



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Produkty lecznicze
zawierające hydroksykobalaminę
we wskazaniach:**

acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G,
zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C,
deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.33.2021

(Aneks do opracowania nr: OT.4311.15.2018)

Data ukończenia: 24.11.2021 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 czarnym** 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 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 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 czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) 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).

Spis treści

1	Przedmiot i historia zlecenia	4
1.1	Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia	5
2	Rekomendacje kliniczne	6
3	Wskazanie dowodów naukowych	7
3.1	Wyszukiwanie dowodów naukowych	7
3.2	Opis badań włączonych do analizy	7
3.3	Wyniki badań włączonych do przeglądu	7
3.4	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	10
3.5	Podsumowanie	11
4	Opinie ekspertów klinicznych	13
5	Podsumowanie	14
6	Źródła	17
7	Załączniki	18
7.1	Strategia wyszukiwania publikacji	18

1 Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.15.2018 (nr zlecenia w BIP 045/2018).

Na podstawie ww. opracowania Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 49/2018 z dnia 14 maja 2018 r., a Prezes Agencji Rekomendację nr 48/2018 z dnia 22 maja 2018 r. dla produktów: Hydroxycobalamine (hydroxycobalamine acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2 ml we wskazaniach:

- acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę,
- zaburzenia metabolizmu kobalaminy,
- hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G.

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.

W ramach obecnie rozpatrywanych wskazań Ministerstwo Zdrowia uwzględniło dodatkowo deficyt kobalaminy C i deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR). Biorąc pod uwagę, iż zaburzenia metabolizmu kobalaminy ogółem były przedmiotem wcześniejszego opracowania, przyjęto, iż dla wskazania deficyt kobalaminy C obecna analiza również przeprowadzana jest w sposób cykliczny. Potwierdzenie takiego podejścia stanowi opinia dr hab. Joanny Taybert – Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej z 2018 r., która wskazała, iż *użyte pojęcia (acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia kobalaminy) nie są szczegółowymi rozpoznaniami, ale grupami rozpoznań, przez co obejmują większość/wszystkie rozpoznania szczegółowe, np. deficyt kobalaminy C, acyduria metylomalonowa Mut- i in.*

Jednocześnie deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (MTHFR) obok zaburzeń przemiany kobalaminy stanowi grupę rzadkich, uwarunkowanych genetycznie chorób metabolicznych określanych łącznie jako zaburzenia remetylacji. Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu jest przyczyną homocystynurii. W chorobie dochodzi do gromadzenia się homocysteiny w osoczu i zwiększonego wydalania homocystyny, podobnie jak m.in. w kwasicy metylomalonowej z homocystynurią typu C czy zespole Imlerslund-Gräsbeck. Choroba dziedziczona jest autosomalnie recesywnie, a do chwili obecnej opisano ponad 200 pacjentów z tym rozpoznaniem. Do najczęstszych objawów deficytu dehydrogenazy MTHFR należą: hipotonia, zaburzenia żywienia i bezdechy. W pierwszym roku życia pojawiają się napady padaczkowe (Paprocka 2018).

W ocenie przeprowadzonej w 2018 r. wyszukiwano wytyczne kliniczne i badania dotyczące homocystynurii i hiperhomocysteinemii, a odnalezione dokumenty odnosiły się również do deficytu reduktazy metylenotetrahydrofolianu. W zakresie analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie odniesiono się do badań dotyczących tej populacji. Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż dla wskazania deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu przeprowadzana ocena jest również oceną cykliczną, tym niemniej w celu zapewnienia, że żadne dowody naukowe nie zostaną pominięte przeprowadzono pełną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla powyższego wskazania bez zastosowania ograniczeń czasowych dla wyszukiwania dowodów.

Należy również zaznaczyć, iż zlecenie MZ z 2018 r. dotyczyło jedynie produktu leczniczego Hydroxocobalamine (hydroxycobalamine acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2 ml, natomiast obecnie zlecenie dotyczy szerszej gamy produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksykobalamina:

- Hydroxycobalamin Acetate Sterop, ampułki á 10 mg/2 ml,
- Hydroxocobalamin, ampułka á 1 mg/ml,
- Vitamin B12 Depot, ampułki 1 mg/ml,
- Megamilbedoce, ampułki á 10 mg/2 ml.

Powyższe produkty charakteryzują się takim samym stężeniem hydroksykobalaminy, jak produkty oceniane w 2018 r.

1.1 Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ nr PLD.45340.1997.2021.1.AK dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktów zawierających hydroksykobalaminę wraz z kwotą refundacji w podziale na wskazania w okresie 1 stycznia 2020 – 1 października 2021 r.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu cena analizowanych produktów wynosi:

- Hydroxocobalamin Acetate Sterop, ampułki á 10 mg/2 ml, opakowanie – 3 ampułki – 77,90 PLN,
- Hydroxocobalamin, ampułka á 1 mg/ml, opakowanie – 5 ampułek – 100,00 PLN,
- Vitamin B12 Depot, ampułki 1 mg/ml, opakowanie – 10 ampułek – 63,19 PLN,
- Megailbedoce, ampułki á 10 mg/2 ml, opakowanie – 10 ampułek – 41,04 PLN.

Łączna kwota zgód na refundację produktów zawierających hydroksykobalaminę w okresie 1 stycznia 2020 – 1 października 2021 r. wyniosła ok. 48 tys. PLN netto (bez uwzględnienia marży hurtowej), natomiast w latach 2016 - luty 2018 (sprowadzano Hydroxocobalamin á 1 mg/ml i 10 mg/2 ml) wyniosła ok. 36 tys. PLN netto. W latach 2016 - luty 2018 liczba osób ubiegających się o refundację wynosiła 9 (sprowadzono łącznie 565 opakowań produktów), natomiast w latach 2020 – październik 2021 liczba ta wzrosła i wyniosła 14 osób (613 opakowań analizowanych produktów).

Należy jednocześnie zauważyć, iż w analizowanych latach nie sprowadzono żadnego produktu dla pacjenta we wskazaniu określonym jako deficyt kobalaminy C, co nie wyklucza, iż pacjenci z tym wskazaniem otrzymywali lek w ramach szerszego wskazania obejmującego zaburzenia metabolizmu kobalaminy.

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Liczba wydanych zgód na refundację produktów zawierające hydroksykobalaminę w ramach importu docelowego w podziale na wskazania w latach 2020 - październik 2021 r.

Wskazanie	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Unikalne numery PESEL / pozytywnie rozpatrzone wnioski o refundację	Kwota na jaką wydano zgody na refundację [PLN]
Acyduria metylomalonowa	<ul style="list-style-type: none"> • Hydroxycobalaminie Acetate Sterop – 455 • Vitamin B12 Depot – 47 • Hydroxocobalamin – 42 • Megailbedoce – 22 	9	43 915,11
Hiperhomocysteinemia G	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin B12 Depot – 6 • Hydroxocobalamin – 18 	2	2 179,14
Zaburzenia metabolizmu kobalaminy	<ul style="list-style-type: none"> • Hydroxocobalamin – 22 	2	2 200,00
Deficyt MTHFR	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin B12 Depot – 1 	1	63,19

Skróty: deficyt MTHFR – deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu

2 Rekomendacje kliniczne

W dniu 20.10.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2018 roku. Do analizy włączano publikacje opublikowane po dacie wyszukiwania wytycznych w raporcie OT.4311.15.2018.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- Strony internetowe stowarzyszeń naukowych i pacjenckich.

Do wyszukiwania wykorzystano również wyszukiwarkę google.com.

W ramach wyszukiwania poszukiwano słów kluczowych: methylmalonic acyduria, homocystinuria, hiperhomocysteinemia, cobalamin, methylenetetrahydrofolate reductase deficiency.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2018 r. autorzy raportu uwzględnili 6 dokumentów wytycznych.

