padaczkowej i rozwojowej wrażliwej na urydynę (typu 50 spowodowana mutacją w genie CAD). Nie odnaleziono także żadnych rekomendacji refundacyjnych dla produktu leczniczego Vistogard w ocenianym wskazaniu.

Alternatywę dla Vistogard mógłby stanowić Xuriden (zarejestrowany we wskazaniu dziedziczna acyduria orotowa, podobnie jak Vistogard, byłby w ocenianym wskazaniu stosowany off-label), który zawiera tę samą substancję czynną – triocyan urydyny (TAU). Xuriden występuje w postaci saszetek z granulatkami w dawce 2 g w 1 saszetce. Cena obu leków jest zbliżona: 1 676 zł za 1 g w przypadku Vistogardu oraz 1 645 zł⁷ w przypadku Xuridenu (przyjęto kurs: 3,7775 zł z dnia 14 maja 2025). Należy mieć jednak na uwadze, że w przypadku Xuridenu prawdopodobnie byłoby konieczne wykorzystywanie kilku saszetek dziennie, natomiast w przypadku Vistogardu, dzielenie zawartości saszetek na kolejne dni).

Pozostałe dostępne na rynku preparaty zawierające urydynę to suplementy diety lub odczynniki laboratoryjne. Tym samym pomimo odnalezienia publikacji, w których wykorzystywano inne postaci urydyny (urydynę Uridine Europepta, Koch 2017 oraz Russo 2020 i monofosforan urydyny – UMP Uridine Jarow, Zhou 2020), nie odnaleziono produktu leczniczego zawierającego inną postać urydyny, który mógłby być sprowadzany jako alternatywa dla leku Vistogard. Według literatury, suplementacja była prowadzona w przeliczeniu na masę ciała pacjenta i prowadziła do zmniejszenia lub ustąpienia objawów choroby. Należy mieć jednak na uwadze, iż autorzy publikacji mogą stosować pojęcie suplementacja urydyny jako ogólne określenie wszystkich form urydyny (np. w publikacji Zhou 2020 występuje jedynie pojęcie urydyny, natomiast pacjentowi podano Uridine Jarow, który to zawiera UMP). Podobnie w przeglądzie niesystematycznym Al-Otaibi 2021 użyto jedynie sformułowania terapia urydyną, mimo iż w niektórych publikacjach źródłowych stosowano UMP lub TAU.

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.

Wskazanie dowodów naukowych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania ostatecznie do przeglądu włączono 4 publikacje w tym 3 przeglądy niesystematyczne z opisami przypadków (Glangher 2025, Duan 2024 oraz Al-Otaibi 2021) oraz opis przypadku Steinberg-Shemer 2023.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Autorzy przeglądu Al-Otaibi 2021 odnaleźli 10 publikacji, które łącznie z ich przypadkami (N=2) opisują 51 pacjentów z DEE50, przy czym urydynę lub jej pochodne (nie sprecyzowano w publikacji którą konkretnie substancję stosowano) podano 18 pacjentom. Przypadkom opisanym w publikacji włączono leczenie UMP, co skutkowało poprawą w rozwoju psychomotorycznym, w kontroli napadów padaczkowych i zmniejszenie liczby leków, przy czym u 1 pacjenta obserwowano całkowite ustąpienie napadów. Na podstawie przeglądu literatury, autorzy raportują, że terapia urydyną skutkowała znaczącą poprawą kliniczną u wszystkich pacjentów pod względem progresu rozwojowego, kontroli napadów, normalizacji anemii i nieprawidłowości hematologicznych oraz zapobieganiu atrofii mózdzku. W ramach analizy bezpieczeństwa Al-Otaibi 2021 sugerują podawanie urydyny w przypadkach lekoopornej padaczki i z zaburzeniami rozwoju o niepewnym źródle, gdyż nie są znane szkodliwe skutki uboczne tej terapii.

⁷ kurs NBP z dnia 14.05.2025 r.

