



Rekomendacja nr 78/2026

z dnia 10 czerwca 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych
zawierających folinian wapnia
we wskazaniu:**

**toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza
ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV,
hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami o charakterze
defektów metabolicznych (w tym deficyt kobalaminy C, deficyt syntazy
metioninowej, deficyt reduktazy syntazy metioniny), mózgowy niedobór
kwasu foliowego**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów leczniczych zawierających folinian wapnia we wnioskowanych wskazaniach.

Uzasadnienie rekomendacji

Przedmiotem oceny jest analiza zasadności wydawania zgód na refundację, w ramach importu docelowego, doustnych produktów leczniczych zawierających folinian wapnia. Obejmuje ona ponowną ocenę dla wskazań: toksoplazmoza (wrodzona, oczna i ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu zakażenia wirusem HIV) oraz hiperhomocysteinemia, dla których w 2022 roku wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości (99/2022) oraz pozytywną Rekomendację Prezesa (100/2022). Obecne zlecenie obejmuje szerszą grupę produktów, doprecyzowuje wskazanie hiperhomocysteinemii jako związanej z wrodzonymi defektami metabolicznymi (w tym: deficytem kobalaminy C, syntazy metioninowej oraz reduktazy syntazy metioninowej) oraz obejmuje nowe wskazanie: mózgowy niedobór kwasu foliowego.

Obecnie jedyną technologią opcjonalną finansowaną ze środków publicznych jest folinian wapnia w postaci roztworu do wstrzykiwań/do infuzji podawany domięśniowo lub dożylnie, przy czym – zgodnie z opinią eksperta klinicznego – preferowaną drogą podania folinianu wapnia jest droga doustna, z możliwością zastosowania podania pozajelitowego w uzasadnionych przypadkach. Produkty lecznicze zawierające folinian wapnia w postaci doustnej nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi folinian wapnia stanowi istotny element terapii skojarzonej toksoplazmozy z zastosowaniem pirymetaminy i sulfadiazyny, ograniczając jej toksyczność hematologiczną. Jest również podstawą leczenia mózgowego niedoboru folianów, w którym wykazuje przewagę nad kwasem foliowym. W zaleceniach podkreśla się ponadto znaczenie wczesnego wdrożenia terapii oraz jej odpowiedniego monitorowania. Nie zidentyfikowano nowych zaleceń dotyczących hiperhomocysteinemii.

Do analizy klinicznej w ramach wyszukiwania aktualizacyjnego włączono jeden przegląd systematyczny (Silva Santos 2025) dotyczący toksoplazmozy wrodzonej, którego wyniki wskazują, że folinian wapnia

jest niezbędnym elementem terapii, ograniczając supresję szpiku, bez utraty skuteczności. Dla pozostałych wcześniej ocenianych wskazań nie odnaleziono nowych badań.

Dla nowego wskazania (mózgowy niedobór kwasu foliowego) zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizą (Rossignol 2021, Rossignol 2022-korekta), którego wyniki sugerują możliwość uzyskania poprawy klinicznej po leczeniu d,l-leukoworyną w wybranych podgrupach pacjentów (w populacji obejmującej m.in. dzieci w spektrum autyzmu) oraz 3 badania pierwotne (opisy przypadków), w których zaobserwowano poprawę kliniczną i biochemiczną u pacjentów z wariantami genu receptora folianowego 1 (FOLR1) po zastosowaniu folinianu wapnia, zwłaszcza w zakresie kontroli napadów padaczkowych i funkcji neurologicznych. Największe korzyści obserwowano przy wczesnym rozpoznaniu (na podstawie badań genetycznych) oraz szybkim wdrożeniu leczenia.

Folinian wapnia charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa – działania niepożądane występują rzadko i są zazwyczaj łagodne, jednak jego stosowanie wymaga uwzględnienia ryzyka maskowania niedokrwistości wywołanej niedoborem witaminy B12 oraz potencjalnych interakcji z antagonistami kwasu foliowego i ciężkich reakcji skórnych (SJS/TEN).

