



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 73/2026 z dnia 1 czerwca 2026 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów
lecniczych z substancją czynną folinian wapnia w wielu wskazaniach

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację produktów
lecniczych zawierających substancję czynną 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.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

W zakresie wskazań 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) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.17.2022. Opracowanie to dotyczyło jednego produktu leczniczego (Calciumfolinat Hexal) natomiast obecne zlecenie obejmuje szerszą gamę produktów leczniczych zawierających substancję czynną folinian wapnia.

Na podstawie ww. opracowania wydano pozytywne Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2022 oraz pozytywną Rekomendację Prezesa nr 100/2022 w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego substancji czynnej folinian wapnia (Calciumfolinat Hexal) we wskazaniach: toksoplazmoza wrodzona, toksoplazmoza oczna, toksoplazmoza ośrodkowego układu nerwowego w przebiegu zakażenia wirusem HIV, hiperhomocysteinemia.

Ministerstwo Zdrowia doprecyzowało zakres ponownej oceny w odniesieniu do hiperhomocysteinemii, wskazując, że dotyczy ona wyłącznie wskazań związanych z wrodzonymi chorobami metabolicznymi, takimi jak deficyt kobalaminy C, deficyt syntazy metioninowej, deficyt reduktazy syntazy metioniny.

Dodatkowo, oprócz wymienionych powyżej wskazań, MZ zleciło ocenę zasadności wydawania zgód na refundację ocenianej technologii we wskazaniu: mózgowy niedobór kwasu foliowego. Zastosowanie folinianu wapnia w mózgowym niedoborze kwasu foliowego podlega ocenie Agencji po raz pierwszy.

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

Toksoplazmoza wrodzona to choroba rzadka charakteryzująca się zmianami ocznymi, trzewnymi lub wewnątrzczaszkowymi wtórnymi w wyniku pierwotnej infekcji matki przez *Toxoplasma gondii*. Częstość występowania wrodzonej toksoplazmozy jest zmienna w czasie i geograficznie. W Europie częstość występowania przy urodzeniu szacowana jest na 0,5 do 1,6/10 000. Obraz kliniczny charakteryzuje się znaczną zmiennością fenotypową.

Toksoplazmoza oczna powoduje głównie zapalenie siatkówki i naczyńówki oraz nerwu wzrokowego. Toksoplazmoza mózgowa jest jedną z najczęstszych przyczyn zakażeń ośrodkowego układu nerwowego u osób z HIV, które przechodzą w AIDS, i wiąże się z wysoką zachorowalnością i śmiertelnością. Hiperhomocysteinemia to stan charakteryzujący się podwyższonym stężeniem homocysteiny w osoczu. Ma różne znaczenie kliniczne: od „miękkiego” markera niedoboru witamin do ciężkich postaci dziedzicznych. Rozpoznanie kliniczne kodowane najczęściej na poziomie konkretnego defektu metabolicznego, np. *cblC*, *cblE*, *cblG* lub niedoboru reduktazy metylenotetrahydrofolianowej (MTHFR). Mózgowy niedobór kwasu foliowego: rozpoznanie kliniczne opiera się na jednostce chorobowej „zespół niedoboru kwasu foliowego mózgu”, a nie na niedoborze folianów obwodowych. Jest rzadkim zespołem neurometabolicznym, występującym głównie u niemowląt i małych dzieci, dane epidemiologiczne są ograniczone.

Podstawą leczenia jest suplementacja zredukowanych folianów, które omijają defekt transportu tj. kwasu folinowego (leukoworyny) w wysokich dawkach. Terapia jest długotrwała pod kontrolą kliniczną i biochemiczną. Wczesne rozpoznanie i szybkie wdrożenie leczenia mogą prowadzić do istotnej poprawy lub stabilizacji objawów neurologicznych. W standardowych schematach leczenia toksoplazmozy (pirymetamina+sulfonamid) folinian jest podawany obowiązkowo jako ochrona przed supresją szpiku wywołaną pirymetaminą (antagonista reduktazy dihydrofolianowej). Bez folinianu rośnie ryzyko ciężkich powikłań hematologicznych i przerwania terapii. Najczęstsze działania

niepożądane obejmują neutropenię, niedokrwistość megaloblastyczną oraz trombocytopenię, które mogą wymagać przerwania terapii lub hospitalizacji. Zastosowanie kwasu folinowego pozwala ominąć blokadę enzymatyczną wywołaną przez pirymetaminę i skutecznie zapobiega mielotoksyczności, bez zmniejszania skuteczności leczenia przeciwpasożytniczego. W leczeniu toksoplazmozy ocznej również preferowana jest forma doustna.

