



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**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)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody
na refundację

OTOW.414.2.2026

(aneks do opracowania nr OT.4211.33.2021)

Data ukończenia: 3 czerwca 2026 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 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 202 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a 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)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej (nie dotyczy)

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem nie dotyczy o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a 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)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r., poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a 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)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

¹⁾ podstawa prawna zakreślenia danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

²⁾ podstawa prawna zakreślenia w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Wytyczne kliniczne	5
3. Opinie ekspertów klinicznych	9
4. Alternatywne technologie medyczne	11
5. Wskazanie dowodów naukowych	12
5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	12
5.2. Opis badań włączonych do analizy	12
5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
6. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	14
7. Rekomendacje dotyczące finansowania w innych krajach.....	17
8. Kluczowe informacje.....	18
9. Źródła.....	21
10. Załączniki.....	22
10.1. Strategia wyszukiwania publikacji	22

1. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 4 marca 2026 r., znak: PLD.45340.382.2026.1.KB Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających hydroksykobalaminę:

- 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, hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR) oraz neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana przewlekłym niedoborem witaminy B12).

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.33.2021 oraz 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;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- opinii ekspertów klinicznych

dla wskazań: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).

Na podstawie opracowania z 2021 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko nr 135/2021 (z dnia 29 listopada 2021 r.). Rekomendacja Prezesa nr 135/2021 (z dnia 8 grudnia 2021 r.) również była pozytywna. Przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. były produkty lecznicze: Hydroxycobalamin Acetate Sterop, ampułki á 10 mg/2 ml, Hydroxocobalamin, ampulka á 1 mg/ml, Vitamin B12 Depot, ampułki 1 mg/ml i Megamilbedoce, ampułki á 10 mg/2 ml.

W ramach obecnie rozpatrywanych wskazań Ministerstwo Zdrowia uwzględniło dodatkowo neuropatię drobnych włókien nerwowych (spowodowaną przewlekłym niedoborem witaminy B12). Z tego względu w obecnym raporcie, dla wskazania *neuropatia drobnych włókien nerwowych* przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa bez zastosowania ograniczeń czasowych dla wyszukiwania dowodów. Poniżej przedstawiono skróty opis problemu zdrowotnego.

Neuropatia drobnych włókien nerwowych (SFN) powoduje zmiany w drobnomielinowych i bezmielinowych włóknach, a jej objawy kliniczne są często nieoczywiste i niewykrywalne w rutynowych badaniach przewodnictwa nerwowego. Niedobór witaminy B12 jest jednym z czynników ryzyka SFN, jednak we wczesnym stadium choroby często nie jest rozpoznawany. SFN często charakteryzuje się objawami czuciowymi, takimi jak parestezje, uczucie pieczenia 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. Wczesna diagnoza ma kluczowe znaczenie dla skutecznego leczenia i poprawy jakości życia osób dotkniętych tą chorobą. Do oceny funkcji autonomicznych i somatycznych małych włókien nerwowych stosuje się nieinwazyjne testy tj.: reakcja skórna na bodźce współczulne (SSR) oraz "okres ciszy skórnej" (CSP). Leczenie uzależnione jest od etiologii SFN.

Źródło: Issi 2025

Zgodnie z danymi literaturowymi³ częstość występowania neuropatii małych włókien (SFN) (niezależnie od etiologii) populacji w Holandii wynosi 53 na 100 000 mieszkańców. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dot. Polski.

³ Peters MJ, Bakkers M, Merkies IS, Hoeijmakers JG, van Raak EP, Faber CG. Incidence and prevalence of small-fiber neuropathy: a survey in the Netherlands. *Neurology*. 2013;81(15):1356-1360

2. Wytyczne kliniczne

W dniu 14.05.2026 r. w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej przeszukano następujące źródła:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/guidelines>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- Orphanet (<https://www.orpha.net/>);
- National Organization for Rare Disorders (NORD) (<https://rarediseases.org>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
 - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (<https://ptd.org.pl/>);
 - Polskie Towarzystwo Żywienia Klinicznego Dzieci, PTDK (<https://ptzkd.org/standardy/>);
 - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN (<http://www.espghan.org/>);
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>);
- strony towarzystw naukowych oraz sieci związanych z dziedzicznymi chorobami metabolicznymi:
 - European network and registry for homocystinurias and methylation defects (E-HOD) (<https://www.e-hod.org/health-care-professionals/guidelines-and-recommendations/>);
 - British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG), (<http://www.bimdg.org.uk/site/index.asp>);
 - Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI), (<https://gmdi.org/Members/Clinical-Practice-Tools/Nutrition-Guidelines>);
 - Polskie Towarzystwo Wrodzonych Wad Metabolizmu (PTWWM), (<https://ptwwm.pl/>).

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych: *methylmalonic acyduuria*, *hyperhomocysteinemia*, *cobalamin*, *methylentetrahydrofolate reductase deficiency*, *small fiber neuropathy*, *SFN*.

W ramach wyszukiwania odnaleziono 5 dokumentów:

- konsensus polskich ekspertów 2023 dotyczący diagnostyki i postępowania w zaburzeniach związanych z niedoborem witaminy B12;
- konsensus brazylijskich ekspertów 2025 dotyczący kobalaminy (witaminy B12) w celu leczenia zaburzeń powstałych w wyniku jej niedoboru;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2024 dotyczący diagnozy i postępowania w niedoborach witaminy B12 u osób powyżej 16 roku życia;
- UK Best Practice 2022 dotyczący postępowania w homocystinurii;
- ERKNet i MetabERN 2024 zalecenia dotyczące postępowania klinicznego w leczeniu nerek w kwasicy metylomalonowej.

Odnalezione wytyczne polskie i zagraniczne (konsensus ekspertów Polska 2023, konsensus ekspertów Brazylii 2025, NICE 2024, UK Best Practice 2022, ERKNet i MetabERN 2024) 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 preparatów 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). Jako preferowaną formę wit. B12 konsensus polskich ekspertów 2023, UK Best Practice 2022

oraz ERKNet i MetabERN 2024 rekomendują zastosowanie hydroksykobalaminy, natomiast konsensus ekspertów z Brazylii 2025 oraz NICE 2024 nie wskazują określonej formy leku. Konsensus polskich ekspertów 2023 obok hydroksykobalaminy zaleca też cyjanokobalaminę.

Dodatkowo w kontekście podania domięśniowego hydroksykobalaminy polskie wytyczne zaznaczają, że *Terapię parenteralną (w Polsce domięśniową) zaleca się szczególnie w przypadku występowania objawów neurologicznych, zwłaszcza na początku wyrównywania niedoborów*. W konsensusie brazylijskich ekspertów zalecana jest dawka hydroksykobalaminy w wysokości 1000 µg na miesiąc lub 1000–3000 µg co 6 lub 12 miesięcy w przypadku, gdy nie można utrzymać odpowiedniego poziomu kobalaminy przy stosowaniu doustnym. Dodatkowo wytyczne podkreślają, że nawet po zakończeniu suplementacji i pomimo normalizacji wyników badań laboratoryjnych stan kliniczny może okazać się nieodwracalny. W wytycznych UK Best Practice 2022 podkreśla się pozytywny wpływ na wyniki laboratoryjne pacjentów leczonych wysokimi dawkami hydroksokobalaminy drogą pozajelitową, początkowo w dawce 1 mg dziennie domięśniowo.

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 ATOMIT nr OT.4211.33.2021.