W wyniku obecnego wyszukiwania, odnaleziono 1 konsensus ekspercki dotyczący diagnostyki i leczenia acydurii metylomalonowej i propionowej. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
<p>Międzynarodowy zespół ekspertów 2021 (Świat)</p>	<p>Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia acydurii metylomalonowej (MMA) i propionowej (PA)</p> <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku podejrzenia MMA lub PA, sugeruje się natychmiastowe rozpoczęcie leczenia mające na celu poprawę przeżycia pacjentów (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba) • Rekomenduje się unikanie stanu katabolizmu u pacjentów, aby poprawić wyrównanie metaboliczne (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna) • Sugeruje się dietę ubogobiałkową (pochodzenia naturalnego) z uwzględnieniem zapotrzebowania zależnego od wieku, w celu zapewnienia wyrównania metabolicznego (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba) • Sugeruje się suplementację L-karnityną w celu poprawy wyrównania metabolicznego (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: słaba) • Rekomenduje się ocenę odpowiedzi na pozajelitowe podanie witaminy B12 u wszystkich pacjentów z podejrzeniem MMA (jakość dowodów: umiarkowana, siła rekomendacji: silna) • Sugeruje się rozważenie przeszczepienia wątroby u pacjentów z MMA i PA i jednoczesowego przeszczepienia wątroby i nerki u pacjentów z MMA w celu poprawy równowagi metabolicznej (jakość dowodów: niska, siła rekomendacji: słaba) <p><i>Konflikt interesów:</i> część autorów zgłosiła konflikt interesów</p> <p><i>Siła i jakość rekomendacji:</i> w ocenie posłużono się metodologią GRADE</p> <p><i>Źródło finansowania:</i> The German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine; The Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism; Ministry of Culture and Science of the German State of North Rhine-Westphalia, Grant/Award Number: 005-1703-0016; Ministry of Health of the Czech Republic, Grant/Award Number: RVO VFN 64165; ITINERARE University Priority Research Programs of the University of Zurich, Switzerland; radiz, Rare Disease Initiative Zurich; Swiss National Science Foundation, Grant/Award Number: 31003A_175779; Faculty of Medicine of the University of Zurich, Filling the Gap Grant, Switzerland</p>

Skróty: MMA – acyduria metylomalonowa, PA – acyduria propionowa

W odnalezionym konsensusie ekspertów z 2021 r. zarekomendowano stosowanie pozajelitowo witaminy B12 u wszystkich pacjentów z podejrzeniem acydurii metylomalonowej.

W ramach analizy z 2018 r. odnaleziono 6 rekomendacji klinicznych, w tym dwie (europejską EHOD 2017 i brytyjską BSH 2014) dotyczące leczenia zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz hiperhomocysteinemii oraz 4 (brytyjskie BIMDG 2015, 2017 i NECoMP 2013 oraz międzynarodową GDG 2014) dotyczące leczenia acydurii metylomalonowej. Wszystkie odnalezione wytyczne zalecały stosowanie hydroksykobalaminy podawanej domięśniowo w leczeniu zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz acydurii metylomalonowej z wrażliwością na kobalaminę.

W stanowisku Panelu Ekspertów EHOD 2017 w przypadku niedoboru MTHFR nie wymieniono możliwości stosowania hydroksykobalaminy.

3 Wskazanie dowodów naukowych

3.1 Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w kwietniu 2018 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających hydroksykobalaminę w leczeniu zaburzeń i chorób wymienionych w zleceniu. Wyszukiwanie przeprowadzono 25 października 2021 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 4.04.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.15.2018.

W przypadku wskazania deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR) nie ograniczono czasu wyszukiwania.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci chorujący na/ lub cierpiący z powodu:

- acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę,
- zaburzenia metabolizmu kobalaminy,
- hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G,
- deficyt kobalaminy C,
- deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).

Interwencja: hydroksykobalamina.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksykobalaminy w analizowanych populacjach pacjentów.

Typ badań: poszukiwano badań RCT, badań kliniczno-kontrolnych i przeglądów systematycznych z metaanalizą opracowanych na podstawie tych badań.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 7.1 do niniejszego opracowania.

3.2 Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie typów badań (ograniczenie z przeglądu z 2018 r. obejmowało badania RCT, badania kliniczno-kontrolne i przeglądy systematyczne z metaanalizą).

Niemniej, biorąc pod uwagę, że w 2018 r. dostępne było badanie z wyższego poziomu dowodów, a obecnie takich badań nie odnaleziono, zdecydowano o poglądowym przedstawieniu badań obserwacyjnych przeprowadzonych we wnioskowanych populacjach (przedstawiono dowody dotyczące więcej niż 10 pacjentów). Szczegóły zaprezentowano w rozdziale 3.3.

3.3 Wyniki badań włączonych do przeglądu

Huemer 2019

Badanie Huemer 2019 to retrospektywne badanie obejmujące 238 pacjentów z 47 ośrodków z zaburzeniem remetylacji (wady metabolizmu kobalaminy typu E (cblE), G (cblG), D (cblD) powodujące homocystynurię, niedobór MTHFR – niedobór enzymu reduktazy 5,10-metylenotetrahydrofolianu) lub współistniejącymi zaburzeniami remetylacji (deficyt kobalaminy C (cblC), kobalaminy D (cblD), acydurii metylomalonowej, cblF, cblJ). W celu odnalezienia ww. pacjentów autorzy badania przeszukali bazę danych rejestru E-HOD. Skrótową charakterystykę pacjentów w podziale na wskazania przedstawia poniższa tabela.

Tabela 3. Skrócowa charakterystyka pacjentów w podziale na wskazania

Wskazanie Płeć	cbIC*	Deficyt MTHFR	cbIG*	cbIE*	cbID*	cbIJ*	Łącznie
Ogółem	161	50	11	10	5	1	238
Mężczyźni	93	23	6	3	3	1	129
Kobiety	68	27	5	7	2	0	109

* Wady metabolizmu kobalaminy typu cbIC, cbIG, cbIE, cbIE, cbIJ

MTHFR – enzym reduktaza 5,10-metylenotetrahydrofolianu, ang. *the enzyme 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase*

Do badania włączono pacjentów urodzonych w 34.-42. tygodniu ciąży w latach między 1954 a 2016; 50% pacjentów było urodzonych po 2005 roku. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania to 12,5 roku (mediana 8,4, zakres 0,1-60,7 lat). Mediana wieku w czasie diagnozy wyniosła 3,7 miesiąca (zakres 3 dni – 56 lat). Mediana opóźnienia diagnozy definiowana jako czas od momentu pojawienia się pierwszych objawów do postawienia diagnozy wyniosła 24 dni; 75% diagnoz zostało postawionych w ciągu 4,6 miesiąca, a maksymalne opóźnienie w diagnozie wynosiło 17,4 lat.

Długość czasu obserwacji u pacjentów z cbIC wyniosła 95 lat, dla pacjentów z deficytem MTHFR 31 lat, a dla pacjentów z cbIJ 1 rok. Dla pacjentów z cbIE, cbIG oraz cbID, nie było dostępnych danych z wizyt kontrolnych (dane dostępne jedynie dla wizyt włączających do badania). Siedemdziesiąt sześć pacjentów z cbIC oraz 27 pacjentów z deficytem MTHFR miało co najmniej jedną regularną wizytę kontrolną.