W przeglądzie niesystematycznym Duan 2024 włączono 12 publikacji⁸, w których uwzględniono 42 pacjentów z DEE50, z czego 18 stosowało urydynę lub jej pochodne: 7 urydynę, 8 UMP i 3 TAU⁹. Wyniki wskazują, że u 15/18 pacjentów obserwowano znaczące zmniejszenie napadów padaczkowych (z czego u 11 ustąpiły całkowicie, w tym u 7/14 pacjentów, którzy mieli wcześniej stan padaczkowy). Liczba przyjmowanych leków przeciwpadaczkowych spadła z $3,72 \pm 1,36$ do $2,1 \pm 1,3$. U 16 z 18 osób wystąpił znaczący postęp rozwojowy. Objawy anemii ustąpiły u 15/18 osób. Nie obserwowano zgonów u pacjentów po podaniu urydyny lub jej pochodnych, odnotowano natomiast 4 zgony (9,5%) u pacjentów którzy nie rozpoczęli terapii.

Do przeglądu niesystematycznego Glangher 2025 włączono 1 dodatkową publikację względem Duan 2024, natomiast nie zawierał on 4 dokumentów wcześniej opisanych. Łącznie obejmował 27 pacjentów z DEE50, z czego 9 było leczonych UMP, 2 TAU oraz 8 urydyną (w tym 3 pacjentów opisanych w tej publikacji). U większości pacjentów obserwowano ustąpienie lub kontrolę napadów w przeciągu kilku dni, a następnie poprawę w sferze psychomotorycznej, zdolności komunikacyjnych u wszystkich badanych oraz w wynikach badania krwi u jednego pacjenta. W przypadku 2 wcześniej opisanych pacjentów, którzy przyjmowali TAU obserwowano ustąpienie ataków padaczkowych i poprawę funkcji poznawczych jednej osoby pacjentów oraz umiarkowaną odpowiedź u drugiej. W przypadku terapii UMP uzyskano kontrolę napadów u wszystkich 9 pacjentów oraz ustąpienie stanu padaczkowego u 2/9 osób. Anemia i anizopoikilocytoza ustąpiły u 8/9 pacjentów, a obniżenie dawki leków przeciwpadaczkowych było możliwe u 6/9 pacjentów. Leczenie urydyną skutkowało porównywalną poprawą u większości pacjentów. W swoich wnioskach autorzy wskazują na podobną odpowiedź na UMP co na urydynę, natomiast wyniki dla TAU mają niepewną skuteczność, przy jednocześnie wysokich kosztach terapii.

W publikacji Steinberg-Shemer 2023 opisano przypadek pacjentki z objawami głównie hematologicznymi, u której występowały mutacje w genie *CAD*, które nie zostały opisane w bazach jako patogenne. Po 2 miesiącach terapii urydyną obserwowano normalizację wyników badania krwi oraz zmniejszenie aktywności napadowej w EEG. Autorzy wskazują na potrzebę przeprowadzenia sekwencjonowania *CAD*, gdyż obecne predykcje *in silico* i badania funkcjonalne mogą nie obejmować istotnych klinicznie wariantów (szczególnie w przypadku mutacji hipomorficznych).

Największymi ograniczeniami przeglądu są niska jakość badań pierwotnych (brak badań RCT lub jakichkolwiek badań z ramieniem komparatora; dostępne są jedynie opisy przypadków i serii przypadków) oraz niewielka liczba pacjentów z DEE50 (choroba ultraradka). W przypadku odnalezionych przeglądów, dostępne są jedynie publikacje z wyszukiwaniem niesystematycznym lub brakiem informacji nt. sposobu przeprowadzenia przeglądu. Ze względu na brak wykorzystania kwantyfikowalnych punktów końcowych, niemożliwe jest przeprowadzenie analizy statystycznej pomiędzy pacjentami. Ponadto jedynie 2 pacjentów stosowało TAU, u pozostałych była stosowana UMP w formie suplementu diety oraz urydyna dostępna jako odczynnik chemiczny. Kolejnym ograniczeniem jest niepewność co do stosowanej terapii urydyną i jej pochodnymi: w co najmniej 2 publikacjach autorzy użyli ogólnego pojęcia urydyny jako terapii, kiedy to stosowano pochodne urydyny. Możliwe jest zatem, iż w innych publikacjach stosowano inne formy urydyny.

Opinie ekspertów

Do dnia ukończenia raportu nie otrzymano żadnej opinii od ankietowanych ekspertów klinicznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Vistogard dotychczas nie był finansowany ze środków publicznych w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu.