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
Konsensus ekspertów 2023 (Polska)	Wytyczne dotyczą diagnostyki i postępowania w zaburzeniach związanych z niedoborem witaminy B12 Wytyczne wskazują stosowanie kobalaminy (wit. B12) w celu leczenia zaburzeń powstałych w wyniku jej niedoboru (np. w przypadku neuropatii wywołanej niedoborem witaminy B12 czy też hiperhomocysteinemii). <u>Zasady leczenia niedoborów witaminy B12:</u> • W postępowaniu w niedoborze witaminy B12 powinno się uwzględniać zarówno poszukiwanie przyczyn, jak i wyrównywanie niedoborów • Dawki witaminy B12 oraz czas zalecanego leczenia zależą od przyczyny niedoboru • Leczenie witaminą B12 u chorych z anemią złośliwą powinno być prowadzone do końca życia, początkowo drogą parenteralną (wstrzyknięcia domięśniowe) • Leczenie parenteralne u chorych z anemią złośliwą należy prowadzić przez 1–2 lata w przypadku występowania objawów neurologicznych • W leczeniu podtrzymującym anemii złośliwej może być stosowana forma doustna witaminy B12 w dużych dawkach (1000–2000 µg/d.) • Leczenie witaminą B12 w niedoborze spowodowanym innymi przyczynami niż anemia złośliwa może być prowadzone od początku drogą doustną (1000–2000 µg/d.); kontynuacja i dawkowanie zależą od przyczyny niedoboru (np. jego odwracalnego charakteru) • Badanie okresowe stężenia witaminy B12 oraz w uzasadnionych przypadkach homocysteiny i kwasu metylomalonowego należy wykonywać zależnie od objawów klinicznych • Należy pamiętać, że osoczowe stężenia witaminy B12 nie odzwierciedlają jej zasobów ustrojowych, dlatego leczenie każdego chorego oraz okresowe kontrole należy prowadzić indywidualnie • Nie zaleca się podawania witaminy B12 chorym z zaburzeniami poznawczymi bez stwierdzonego jej niedoboru • W przypadku celiakii wystarczającym postępowaniem może być konsekwentne stosowanie diety bezglutenowej • W chorobie nowotworowej niedobory witaminy B12 powinny być leczone zgodnie z ogólnymi zasadami. • Niezbędna i przydatna do potwierdzenia diagnozy jest ocena odpowiedzi hematologicznej i klinicznej na leczenie witaminą B12. Przełom retikulocytny występuje zazwyczaj w ciągu 1 tygodnia, niedokrwistość i makrocytoza ustępują w ciągu 3–4 tygodni, a normalizacja stężenia hemoglobiny i prawidłowe objętości krwinek czerwonych są na ogół osiągnięte w ciągu 6–8 tygodni. Odpowiedź neurologiczna jest mniej przewidywalna i może nastąpić po okresie od 1 tygodnia do 3 miesięcy. U około 6% pacjentów, szczególnie tych, u których terapia została włączona z opóźnieniem, uszkodzenia neurologiczne mogą być nieodwracalne. <u>Preparaty zawierające witaminę B12 wymienione w wytycznych:</u>

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych																					
	- Hydroksykobalamina – dawka jednorazowa: 2,5 g – Proszek do sporządzania roztworu do infuzji (leczenie stwierdzonego lub podejrzanego zatrucia cyjanami we wszystkich przedziałach wiekowych) - Cyjanokobalamina – dawka jednorazowa: 1000, 500, 100 µg – Roztwór do wstrzyknięć domięśniowych Tak jak w przypadku osób młodszych leczenie niedoboru witaminy B12 u starszych pacjentów to z jednej strony postępowanie przyczynowe (...) Sposób leczenia niedoboru powinien być jednak dostosowany do jego przyczyny i ciężkości problemu oraz uwzględniać choroby współistniejące. Terapię parenteralną (w Polsce domięśniową) zaleca się szczególnie w przypadku występowania objawów neurologicznych, zwłaszcza na początku wyrównywania niedoborów.																					
	Stopień i siła rekomendacji:																					
	<table><tr><th>St. rek.</th><th>Siła rekomendacji</th><th>Opis</th></tr><tr><td>1A</td><td>Silna rekomendacja (stosowana u większości pacjentów w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o wysokiej jakości</td><td>Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o wysokiej jakości pochodzący z badania typu RCT bez istotnych ograniczeń lub silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych</td></tr><tr><td>1B</td><td>Silna rekomendacja (może być zastosowana u większości pacjentów w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o średniej jakości</td><td>Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o średniej jakości pochodzący z badania typu RCT z istotnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) bądź wyjątkowo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych</td></tr><tr><td>1C</td><td>Silna rekomendacja (ale może ulec zmianie, gdy będzie dostępny dowód o wysokiej jakości), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości</td><td>Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków</td></tr><tr><td>2A</td><td>Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna zależnie od okoliczności lub wartości uznawanych przez pacjenta bądź społeczeństwo), dowód o wysokiej jakości</td><td>Korzyści równoważą ryzyko i obciążenia. Badania typu RCT bez poważnych ograniczeń lub silny dowód pochodzący z badań obserwacyjnych</td></tr><tr><td>2B</td><td>Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna zależnie od okoliczności lub wartości uznawanych przez pacjenta lub społeczeństwo), dowód o średniej jakości</td><td>Korzyści równoważą ryzyko i obciążenia. Dowód pochodzący z badań typu RCT z poważnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) lub bardzo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych</td></tr><tr><td>2C</td><td>Bardzo słaba rekomendacja (zastosowanie innych metod alternatywnych może być równie uzasadnione), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości</td><td>Niepewność w oszacowaniu korzyści, ryzyka i obciążeń lub korzyści, ryzyko i obciążenia mogą się ściśle równoważyć. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej średniej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków</td></tr></table>	St. rek.	Siła rekomendacji	Opis	1A	Silna rekomendacja (stosowana u większości pacjentów w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o wysokiej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o wysokiej jakości pochodzący z badania typu RCT bez istotnych ograniczeń lub silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych	1B	Silna rekomendacja (może być zastosowana u większości pacjentów w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o średniej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o średniej jakości pochodzący z badania typu RCT z istotnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) bądź wyjątkowo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych	1C	Silna rekomendacja (ale może ulec zmianie, gdy będzie dostępny dowód o wysokiej jakości), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków	2A	Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna zależnie od okoliczności lub wartości uznawanych przez pacjenta bądź społeczeństwo), dowód o wysokiej jakości	Korzyści równoważą ryzyko i obciążenia. Badania typu RCT bez poważnych ograniczeń lub silny dowód pochodzący z badań obserwacyjnych	2B	Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna zależnie od okoliczności lub wartości uznawanych przez pacjenta lub społeczeństwo), dowód o średniej jakości	Korzyści równoważą ryzyko i obciążenia. Dowód pochodzący z badań typu RCT z poważnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) lub bardzo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych	2C	Bardzo słaba rekomendacja (zastosowanie innych metod alternatywnych może być równie uzasadnione), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości	Niepewność w oszacowaniu korzyści, ryzyka i obciążeń lub korzyści, ryzyko i obciążenia mogą się ściśle równoważyć. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej średniej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków
	St. rek.	Siła rekomendacji	Opis																			
	1A	Silna rekomendacja (stosowana u większości pacjentów w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o wysokiej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o wysokiej jakości pochodzący z badania typu RCT bez istotnych ograniczeń lub silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych																			
	1B	Silna rekomendacja (może być zastosowana u większości pacjentów w większości przypadków bez zastrzeżeń), dowód o średniej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o średniej jakości pochodzący z badania typu RCT z istotnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) bądź wyjątkowo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych																			
	1C	Silna rekomendacja (ale może ulec zmianie, gdy będzie dostępny dowód o wysokiej jakości), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości	Korzyści wyraźnie przewyższają ryzyko i obciążenia. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków																			
	2A	Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna zależnie od okoliczności lub wartości uznawanych przez pacjenta bądź społeczeństwo), dowód o wysokiej jakości	Korzyści równoważą ryzyko i obciążenia. Badania typu RCT bez poważnych ograniczeń lub silny dowód pochodzący z badań obserwacyjnych																			
	2B	Słaba rekomendacja (najlepsza metoda działania może być różna zależnie od okoliczności lub wartości uznawanych przez pacjenta lub społeczeństwo), dowód o średniej jakości	Korzyści równoważą ryzyko i obciążenia. Dowód pochodzący z badań typu RCT z poważnymi ograniczeniami (niezgodność wyników, błędy metodologiczne, pośrednie lub niesprecyzowane) lub bardzo silny dowód oparty na wynikach badań obserwacyjnych																			
	2C	Bardzo słaba rekomendacja (zastosowanie innych metod alternatywnych może być równie uzasadnione), dowód o niskiej lub bardzo niskiej jakości	Niepewność w oszacowaniu korzyści, ryzyka i obciążeń lub korzyści, ryzyko i obciążenia mogą się ściśle równoważyć. Dowód o niskiej lub bardzo niskiej średniej jakości pochodzący z badań obserwacyjnych lub opisu serii przypadków																			
Konsensus ekspertów 2025 (Brazylia)	Wytyczne dotyczą kobalaminy (witaminy B12) Wytyczne wskazują na stosowanie kobalaminy (wit. B12) w celu leczenia zaburzeń powstałych w wyniku jej niedoboru (m.in. anemie, wady wrodzone, zaburzenia neurologiczne i hormonalne) Zgodnie z wytycznymi: - Stosowanie kobalaminy powinno uzupełnić powstałe niedobory, a ciągłość leczenia zależy od podstawowej przyczyny, która determinuje niedobór wit. B12 (konsensus: 100%) - W przypadku wykrycia niedoboru kobalaminy, należy rozpocząć leczenie przy użyciu najbardziej odpowiedniej drogi podania (tj. doustnej, domięśniowej, podjęzykowej) dostosowanej do każdego pacjenta, aż osiągnie się co najmniej międzynarodowe poziomy normy kobalaminy, a kontrolę poziomu wit. B12 należy przeprowadzać co 6 miesięcy (konsensus: 67%). Ciężki lub ostry niedobór kobalaminy można początkowo leczyć podając lek domięśniowo. W przypadku mniej poważnego lub przewlekłego niedoboru zaleca się inne formy podania. W przypadku pozajelitowej (domięśniowej) suplementacji kobalaminy zaleca się dawkę 1000 µg na miesiąc lub 1000–3000 µg co 6 lub 12 miesięcy; jest to zalecane w przypadku, gdy nie można utrzymać odpowiedniego poziomu CBL przy stosowaniu doustnym. Należy pamiętać, że – co jest typowe dla schorzeń neurologicznych – nawet po zakończeniu suplementacji i pomimo normalizacji wyników badań laboratoryjnych stan kliniczny może okazać się nieodwracalny. - Witaminę B12 należy stale suplementować w przypadku niedokrwistości złośliwej, resekcji żołądka lub trwałych stanów (takich jak stosowanie metforminy czy weganizm) (konsensus: 78%)																					