- Objawy początkowe i leczenie

Tabela 4. Objawy początkowe, leczenie i wyniki leczenia w poszczególnych typach deficytów – Huemer 2019

Rozpoznanie	Objawy początkowe	Sposób leczenia	Wyniki
Deficyt cbIE	anemia (n=10; u 7 pacjentów anemia makrocytarna), opóźnienie w rozwoju (n=5), problemy z karmieniem (n=5) czy hipotonia (n=4)	głównie betaina, kwas foliowy lub foliowy, i hydroksykobalamina (OH-Cbl)	dobra odpowiedź biochemiczna; u jednego z 10 pacjentów z zaburzeniem cbIE zaraportowano nagłą wizytę po wizycie włączającej
Deficyt cbIG	opóźnienie w rozwoju (n=10), problemy z karmieniem (n=8), anemia (n=7; makrocytarna n=5, mikrocytarna n=2), drgawki i hipotonia (n=6)		
Deficyt cbID	opóźnienie w rozwoju i drgawki	betaina, kwas foliowy i OH-Cbl	dobra odpowiedź biochemiczna
Deficyt cbIJ	hipotonia i niewydolność oddechowa		
Deficyt cbIC oraz deficyt MTHFR	zaburzenia centralnego układu nerwowego z opóźnieniem rozwoju, hipotonią mięśni i drgawkami; nieprawidłowy rozwój/ zaburzenia karmienia piersią u 46% pacjentów z deficytem MTHFR i u 59% pacjentów z zaburzeniem cbIC; w deficycie cbIC: anemia, objawy ze strony oczu, choroba nerek i choroba zakrzepowo-zatorowa występowały u 15-28% pacjentów; w deficycie MTHFR problemy z sercem były rzadsze i miały łagodniejszy przebieg	W czasie włączenia do badania OH-Cbl pozajelitowo otrzymywało 127 pacjentów z cbIC (79%) (średnia 0,13, mediana 0,07 mg/kg/d) oraz 17 pacjentów z deficytem MTHFR (34%) (pacjenci otrzymywali od 1 do 7 iniekcji na tydzień). Ponadto stosowano: karnitynę, doustną betainę, kwas foliowy oraz kwas foliowy. Doustną cyjanokobalaminę otrzymywało w grupie z deficytem cbIC 8 osób, a w grupie z deficytem MTHFR 9 osób. Pacjenci otrzymywali również pirydoksynę (odpowiednio n=16, n=12). W momencie ostatniej kontrolnej wizyty 78% pacjentów z zaburzeniem cbIC i 40% pacjentów z deficytem MTHFR było leczonych OH-Cbl. Dodatkowo oprócz ww. terapii pacjenci stosowali diety m.in. dietę nisko-proteinową, suplementację waliny, metioniny. Pacjenci byli leczeni heterogenicznie, ale nie stwierdzono istotnych korelacji	Jeden pacjent z deficytem MTHFR zmarł. Jedną lub więcej wizyt nagłych po wizycie włączającej do badania zaraportowano u 7 pacjentów z zaburzeniem cbIC, u 4 pacjentów z deficytem MTHFR. Między wizytą włączającą do badania a ostatnią wizytą kontrolną „ogólny stan zdrowia i samopoczucie” (cbIC 88%; MTHFR: 80%) oraz „poważne objawy choroby” (cbIC: 81%; MTHFR 72%) u znacznej większości pacjentów zostały ocenione na stabilne lub ulegające poprawie w czasie. Częstość występowania problemów z karmieniem pozostała stabilna. Nagłe zdarzenia neurologiczne (p<0,008) występowały istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów z cbIC. Częstość występowania wszystkich innych zdarzeń ze strony narządów pozostała bez zmian pomiędzy wizytami. Stężenie kwasu

Rozpoznanie	Objawy początkowe	Sposób leczenia	Wyniki
		<p>między metodami leczenia (betaina OH-CBI, kwas foliowy/ folinowy, karnityna), wynikami biochemicznymi (całkowite stężenie homocysteiny, metioniny i kwasy metylomalonowego u pacjentów z cblC) lub jakimikolwiek innymi parametrami zarówno u pacjentów z deficytem MTHFR, jak i u pacjentów z deficytem cblC.</p>	<p>metylomalonowego (u pacjentów z cblC) i stężenie metioniny były stabilne w czasie leczenia. Poziom metioniny był w normie u leczonych pacjentów, mediana poziomu kwasu metylomalonowego w moczu uległa poprawie, ale nadal była podwyższona (103 mmol/mol kreatyny). Całkowite stężenie homocysteiny we krwi nie różniło się istotnie pomiędzy rozpatrywanymi wizytami.</p>

Wnioski autorów badania

Autorzy badania wskazują, że dane z rejestru nigdy nie zastąpią prospektywnych badań klinicznych a przeprowadzone badanie ma kilka ograniczeń, m.in. pacjenci byli włączani w różnych latach (1954-2016) i z różną długością trwania choroby. Ponadto długość obserwacji była różna dla poszczególnych pacjentów, również kompletność danych wejściowych była różna dla poszczególnych ośrodków, co zależało od lokalnych standardów gromadzenia danych. Autorzy wskazali, że chociaż na podstawie badania można ogólnie potwierdzić skuteczność zastosowanego leczenia, to nie ma możliwości wyciągnięcia wniosków na temat działania pojedynczych leków/schematów, ze względu na dużą niejednorodność zastosowanego leczenia. Leczenie jest ogólnie skuteczne w zapobieganiu powikłaniom innym niż choroby oczu czy zaburzenia neurologiczne, jednak protokoły leczenia znacznie różnią się pomiędzy ośrodkami.

He 2020

Badanie He 2020 jest badaniem obserwacyjnym, przeprowadzonym w celu określenia czynników wpływających na zmianę fenotypu i wyniki uzyskiwane przez pacjentów z mutacją homologiczną dla kobalaminy C – MMACHC c.609G >A, które mają wpływ na leczenie i profilaktykę.

Oceniano grupę 149 pacjentów: 81 mężczyzn (54,4%) i 68 kobiet (45,6%), spośród których 5 pacjentów (3,4%) zmarło (2 z powodu opornej epilepsji w wieku 9 miesięcy i 10 lat, 3 z powodu niewydolności wielonarządowej wywołanej infekcją w wieku 3 miesięcy oraz 2 i 4 lat), 24 chorych (16,1%) utracono z obserwacji, a pozostałe 120 osób (80,5%) obserwowano od stycznia 1998 r. do grudnia 2019 r. Spośród 149 uczestników badania:

- 2 pacjentów (1,34%) zdiagnozowano w okresie prenatalnym,
- 15 chorych (10,1%) postawiono diagnozę w badaniach przesiewowych noworodków,
- 132 pacjentów (88,6%) zostało zdiagnozowanych dopiero po pierwszych objawach klinicznych w okresie od urodzenia do 72 miesiąca życia (średni czas od wystąpienia objawów do postawienia diagnozy wyniósł 10 miesięcy), wśród nich wczesne objawy (przed 12 mies. życia) zaobserwowano w 101 (76,5%) przypadkach, natomiast objawy późne (po 12 mies. życia) zdiagnozowano u 31 (23,5%) chorych.

Najczęstszymi objawami u pacjentów z mutacją homozygotyczną dla kobalaminy C – MMACHC c.609g>A były opóźnienie rozwoju (69,7%), padaczka (49,2%), niedokrwistość (28,0%), trudności w karmieniu (18,2%), problemy ze wzrokiem: zez, oczopląs, zaburzenia widzenia i makulopatia (17,4%) i wodogłowie (16,7%). Często obserwowane były również uszkodzenia mózgu. Opóźnienia rozwojowe stwierdzano znacznie częściej w grupie chorych o późnym początku choroby, a wodogłowie diagnozowano z istotnie większą częstotliwością wśród pacjentów z wczesnym początkiem choroby.

Rozpoznanie w kierunku acydurii metylomalonowej (MMA) postawiono na podstawie podwyższonego poziomu propionylkarnityny we krwi oraz kwasu metylomalonowego w moczu. Wszyscy pacjenci mieli znacząco podwyższony poziom całkowitej homocysteiny w osoczu (tHcy) (34,3–278 μmol/L, normalna kontrola 15 μmol/L).

Terapia w ostrym stanie dekomensacji obejmowała domięśniowe lub dożylnie podanie kobalaminy (hydroksykobalamina w dawce 1 mg/dzień, była pierwszym wyborem), L-karnityny (50-200 mg/kg na dobę), betainy doustnej (100-500 mg/kg na dobę) oraz płynoterapię z użyciem glukozy i elektrolitów i wysokokaloryczną dietę w połączeniu z leczeniem objawowym.

Poniżej przedstawiono dane dotyczące 17 analizowanych pacjentów.

U dwóch noworodków zdiagnozowanych w okresie prenatalnym leczenie wprowadzono od pierwszego dnia życia i obecnie (3 i 11 lat) dzieci charakteryzują się prawidłowym rozwojem fizycznym i neuropoznawczym. Nie zaobserwowano nieprawidłowości w badaniu wzroku. Matki będąc w ciąży otrzymywały doustnie metylokobalaminę (1 mg/doba), L-karnitynę oraz zestaw multiwitamin.