Aktualnie żadna alternatywna technologia medyczna, poza folinianem wapnia w postaci dożylniej, nie jest finansowana ze środków publicznych. Preferowaną drogą podania folinianu wapnia jest droga doustna, natomiast w przypadkach braku możliwości jej zastosowania dopuszcza się podanie pozajelitowe. W polskich wytycznych PTN AIDS 2026 oraz NIL NPZ 2024 wskazano, że alternatywą do podania doustnego kwasu folinowego może być jego podanie w formie domięśniowej. Uwzględniając różnice w drodze podania oraz specyfikę stosowania preparatów sprowadzanych w ramach importu docelowego, uznano, że dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zostały wyczerpane.

Dowody naukowe

Istnieją nowe wytyczne kliniczne aktualizujące względem raportu OT.4211.17.2022 z datą odcięcia 03.10.2022 r., natomiast dla nowo ocenianego wskazania, tj. mózgowego niedoboru kwasu foliowego przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych bez daty odcięcia. Odnaleziono łącznie 5 publikacji.

W odniesieniu do wskazania toksoplazmoza wrodzona odnaleziono jedną publikację – przegląd systematyczny bez metaanalizy (Silva Santos 2025), obejmujący 12 badań pierwotnych (N=831), oceniający skuteczność schematów leczenia opartych na pirymetaminie i sulfadiazynie w skojarzeniu z folinianem wapnia w zakresie wpływu leczenia na redukcję ryzyka trwałego ubytku słuchu. Badanie potwierdza skuteczność terapii w ograniczaniu powikłań (zwłaszcza ubytku słuchu), pod warunkiem jej wczesnego wdrożenia, natomiast folinian wapnia stanowi element wspomagający poprzez redukcję mielotoksyczności, bez wpływu na skuteczność przeciwpasożytniczą.

W odniesieniu do wskazania hiperhomocysteinemia związana z wrodzonymi chorobami o charakterze defektów metabolicznych nie odnaleziono nowych dowodów potwierdzających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia folinianem wapnia.

W odniesieniu do nowego wskazania: mózgowego deficytu kwasu foliowego (CFD) zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny z metaanalizą (Rossignol 2021). Metaanaliza sugeruje współwystępowanie CFD i ASD oraz możliwość uzyskania poprawy klinicznej po suplementacji d,l-leukoworyną u części chorych jednak wiarygodność tych oszacowań jest ograniczona. Przegląd systematyczny został uzupełniony o nieliczne doniesienia obserwacyjne (opisy/serie przypadków Ahmadabadi 2025, Wang 2024, Zhang 2020) dotyczące genetycznej postaci CFD związanej z wariantami FOLR1. Dane są spójne, co do efektu klinicznego

i wskazują, że folinian wapnia może prowadzić do poprawy klinicznej i biochemicznej, szczególnie w zakresie kontroli napadów padaczkowych i funkcji neurologicznych. Największą korzyść obserwowano po wczesnym rozpoznaniu (badania genetyczne) i szybkim wdrożeniu leczenia.

W marcu 2026 r. FDA zatwierdziła rozszerzone stosowanie tabletek Wellcovorin zawierających folinian wapnia w leczeniu mózgowego niedoboru kwasu foliowego u dorosłych i dzieci z potwierdzonym wariantem genu receptora folianowego 1.

Folinian wapnia jest aktywnym metabolitem kwasu foliowego, stanowiącym zredukowane źródło folianów, które może omijać zaburzenia metabolizmu folianów. W kontekście CFD działanie to ma znaczenie patofizjologiczne, ponieważ umożliwia kompensację niedoboru 5-MTHF w OUN. Standardowe dawki w analizowanym wskazaniu wynoszą ok. 5 mg/dobę do 15 mg/dobę.

Wytyczne dotyczące toksoplazmozy obejmują dokumenty AGG 2023 dotyczące postępowania u kobiet ciężarnych, aktualny międzynarodowy konsensus TITAN 2025 w zakresie toksoplazmozy ocznej oraz wytyczne dotyczące postępowania u pacjentów z HIV: PTN AIDS 2025, EACS 2025, NIH OARAC 2025–2026, NIL NPZ 2024. Nowe wytyczne wskazują na leczenie toksoplazmozy opartej na skojarzeniu pirymetaminy, sulfadiazyny i kwasu folinowego lub alternatywnie trimetoprimu z sulfametoksazolem, podkreślając znaczenie odpowiedniego monitorowania leczenia oraz stosowania profilaktyki pierwotnej i wtórnej u pacjentów z immunosupresją. W przypadku toksoplazmozy ocznej aktualne rekomendacje wskazują na rosnącą rolę schematów opartych na TMP-SMX oraz konieczność indywidualizacji decyzji terapeutycznych.