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
	Monitorowanie leczenia obejmuje okresowe pomiary poziomu kobalaminy w surowicy, w tym pomiary folianów, żelaza, hematokrytu i liczby retikulocytów. Przydatne mogą być również pomiary homocysteiny i metylomalonianu. W trakcie terapii kobalamina należy również monitorować poziom płytek krwi i potasu. (konsensus: 67%). <i>Siłę i poziom dowodów określono na podstawie metody Delphi. Łącznie w procesie udział wzięło 9 lekarzy.</i>
NICE 2024 (Wielka Brytania)	Wytyczne dotyczą diagnozy i postępowania w niedoborach witaminy B12 u osób powyżej 16 r.ż. Wytyczne wskazują na stosowanie witaminy B12 w leczeniu jej niedoborów. Z wytycznych wynika, że celem leczenia w niedoborach witaminy B12 jest zwiększenie jej stężenia, a zarządzanie tego leczenia powinno być również oparte zarówno na przyczynie jak i na objawach. <u>Zalecenia związane z nieprawidłowym wchłanianiem witaminy B12:</u> - U pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem żołądka zaleca się dożywną suplementację witaminy B12 podawaną domięśniowo. - U pacjentów po całkowitej resekcji żołądka lub końcowego odcinka jelita krętego zaleca się dożywną suplementację witaminy B12 w iniekcjach domięśniowych. - U pacjentów z zaburzeniami wchłaniania witaminy B12 z innych powodów niż powyższe (tj. z celiakią, po częściowej gastrektomii, częściowej resekcji jelita krętego lub po niektórych formach chirurgii bariatrycznej) również zaleca się dożywną suplementację witaminy B12. W przypadku pacjentów, u których przyczyna niedoboru witaminy B12 jest nieznana również zaleca się suplementację witaminy B12. <i>Brak informacji o poziomie dowodów.</i>
UK Best Practice 2022 (Wielka Brytania)	Wytyczne dotyczące diagnostyki i postępowania w homocystynurii W przypadku wszystkich zaburzeń związanych z niedoborem kobalaminy wyniki leczonych pacjentów ulegają znacznej poprawie dzięki szybkiemu rozpoczęciu podawania wysokich dawek hydroksokobalaminy drogą pozajelitową, początkowo w dawce 1 mg dziennie domięśniowo, a następnie stopniowo zmniejszanej do minimalnej dawki niezbędnej do osiągnięcia docelowego poziomu tHCy oraz normalizacji stężenia hemoglobiny (Hb) i średniej objętości krwinek czerwonych (MCV). <u>Leczenie i monitorowanie schorzeń związanych z homocystynurią – zaburzenia związane z niedoborem kobalaminy:</u> - Terapia podstawowa: wysokie dawki witaminy B12 w postaci domięśniowej hydroksokobalaminy - Terapia uzupełniająca: betaina - Leki, które warto rozważyć: kwas folinowy, metionina (w przypadku, gdzie przy zastosowaniu hydroksokobalaminy i betainy nie udaje się osiągnąć prawidłowego poziomu metioniny).
ERKNet i MetabERN 2024	Zalecenia dotyczące postępowania klinicznego w leczeniu nerek w kwasicy metylomalonowej: wspólne stanowisko ekspertów sieci ERKNet i MetabERN Standardowe długoterminowe leczenie pacjentów z MA obejmuje m.in.: witaminę B12 (hydroksokobalamina) u pacjentów z MMA reagujących na kobalaminę.

Skróty: HCU – klasyczna homocystynuria (ang. classical homocystynuria, MTHFR – deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (ang. methyltetrahydrofolate reductase deficiency)

3. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem otrzymano 1 opinię ekspercką od prof. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej (Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej). Opinia ekspertki została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia. Prof. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska w swojej opinii wskazała m.in., że *Stosowanie hydroksokobalaminy jest postępowaniem z wyboru w przypadku wrodzonych izolowanych lub złożonych zaburzeń remetylacji. Dlatego podstawą do zakwalifikowania do leczenia hydroksokobalamina powinna być ustalenie rozpoznania konkretnej jednostki chorobowej.* Podkreśliła także, że preparat hydroksykobalaminy u pacjentów z wrodzonymi izolowanymi lub złożonymi zaburzeniami remetylacji, *jest jedynym skutecznym, więc zalecanym w rekomendacjach międzynarodowych.*

Szczegółową treść przekazanej opinii zamieszczono w poniższych tabelach.