W zleceniu MZ wskazano informacje dotyczące ceny netto leku Vistogard, przekazanej przez hurtownię, wynoszącej 370 000 zł za opakowanie jednostkowe zawierające 20 saszetek (saszetki 10 g). Wnioskowane zapotrzebowanie wynosi 9 opakowań rocznie (180 saszetek). Mając na uwadze, iż nie złożono innych wniosków o wydanie zgody na refundację leku Vistogard w oszacowaniach przyjęto, iż w przypadku wydania zgody na refundację populacja docelowa będzie liczyła 1 pacjenta.

Koszt netto rocznej terapii produktem leczniczym Vistogard wyniesie około 3 330 000 zł.

Powyższe oszacowania obarczone są niepewnością dotyczącą rzeczywistej liczby pacjentów, którzy mogli by stosować produkt leczniczy Vistogard w ocenianym wskazaniu, jednak ze względu na fakt, iż DEE50 jest chorobą ultraradką, liczba pacjentów nie powinna ulec znacznej zmianie. Dawkowanie może ulegać zmianie w czasie (opisy przypadków wskazują, iż dawka była zależna od masy ciała).

⁸ W tekście autorzy piszą o 12 publikacjach, jednak odnoszą się do 11 w bibliografii.

⁹ Autorzy piszą, iż odnaleziono trzech pacjentów, którzy przyjmowali TAU, jednak w cytowanych publikacjach źródłowych odnaleziono jedynie 2 pacjentów.

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Al-Otaibi 2021** Al-Otaibi, Ali et al. "Uridine monophosphate (UMP)-responsive developmental and epileptic encephalopathy: A case report of two siblings and a review of literature." *Molecular genetics and metabolism reports* vol. 30 100835. 16 Dec. 2021, doi:10.1016/j.ymgmr.2021.100835 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35242569/> (data dostępu: 19.05.2025 r.)
- Duan 2024** Duan, Lifan 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.)
- Glangher 2025** Glangher, Adelina et al. "Epileptic Encephalopathy Related to CAD Deleterious Variants-A Case Series." *Diseases (Basel, Switzerland)* vol. 13,4 91. 22 Mar. 2025, doi:10.3390/diseases13040091 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40277802/> (data dostępu: 19.05.2025 r.)
- Steinberg-Shemer 2023** Steinberg-Shemer, Orna et al. "Biallelic hypomorphic variants in CAD cause uridine-responsive macrocytic anaemia with elevated haemoglobin-A2." *British journal of haematology* vol. 204,3 (2024): 1067-1071. doi:10.1111/bjh.19215 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37984840/> (data dostępu: 19.05.2025 r.)

Pozostałe publikacje

- ChPL Vistogard** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/208159s000lbl.pdf (data dostępu: 19.05.2025 r.)
- ChPL Xuriden** https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/208169s003lbl.pdf (data dostępu: 19.05.2025 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.)

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE (data wyszukiwania: 08.05.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	developmental[Title/Abstract]	364 385
2	epilep*[Title/Abstract]	180 490
3	#1 or #2	535 795
4	encephalopath*[Title/Abstract]	66 411
5	#4 and #3	9 522
6	50[Title/Abstract]	1 919 686
7	CAD[Title/Abstract]	58 711
8	#6 or #7	1 970 217
9	#5 and #8	768
10	DEE50[Title/Abstract]	3
11	DEE 50[Title/Abstract]	3
12	DEE-50[Title/Abstract]	3
13	CAD-CGC[Title/Abstract] - Schema: all	0
14	CAD CGC[Title/Abstract]	4
15	EIEE50[Title/Abstract]	5
16	EIEE 50[Title/Abstract]	4
17	EIEE-50[Title/Abstract]	4
18	carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1z[Title/Abstract] - Schema: all	0
19	CDG syndrome type 1z[Title/Abstract] - Schema: all	0
20	CDG-1z[Title/Abstract] - Schema: all	0
21	CDG1z[Title/Abstract] - Schema: all	0
22	CDG1Z[Title/Abstract] - Schema: all	0
23	congenital disorder of glycosylation type 1z[Title/Abstract] - Schema: all	0
24	carbamoyl-phosphate synthetase[Title/Abstract]	839
25	aspartate transcarbamoylase[Title/Abstract]	424
26	dihydroorotase[Title/Abstract]	426
27	#24 and #25 and #26	37
28	#9 or #10 or #11 or #12 or #14 or #15 or #16 or #17 or #27	811
29	uridine[Title/Abstract]	19 255
30	uridine[MeSH Terms]	35 334
31	TAU[Title/Abstract]	67 138
32	UMP[Title/Abstract]	1 825
33	Vistogard[Title/Abstract]	8
34	Xuriden[Title/Abstract]	1
35	#29 or #30 or #31 or #32 or #33 or #34	117 716
36	#28 and #35	23