Spośród pacjentów zdiagnozowanych w badaniach przesiewowych:

- u 10 wdrożono leczenie (domięśniowo kobalamina, doustnie L-karnityna i betaina) w ciągu pierwszych 15 dni życia. Obecnie są to dzieci w wieku od 2 do 8 lat o prawidłowym rozwoju psychomotorycznym i fizycznym.
- w 5 przypadkach rodzice odmówili leczenia, czego konsekwencją były poważne opóźnienia w rozwoju u wszystkich dzieci, u dwóch pacjentów zdiagnozowano wodogłowie, u jednego dziecka pojawiły się drgawki. Objawy rozwinęły się między 1. a 4. miesiącem życia.

We wnioskach autorzy badania wskazują, iż mimo że pacjenci wykazywali poprawę po leczeniu metabolicznym, pojawiały się u nich różne powikłania neurologiczne. Wykazano, że opóźnienie w leczeniu prowadzi do opóźnienia rozwoju. Zauważono znaczącą różnicę w wieku zachorowania, wieku w momencie rozpoczęcia leczenia, czasie od pojawienia się pierwszych objawów do rozpoczęcia leczenia, oraz markerach biochemicznych pomiędzy pacjentami z opóźnieniem rozwoju i z prawidłowym rozwojem. Większość pacjentów uczestniczących w badaniu (76,5%) wykazywała wczesne objawy choroby. Wykryto istotnie wyższy poziom kwasu metylomalonowego w moczu oraz całkowitego poziomu homocysteiny w osoczu u pacjentów z niekontrolowanymi napadami drgawek, niż w grupie bez napadów. U 132 pacjentów biorących udział w badaniu wykazano anemię megaloblastyczną oraz znacznie wyższy poziom całkowitej homocysteiny w osoczu (tHcy) w porównaniu do pacjentów bez objawów anemii. Pomimo, iż choroby wzroku są częste u pacjentów z mutacją homologiczną MMACHC c.609G >A, w badaniu problem ten zdiagnozowano jedynie u 17,4% badanych. U dwóch pacjentów potwierdzono obecność białka w moczu, jednak białkomocz ustąpił po wprowadzeniu leczenia metabolicznego. Zmiany skórne potwierdzono u 12 pacjentów, z istotnie niskim poziomem metioniny, trudnościami w karmieniu, niedożywieniem i opóźnionym rozwojem, jednak stan wszystkich poprawił się po leczeniu metabolicznym połączonym z normokaloryczną dietą. Pięciu pacjentów wykazało niedobory leucyny, waliny i treoniny.

Horster 2020

W publikacji przedstawiono analizę przekrojową danych z The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases (E-IMD), której celem było określenie zmian klinicznych w przebiegu kwasicy metylomalonowej (całkowitego niedoboru mutazy L-metylomalonilo-CoA (MUT) oraz deficytu kobalaminy A (cblA). Do badania włączono 123 pacjentów (56 kobiet, 67 mężczyzn) z 17 krajów i 26 ośrodków z potwierdzonym rozpoznaniem kwasicy metylomalonowej (średnia wieku 9,4 lata). W grupie 123 pacjentów, 28 pacjentów zakwalifikowano do grupy cblA, natomiast 95 zakwalifikowano do grupy MUT.

W grupie pacjentów cblA, hydroksykobalaminy przyjmowało 15 pacjentów. Hydroksykobalaminy podawano domięśniowo (n=12/14 [86%]), w pojedynczych przypadkach doustnie [n = 1/14 [7%]) lub podskórnym (n=1/14 [7%]). Sześciu pacjentów z grupy cblA przyjmowało cyjanokobalaminy, jeden pacjent przyjmował cyjanokobalaminy i hydroksykobalaminy jednocześnie. W przypadku pozostałych sześciu pacjentów z grupy cblA nie dostarczono informacji dotyczących rodzaju przyjmowanej kobalaminy, chociaż stwierdzono, że pięciu z nich zareagowało na leczenie. Łącznie spośród 28 pacjentów, 27 odpowiedziało na leczenie.

W grupie MUT, 12 pacjentów otrzymywało hydroksykobalaminy, w tym 5 domięśniowo (n=5/12 [41,66%]), a 7 (n=7/12 [58,33%]) doustnie. Odpowiedź na leczenie w grupie MUT odnotowano u jednego pacjenta. W publikacji nie podano danych dotyczących przyjmowanej dawki hydroksykobalaminy.

Wszyscy pacjenci z badania byli suplementowani dodatkowo L-karnityną (grupa cblA: mediana/średnia 52,4/52,7 mg/kg masy ciała/dzień, grupa MUT mediana/średnia 70,9/77,7 mg/kg masy ciała/dzień).

W trakcie trwania badania 6 pacjentów (n = 6/95 [6%]) z grupy MUT zmarło. Nie odnotowano zgonów w grupie pacjentów cblA.

We wnioskach z przeprowadzonego badania wskazano, że odpowiednio wczesne wdrożenie suplementacji hydroksykobalaminy u odpowiadających na leczenie pacjentów ma kluczowe znaczenie dla opóźnienia, a nawet zapobiegania przewlekłej niewydolności nerek

3.4 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Podsumowanie informacji o bezpieczeństwie na podstawie badań z raportu OT.4311.15.2018

Włączone do raportu z 2018 r. badanie Torsvik 2013 nie dostarczało szczegółowych informacji na temat bezpieczeństwa stosowania hydroksykobalaminy u pacjentów z analizowanym wskazaniem. Zawarto w nim jedynie informację o braku negatywnych skutków po iniekcjach kobalaminy.

Informacje na podstawie ChPL Hydroxocobalamin 1 mg/ml

Kategorie częstości występowania działań niepożądanych definiowano następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być oszacowana na podstawie dostępnych danych).

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane występujące z nieznaną częstością (nie wymieniono zdarzeń występujących rzadko i bardzo rzadko): reaktywna trombocytoza podczas pierwszego tygodnia stosowania w anemii megaloblastycznej, swędzenie, wysypka, arytmia związana z hipokalemią, mdłości, wymioty, biegunka, gorączka, zawroty głowy, zdarzenia w miejscu podania, w tym ból, zaczerwienienie, świąd, obrzęk, uderzenia gorąca, dreszcze, złe samopoczucie, ból, ból głowy, zaburzenia czucia (parestezje), drżenia, chromaturia, wykwity pęcherzowe i trądzikopodobne.

Zgodnie z ChPL żadne ze zdarzeń nie występuje bardzo często, często lub niezbyt często.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:

- Podczas początkowej terapii stwierdzano arytmie wtórne do hipokalemii, stąd początkowo poziom potasu we krwi powinien być monitorowany.
- Stan hematologiczny i neurologiczny powinien być regularnie monitorowany w celu zapewnienia odpowiedniej terapii.

Na stronach URPL, FDA i EMA nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania leków zawierających hydroksykobalaminę.

3.5 Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie typów badań (ograniczenie z przeglądu z 2018 r. obejmowało badania RCT, badania kliniczno-kontrolne i przeglądy systematyczne z metaanalizą).

Niemniej, biorąc pod uwagę, że w 2018 r. dostępne było badanie z wyższego poziomu dowodów, a obecnie takich badań nie odnaleziono, zdecydowano o poglądowym przedstawieniu badań obserwacyjnych przeprowadzonych we wnioskowanych populacjach (przedstawiono dowody dotyczące więcej niż 10 pacjentów).

W badaniu Huemer 2019 analizowano retrospektywnie 238 pacjentów z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy i deficytem MTHFR. Pacjenci leczeni byli różnymi dawkami i schematami, w tym zawierającymi hydroksykobalaminę, kwas foliowy, betainę. W badaniu wskazano, iż pacjenci z deficytem cblE, cblG i cblI uzyskali dobrą biochemiczną odpowiedź na leczenie. U pacjentów z deficytem cblC i MTHFR uzyskano stabilizację bądź poprawę objawów. Autorzy wskazali, że chociaż na podstawie badania można ogólnie potwierdzić skuteczność zastosowanego leczenia, to nie ma możliwości wyciągania wniosków na temat działania pojedynczych leków/schematów, ze względu na dużą niejednorodność zastosowanego leczenia.