Tabela 2. Opinia eksperta klinicznego

Pytanie	Prof. dr hab. n. med. Jolanta Zofia Sykut-Cegielska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii metabolicznej
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	<i>Stosowanie hydroksokobalaminy jest postępowaniem z wyboru w przypadku wrodzonych izolowanych lub złożonych zaburzeń remetylacji. Dlatego podstawą do zakwalifikowania do leczenia hydroksokobalamina powinna być ustalenie rozpoznania konkretnej jednostki chorobowej. W przypadku acydurii metylomalonowej czy zaburzeń metabolizmu kobalaminy – jest to rozpoznanie defektu kobalaminozależnego lub deficytu mutazy metylomalonylo-koenzymu A (postać mut0 lub mut-). W ocenie ew. odpowiedzi na hydroksokobalamina zalecany jest test w wit. B12 (tj. OHcbl). W niektórych; zwłaszcza nabytych zaburzeniach metabolizmu kobalaminy, wystarczającą skuteczność wykaże powszechnie dostępna cyjanokobalamina w odpowiednio dobranych dawkach.</i> <i>Hiperhomocysteinemia jest odchyleniem biochemicznym, a nie rozpoznaniem. Jedną z częstszych wtórnych przyczyn hiperhomocysteinemii przejściowej jest niedobór witaminy B12, który można z powodzeniem wyrównać podając cyjanokobalamina. Dlatego tak ważne jest ustalenie właściwego rozpoznania; a więc wskazań do zastosowania hydroksokobalaminy.</i>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu? Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	<i>Pacjenci z pierwotnymi zaburzeniami metabolizmu kobalaminy są zwykle leczeni z użyciem środków specjalnego przeznaczenia medycznego i złożoną farmakoterapią, poza leczeniem objawowym. Procedury refundacji powyższych terapii są różne, długotrwałe i uciążliwe, zarówno dla pacjenta czy jego opiekunów, jak i dla lekarza wnioskującego wielokrotnie o kontynuację refundacji.</i> <i>Dodatkowo zawieszanie przez MZ refundacji do czasu uzyskania opinii z AOTMiTu zagraża nagłym zablokowaniem terapii, która jest istotna dla pacjenta, a jej nagły brak może spowodować dekompensację metaboliczną i pogorszenie stanu zdrowia pacjenta.</i>
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	<i>Wnioskowanie o refundację leczenia hydroksokobalamina w przypadkach, gdzie nie ma do tego wskazań – np. przejściowe (w tym żywieniowe – jak najczęstsze) niedobory witaminy B12.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Pacjenci z wrodzonymi izolowanymi lub złożonymi zaburzeniami remetylacji, ponieważ dla nich preparat hydroksokobalaminy jest jedynym skutecznym, więc zalecanym w rekomendacjach międzynarodowych.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Vide supra.</i>

W odniesieniu do liczebności populacji prof. Sykut-Cegielska oszacowała, że obecna liczba chorych w Polsce z acydurią metylomalonową wynosi ok. 15 osób, a z deficytem kobalaminy C lub z deficytem MTHFR po ok. 4 osoby.

Ekspertka oszacowała także, że 100% pacjentów z deficytem kobalaminy C i deficytem MTHFR będzie przyjmować hydroksykobalamina po objęciu jej refundacją.

Niemniej ekspertka zaznaczyła, że wskazanie zaburzenia metabolizmu kobalaminy to *Zbyt szerokie rozpoznanie; zaburzenia mogą być pierwotne i wtórne.*

Dodatkowo prof. Sykut-Cegielska zaznaczyła, że: *Niestety w związku z brakiem rejestru pacjentów z rzadkimi chorobami w Polsce, z jednej strony, a dostępnością badań genetycznych (które mogą sugerować pierwotne zaburzenia metabolizmu kobalaminy - kilkanaście różnych defektów), z drugiej strony, nie jestem w stanie oszacować liczby pacjentów w kraju. Natomiast istotną informacją w tej sprawie byłaby wiedza o liczbie wniosków i wydawanych zgód na import docelowy na sprowadzenie hydroksykobalaminy w podanym wskazaniu, jaką posiada MZ. Bowiem ta terapia nie jest nowa, a od dawna stanowi leczenie z wyboru w pierwotnych zaburzeniach remetylacji. Wszystkie te choroby są ultrarządkie, tak że można szacować bardzo z grubsza populację na ok. 10 - 12 pacjentów w kraju (bez uwzględniania tych z defektem kobalaminy C).*

Z kolei liczebność populacji chorych z neuropatią drobnych włókien nerwowych w opinii prof. Sykut-Cegielskiej jest *nieznana*.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczebność populacji według stanowiska eksperta klinicznego

Wskazanie	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
acyduria metylomalonowa	Ok. 15	1-3	Nieemożliwa do oszacowania, bo zależy od postaci MMA	Szacunki własne, brak rejestru
hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy	Niestety w związku z brakiem rejestru pacjentów z rzadkimi chorobami w Polsce, z jednej strony, a dostępnością badań genetycznych (które mogą sugerować pierwotne zaburzenia metabolizmu kobalaminy - kilkanaście różnych defektów), z drugiej strony, nie jestem w stanie oszacować liczby pacjentów w kraju. Natomiast istotną informacją w tej sprawie byłaby wiedza o liczbie wniosków i wydawanych zgód na import docelowy na sprowadzenie hydroksykobalaminy w podanym wskazaniu, jaką posiada MZ. Bowiem ta terapia nie jest nowa, a od dawna stanowi leczenie z wyboru w pierwotnych zaburzeniach remetylacji. Defekt kobalaminy G to tylko jedna z chorób, leczonych hydroksykobalamina. Dodatkowo inne określenie defektu kobalaminy to deficyt syntazy metioniny (MS), może być takie rozpoznanie na wnioskach. Wskazanie: hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy zawiera w sobie co najmniej 10 różnych rozpoznań (w tym defekt kobalaminy G i najczęstszy defekt kobalaminy C). Wszystkie te choroby są ultrarządkie, tak że można szacować bardzo z grubsza populację na ok. 10 - 12 pacjentów w kraju (bez uwzględniania tych z defektem kobalaminy C).			
zaburzenia metabolizmu kobalaminy	Zbyt szerokie rozpoznanie; zaburzenia mogą być pierwotne i wtórne			
deficyt kobalaminy C	Ok. 4	0-1	100%	Szacunki własne, brak rejestru
deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR)	Ok. 4	0-1	100%	Szacunki własne, brak rejestru
neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana przewlekłym niedoborem witaminy B12)	Nieznana	Nieznana		

4. Alternatywne technologie medyczne

W opinii ankietowanej ekspertki prof. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej, jako technologie opcjonalne dla hydroksykobalaminy w zależności od wskazania wskazać można:

- acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia i zaburzenia metabolizmu kobalaminy:
 - dietę z ograniczeniem prekursorów kwasu metylomalnowego;
 - w zależności od statusu karnityny, obrazu klinicznego i biochemicznego L-karnitynę,
 - w zależności od nasilenia hiperamonemii: kwas kargluminowy,
 - leczenie objawowe;
- deficyt kobalaminy C: L-karnitynę, betainę bezwodną, suplementację L-metioniny i suplementację kwasu folinowego;
- deficyt MTHFR: L-karnitynę, betainę bezwodną i suplementację kwasu folinowego;
- neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana przewlekłym niedoborem witaminy B12): cyjanokobalaminę.

Należy jednak podkreślić, że wymienione wyżej interwencje opcjonalne (z wyjątkiem diety w acydurii metylomalonowej oraz cyjanokobalaminy w neuropatii drobnych włókien nerwowych, w przypadku której hydroksykobalamina jest alternatywą przy braku efektu) opisane zostały przez ekspertkę jako *Terapia niezależna* od ewentualnego zastosowania hydroksykobalaminy.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi (rozdz. 2) leczenie zaburzeń metabolizmu kobalaminy powinno opierać się na suplementacji witaminy B12.

