



Rekomendacja nr 83/2026

z dnia 11 czerwca 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację
produktów zawierających hydroksykobalaminę we wskazaniach: acyduria
metylomalonowa, zaburzenia metabolizmu kobalaminy,
hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy,
deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficit
MTHFR), neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana
przewlekłym niedoborem witaminy B12)**

Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację produktów zawierających hydroksykobalaminę we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficit MTHFR), neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana przewlekłym niedoborem witaminy B12).

Uzasadnienie rekomendacji

Produkty zawierające hydroksykobalaminę były już przedmiotem oceny Agencji. W 2021 roku wydano pozytywną rekomendację w zakresie ich finansowania we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia G, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).

W analizie klinicznej, stanowiącej aktualizację poprzedniego opracowania (raport OT.4211.33.2021), nie odnaleziono nowych dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych produktów.

Zgodnie z uwzględnionymi wytycznymi klinicznymi leczenie zaburzeń metabolizmu kobalaminy (m.in.: homocystynurii, hiperhomocysteinemii związanej z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy, deficytu kobalaminy) powinno opierać się na suplementacji witaminy B12. Jednocześnie w większości z odnalezionych rekomendacji klinicznych, hydroksykobalamina stanowi preferowaną formę witaminy B12.

Na podstawie danych otrzymanych od Ministra Zdrowia dotyczących importu ocenianych technologii szacuje się, że wielkość populacji docelowej będzie kształtowała się na poziomie kilkunastu pacjentów rocznie (w 2025 roku produkty sprowadzono łącznie dla 18 osób za kwotę ok. 31 tys. PLN mln PLN, natomiast w okresie od 1 stycznia 2020 r. do 1 października 2021 roku - dla 14 pacjentów za ok. 48 tys. PLN).

Podsumowując, informacje zebrane w procesie oceny uznano za wystarczające, by uzasadnić dalsze wydawanie zgód na refundację przedmiotowych produktów w analizowanych wskazaniach.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktów:

- Hydroxocobalamine Acetate Sterop, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/2 ml;

- Megamilbedoce, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/2 ml;
- Hydrocobamine, roztwór do wstrzykiwań 1 mg/2 ml;
- Vitamin B12 Depot, roztwór do wstrzykiwań 1 mg/2 ml;
- Vitamin B12 Depot, roztwór do wstrzykiwań 1 mg/ml

we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR), neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana przewlekłym niedoborem witaminy, 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

Acyduria metylomalonowa (MMA) należy do grupy chorób wrodzonych wad metabolizmu związanych ze zwiększonym stężeniem kwasu metylomalonowego we krwi i moczu bez występowania hiperhomocysteinemii lub homocystynurii. MMA wywołana jest niedoborem enzymu mutazy metylomalonylokoenzymu A, odpowiedzialnego za rozkład i prawidłowy metabolizm białek oraz niektórych tłuszczów. Częstość występowania w Europie szacuje się pomiędzy 1:48 000 a 1:61 000 urodzeń.

Zaburzenia metabolizmu kobalaminy

Do zaburzeń metabolizmu kobalaminy zalicza się: wrodzony niedobór czynnika wewnętrznego, zespół Imerslund-Gräsbeck (IGS), homocystynurię bez acydurii metylomalonowej, acydurię metylomalonową, niedobór transkobalaminy, niedobór transkobalaminy typu I,ą. Zaburzenia metabolizmu kobalaminy należą do chorób rzadkich.

Hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy

Hiperhomocysteinemia to stan, w którym stężenie homocysteiny i związanych z nią metabolitów w osoczu jest podwyższone. Główną przyczyną tego stanu jest niedobór witaminy B12 (kobalaminy), kwasu foliowego lub witaminy B6, które są niezbędne do jej prawidłowego metabolizmu. Obraz kliniczny obejmuje zaburzenia neurologiczne, opóźnienie rozwoju, objawy hematologiczne oraz zwiększone ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych.

Deficyt kobalaminy C, inaczej kwasica metylomalonowa z homocystynurią typu cblC, rzadka, genetycznie uwarunkowana wada wrodzona metabolizmu witaminy B12 (kobalaminy). Typ cblC kwasicy metylomalonowej z homocystynurią wywołują mutacje w genie MMACHC (1p36.3) i dziedziczony jest w sposób autosomalny recesywny. Dotychczas rozpoznano ponad 500 przypadków cblC.

Deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR) obok zaburzeń przemiany kobalaminy stanowi grupę rzadkich, uwarunkowanych genetycznie chorób metabolicznych określanych łącznie jako zaburzenia remetylacji. W chorobie dochodzi do gromadzenia się homocysteiny w osoczu i zwiększonego wydalania homocystyny. Choroba dziedziczona jest autosomalnie recesywnie. Do najczęstszych objawów deficytu dehydrogenazy MTHFR należą: hipotonia, zaburzenia żywienia i bezdech. W literaturze opisano ponad 200 pacjentów z tym rozpoznaniem.

Neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana przewlekłym niedoborem witaminy)

Niedobór witaminy B12 jest jednym z czynników ryzyka neuropatii drobnych włókien nerwowych (SFN). SFN to zmiany w drobnomielinowych i bezmielinowych włóknach, często charakteryzuje się objawami czuciowymi, takimi jak parestezje, pieczenie i ból. Oprócz zaburzeń czuciowych SFN może wiązać się z upośledzeniem funkcji autonomicznego układu nerwowego, co prowadzi do zaburzeń sercowo-naczyniowych, żołądkowo-jelitowych i innych objawów ogólnoustrojowych. Zgodnie z danymi literaturowymi częstość występowania neuropatii małych włókien (niezależnie od etiologii) populacji w Holandii wynosi 53 na 100 000 mieszkańców. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących Polski.

Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR), neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana przewlekłym niedoborem witaminy B12) nie są refundowane żadne produkty lecznicze zawierające hydroksykobalaminę.

Zgodnie z informacjami zawartymi w zleceniu MZ, dla pacjentów z analizowanymi wskazaniami sprowadzano do Polski w ramach importu docelowego następujące produkty: MMA/PA Anamix, MMA/PA Cooler, MMA/PA Express, Isoleucine 50, Valine 50, Milupa Basic-P, SOS, XMTVI Maxamum, folinian wapnia, Methionine 100, HCU, Methionine 100.

Opis wnioskowanego świadczenia

Hydroksykobalamina jest jedną z form witaminy B12 (kobalaminy). Jest stosowana w leczeniu i zapobieganiu niedokrwistości wynikającej z niedoboru witaminy B12.

Analizowane produkty były przedmiotem oceny Agencji (rekomendacja pozytywna wydana w 2021 roku).

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono nowych dowodów naukowych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Podsumowanie wyników z odnalezionych publikacji z raportu z 2021 r. (OT.4211.33.2021).

W badaniu Huemer 2019 analizowano retrospektywnie 238 pacjentów z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy i deficytem MTHFR. Średnia wieku pacjentów włączonych do badania wynosiła 12,5 roku (mediana 8,4, zakres 0,1-60,7 lat). Pacjenci leczeni byli różnymi dawkami i schematami, w tym zawierającymi hydroksykobalaminę, kwas foliowy, betainę. W badaniu wskazano, iż pacjenci z deficytem cblE, cblG i cblH 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 oceniano 149 pacjentów z mutacją homologiczną dla kobalaminy C – MMACHC c.609G >A (81 mężczyzn (54,4%) i 68 kobiet (45,6%). Zmarło 5 pacjentów (3,4%) (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). Łącznie 24 chorych (16,1%) utraciono z obserwacji, a pozostałe 120 osób (80,5%) obserwowano od stycznia 1998 r. do grudnia 2019 r. U dzieci (17 analizowanych pacjentów), u których wcześniej wdrożono leczenie obserwowano prawidłowy rozwój fizyczny i neuropoznawczy, natomiast w przypadku braku rozpoczęcia leczenia dochodziło do poważnego opóźnienia rozwoju.

W badaniu Horster 2020 przedstawiono analizę przekrojową danych z *The European Registry and Network for Intoxication type Metabolic Diseases*. Włączono 123 pacjentów (56 kobiet, 67 mężczyzn) z 17 krajów i 26 ośrodków z potwierdzonym rozpoznaniem kwasicy metylomalonowej (średnia wieku 9,4 lata). Większość tj. 27 z 28 pacjentów z deficytem cblA leczonych kobalamina (w tym 15 leczonych hydroksykobalamina) zareagowało na leczenie.

Szczegółowe podsumowanie przeprowadzonego wyszukiwania przedstawiono w raporcie analitycznym.