W obserwacyjnym badaniu He 2020, w którym oceniano 149 pacjentów z mutacją homologiczną dla kobalaminy C – MMACHC c.609G >A, wskazano, iż u dzieci (17 analizowanych pacjentów), u których wcześniej wdrożono leczenie obserwowano prawidłowy rozwój fizyczny i neuropoznawczy; w przypadku braku rozpoczęcia leczenia dochodziło do poważnego opóźnienia w rozwoju.

W badaniu Horster 2020, przedstawiającym analizę przekrojową danych z The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases, dotyczących pacjentów z kwasicą metylomalnową (deficyt cblA (28 pacjentów) i niedoborem mutazy L-metylomalonilo-CoA (MUT) (95 pacjentów)), wykazano, iż 27 z 28 pacjentów z deficytem cblA leczonych kobalamina (w tym 15 leczonych hydroksykobalamina) zareagowało na leczenie i tylko 1 pacjent z 12 leczonych hydroksykobalamina w grypie MUT. Autorzy badania wysnuli wniosek, iż odpowiednio wczesne wdrożenie suplementacji hydroksykobalamina u odpowiadających na leczenie pacjentów ma kluczowe znaczenie dla opóźnienia, a nawet zapobiegania przewlekłej niewydolności nerek.

W randomizowanym badaniu Torsvik 2013 włączonym do analizy klinicznej w 2018 r. oceniano odpowiedź na leczenie hydroksykobalamina u niemowląt z hiperhomocysteinemia w porównaniu z grupą niemowląt nieotrzymującą hydroksykobalaminy i z grupą niemowląt bez hiperhomocysteinemi. Na początku badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zgłaszanych objawach u niemowląt między wszystkimi grupami. W czasie obserwacji matki ze wszystkich 3 grup na ogół zgłaszały poprawę zwłaszcza odnośnie drgawek i drżenia. Ponadto osiągnięto większą poprawę w zwracaniu pokarmu w grupie hydroksykobalaminy (69%) niż w grupie placebo (29%), $p=0,003$ (różnica istotna statystycznie).

Natomiast w przypadku odmowy przyjmowania pokarmu oraz drgawek nie było istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami.

Dodatkowo wyniki w skali oceny rozwoju psychoruchowego dziecka AIMS (Alberta Infant Motor Scale) wzrosły we wszystkich 3 badanych grupach, jednakże w grupie hydroksykobalaminy znacznie więcej niemowląt osiągnęło wyższy wynik w skali AIMS (81%) niż w grupie placebo (41%), $p=0,002$ (wynik istotny statystycznie).

Ograniczenia analizy klinicznej

Nie odnaleziono dowodów dotyczących wszystkich wskazań wymienionych w zleceniu MZ. Dla części wskazań również nie odnaleziono dowodów naukowych w ramach wyszukiwania przeprowadzonego podczas pracy nad raportem OT.4311.15.2018. Odnalezione obecnie doniesienia obejmują jedynie badania obserwacyjne, w których nie wszyscy pacjenci otrzymywali hydroksykobalaminę, a niejednokrotnie stosowali złożone schematy leczenia, stąd brak jest możliwości wnioskowania o skuteczności stosowania samej hydroksykobalaminy.

4 Opinie ekspertów klinicznych

Ze względu na przyjęcie, iż w ramach obecnego zlecenia nie dokonano istotnych zmian w analizowanych wskazaniach, nie zwrócono się z prośbą o opinie eksperckie.

W ramach analizy z 2018 r. otrzymano opinię od dwóch ekspertów.

Dr hab. Jolanta Sykut-Cegielska, Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej wskazała wówczas, iż *Hydroxocobalamin (hydroxycobalamine acetate) jest jedyną postacią kobalaminy, tj. witaminy B12, która wykazuje aktywne działanie w organizmie człowieka. W niektórych wrodzonych wadach metabolizmu, jak np.: w acyduria metylomalonowej kobalaminozależnej czy zaburzeniach wewnątrzkomórkowego metabolizmu kobalaminy, stosowanie tej postaci witaminy B12 nie jest zwykłą suplementacją witaminową, a leczeniem z wyboru.*

Podobną opinię zaprezentowała dr hab. Joanna Tayber – Konsultant wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej: *W Polsce brak jest preparatu hydroksykobalaminy dostępnego inaczej niż w trybie importu docelowego. Użyte pojęcia (acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia kobalaminy) nie są szczegółowymi rozpoznaniami, ale grupami rozpoznań, przez co obejmują większość/wszystkie rozpoznania szczegółowe, np. deficyt kobalaminy C, acyduria metylomalonowa Mut- i in. Dla części z tych rozpoznań stosowanie u pacjentów hydroksykobalaminy jest integralną, konieczną częścią terapii dla konkretnego rozpoznania (np. deficyt kobalaminy C), u niektórych z pacjentów kwalifikacja do leczenia przewlekłego wynika z wykonanych testów lub uzyskanego wyniku badania molekularnego. Ze względu na ważną rolę hydroksykobalaminy, rekomendacje międzynarodowe zalecają wczesne jej włączenie (jeszcze na etapie diagnostyki) z weryfikacją kontynuowania terapii po uzyskaniu szczegółowego rozpoznania.*

5 Podsumowanie

Na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 1285, 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 2021 r., poz. 523, z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4311.15.2018 (nr zlecenia w BIP 045/2018).

W ramach niniejszego opracowania przeprowadzono aktualizację danych zawartych w powyższym raporcie w zakresie wytycznych praktyki klinicznej oraz dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa hydroksykobalaminy we wskazaniach:

- acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę
- zaburzenia metabolizmu kobalaminy
- hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G.

W ramach obecnie rozpatrywanych wskazań Ministerstwo Zdrowia uwzględniło dodatkowo deficyt kobalaminy C i deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR). Biorąc pod uwagę, iż zaburzenia metabolizmu kobalaminy ogółem były przedmiotem wcześniejszego opracowania, przyjęto, iż dla wskazania deficyt kobalaminy C obecna analiza również przeprowadzana jest w sposób cykliczny. Potwierdzenie takiego podejścia stanowi opinia dr hab. Joanny Taybert – Konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie pediatrii metabolicznej z 2018 r., która wskazała, iż *użyte pojęcia (acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę, zaburzenia kobalaminy) nie są szczegółowymi rozpoznaniami, ale grupami rozpoznań, przez co obejmują większość/wszystkie rozpoznania szczegółowe, np. deficyt kobalaminy C, acyduria metylomalonowa Mut- i in.*

Odnosząc się do deficytu reduktazy metylenotetrahydrofolianu należy zauważyć, że w 2018 r. wyszukiwano wytyczne klinicznych i badania dotyczące homocystynurii i hiperhomocysteinemii, a odnalezione dokumenty odnosiły się również do deficytu reduktazy metylenotetrahydrofolianu. W zakresie analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie odniesiono się do badań dotyczących tej populacji. Biorąc pod uwagę powyższe przyjęto, iż dla wskazania deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu również jest to ocena cykliczna, niemniej w celu potwierdzenia, że żadne dowody naukowe nie zostały pominięte przeprowadzono pełną ocenę skuteczności i bezpieczeństwa dla powyższego wskazania bez zastosowania ograniczeń czasowych.

Dodatkowo należy zauważyć, że zlecenie MZ z 2018 r. dotyczyło jedynie produktu leczniczego Hydroxycobalamine (hydroxycobalamine acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2 ml, natomiast obecnie zlecenie dotyczy produktów leczniczych zawierających substancję czynną hydroksykobalamina:

- Hydroxycobalamine Acetate Sterop, ampułki á 10 mg/2 ml,
- Hydroxycobalamine, ampułka á 1 mg/ml,
- Vitamin B12 Depot, ampułki 1 mg/ml,
- Megamilbedoce, ampułki á 10 mg/2 ml.