Według aktualnego Obwieszczenia MZ z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu leków refundowanych, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. żaden lek nie jest obecnie refundowany w ocenianych wskazaniach w Polsce.

Biorąc pod uwagę powyższe, brak jest aktualnie refundowanej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii medycznej.

5. Wskazanie dowodów naukowych

5.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających hydroksykobalaminę we wskazaniach wymienionych w zleceniu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 14-15.05.2026 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), Embase oraz Cochrane Library.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: pacjenci chorujący na/ lub cierpiący z powodu:

- acyduria metylomalonowa,
- hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy,
- zaburzenia metabolizmu kobalaminy,
- deficyt kobalaminy C,
- deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR),
- neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana przewlekłym niedoborem witaminy B12)

Interwencja: hydroksykobalamina.

Komparator: bez ograniczeń.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania hydroksykobalaminy w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytocznych HTA.

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

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 10.1 do niniejszego opracowania.

5.2. Opis badań włączonych do analizy

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

5.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Z tego względu zdecydowano o poglądowym przedstawieniu wyników z odnalezionych publikacji z raportu z 2021 r. (OT.4211.33.2021).

W 2021 r. nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy w zakresie typów badań (ograniczenie 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 w 2021 r. takich badań nie odnaleziono, zdecydowano się wówczas o poglądowym przedstawieniu wyników badań obserwacyjnych przeprowadzonych we wnioskowanych populacjach (przedstawiono badania, w których udział wzięło więcej niż 10 pacjentów).

Poniżej przedstawiono skrótowy opis i wnioski płynące z odnalezionych wówczas 3 publikacji.

W badaniu Huemer 2019 analizowano retrospektywnie 238 pacjentów z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy i deficytem MTHFR. 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). 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 (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.). 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. 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). Wykazano, iż 27 z 28 pacjentów z deficytem cblA leczonych kobalaminą (w tym 15 leczonych hydroksykobalaminą) zareagowało na leczenie i tylko 1 pacjent z 12 leczonych hydroksykobalaminą w grypie MUT. Autorzy badania wysnuli wniosek, iż odpowiednio wczesne wdrożenie suplementacji hydroksykobalaminą u odpowiadających na leczenie pacjentów ma kluczowe znaczenie dla opóźnienia, a nawet zapobiegania wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek.

Ograniczenia analizy klinicznej

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Ograniczenia analizy klinicznej raportu OT.4211.33.2021: 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 wówczas 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.

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

Dane wejściowe i przyjęte założenia

Liczebność populacji

Ze względu na niepełne dane dotyczące populacji docelowej oszacowanej przez eksperta klinicznego zdecydowano o oparciu obliczeń na danych ze zlecenia MZ dotyczących liczby zrefundowanych opakowań produktów leczniczych zawierających hydroksykobalaminę zrefundowanych w 2025 r. w ocenianych wskazaniach.

Dane przedstawione w zleceniu Ministra Zdrowia

Do pisma zlecającego MZ znak: PLD.45340.382.2026.1.KB z dnia 4 marca 2026 r., dołączono dane obejmujące liczbę wydanych zgód na refundację produktów leczniczych zawierających hydroksykobalaminę w 2025 r. w podziale na wskazania. Preparaty hydroksykobalaminy w 2025 r. sprowadzono łącznie dla 18 pacjentów.

Otrzymane dane zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 4 Refundacja w imporcie docelowym produktów leczniczych zawierających hydroksykobalaminę – dane ze zlecenia MZ na podstawie danych zawartych w Systemie Obsługi Importu Docelowego (SOID)

Wskazanie	Ilość opakowań z wydaną zgodą na refundację	Unikalne numery PESEL / pozytywnie rozpatrzone wnioski o refundację	Za zleceniem MZ: Z uwagi na fakt, że niektórzy pacjenci zmieniali leki, podano również łączną liczebność populacji w danym wskazaniu
Acyduria metylomalonowa	Hydroxocobalamine Acetate Sterop – 48	6 / 10	8 / 13
	Hydrocobamine – 1	1 / 1	
	Megamilbedoce – 6	1 / 1	
	Vitamin B12 Depot (1 mg/ml) – 8	1 / 1	
Hiperhomocysteinemia	Hydrocobamine – 12	1 / 2	1 / 2
Zaburzenia metabolizmu kobalaminy	Hydroxocobalamine Acetate Sterop – 36	1 / 2	7 / 12
	Megamilbedoce – 35	5 / 7	
	Vitamin B12 Depot – 16 (1 mg/ml) + 8 (1 mg/2 ml)	1 / 3	
Deficyt MTHFR	bd	-	-
Deficyt kobalaminy C	Vitamin B12 Depot (1 mg/ml) – 3	1 / 1	1 / 1
Neuropatia drobnych włókien nerwowych	Hydrocobamine – 24	1 / 2	1 / 2

deficyt MTHFR – deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu

Ponadto zgodnie z informacjami przedstawionymi w zleceniu MZ, ceny poszczególnych sprowadzanych produktów leczniczych wynoszą:

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

Są to szacunkowe ceny netto sprzedaży produktów do apteki, zawierające marżę hurtową⁴.

⁴ Zgodnie ze zleceniem MZ: dane nt. cen produktów leczniczych pochodzą z raportów z ZSMOPL lub od hurtowni farmaceutycznej.

Wyniki oszacowań wpływu na budżet

Zgodnie z oszacowaniami analityków, przy uwzględnieniu liczby zrefundowanych opakowań produktów zawierających hydroksykobalaminę w 2025 r. na podstawie danych MZ, refundacja hydroksykobalaminy w ocenianych wskazaniach wyniosła w 2025 r. ok. 31 tys. PLN rocznie.

Można przypuszczać, że liczba pacjentów wskazana w zleceniu MZ nie ulegnie znacznej zmianie, ze względu na fakt, iż 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.).

Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 5 Szacowany koszt refundacji na podstawie danych ze zlecenia MZ (dane za 2025 r.)

Wskazanie	Produkt	Łączna liczba opakowań z wydaną zgodą na refundację w 2025 r.	Koszt za opakowanie [PLN]	Szacowany koszt refundacji (liczba opakowań * koszt za opakowanie) [PLN]	Szacowany koszt refundacji na wskazanie
Acyduria metylomalonowa	Hydroxocobalamine Acetate Sterop	48	176,50	8 472,00	10 729,66
	Hydrocobamine	1	42,92	42,92	
	Megamilbedoce	6	321,71	1 930,26	
	Vitamin B12 Depot - 1 mg/ml	8	35,56	284,48	
Hiperhomocysteinemia	Hydrocobamine	12	42,92	515,04	515,04
Zaburzenia metabolizmu kobalaminy	Hydroxocobalamine Acetate Sterop	36	176,50	6 354,00	18 682,33
	Megamilbedoce	35	321,71	11 259,85	
	Vitamin B12 Depot – 1 mg/ml	16	35,56	568,96	
	Vitamin B12 Depot – 1 mg/2 ml	8	62,44	499,52	
Deficyt MTHFR	bd	0	0,00	0,00	0,00
Deficyt kobalaminy C	Vitamin B12 Depot - 1 mg/ml	3	35,56	106,68	106,68
Neuropatia drobnych włókien nerwowych	Hydrocobamine	24	42,92	1 030,08	1 030,08
Suma	-	197	-	31 063,79	