W odniesieniu do toksoplazmozy wrodzonej nowe wytyczne pozostają zgodne z wcześniejszymi rekomendacjami, wskazując na stosowanie spiramycyny w pierwszym trymestrze ciąży oraz terapii skojarzonej pirymetaminą, sulfadiazyną i kwasem folinowym w późniejszych etapach ciąży lub w przypadku zakażenia płodu. Podkreśla się konieczność stosowania folinianu wapnia zamiast kwasu foliowego oraz ścisłe monitorowanie działań niepożądanych leczenia.

Nie zidentyfikowano nowych, opublikowanych wytycznych dotyczących hiperhomocysteinemii.

W zakresie mózgowego niedoboru kwasu foliowego istnieją zalecenia NORD 2019 oraz stanowisko Child Neurology Society (CNS 2026). Podstawą leczenia jest stosowanie folinianu wapnia, przy czym wczesne wdrożenie terapii wpływa na poprawę rokowania. Zgodnie ze stanowiskiem CNS 2026, folinian wapnia jest wskazany w wybranych ultrazadkowych zaburzeniach metabolizmu lub transportu folianów w OUN, w tym w mózgowym niedoborze folianów.

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, 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.

Problem ekonomiczny

W latach 2022–2025 produkty lecznicze zawierające folinian wapnia zrefundowano łącznie u 152 pacjentów, z czego najwięcej dotyczyło toksoplazmozy wrodzonej (71; 47%), następnie toksoplazmozy ocznej (30; 20%) oraz toksoplazmozy OUN u osób z HIV (24; 16%). Liczba pacjentów była najwyższa w 2023 r. (49), a potem uległa spadkowi (46 w 2024 r., 37 w 2025 r.). W zakresie liczby opakowań z wydaną zgodą na refundację, łącznie było ich 2363, przy wyraźnym wzroście w czasie: 166 (2022), 440 (2023), 853 (2024) oraz 904 (2025). W zakresie udziałów zdecydowanie dominowało wskazanie mózgowy niedobór kwasu foliowego (1120; 47%), dalej hiperhomocysteinemia (465; 20%) i toksoplazmoza wrodzona (428; 18%). Na uwagę zasługuje fakt, że w 2025 roku wskazanie mózgowy niedobór kwasu foliowego odpowiadało za około 65% liczby refundowanych opakowań, mimo że stanowiło jedynie około 5% populacji ogólnej stosującej folinian wapnia w ramach importu docelowego.

W zakresie liczby opakowań, największy udział miał produkt leczniczy Leucovorin (1623; 69%), następnie Calciumfolinat Ebewe (311; 13%) i Calciumfolinat Hexal (272; 11%). Warto również zaznaczyć, że odnotowano wyraźny wzrost udziału Leucovorinu w czasie – od 35% w 2022 r. do ponad 88% w 2025 r. 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 - cena za tabletkę 15 mg w PLN: Citifolin 4,68; Leucorin 5,25; Folca 5,50; Rescuvinol 11,75; Calciumfolinat Ebewe 19,96; Calciumfolinat Hexal 26,71; Leucovorin 58,79.

Oszacowany wpływ na wydatki wyniesie około 0,6 mln PLN w ciągu roku, z czego koszt 0,5 mln PLN (88%) ponoszony jest na produkt leczniczy 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), pomimo niewielkiej liczebności pacjentów (2).

Największy udział w liczbie opakowań i kosztach w przypadku mózgowego niedoboru kwasu foliowego, mimo niewielkiej liczby pacjentów, wynika z istotnie wyższego dawkowania w tym wskazaniu w porównaniu do pozostałych. Na co wskazuje opinia eksperta klinicznego:

- w przypadku defektu *cblC* oraz niedoboru syntazy metioniny (tj. defektów *cblG*, *cblE* lub *MTR*) stosowane są relatywnie niskie dawki: 400 µg/dobę lub 5 mg jeden lub dwa razy w tygodniu,
- w mózgowym niedoborze kwasu foliowego stosowane są znacznie wyższe dawki, wynoszące 0,5–1 mg/kg m.c./dobę.

Powyższe obliczenia charakteryzują się ograniczeniami, bowiem wykorzystano dane MZ za ostatni rok (2025), brak jest jednak bardziej wiarygodnych danych. Kolejnym ograniczeniem jest niepewność co do przyszłej ceny produktów leczniczych zawierających folinian wapnia.

Główne argumenty decyzji:

- Niezaspokojona potrzeba medyczna;
- Dowody naukowe;
- Wytyczne kliniczne.

Uwaga Rady

Wskazane dokonywanie wyboru leku z uwzględnieniem jego ceny.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: DOWM.414.2.2026 (Aneks do opracowania: OT.4211.17.2022) „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”; data ukończenia: 28 maja 2026 r.