Powyższe produkty charakteryzują się jednak takim samym stężeniem hydroksykobalaminy, jak produkty oceniane w 2018 r.

W 2018 r. na podstawie opracowania OT.4311.15.2018 Rada Przejrzystości wydała pozytywne Stanowisko nr 49/2018 z dnia 14 maja 2018 r., a Prezes Agencji Rekomendację nr 48/2018 z dnia 22 maja 2018 r. dla produktów: Hydroxycobalamine (hydroxycobalamine acetate), roztwór do wstrzykiwań, ampułka á 1 mg/ml oraz 10 mg/2 ml we wskazaniach:

- acyduria metylomalonowa z wrażliwością na kobalaminę,
- zaburzenia metabolizmu kobalaminy,
- hiperhomocysteinemia związana z deficytem kobalaminy G.

Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwanie rekomendacji klinicznych przeprowadzono w dniu 20 października 2021 r., w celu zaktualizowania informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w analizie AOTMiT z 2018 r. (OT.4311.15.2018). Do analizy włączono 1 konsensus międzynarodowego zespołu ekspertów z 2021 r. dotyczący diagnostyki i leczenia acydurii

metylomalonwej (MMA) i propionowej (PA). W dokumencie zarekomendowano stosowanie pozajelitowo witaminy B12 u wszystkich pacjentów z podejrzeniem acydurii metylomalonowej. Nie odniesiono się jednak do preferowanego związku.

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w 2018 r. autorzy raportu uwzględnili 6 dokumentów wytycznych, w tym dwa (europejski EHOD 2017 i brytyjski BSH 2014) dotyczące leczenia zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz hiperhomocysteinemii oraz 4 (brytyjskie BIMDG 2015, 2017 i NecoMP 2013 oraz międzynarodowy GDG 2014) dotyczące leczenia acydurii metylomalonowej. Wszystkie odnalezione wytyczne wymieniały hydroksykobalaminę podawaną domięśniowo w leczeniu zaburzeń metabolizmu kobalaminy oraz acydurii metylomalonowej z wrażliwością na kobalaminę.

W stanowisku Panelu Ekspertów EHOD 2017 w przypadku niedoboru MTHFR nie wymieniono możliwości stosowania hydroksykobalaminy.

Wskazanie dowodów naukowych

W dniu 25 października 2021 r. przeprowadzono aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w ramach raportu z 2018 r. (OT.4311.15.2018) w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających hydroksykobalaminę w leczeniu: acydurii metylomalonowej z wrażliwością na kobalaminę, zaburzeń metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemii związanej z deficytem kobalaminy G i deficytem kobalaminy C. Jako datę odcięcia przyjęto 4.04.2018 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu nr OT.4311.15.2018. Jednocześnie dokonano przeglądu dowodów naukowych dotyczących deficytu reduktazy metylenotetrahydrofolianu bez ograniczenia czasowego.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia do niniejszej analizy w zakresie typów badań (ograniczenie z przeglądu z 2018 r. obejmowało badania RCT, badania kliniczno-kontrolne i przeglądy systematyczne z metaanalizą).

Niemniej, biorąc pod uwagę, że w 2018 r. dostępne było badanie z wyższego poziomu dowodów, a obecnie takich badań nie odnaleziono, zdecydowano o poglądowym przedstawieniu badań obserwacyjnych przeprowadzonych we wnioskowanych populacjach (przedstawiono dowody dotyczące więcej niż 10 pacjentów).

W badaniu Huemer 2019 analizowano retrospektywnie 238 pacjentów z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy i deficytem MTHFR. Pacjenci leczeni byli różnymi dawkami i schematami, w tym zawierającymi hydroksykobalaminę, kwas foliowy, betainę. W badaniu wskazano, iż pacjenci z deficytem cblE, cblG i cblI uzyskali dobrą biochemiczną odpowiedź na leczenie. U pacjentów z deficytem cblC i MTHFR uzyskano stabilizację bądź poprawę objawów. Autorzy wskazali, że chociaż na podstawie badania można ogólnie potwierdzić skuteczność zastosowanego leczenia, to nie ma możliwości wyciągnięcia wniosków na temat działania pojedynczych leków/schematów, ze względu na dużą niejednorodność zastosowanego leczenia.

W obserwacyjnym badaniu He 2020, w którym oceniano 149 pacjentów z mutacją homologiczną dla kobalaminy C – MMACHC c.609G >A, u dzieci, u których wcześniej wdrożono leczenie obserwowano prawidłowy rozwój fizyczny i neuropoznawczy, a w przypadku braku rozpoczęcia leczenia u dzieci dochodziło do poważnego opóźnienia w rozwoju.

W badaniu Horster 2020, przedstawiającym analizę przekrojową danych z The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases, dotyczących pacjentów z kwasicą metylomalonową (deficyt cblA (28 pacjentów) i niedoborem mutazy L-metylomalonilo-CoA (MUT) (95 pacjentów)), wykazano, iż 27 z 28 pacjentów z deficytem cblA leczonych kobalamina (w tym 15 leczonych hydroksykobalamina) zareagowało na leczenie i tylko 1 pacjent z 12 leczonych hydroksykobalamina w grupie MUT. Autorzy badania wysunuli wniosek, iż odpowiednio wczesne wdrożenie suplementacji hydroksykobalamina u odpowiadających na leczenie pacjentów ma kluczowe znaczenie dla opóźnienia, a nawet zapobiegania przewlekłej niewydolności nerek.

W randomizowanym badaniu Torsvik 2013 włączonym do analizy klinicznej w 2018 r. oceniano odpowiedź na leczenie hydroksykobalamina u niemowląt z hiperhomocysteinemia w porównaniu z grupą niemowląt nieotrzymującą hydroksykobalaminy i z grupą niemowląt bez hiperhomocysteinemii. Na początku badania nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zgłaszanych objawach u niemowląt między wszystkimi grupami. W czasie obserwacji matki ze wszystkich 3 grup na ogół zgłaszały poprawę zwłaszcza odnośnie drgawek i drżenia. Ponadto osiągnięto większą poprawę w zwracaniu pokarmu w grupie hydroksykobalaminy (69%) niż w grupie placebo (29%), $p=0,003$ (różnica istotna statystycznie). Natomiast w przypadku odmowy przyjmowania pokarmu oraz drgawek nie było istotnych statystycznie różnic między badanymi grupami. Dodatkowo wyniki w skali oceny rozwoju psychoruchowego dziecka AIMS (Alberta Infant Motor Scale) wzrosły we wszystkich 3 badanych grupach, jednakże w grupie hydroksykobalaminy znacznie więcej niemowląt osiągnęło wyższy wynik w skali AIMS (81%) niż w grupie placebo (41%), $p=0,002$ (wynik istotny statystycznie).

Opinie ekspertów klinicznych

W ramach analizy z 2018 r. uzyskano opinie dwóch ekspertów: dr hab. Jolanty Sykut-Cegielskiej – Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej i dr hab. Joanny Tayber – Konsultant wojewódzki w dziedzinie pediatrii metabolicznej. Eksperci wskazali, iż brak jest w Polsce dostępu do produktów zawierających hydroksykobalaminę (jedynie import docelowy), jedynej postaci kobalaminy wykazującej aktywne działanie w organizmie człowieka. Dla części chorych terapia tym produktem nie stanowi suplementacji, a aktywną terapię.

Uwagi dodatkowe

Nie dotyczy.

6 Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- He 2021** He R, Mo R, Kang L, et al., Variable phenotypes and outcomes associated with the MMACHC c.609G>A homologous mutation: long term follow-up in a large cohort of cases, *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2020
- Hörster 2021** Hörster F, Tuncel A, T, Gleich F, et al., Delineating the clinical spectrum of isolated methylmalonic acidurias: cblA and mut, *Inherit Metab Dis*. 2021
- Huemer 2019** Huemer M, Diodato D, Martinelli D, et al., Phenotype, treatment practice and outcome in the cobalamin-dependent remethylation disorders and MTHFR deficiency: Data from the E-HOD registry, *J Inherit Metab Dis*. 2019;1–20.