Ograniczenia obliczeń

- Z uwagi na brak szczegółowych danych epidemiologicznych oraz brak dostępnych rejestrów niemożliwe jest precyzyjne oszacowanie liczebności populacji w analizowanych wskazaniach. Ekspertka kliniczna ankietowana przez AOTMiT wskazała, że obecna liczba chorych w Polsce z acydurią metylomalonową wynosi ok. 15, z deficytem kobalaminy C ok. 4 i z deficytem MTHFR ok. 4. Prof. Sykut-Cegielska zaznaczyła, że: *Niestety w związku z brakiem rejestru pacjentów z rzadkimi chorobami w Polsce, z jednej strony, a dostępnością badań genetycznych (które mogą sugerować pierwotne zaburzenia metabolizmu kobalaminy - kilkanaście różnych defektów), z drugiej strony, nie jestem w stanie oszacować liczby pacjentów w kraju. Natomiast istotną informacją w tej sprawie byłaby wiedza o liczbie wniosków i wydawanych zgód na import docelowy na sprowadzenie hydroksykobalaminy w podanym wskazaniu, jaką posiada MZ. Bowiem ta terapia nie jest nowa, a od dawna stanowi leczenie z wyboru w pierwotnych zaburzeniach remetylacji. Defekt kobalaminy G to tylko jedna z chorób, leczonych hydroksykobalamina. Dodatkowo inne określenie defektu kobalaminy to deficyt syntezy metioniny (MS), może być także rozpoznane na wnioskach. Z kolei liczebność populacji chorych z neuropatią drobnych włókien nerwowych jest nieznana.* Tym samym oszacowania wpływu na budżet oparto na danych zamieszczonych w zleceniu MZ.
- Zgodnie ze zleceniem MZ brak jest danych dotyczących populacji pacjentów z deficytem MTHFR leczonych hydroksykobalamina w 2025 r. (brak danych dot. produktów sprowadzonych w ramach importu docelowego, liczby opakowań tych produktów i liczby pacjentów [unikalne numery PESEL i liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków]). Ze względu na powyższe oraz brak alternatywnych danych, które

mogłyby posłużyć do wykorzystania w oszacowaniach wpływu na budżet, deficyt MTHFR nie został uwzględniony w obliczeniach.

- Ze względu na brak możliwości precyzyjnego oszacowania liczby opakowań niezbędnych do prowadzenia leczenia w określonych wskazaniach oraz informacji dotyczących wieku i masy ciała pacjentów, do obliczeń przyjęto sumaryczną liczbę opakowań zrefundowaną w danym wskazaniu zgodnie z danymi MZ.
- W oszacowaniach uwzględniono tylko koszty hydroksykobalaminy.

7. Rekomendacje dotyczące finansowania w innych krajach

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego w dn. 22.05.2026 r. nie odnaleziono rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania hydroksykobalaminy we wskazaniach: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).

8. Kluczowe informacje

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 4 marca 2026 r., znak: PLD.45340.382.2026.1.KB Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających hydroksykobalaminę:

- 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, hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR) oraz neuropatia drobnych włókien nerwowych (spowodowana przewlekłym niedoborem witaminy B12).

Niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowania nr OT.4211.33.2021 oraz 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;
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- opinii ekspertów klinicznych

dla wskazań: acyduria metylomalonowa, hiperhomocysteinemia związana z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy, zaburzenia metabolizmu kobalaminy, deficyt kobalaminy C, deficyt reduktazy metylenotetrahydrofolianu (deficyt MTHFR).

Na podstawie opracowania z 2021 r. Rada Przejrzystości wydała pozytywne stanowisko nr 135/2021 (z dnia 29 listopada 2021 r.). Rekomendacja Prezesa nr 135/2021 (z dnia 8 grudnia 2021 r.) również była pozytywna. Przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. były produkty lecznicze: Hydroxycobalamin Acetate Sterop, ampułki á 10 mg/2 ml, Hydroxocobalamin, ampulka á 1 mg/ml, Vitamin B12 Depot, ampułki 1 mg/ml i Megamilbedoce, ampułki á 10 mg/2 ml.

W ramach obecnie rozpatrywanych wskazań Ministerstwo Zdrowia uwzględniło dodatkowo neuropatię drobnych włókien nerwowych (spowodowaną przewlekłym niedoborem witaminy B12). Z tego względu w obecnym raporcie, dla wskazania *neuropatia drobnych włókien nerwowych* przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa bez zastosowania ograniczeń czasowych dla wyszukiwania dowodów.

Wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne polskie i zagraniczne (konsensus ekspertów Polska 2023, konsensus ekspertów Brazylia 2025, NICE 2024, UK Best Practice 2022, ERKNet i MetabERN 2024) zgodnie zalecają, aby leczenie zaburzeń metabolizmu kobalaminy (m.in.: homocystinurii, 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 preparatów 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). Jako preferowaną formę wit. B12 konsensus polskich ekspertów 2023, UK Best Practice 2022 oraz ERKNet i MetabERN 2024 rekomendują zastosowanie hydroksykobalaminy, natomiast konsensus ekspertów z Brazylii 2025 oraz NICE 2024 nie wskazują określonej formy leku. Konsensus polskich ekspertów 2023 obok hydroksykobalaminy zaleca też cyjanokobalaminę.

Dodatkowo w kontekście podania domięśniowego hydroksykobalaminy polskie wytyczne zaznaczają, że *Terapię parenteralną (w Polsce domięśniową) zaleca się szczególnie w przypadku występowania objawów neurologicznych, zwłaszcza na początku wyrównywania niedoborów*. W konsensusie brazylijskich ekspertów

zalecana jest dawka hydroksykobalaminy w wysokości 1000 µg na miesiąc lub 1000–3000 µg co 6 lub 12 miesięcy w przypadku, gdy nie można utrzymać odpowiedniego poziomu kobalaminy przy stosowaniu doustnym. Dodatkowo wytyczne podkreślają, że nawet po zakończeniu suplementacji i pomimo normalizacji wyników badań laboratoryjnych stan kliniczny może okazać się nieodwracalny. W wytycznych UK Best Practice 2022 podkreśla się pozytywny wpływ na wyniki laboratoryjne pacjentów leczonych wysokimi dawkami hydroksokobalaminy drogą pozajelitową, początkowo w dawce 1 mg dziennie domięśniowo.

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 ATOMiT nr OT.4211.33.2021.

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

Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad raportem otrzymano 1 opinię ekspercką od prof. dr hab. n. med. Jolanty Sykut-Cegielskiej (Konsultant Krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej). Prof. dr hab. n. med. Jolanta Sykut-Cegielska w swojej opinii wskazała m.in., że *Stosowanie hydroksokobalaminy jest postępowaniem z wyboru w przypadku wrodzonych izolowanych lub złożonych zaburzeń remetylacji. Dlatego podstawą do zakwalifikowania do leczenia hydroksokobalamina powinna być ustalenie rozpoznania konkretnej jednostki chorobowej.* Podkreśliła także, że preparat hydroksykobalaminy u pacjentów z wrodzonymi izolowanymi lub złożonymi zaburzeniami remetylacji, *jest jedynym skutecznym, więc zalecanym w rekomendacjach międzynarodowych.*

Wskazanie dowodów naukowych

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu. Z tego względu zdecydowano o poglądowym przedstawieniu wyników z odnalezionych publikacji z raportu z 2021 r. (OT.4211.33.2021).

W 2021 r. nie zidentyfikowano badań, które spełniałyby kryteria włączenia do analizy w zakresie typów badań (ograniczenie 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 w 2021 r. takich badań nie odnaleziono, zdecydowano się wówczas o poglądowym przedstawieniu wyników badań obserwacyjnych przeprowadzonych we wnioskowanych populacjach (przedstawiono badania, w których udział wzięło więcej niż 10 pacjentów).

Poniżej przedstawiono skrótowy opis i wnioski płynące z odnalezionych wówczas 3 publikacji.