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data wyszukiwania: 08.05.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	developmental.ab,kw,ti.	419 748
2	epilep*.ab,kw,ti.	253 645
3	1 or 2	659 435
4	encephalopath*.ab,kw,ti.	98 131
5	3 and 4	15 214
6	(developmental and epileptic encephalopathy).ab,kw,ti.	2 459
7	50.ab,kw,ti.	2 423 639
8	CAD.ab,kw,ti.	97 311
9	7 or 8	2 505 180
10	5 or 6	15 254
11	9 and 10	1 352
12	DEE50.ab,kw,ti.	1
13	DEE-50.ab,kw,ti.	3
14	CAD-CGC.ab,kw,ti.	-
15	CAD CGC.ab,kw,ti.	-
16	EIEE50.ab,kw,ti.	1
17	EIEE-50.ab,kw,ti.	3
18	carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1z.ab,kw,ti.	-
19	CDG syndrome type 1z.ab,kw,ti.	-
20	CDG-1z.ab,kw,ti.	-
21	CDG1z.ab,kw,ti.	-
22	CDG1Z.ab,kw,ti.	-
23	congenital disorder of glycosylation type 1z.ab,kw,ti.	-
24	carbamoyl-phosphate synthetase.ab,kw,ti.	988
25	aspartate transcarbamoylase.ab,kw,ti.	420
26	dihydroorotase.ab,kw,ti.	409
27	24 and 25 and 26	42
28	11 or 12 or 13 or 16 or 17 or 27	1 396
29	exp uridine/ or exp uridine phosphate/ or exp uridine triacetate/ or exp uridine derivative/	84 034
30	TAU.ab,kw,ti.	81 456
31	UMP.ab,kw,ti.	1 974
32	Vistogard.ab,kw,ti.	16
33	Xuriden.ab,kw,ti.	1
34	29 or 30 or 31 or 32 or 33	166 465
35	28 and 34	28

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 08.05.2025 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(developmental):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10 143
#2	(epilep*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10 332
#3	#1 or #2	20 220

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	(encephalopath*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 456
#5	#3 and #4	326
#6	(developmental and epileptic encephalopathy):ti,ab,kw	54
#7	50	289 947
#8	CAD	7 190
#9	#7 or #8	295 653
#10	#5 or #6	326
#11	#10 and #9	85
#12	(DEE50):ti,ab,kw	-
#13	(DEE-50):ti,ab,kw	-
#14	(DEE 50):ti,ab,kw	15
#15	(CAD-CGC):ti,ab,kw	-
#16	(CAD CGC):ti,ab,kw	-
#17	(EIEE50):ti,ab,kw	-
#18	(EIEE 50):ti,ab,kw	-
#19	(EIEE-50):ti,ab,kw	-
#20	(carbohydrate deficient glycoprotein syndrome type 1z):ti,ab,kw	-
#21	(CDG syndrome type 1z):ti,ab,kw	-
#22	(CDG-1z):ti,ab,kw	-
#23	(CDG1z):ti,ab,kw	-
#24	(CDG1Z):ti,ab,kw	-
#25	(congenital disorder of glycosylation type 1z):ti,ab,kw	-
#26	(carbamoyl-phosphate synthetase):ti,ab,kw	4
#27	(aspartate transcarbamoylase):ti,ab,kw	1
#28	(dihydroorotase):ti,ab,kw	1
#29	#26 and #27 and #28	-
#30	#11 or #14	95
#31	MeSH descriptor: [Uridine] explode all trees	371
#32	(uridine):ti,ab,kw	327
#33	MeSH descriptor: [Uracil Nucleotides] explode all trees	442
#34	(TAU):ti,ab,kw	7 186
#35	(UMP):ti,ab,kw	64
#36	Vistogard	1
#37	Xuriden	-
#38	#31 or #32 or #33 or #34 or #35 or #36 or #37	8 219
#39	#30 and #38	-

13.2. Diagram selekcji publikacji