Rekomendacje kliniczne

- Międzynarodowy konsensus ekspertów 2021** Forny P, Hörster F, Ballhausen D et al. Guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic acidemia and propionic acidemia: First revision, *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 2021, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jimd.12370>

Pozostałe publikacje

- ChPL Hydroxocobalamin 1mg/ml** Charakterystyka Produktu Leczniczego Hydroxocobalamin 1mg/ml https://www.hpra.ie/img/uploaded/swedocuments/LicenseSPC_PA1770-002-001_03082018141303.pdf

7 Załączniki

7.1 Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline – deficyt MTHFR (data wyszukiwania: 25.10.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: Metylenetetrahydrofolate reductase deficiency[Title/Abstract]	128
#3	Search: MTHFR[Title/Abstract]	6 796
#2	Search: "Metylenetetrahydrofolate reductase deficiency" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	81
#4	Search: Homocystinuria[Title/Abstract]	1 719
#5	Search: deficiency[Title/Abstract]	319 763
#6	Search: (MTHFR[Title/Abstract]) AND (deficiency[Title/Abstract])	622
#7	Search: (((((Metylenetetrahydrofolate reductase deficiency[Title/Abstract]) OR ("Metylenetetrahydrofolate reductase deficiency" [Supplementary Concept])) OR (Homocystinuria[Title/Abstract]))) OR ((MTHFR[Title/Abstract]) AND (deficiency[Title/Abstract])))	2 352
#8	Search: cobalamin[Title/Abstract]	4 621
#9	Search: Vitamin B 12	27 731
#10	Search: cbl	4 766
#11	Search: cblG	54
#12	Search: Cblc	49
#13	Search: hydroxycobalamin[Title/Abstract]	193
#14	Search: hydroxOcobalamin[Title/Abstract]	860
#15	Search: ((((((cobalamin[Title/Abstract]) OR (Vitamin B 12)) OR (cbl)) OR (cblG)) OR (Cblc)) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (hydroxOcobalamin[Title/Abstract]))	33 408
#16	Search: intramuscul*	72 681
#17	Search: "Injections, Intramuscular"[Mesh] Sort by: Most Recent	31 704
#18	Search: i.m.	39 874
#19	Search: im	2 098 061
#20	Search: injection*	768 899
#21	Search: (((intraMuscul*) OR ("Injections, Intramuscular"[Mesh])) OR (i.m.)) OR (im)) OR (injection*)	2 799 669
#22	Search: ((((((cobalamin[Title/Abstract]) OR (Vitamin B 12)) OR (cbl)) OR (cblG)) OR (Cblc)) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (hydroxOcobalamin[Title/Abstract])) AND (((intraMuscul*) OR ("Injections, Intramuscular"[Mesh])) OR (i.m.)) OR (im)) OR (injection*)	2 988
#23	Search: (((((Metylenetetrahydrofolate reductase deficiency[Title/Abstract]) OR ("Metylenetetrahydrofolate reductase deficiency" [Supplementary Concept])) OR (Homocystinuria[Title/Abstract]))) OR ((MTHFR[Title/Abstract]) AND (deficiency[Title/Abstract]))) AND ((((((cobalamin[Title/Abstract]) OR (Vitamin B 12)) OR (cbl)) OR (cblG)) OR (Cblc)) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (hydroxOcobalamin[Title/Abstract])) AND (((intraMuscul*) OR ("Injections, Intramuscular"[Mesh])) OR (i.m.)) OR (im)) OR (injection*))	40

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – deficyt MTHFR (data wyszukiwania: 25.10.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Metylenetetrahydrofolate reductase deficiency.ab,kw,ti.	151
2	metylenetetrahydrofolate.ab,kw,ti.	6 725
3	MTHFR.ab,kw,ti.	10 119
4	deficiency.ab,kw,ti.	409 373
5	2 or 3	11 855

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
6	4 and 5	1 294
7	Homocystinuria.ab,kw,ti.	2 094
8	1 or 6 or 7	3 279
9	cobalamin.ab,kw,ti.	5 691
10	Vitamin B 12.ab,kw,ti.	2 400
11	cbl.ab,kw,ti.	5 973
12	cblG.ab,kw,ti.	76
13	Cblc.ab,kw,ti.	36
14	hydroxycobalamin.ab,kw,ti.	259
15	hydroxOcobalamin.ab,kw,ti.	1 001
16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	14 110
17	"intramuscul*".af.	183 825
18	exp intramuscular drug administration/	63 412
19	im.af.	357 900
20	"injection*".af.	848 650
21	17 or 18 or 19 or 20	1 246 433
22	16 and 21	1 123
23	8 and 22	87

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – deficyt MTHFR (data wyszukiwania: 25.10.2021 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	30
#2	("methylenetetrahydrofolate"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	290
#3	("deficiency"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	26 629
#4	(MTHFR):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	336
#5	#2 OR #4	409
#6	#5 AND #3	47
#7	(Homocystinuria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
#8	#1 OR #6 OR #7	74
#9	(cobalamin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	213
#10	MeSH descriptor: [Vitamin B 12] explode all trees	930
#11	(Vitamin B 12):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 693
#12	(cbl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	161
#13	(cblG):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#14	(Cblc):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#15	(hydroxycobalamin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
#16	(hydroxOcobalamin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	195
#17	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	3 013
#18	(intramuscul*) (Word variations have been searched)	17 750
#19	(Injections, Intramuscular) (Word variations have been searched)	10 714
#20	(i.m.) (Word variations have been searched)	3 027
#21	(im) (Word variations have been searched)	18 689
#22	(injection*) (Word variations have been searched)	100 422

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#23	#18 or #19 or #20 or #21 or #22	119 778
#24	#17 and #23	318
#25	#8 and #24	0

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Medline – aktualizacja wyszukiwania z 2018 r. (data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 04.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Search: "Methylmalonic acidemia with homocystinuria" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	47
#2	Search: methylmalonic[Title/Abstract]	2 683
#3	Search: acid*	3 247 316
#4	Search: (methylmalonic[Title/Abstract]) AND (acid*)	2 678
#5	Search: ("Methylmalonic acidemia with homocystinuria" [Supplementary Concept]) OR ((methylmalonic[Title/Abstract]) AND (acid*))	2 692
#6	Search: homocystinuria[Title/Abstract]	1 719
#7	Search: hyperhomocysteinemia[Title/Abstract]	6 017
#8	Search: "Hyperhomocysteinemia"[Mesh] Sort by: Most Recent	6 231
#9	Search: "Homocystinuria"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 753
#10	Search: Intrinsic Factor[Title/Abstract]	219
#11	Search: "Intrinsic Factor"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 869
#12	Search: CBLIF[Title/Abstract]	5
#13	Search: Haptocorrin[Title/Abstract]	173
#14	Search: Transcobalamin[Title/Abstract]	852
#15	Search: "Transcobalamins"[Mesh] Sort by: Most Recent	1 093
#16	Search: imerslund grasbeck[Title/Abstract]	104
#17	Search: "Imerslund-Grasbeck syndrome" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	36
#18	Search: (((((((((((("Methylmalonic acidemia with homocystinuria" [Supplementary Concept] OR ((methylmalonic[Title/Abstract]) AND (acid*))) OR (homocystinuria[Title/Abstract])) OR (hyperhomocysteinemia[Title/Abstract])) OR ("Hyperhomocysteinemia"[Mesh])) OR ("Homocystinuria"[Mesh])) OR (Intrinsic Factor[Title/Abstract])) OR ("Intrinsic Factor"[Mesh])) OR (CBLIF[Title/Abstract])) OR (Haptocorrin[Title/Abstract])) OR (Transcobalamin[Title/Abstract])) OR ("Transcobalamins"[Mesh])) OR (imerslund grasbeck[Title/Abstract])) OR ("Imerslund-Grasbeck syndrome" [Supplementary Concept])	15 805
#19	Search: cobalamin[Title/Abstract]	4 621
#20	Search: "Vitamin B 12"[Mesh] Sort by: Most Recent	22 763
#21	Search: cbl[Title/Abstract]	4 205
#22	Search: cblG[Title/Abstract]	53
#23	Search: Cblc[Title/Abstract]	42
#24	Search: (((((((((cobalamin[Title/Abstract]) OR ("Vitamin B 12"[Mesh])) OR (cbl[Title/Abstract])) OR (cblG[Title/Abstract])) OR (Cblc[Title/Abstract])) OR (ohcbl[Title/Abstract])) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (vitamin B12[Title/Abstract])	34 791
#25	Search: intramuscul* Filters: from 2018/4/4 - 2021/11/25	7 958
#26	Search: "Injections, Intramuscular"[Mesh] Sort by: Most Recent	31 704
#27	Search: i.m.	39 874
#28	Search: im	2 098 061
#29	Search: injection*	768 899