Oszacowano, że finansowanie produktów leczniczych zawierających folinian wapnia w ramach importu docelowego będzie wiązało się z obciążeniem dla płatnika publicznego na poziomie ok. 0,58 mln PLN rocznie.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, zalecenia kliniczne, fakt, że oceniane wskazania obejmują rzadkie choroby, w których istnieje klinicznie uzasadniona potrzeba stosowania folinianu wapnia, a także biorąc pod uwagę niewielki wpływ refundacji na budżet płatnika publicznego oraz pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości, Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów zawierających folinian wapnia we wszystkich wnioskowanych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających folinian wapnia we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych (w tym deficyt kobalaminy C, deficyt syntazy metioninowej, deficyt reduktazy syntazy metioniny), mózgowy niedobór kwasu foliowego, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253).

Problem zdrowotny

Analiza obejmuje choroby rzadkie, zwykle o ciężkim i przewlekłym przebiegu:

- Toksoplazmoza wrodzona (ICD-10: P37.1) – choroba wynikająca z pierwotnego zakażenia matki *Toxoplasma gondii* i transmisji przezłożyskowej. Prowadzi do zmian ocznych, trzewnych i wewnątrzczaszkowych, w tym m.in. zwapnień śródczaszkowych, wodogłowia oraz zapalenia siatkówki i naczyńówki. Obraz kliniczny jest zmienny i zależy m.in. od momentu zakażenia w ciąży. Częstość występowania przy urodzeniu w Europie szacowana jest na 0,5–1,6/10 000 urodzeń.
- Toksoplazmoza oczna (ICD-10: B58.0) – postać zakażenia *Toxoplasma gondii* obejmująca narząd wzroku, najczęściej manifestująca się jako ogniskowe, martwicze zapalenie siatkówki i naczyńówki, zwykle w sąsiedztwie blizn pozapalnych. Choroba może mieć przebieg nawrotowy i prowadzić do postępującego, nieodwracalnego uszkodzenia siatkówki oraz pogorszenia widzenia.
- Toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu HIV (ICD-10: B58.2) – postać choroby stanowiąca jedną z najczęstszych przyczyn zakażeń OUN u pacjentów z HIV/AIDS, związana z reaktywacją zakażenia latentnego. Występuje głównie u pacjentów z głęboką

immunosupresją ($CD4 < 100 \text{ kom./}\mu\text{l}$). Pomimo stosowania terapii antyretrowirusowej częstość zachorowań zmniejszyła się, jednak choroba nadal występuje u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV i wiąże się z wysoką zachorowalnością i śmiertelnością.

- Hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi defektami metabolicznymi (ICD-10: E72.1) – grupa rzadkich, autosomalnie recesywnych zaburzeń metabolizmu (m.in. deficyt kobalaminy C, deficyt syntazy metioninowej, deficyt reduktazy syntazy metioniny, niedobór MTHFR), prowadzących do zwiększonego stężenia homocysteiny. Obraz kliniczny obejmuje objawy neurologiczne, hematologiczne oraz powikłania naczyniowe. Łączna częstość występowania szacowana jest na $< 1:100\,000$ urodzeń, przy czym rzeczywista częstość może być niedoszacowana.
- Mózgowy niedobór kwasu foliowego (ICD-10: E53.8; G93.4) – rzadki zespół neurometaboliczny wynikający z zaburzonego transportu folianów do ośrodkowego układu nerwowego, przy prawidłowych stężeniach obwodowych. Objawia się postępującymi zaburzeniami neurologicznymi, w tym opóźnieniem i regresem rozwoju, drgawkami oraz encefalopatią. Dokładne dane epidemiologiczne nie są dostępne, schorzenie występuje głównie u niemowląt i małych dzieci.