W badaniu Huemer 2019 analizowano retrospektywnie 238 pacjentów z zaburzeniami metabolizmu kobalaminy i deficytem MTHFR. 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). 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 (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.). Wskazano, iż u dzieci (17 analizowanych pacjentów), u których wcześniej wdrożono leczenie obserwowano prawidłowy rozwój fizyczny i neuropsychiczny; 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. 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). 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 wystąpienia przewlekłej niewydolności nerek.

Ograniczenia analizy klinicznej raportu OT.4211.33.2021: 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 wówczas 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.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Zgodnie z oszacowaniami analityków, przy uwzględnieniu liczby zrefundowanych opakowań produktów zawierających hydroksykobalaminę w 2025 r. na podstawie danych MZ, refundacja hydroksykobalaminy w ocenianych wskazaniach wyniosła w 2025 r. ok. 31 tys. PLN rocznie. Preparaty hydroksykobalaminy w 2025 r. sprowadzono łącznie dla 18 pacjentów. Można przypuszczać, że liczba pacjentów wskazana w zleceniu MZ nie ulegnie znacznej zmianie, ze względu na fakt, iż 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 do 1 października 2021 r.).

Uwagi dodatkowe

Brak.

9. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Rekomendacje kliniczne

Konsensus ekspertów 2023 (Polska)	Sławek J, Araszkiewicz A, Stefańska-Windyga E, Wojszel Z, Białecka M. Zaburzenia związane z niedoborem witaminy B12 — diagnostyka i postępowanie. Zalecenia interdyscyplinarnej grupy ekspertów. Polski Przegląd Neurologiczny. 2023;19(2):81–101. doi:10.5603/PPN.a2023.0008.
Konsensus ekspertów 2025 (Brazylia)	Fernandes, Tiago & Lourenço, Dayse & Filho, Durval & Carneiro, Glaucia & Loureiro, Gustavo & Neto, João & Cameron, Luis & Brucki, Sonia & Sumita, Nairo & Kiyomoto, Henry & Pedrinelli, André. (2025). Recommendations and guidance on Cobalamin (Vitamin B12) based on the Delphi method. International Journal of Nutrology. 18. 10.54448/ijn25103.
NICE 2024	Vitamin B12 deficiency in over 16s: diagnosis and management NICE guideline Published: 6 March 2024 www.nice.org.uk/guidance/ng239
UK Best Practice 2022	Gerrard A, Dawson C. Homocystinuria diagnosis and management: it is not all classical. J Clin Pathol. 2022 Sep 19;jclinpath-2021-208029. doi: 10.1136/jcp-2021-208029. Epub ahead of print. PMID: 36123115.
ERKNet MetabERN 2024	Servais A, Zacchia M, Dehoux L, Shroff R, Brassier A, Taurisano R, Kölker S, Oh J, Ariceta G, Stojanovic J, Hörster F, Strologo D, Spada M, Schiff M, Dionisi-Vici C. Clinical Practice Recommendations on Kidney Management in Methylmalonic Acidemia: an Expert Consensus Statement From ERKNet and MetabERN. Kidney Int Rep. 2024 Sep 6;9(12):3362-3374. doi: 10.1016/j.ekir.2024.09.002. PMID: 39698355; PMCID: PMC11652068.

Pozostałe publikacje

Issi 2025	Issi ES. Assessment of possible small fiber Neuropathy in early-stage vitamin B12 deficiency using electrophysiological methods. Arq Neuropsiquiatr. 2025 Sep;83(9):1-7. doi: 10.1055/s-0045-1811722. Epub 2025 Sep 19. PMID: 40973042; PMCID: PMC12449103
Opracowanie nr OT.4211.33.2021	Zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych: zawierających substancję czynną: hydroksokobalamina (hydroxocobalaminum): Hydroxocobalamin Acetate Sterop, ampułki à 10mg/2ml; Hydroxocobalamin, ampułki à 1mg/ml; Vitamin B12 Depot, ampułki 1mg/ml; Megamilbedoce ampułki à 10 mg/2m (https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7546-147-2021-zlc?highlight=WyJvdC40MjExLjMzLjIwMjEiXQ== , data dostępu: 26.05.2026 r.)

10. Załączniki

10.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Medline – wskazania cykliczne (data ostatniego wyszukiwania: 14.05.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Methylmalonic acidemia with homocystinuria[Title/Abstract]	15
#2	methylmalonic[Title/Abstract]	3 439
#3	homocystinuria[Title/Abstract]	928
#4	hyperhomocysteinemia[Title/Abstract]	6 975
#5	Intrinsic Factor[Title/Abstract]	2 478
#6	CBLIF[Title/Abstract]	7
#7	Haptocorrin[Title/Abstract]	193
#8	imerslund grasbeck[Title/Abstract]	124
#9	Imerslund Grasbeck syndrome[Title/Abstract]	109
#10	Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency[Title/Abstract]	141
#11	MTHFR[Title/Abstract]	7 935
#12	Homocystinuria[Title/Abstract]	1 928
#13	MTHFR deficiency[Title/Abstract]	194
#14	((((((((((Methylmalonic acidemia with homocystinuria[Title/Abstract]) OR (methylmalonic[Title/Abstract])) OR (homocystinuria[Title/Abstract])) OR (hyperhomocysteinemia[Title/Abstract])) OR (Intrinsic Factor[Title/Abstract])) OR (CBLIF[Title/Abstract])) OR (Haptocorrin[Title/Abstract])) OR (imerslund grasbeck[Title/Abstract])) OR (Imerslund Grasbeck syndrome[Title/Abstract])) OR (Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency[Title/Abstract])) OR (MTHFR[Title/Abstract])) OR (Homocystinuria[Title/Abstract])) OR (MTHFR deficiency[Title/Abstract]))	21 209
#15	cobalamin[Title/Abstract]	5 749
#16	hydroxycobalamin[Title/Abstract]	220
#17	hydroxocobalamin[Title/Abstract]	1 082
#18	vit b12[Title/Abstract]	171
#19	vitamin b12[Title/Abstract]	21 442
#20	(((((cobalamin[Title/Abstract]) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (hydroxocobalamin[Title/Abstract])) OR (vit b12[Title/Abstract])) OR (vitamin b12[Title/Abstract]))	26 132
#21	((((((((((((((Methylmalonic acidemia with homocystinuria[Title/Abstract]) OR (methylmalonic[Title/Abstract])) OR (homocystinuria[Title/Abstract])) OR (hyperhomocysteinemia[Title/Abstract])) OR (Intrinsic Factor[Title/Abstract])) OR (CBLIF[Title/Abstract])) OR (Haptocorrin[Title/Abstract])) OR (imerslund grasbeck[Title/Abstract])) OR (Imerslund Grasbeck syndrome[Title/Abstract])) OR (Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency[Title/Abstract])) OR (MTHFR[Title/Abstract])) OR (Homocystinuria[Title/Abstract])) OR (MTHFR deficiency[Title/Abstract])) AND ((((((cobalamin[Title/Abstract]) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (hydroxocobalamin[Title/Abstract])) OR (vit b12[Title/Abstract])) OR (vitamin b12[Title/Abstract]))	4 325
#22	((((((((((((((Methylmalonic acidemia with homocystinuria[Title/Abstract]) OR (methylmalonic[Title/Abstract])) OR (homocystinuria[Title/Abstract])) OR (hyperhomocysteinemia[Title/Abstract])) OR (Intrinsic Factor[Title/Abstract])) OR (CBLIF[Title/Abstract])) OR (Haptocorrin[Title/Abstract])) OR (imerslund grasbeck[Title/Abstract])) OR (Imerslund Grasbeck syndrome[Title/Abstract])) OR (Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency[Title/Abstract])) OR (MTHFR[Title/Abstract])) OR (Homocystinuria[Title/Abstract])) OR (MTHFR deficiency[Title/Abstract])) AND ((((((cobalamin[Title/Abstract]) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (hydroxocobalamin[Title/Abstract])) OR (vit b12[Title/Abstract])) OR (vitamin b12[Title/Abstract]))),,from 2021 - 2026	825
#23	((((((((((((((Methylmalonic acidemia with homocystinuria[Title/Abstract]) OR (methylmalonic[Title/Abstract])) OR (homocystinuria[Title/Abstract])) OR	692