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#30	Search: (((((intramuscul* AND (2018/4/4:2021/11/25[pdat])) OR ("Injections, Intramuscular"[Mesh])) OR (i.m.)) OR (im)) OR (injection*))	2 781 612
#31	Search: (((((((((((cobalamin[Title/Abstract]) OR ("Vitamin B 12"[Mesh])) OR (cbI[Title/Abstract])) OR (cbIG[Title/Abstract])) OR (CbIc[Title/Abstract])) OR (ohcbI[Title/Abstract])) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (hydroxocobalamin[Title/Abstract])) OR (vitamin B12[Title/Abstract])) AND (((((intramuscul* AND (2018/4/4:2021/11/25[pdat])) OR ("Injections, Intramuscular"[Mesh])) OR (i.m.)) OR (im)) OR (injection*))	3 013
#32	Search: (((((((((((("Methylmalonic acidemia with homocystinuria" [Supplementary Concept]) OR ((methylmalonic[Title/Abstract] AND (acid*)) OR (homocystinuria[Title/Abstract])) OR (hyperhomocysteinemia[Title/Abstract])) OR ("Hyperhomocysteinemia"[Mesh])) OR ("Homocystinuria"[Mesh])) OR (Intrinsic Factor[Title/Abstract])) OR ("Intrinsic Factor"[Mesh])) OR (CBLIF[Title/Abstract])) OR (Haptocorrin[Title/Abstract])) OR (Transcobalamin[Title/Abstract])) OR ("Transcobalamins"[Mesh])) OR (imerslund grasbeck[Title/Abstract])) OR ("Imerslund-Grasbeck syndrome" [Supplementary Concept])) AND (((((((((((cobalamin[Title/Abstract]) OR ("Vitamin B 12"[Mesh])) OR (cbI[Title/Abstract])) OR (cbIG[Title/Abstract])) OR (CbIc[Title/Abstract])) OR (ohcbI[Title/Abstract])) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (hydroxocobalamin[Title/Abstract])) OR (vitamin B12[Title/Abstract])) AND (((((intramuscul* AND (2018/4/4:2021/11/25[pdat])) OR ("Injections, Intramuscular"[Mesh])) OR (i.m.)) OR (im)) OR (injection*))	665
#33	Search: (((((((((((("Methylmalonic acidemia with homocystinuria" [Supplementary Concept]) OR ((methylmalonic[Title/Abstract] AND (acid*)) OR (homocystinuria[Title/Abstract])) OR (hyperhomocysteinemia[Title/Abstract])) OR ("Hyperhomocysteinemia"[Mesh])) OR ("Homocystinuria"[Mesh])) OR (Intrinsic Factor[Title/Abstract])) OR ("Intrinsic Factor"[Mesh])) OR (CBLIF[Title/Abstract])) OR (Haptocorrin[Title/Abstract])) OR (Transcobalamin[Title/Abstract])) OR ("Transcobalamins"[Mesh])) OR (imerslund grasbeck[Title/Abstract])) OR ("Imerslund-Grasbeck syndrome" [Supplementary Concept])) AND (((((((((((cobalamin[Title/Abstract]) OR ("Vitamin B 12"[Mesh])) OR (cbI[Title/Abstract])) OR (cbIG[Title/Abstract])) OR (CbIc[Title/Abstract])) OR (ohcbI[Title/Abstract])) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (hydroxocobalamin[Title/Abstract])) OR (vitamin B12[Title/Abstract])) AND (((((intramuscul* AND (2018/4/4:2021/11/25[pdat])) OR ("Injections, Intramuscular"[Mesh])) OR (i.m.)) OR (im)) OR (injection*)) Filters: from 2018/4/4 - 2021/11/25	89
#34	Search: "Methylmalonic acidemia with homocystinuria" [Supplementary Concept] Sort by: Most Recent	47
#35	Search: methylmalonic[Title/Abstract]	2 683
#36	Search: acid*	3 247 316
#37	Search: (methylmalonic[Title/Abstract] AND (acid*))	2 678

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – aktualizacja wyszukiwania z 2018 r. (data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 04.04.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	methylmalonic.ab,kw,ti.	3 834
2	"acid*" .ab,kw,ti.	2 375 948
3	1 and 2	3 814
4	exp methylmalonic acidemia/	1 223
5	hyperhomocysteinemia.ab,kw,ti.	8 350
6	homocystinuria.ab,kw,ti.	2 094
7	exp homocystinuria/	2 992
8	exp hyperhomocysteinemia/	10 885
9	Intrinsic Factor.ab,kw,ti.	2 016
10	exp intrinsic factor/	2 401
11	Haptocorrin.ab,kw,ti.	199
12	Transcobalamin.ab,kw,ti.	1 041
13	exp transcobalamin/	712
14	imerslund grasbeck.ab,kw,ti.	128
15	3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14	23 104

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
16	exp cobalamin/	3 968
17	cobalamin.ab,kw,ti.	5 691
18	cbl.ab,kw,ti.	5 973
19	cblG.ab,kw,ti.	76
20	Cblc.ab,kw,ti.	36
21	ohcbl.ab,kw,ti.	61
22	hydroxycobalamin.ab,kw,ti.	259
23	hydroxocobalamin.ab,kw,ti.	1 001
24	vitamin B12.ab,kw,ti.	22 811
25	"intramuscul*".af,ab,kw,ti.	183 825
26	exp intramuscular drug administration/	63 412
27	im.af,ab,kw,ti.	357 900
28	"injection*".af.	848 650
29	16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24	33 266
30	25 or 26 or 27 or 28	1 246 433
31	29 and 30	2 634
32	15 and 31	799
33	limit 32 to yr="2018 -Current"	187

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – aktualizacja wyszukiwania z 2018 r. (data ostatniego wyszukiwania: 25.10.2021 r., data odcięcia (data wyszukiwania we wcześniejszym opracowaniu): 01.02.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Methylmalonic Acid] explode all trees	55
#2	(methylmalonic):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	163
#3	(acid*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	114 711
#4	#2 and #3	162
#5	#1 or #4	162
#6	(homocystinuria):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	28
#7	MeSH descriptor: [Homocystinuria] explode all trees	6
#8	(hyperhomocysteinemia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	579
#9	MeSH descriptor: [Hyperhomocysteinemia] explode all trees	249
#10	("intrinsic factor"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	106
#11	MeSH descriptor: [Intrinsic Factor] explode all trees	12
#12	(CBLIF):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	("haptocorrin"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	5
#14	("transcobalamin"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	36
#15	MeSH descriptor: [Transcobalamins] explode all trees	18
#16	(imerslund grasbeck):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#17	(Imerslund-Grasbeck syndrome):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#18	#5 or #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	877
#19	(cobalamin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	213
#20	MeSH descriptor: [Vitamin B 12] explode all trees	930

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#21	(cbl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	161
#22	(cblG):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#23	(Cblc):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#24	(ohcbl):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1
#25	(hydroxycobalamin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	17
#26	(hydroxocobalamin):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	195
#27	(vitamin B12):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 069
#28	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27	2 743
#29	(intramuscul*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16 672
#30	(Injections):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	107 359
#31	(i.m.):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 536
#32	(im):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10 206
#33	(injection*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	98 169
#34	#29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33	118 491
#35	#28 AND #34	300
#36	#18 and #35	37