Alternatywna technologia medyczna

Obecnie jedyną technologią opcjonalną finansowaną ze środków publicznych jest folinian wapnia w postaci roztworu do wstrzykiwań/do infuzji podawany domięśniowo lub dożylnie, przy czym – zgodnie z opinią eksperta klinicznego – preferowaną drogą podania folinianu wapnia jest droga doustna, z możliwością zastosowania podania pozajelitowego w uzasadnionych przypadkach.

Produkty lecznicze zawierające folinian wapnia w postaci doustnej nie są dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Folinian wapnia – sól wapniowa kwasu folinowego (5-formylo-tetrahydrofolianu), jest biologicznie aktywną formą folianu, pełniącą funkcję koenzymu w syntezie kwasów nukleinowych. Stosowany jest m.in. w celu zmniejszenia toksyczności i neutralizowania działania antagonistów kwasu foliowego, a także w leczeniu niedoborów kwasu foliowego różnego pochodzenia, których nie można skorygować dietą u dorosłych i dzieci.

Przeciwwskazania do stosowania folinianu wapnia obejmują: niedokrwistość wywołaną niedoborem witaminy B₁₂ oraz rzadkie dziedziczne zaburzenia metabolizmu węglowodanów, takie jak dziedziczna nietolerancja galaktozy, niedobór laktazy lub zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy (w związku z obecnością laktozy jednowodnej jako substancji pomocniczej).

Przykładowe produkty lecznicze zawierające folinian wapnia w postaci doustnej: Leucovorin, Leucorin, Rescuvinol, Folca, Calciumfolinat Ebewe, Calciumfolinat Hexal.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące dla wcześniej ocenianych wskazań oraz wyszukiwanie kompleksowe dla nowego wskazania, tj. mózgowego niedoboru kwasu foliowego.

Poprzednie dowody uwzględnione w analizie z 2022 obejmowały pięć przeglądów systematycznych i 10 badań pierwotnych o charakterze obserwacyjnym, które wskazywały na powszechne stosowanie folinianu wapnia w toksoplazmozie i wrodzonych wadach metabolizmu.

Do aktualizacji włączono jeden przegląd systematyczny bez metaanalizy (Silva Santos 2025 obejmujący 12 badań pierwotnych, w tym 831 pacjentów), oceniający skuteczność leczenia toksoplazmozy wrodzonej u dzieci schematem pirymetamina + sulfadiazyna + folinian wapnia w redukcji ryzyka trwałego ubytku słuchu.

Nie odnaleziono nowych badań dotyczących toksoplazmozy ocznej, toksoplazmozy OUN w przebiegu HIV ani hiperhomocysteinemii związanej z wrodzonymi defektami metabolicznymi.

W odniesieniu do nowego wskazania, odnaleziono jeden przegląd systematyczny z metaanalizą (Rossignol 2021, Rossignol 2022-korekta) oceniający związek ASD (spektrum autyzmu) z mózgowym niedoborem folianów (CFD) i skuteczność terapii leukoworyną, a także trzy badania obserwacyjne (opisy/serie przypadków Ahmadabadi 2025, Wang 2024, Zhang 2020), dotyczące genetycznej postaci CFD związanej z wariantami FOLR1.

Skuteczność

Toksoplazmoza wrodzona

Wczesne wdrożenie leczenia przeciwpasożytniczego u dzieci z toksoplazmozą wrodzoną wiąże się z istotnym zmniejszeniem ryzyka wystąpienia trwałego ubytku słuchu w porównaniu z pacjentami nieleczonymi lub leczonymi z opóźnieniem. Zastosowanie folinianu wapnia stanowi niezbędny element terapii, umożliwiający kontynuację leczenia poprzez ograniczenie ryzyka działań niepożądanych związanych z supresją szpiku kostnego, bez wpływu na skuteczność przeciwpasożytniczą.