Ograniczenia analizy

Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących wszystkich wskazań wymienionych w zleceniu MZ. Jednocześnie odnalezione doniesienia obejmują jedynie badania obserwacyjne, w których nie wszyscy pacjenci otrzymywali hydroksykobalaminę, a niejednokrotnie stosowali złożone schematy leczenia,

stąd brak jest możliwości wiarygodnego wnioskowania o skuteczności stosowania samej hydroksykobalaminy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Szacowany koszt netto za opakowanie według danych MZ (dane za rok 2025) wynosił odpowiednio:

- Hydroxocobalamine Acetate Sterop, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/2 ml – 176,50 zł za 10 ampulek,
- Hydrocobamine, roztwór do wstrzykiwań 1 mg/2 ml – 42,92 zł za 5 ampulek,
- Megamilbedoce, roztwór do wstrzykiwań 10 mg/2 ml – 321,71 zł za 10 ampulek,
- Vitamin B12 Depot, roztwór do wstrzykiwań 1 mg/2 ml – 62,44 zł za 10 ampulek,
- Vitamin B12 Depot, roztwór do wstrzykiwań 1 mg/ml – 35,56 zł za 10 ampulek.

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. 2025 r., poz. 907 z późn. zm.)

Nie dotyczy.

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

Według danych MZ całkowity koszt refundacji w 2025 r. za produkty lecznicze będące przedmiotem niniejszej oceny wyniósł 31 063,79 PLN dla łącznie 18 pacjentów. Liczba wnioskujących o poszczególne produkty wynosiła od 1 do 8 pacjentów.

Zgodnie z danymi MZ z poprzedniego raportu, w 2021 r. preparaty z hydroksykobalamina sprowadzono dla 14 pacjentów, a łączna kwota refundacji wyniosła ok. 48 tys. PLN (dane za okres od 1 stycznia 2020 r. do 1 października 2021 r.).

Wobec powyższych informacji przyjęto, że koszty związane z finansowaniem produktów zawierających hydroksykobalaminę w analizowanych wskazaniach nie ulegną znaczącej zmianie.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność co do liczby pacjentów, którzy będą stosować oceniane produkty (brak szczegółowych danych epidemiologicznych czy dostępnych rejestrów). Ponadto, oceniane produkty stosowane są w różnych wskazaniach co przekłada się na zróżnicowane dawkowanie i czas stosowania.

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

Odnalezione wytyczne polskie i zagraniczne zgodnie zalecają, aby leczenie zaburzeń metabolizmu kobalaminy (m.in.: homocystynurii, hiperhomocysteinemii związanej z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy, deficytu kobalaminy) opierało się przede wszystkim na suplementacji witaminy B12, a ciągłość tego leczenia powinna zależeć od podstawowej przyczyny, która determinuje niedobór kobalaminy (np. hiperhomocysteinemii).

Wśród rekomendowanych produktów do leczenia niedoborów wit. B12 (niezależnie od etiologii) zaleca się kobalaminę w formie tabletek lub do podania domięśniowego (w przypadku silnych niedoborów i objawów neurologicznych, zwłaszcza na początku wyrównywania niedoborów). Jako preferowaną formę witaminy B12 konsensus polskich ekspertów 2023, UK Best Practice 2022 oraz ERKNet i MetabERN 2024 rekomendują zastosowanie hydroksykobalaminy.

Dla wskazań obejmujących acydurię metylomalonową, deficyt kobalaminy C, hiperhomocysteinemię oraz deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR) nie odnaleziono nowych wytycznych, opublikowanych po dacie wyszukiwania w poprzednim opracowaniu AOTMiT nr OT.4211.33.2021.

Dla wskazania neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana przewlekłym niedoborem witaminy B12) nie odnaleziono wytycznych klinicznych. Jednakże w wytycznych polskich (konsensus ekspertów 2023) odniesiono się ogólnie do neuropatii spowodowanej niedoborem witaminy B12. Postępowanie w przypadku neuropatii związanych z niedoborem witaminy B12 jest spójne z leczeniem innych zaburzeń wywołanych niedoborem witaminy B12.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 4 marca 2025 (znak pisma: PLD.45340.382.2026.1.KB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów zawierających hydroksykobalaminę we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR), neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana przewlekłym niedoborem witaminy B12), 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. 2025 r., poz. 907 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2026 z dnia 8 czerwca 2026 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających hydroksykobalaminę w wielu wskazaniach.

Piśmiennictwo

1. Raport nr OTOW.414.2.2026 Produkty lecznicze zawierające hydroksykobalaminę we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR), neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana przewlekłym niedoborem witaminy B12).
2. Stanowisko Rady Przejrzystości Stanowisko Rady Przejrzystości nr 78/2026 z dnia 8 czerwca 2026 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktów leczniczych zawierających hydroksykobalaminę w wielu wskazaniach.