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
	(hyperhomocysteinemia[Title/Abstract]) OR (Intrinsic Factor[Title/Abstract]) OR (CBLIF[Title/Abstract]) OR (Haptocorrin[Title/Abstract]) OR (Imerslund grasbeck[Title/Abstract]) OR (Imerslund Grasbeck syndrome[Title/Abstract]) OR (Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency[Title/Abstract]) OR (MTHFR[Title/Abstract]) OR (Homocystinuria[Title/Abstract]) OR (MTHFR deficiency[Title/Abstract]) AND (((cobalamin[Title/Abstract]) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract]) OR (hydroxocobalamin[Title/Abstract]) OR (vit b12[Title/Abstract]) OR (vitamin b12[Title/Abstract])),Most Recent,from 2022 - 2026	
#24	intramuscular drug administration[Title/Abstract]	27
#25	injection[Title/Abstract]	598 390
#26	intramuscular injection[Title/Abstract]	10 666
#27	((intramuscular drug administration[Title/Abstract]) OR (injection[Title/Abstract])) OR (intramuscular injection[Title/Abstract])	598 407
#28	((((((((((((((Methylmalonic acidemia with homocystinuria[Title/Abstract]) OR (methylmalonic[Title/Abstract]) OR (homocystinuria[Title/Abstract]) OR (hyperhomocysteinemia[Title/Abstract]) OR (Intrinsic Factor[Title/Abstract]) OR (CBLIF[Title/Abstract]) OR (Haptocorrin[Title/Abstract]) OR (Imerslund grasbeck[Title/Abstract]) OR (Imerslund Grasbeck syndrome[Title/Abstract]) OR (Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency[Title/Abstract]) OR (MTHFR[Title/Abstract]) OR (Homocystinuria[Title/Abstract]) OR (MTHFR deficiency[Title/Abstract]) AND (((cobalamin[Title/Abstract]) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract]) OR (hydroxocobalamin[Title/Abstract]) OR (vit b12[Title/Abstract]) OR (vitamin b12[Title/Abstract]) AND (2022:2026[pdat])) AND ((intramuscular drug administration[Title/Abstract]) OR (injection[Title/Abstract]) OR (intramuscular injection[Title/Abstract]))	8

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – wskazania cykliczne (data ostatniego wyszukiwania: 14.05.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Methylmalonic Acid (Word variations have been searched)	180
#2	homocystinuria (Word variations have been searched)	41
#3	hyperhomocysteinemia (Word variations have been searched)	638
#4	intrinsic factor (Word variations have been searched)	794
#5	CBLIF (Word variations have been searched)	0
#6	haptocorrin (Word variations have been searched)	6
#7	Imerslund Grasbeck (Word variations have been searched)	0
#8	Imerslund Grasbeck syndrome (Word variations have been searched)	0
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #6 OR #7 OR #8	1 630
#10	cobalamin (Word variations have been searched)	289
#11	Vitamin B 12 (Word variations have been searched)	5663
#12	hydroxycobalamin (Word variations have been searched)	21
#13	hydroxocobalamin (Word variations have been searched)	222
#14	vitamin B12 (Word variations have been searched)	2 874
#15	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14	7470
#16	Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency (Word variations have been searched)	36
#17	methylenetetrahydrofolate (Word variations have been searched)	335
#18	MTHFR deficiency (Word variations have been searched)	44
#19	#16 OR #17 OR #18	351
#20	#9 OR #19	1 917
#21	#15 AND #20 with Cochrane Library publication date Between Nov 2022 and May 2026	51

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie Embase – wskazania cykliczne (data ostatniego wyszukiwania: 14.05.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Methylmalonic acidemia with homocystinuria.ab,kf,ti.	26
#2	methylmalonic.ab,kf,ti.	4 472
#3	homocystinuria.ab,kf,ti.	1 813
#4	2 and 3	441
#5	Intrinsic Factor.ab,kf,ti.	1 811
#6	CBLIF.ab,kf,ti.	4
#7	Haptocorrin.ab,kf,ti.	16
#8	imerslund grasbeck.ab,kf,ti.	148
#9	Imerslund Grasbeck syndrome.ab,kf,ti.	140
#10	Methylenetetrahydrofolate reductase deficiency.ab,kf,ti.	134
#11	MTHFR.ab,kf,ti.	11 938
#12	Homocystinuria.ab,kf,ti.	1 813
#13	MTHFR deficiency.ab,kf,ti.	285
#14	1 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	15 669
#15	cobalamin.ab,kf,ti.	5 991
#16	hydroxycobalamin.ab,kf,ti.	262
#17	hydroxocobalamin.ab,kf,ti.	1 187
#18	vit b12.ab,kf,ti.	597
#19	vitamin b12.ab,kf,ti.	25 640
#20	15 or 16 or 17 or 18 or 19	30 045
#21	14 and 20	2 577
#22	21 and 2022:2026.(sa_year)	473

Tabela 9 Strategia wyszukiwania w bazie Medline – neuropatia drobnych włókien nerwowych (data ostatniego wyszukiwania: 14.05.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((cobalamin[Title/Abstract]) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (hydroxocobalamin[Title/Abstract])) OR (vit b12[Title/Abstract])) OR (vitamin b12[Title/Abstract]))	26 135
#2	small fiber neuropathy[Title/Abstract]	1 334
#3	vitamin B12 deficiency[Title/Abstract]	4 071
#4	(small fiber neuropathy[Title/Abstract]) OR ((small fiber neuropathy[Title/Abstract]) AND (vitamin B12 deficiency[Title/Abstract]))	1 334
#5	(((((cobalamin[Title/Abstract]) OR (hydroxycobalamin[Title/Abstract])) OR (hydroxocobalamin[Title/Abstract])) OR (vit b12[Title/Abstract])) OR (vitamin b12[Title/Abstract])) AND ((small fiber neuropathy[Title/Abstract]) OR ((small fiber neuropathy[Title/Abstract]) AND (vitamin B12 deficiency[Title/Abstract])))	14

Tabela 10 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – neuropatia drobnych włókien nerwowych (data ostatniego wyszukiwania: 14.05.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	small fiber neuropathy (Word variations have been searched)	311
#2	cobalamin (Word variations have been searched)	289
#3	hydroxycobalamin (Word variations have been searched)	21
#4	hydroxocobalamin (Word variations have been searched)	222
#5	vitamin b12(Word variations have been searched)	2 874

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#6	vit b12 (Word variations have been searched)	146
#7	#2 or #3 or #4 or #5 or #6	3 164
#8	#1 and #7	9

Tabela 11 Strategia wyszukiwania w bazie Embase – neuropatia drobnych włókien nerwowych (data ostatniego wyszukiwania: 14.05.2026 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	cobalamin.ab,kf,ti.	5 991
#2	cobalamin.ab,kf,ti.	262
#3	hydroxocobalamin.ab,kf,ti.	1 187
#4	vit b12.ab,kf,ti.	597
#5	vitamin b12.ab,kf,ti.	25 640
#6	small fiber neuropathy.ab,kf,ot.	2 177
#7	1 or 2 or 3 or 4 or 5	30 045
#8	6 and 7	44