Mózgowy niedobór kwasu foliowego

- Wyniki metaanalizy sugerują współwystępowanie CFD i ASD oraz możliwość uzyskania poprawy klinicznej po suplementacji d,l-leukoworyną u części chorych (zarówno w zakresie objawów ASD, jak i wybranych objawów neurologicznych), przy ograniczeniach danych, nie pozwalających na uogólnienie wyników na całą populację pacjentów z ASD.
- W badaniach pierwotnych zaobserwowano poprawę kliniczną i biochemiczną u pacjentów z wariantami genu receptora folianowego 1 (FOLR1) po zastosowaniu folinianu wapnia, zwłaszcza w zakresie kontroli napadów padaczkowych i funkcji neurologicznych. Największe korzyści obserwowano przy wczesnym rozpoznaniu (na podstawie badań genetycznych) oraz szybkim wdrożeniu leczenia.

Bezpieczeństwo

Dane rejestracyjne wskazują, że folinian wapnia jest lekiem o dobrze udokumentowanym i korzystnym profilu bezpieczeństwa, z rzadkimi i najczęściej łagodnymi działaniami niepożądanymi, jednak jego stosowanie wymaga uwzględnienia ryzyka maskowania niedoboru witaminy B12 oraz potencjalnych interakcji z antagonistami kwasu foliowego.

Działania niepożądane występują rzadko (m.in. bezsenność, niepokój i depresja po dużych dawkach, zaburzenia żołądkowo jelitowe po dużych dawkach, wzrost częstości napadów u epileptyków) lub bardzo rzadko (reakcje alergiczne), przy czym w dokumentacji wskazano, że nie można wykluczyć udziału folinianu wapnia w przypadkach SJS/TEN raportowanych w skojarzeniu z innymi lekami.

Ograniczenia

Nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dla części wskazań; niska jakość badań nie pozwalająca na pewne wnioskowanie o skuteczności interwencji.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Koszty jednostkowe, tj. za tabletkę/kapsułkę 15 mg, analizowanych produktów istotnie się różnią (od ok. 5,8 PLN dla Citifolin do ponad 66 PLN dla Leucovorin), co wskazuje na ponad 10-krotne zróżnicowanie.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253)

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Dane do szacunków przyjęto na podstawie informacji Ministerstwa Zdrowia dotyczących dotychczasowej refundacji produktów zawierających folinian wapnia w ramach importu docelowego.

Założono, że liczebność populacji docelowej, liczba opakowań leków sprowadzanych w poszczególnych wskazaniach oraz udziały poszczególnych produktów pozostaną na poziomie z 2025 roku.

Dawkowanie różni się w zależności od wskazania terapeutycznego i mechanizmu choroby oraz jest istotnie wyższe w przypadku mózgowego niedoboru kwasu foliowego (tj. wynosi około 0,5–1 mg/kg m.c./dobę), podczas gdy w przypadku hiperhomocysteinemii związanej z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych stosowane są relatywnie niskie dawki, rzędu 400 µg/dobę lub 5 mg raz lub dwa razy w tygodniu. W toksoplazmozie dawkowanie folinianu wapnia zależy od schematu leczenia i jest dostosowane do intensywności terapii pirymetaminą (od kilku do kilkudziesięciu mg/dobę).

Szacowana roczna wielkość populacji docelowej obejmująca wszystkie oceniane wskazania wyniesie 38 osób, a liczba sprowadzanych opakowań leku: 911.

Prognozowane wydatki na finansowanie produktów leczniczych zawierających folinian wapnia w ramach importu docelowego w rocznym horyzoncie czasowym wyniosą około 0,58 mln PLN, z czego około 0,5 mln PLN (88%) stanowią koszty produktu leczniczego Leucovorin, tj. produkt o najwyższym koszcie za tabletkę spośród wszystkich dotychczas sprowadzonych leków.

Największy udział w kosztach ma wskazanie mózgowy niedobór kwasu foliowego wynoszący około 64% (0,37 mln PLN), przy niewielkiej liczebności pacjentów (2), co wynika ze stosowanego dawkowania.

Ograniczenia

Ograniczeniem analizy jest oparcie szacunków dotyczących wielkości populacji docelowej i kosztów leków wyłącznie na danych MZ za 2025 rok oraz niepewność co do przyszłej ceny produktów leczniczych zawierających folinian wapnia.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Dla wskazań ocenianych w 2022 roku przeprowadzono wyszukiwanie aktualizujące, natomiast dla nowo ocenianego wskazania, tj. mózgowego niedoboru kwasu foliowego, przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych bez daty odcięcia.

W wyniku wyszukiwania aktualizującego zidentyfikowano nowe wytyczne kliniczne dotyczące toksoplazmozy, tj. dokument AGG 2023 odnoszący się do postępowania u kobiet w ciąży, międzynarodowy konsensus TITAN 2025 w zakresie toksoplazmozy ocznej oraz zalecenia dotyczące pacjentów zakażonych HIV (PTN AIDS 2025, EACS 2025, NIH OARAC 2025–2026, NIL NPZ 2024). Aktualne rekomendacje zgodnie wskazują na stosowanie terapii skojarzonej w leczeniu toksoplazmowy, obejmującej pirymetaminę, sulfadiazynę i kwas folinowy lub alternatywnie trimetoprim (TMP) z sulfametoksazolem (SMX). Zwraca się przy tym uwagę na konieczność odpowiedniego monitorowania terapii oraz stosowania profilaktyki pierwotnej i wtórnej u osób z obniżoną odpornością. W obszarze toksoplazmozy ocznej wskazuje się na rosnące znaczenie schematów opartych na TMP-SMX oraz potrzebę indywidualizacji postępowania terapeutycznego.

W odniesieniu do toksoplazmozy wrodzonej nowe zalecenia nie odbiegają od wcześniejszych. W pierwszym trymestrze ciąży zaleca się spiramycynę, a w późniejszym okresie lub przy zakażeniu płodu — leczenie skojarzone pirymetaminą, sulfadiazyną i kwasem folinowym. Podkreślono potrzebę stosowania folinianu wapnia zamiast kwasu foliowego oraz monitorowania bezpieczeństwa terapii.

Nie odnaleziono nowych opublikowanych wytycznych odnoszących się do hiperhomocysteinemii.

W zakresie mózgowego niedoboru kwasu foliowego zidentyfikowano zalecenia NORD 2019 oraz stanowisko Child Neurology Society (CNS 2026). Raport NORD 2019 wskazuje, że podstawą

leczenia jest podawanie folinianu wapnia, a wczesne rozpoczęcie terapii wiąże się z lepszym rokowaniem. Jako element wspomagający rozważana jest również dieta bezmleczna. Z kolei stanowisko CNS 2026 potwierdza zasadność stosowania folinianu wapnia w wybranych ultraradkich zaburzeniach metabolizmu lub transportu folianów w ośrodkowym układzie nerwowym, w tym w mózgowym niedoborze folianów.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 22.12.2025 r. (znak PLD.45340.2589.2025.1.KB, pismo uzupełniające z dnia 2.03.2026 r. znak PLD.45340.2589.2025.4.KB oraz korekta zlecenia z dnia 28.04.2026, znak PLD.45340.2589.2025.5.KB), dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających folinian wapnia we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych (w tym deficyt kobalaminy C, deficyt syntazy metioninowej, deficyt reduktazy syntazy metioniny), mózgowy niedobór kwasu foliowego, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 73/2026.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację: „Produkty lecznicze zawierające folinian wapnia we wskazaniu: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych (w tym deficyt kobalaminy C, deficyt syntazy metioninowej, deficyt reduktazy syntazy metioniny), mózgowy niedobór kwasu foliowego”. nr DOWM.414.2.2026 (Aneks do opracowania: OT.4211.17.2022). Data ukończenia: 28 maja 2026 r.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 73/2026 z dnia 1 czerwca 2026 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych z substancją czynną folinian wapnia w wielu wskazaniach.