

ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

Wersja 2.00



IGŁY DO WSTRZYKWACZY INSULINOWYCH I/LUB AGONISTÓW RECEPTORA GLP-1 BD MICRO-FINE PLUS



HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3
31-038 Kraków
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;
Faks: +48 (0) 12 395-38-32
www.hta.pl

Projekt zakończono: 5 marca 2020 r.

W dniu 6 listopada 2020 r. analizę zaktualizowano w obszarze statusu rejestracyjnego i refundacyjnego. W dniu 13 maja 2021 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr WS.4230.1.2021.KSE_ES dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego.

[Redacted text block]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[Redacted text block]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Becton Dickinson Polska sp. z o. o.

ul. Osmańska 14
02-823 Warszawa

[Redacted text block]

Spis treści

1. WSTĘP.....	6
1.1. Cel analizy.....	6
1.2. Uzasadnienie celu analizy	6
2. PROBLEM ZDROWOTNY	9
2.1. Definicja	9
2.2. Epidemiologia i obciążenie chorobą	9
2.3. Etiologia i patogenez.....	11
2.4. Rozpoznanie	11
2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie.....	12
2.6. Leczenie.....	13
3. IGŁY DO WSTRZYKIWACZY INSULINOWYCH I GLP-1	15
3.1. Charakterystyka igieł do wstrzykiwaczy.....	15
3.2. Wstrzykiwanie insuliny za pomocą penów insulinowych	17
3.3. Wielokrotne stosowanie igieł insulinowych	20
3.4. Powikłania związane z wielokrotnym użyciem igieł	23
4. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ	26
5. STATUS REFUNDACYJNY IGIEŁ INSULINOWYCH	28
6. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA.....	29
7. DEFINICJA PICO I UZASADNIENIE WYBORU KOMPparatorÓW.....	33
8. ZAKRES ANALIZ.....	35
8.1. Analiza kliniczna.....	35
8.2. Analiza ekonomiczna	35
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	36
9. BIBLIOGRAFIA	38
10. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW	40

Indeks skrótów

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CSII	Ciągły podskórny wlew insulin (<i>Continuous Subcutaneous Insulin Infusion</i>)
G	Skala Gauge
GLP-1	Glukagonopodobny peptyd 1 (<i>Glucagon-Like Peptide 1</i>)
HbA1c	Hemoglobina glikowana (<i>Glycated hemoglobin</i>)
IDF	Międzynarodowa Federacja Diabetologiczna (<i>International Diabetes Federation</i>)
IS	Istotny statystycznie (<i>Statistically Significant</i>)
ITQ	Ogólnoświatowe badanie dotyczące technik podawania insuliny (<i>Insulin Technique Questionnaire</i>)
MDI	Wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (<i>Multiple Daily Injections</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich. (<i>Number Needed To Treat</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-Randomized Controlled Trial</i>)
OGTT	Doustny test tolerancji glukozy (<i>Oral Glucose Tolerance Test</i>)
p	Poziom istotności statystycznej
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
RCT	Badanie randomizowane (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
RR	Ryzyko względne

(Relative Risk)

- RWD** Badanie w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej
(Real-World Data)
- T1DM** Cukrzyca typu 1
(Type 1 Diabetes Mellitus)
- T2DM** Cukrzyca typu 2
(Type 2 Diabetes Mellitus)
- WHO** Światowa Organizacja Zdrowia
(World Health Organization)

1. Wstęp

1.1. Cel analizy

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie igieł do wstrzykiwaczy (penów) insulinowych i agonistów receptora GLP-1 BD Micro-Fine Plus (5 mm x 0,25 mm oraz 8 mm x 0,30 mm) w populacji pacjentów z cukrzycą stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono następujące aspekty:

1. opis problemu zdrowotnego ze szczególnym uwzględnieniem aspektów dotyczących prawidłowego użytkowania igieł do wstrzykiwaczy (penów),
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania (*practice guidelines*) dotyczących prawidłowej techniki iniekcji w tym przede wszystkim prawidłowego stosowania igieł do wstrzykiwaczy,
3. przedstawienie aktualnego statusu refundacyjnego igieł do wstrzykiwaczy w Polsce,
4. ocenę możliwości przeprowadzenia analizy klinicznej w ramach *feasibility study*,
5. wybór komparatora, z którymi należy porównać igły do wstrzykiwaczy w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
6. proponowany zakres oraz metodykę analiz oceny technologii medycznych wymaganych do wnioskowania o finansowanie igieł do wstrzykiwaczy ze środków publicznych.

1.2. Uzasadnienie celu analizy

Cukrzyca to poważna, przewlekła oraz nieuleczalna choroba metaboliczna, cechująca się utrzymującym się, podwyższonym stężeniem glukozy we krwi, którego przyczyną jest brak wytwarzania lub zaburzenia wydzielania i działania insuliny [1]. Cukrzyca stanowi istotny problem z perspektywy zdrowia publicznego, ze względu na swoje szerokie rozpowszechnienie oraz wysoką śmiertelność. Zgodnie z danymi Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*), w 2019 r. na cukrzycę chorowało 574 mln osób na świecie, z czego w Polsce – ponad 2,3 mln, natomiast światowy odsetek zgonów z powodu cukrzycy wynosił 11,2% [2]. W ciągu następnych lat spodziewany jest wzrost liczby nowych zachorowań i rozpowszechnienia cukrzycy na całym świecie. IDF szacuje bowiem, że w 2045 r. na cukrzycę będzie chorowało 700,2 mln ludzi.

W ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat nastąpił ogromny postęp w leczeniu cukrzycy, czego efektem jest opracowanie różnych preparatów insulinowych oraz nowoczesnych leków przeciwcukrzycowych. Insulinoterapia jest uznawana za najbardziej skuteczną opcję terapeutyczną w obniżaniu poziomu glikemii, lecz jednocześnie znajduje się ona w czołówce leków tzw. wysokiego ryzyka wg *Institute for Safe Medication Practices* [3]. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest fakt, że dla prawidłowej kontroli

glikemii obok rodzaju i dawki podawanej insuliny, równie istotne znaczenie ma sama technika jej podawania, wpływająca na jej farmakokinetykę. Prawidłowa technika iniekcji insuliny obejmuje szereg procedur, mających na celu bezpieczne i skuteczne dostarczenie odpowiedniej dawki insuliny do tkanki podskórnej, w szczególności zwraca się uwagę na wybór odpowiedniego miejsca do iniekcji oraz jego rotację, dobór odpowiedniej długości igły oraz częstotścią jej zmiany [4–7].

Igły insulinowe są sterylnym, wyrobem medycznym jednorazowego użytku. Mimo to część pacjentów z cukrzycą nie stosuje się do zaleceń producentów igieł oraz wytycznych praktyki klinicznej i używa ich wielokrotnie. Praktyka wielokrotnego wykorzystania igieł do penów insulinowych niesie za sobą zarówno istotne konsekwencje kliniczne, jak i ekonomiczne. Już po pierwszym podaniu insuliny, delikatna końcówka igły ulega uszkodzeniu i stępieniu, czego efektem mogą być ból, siniaczenie, krwawienie przy kolejnym podaniu, a także uszkodzenie tkanki podskórnej, w tym bliznowacenie oraz lipodystrofie (w tym przede wszystkim lipohipertrofia), utrudniające prawidłowe wchłanianie insuliny. Tym samym wielokrotne używanie igieł do penów insulinowych może skutkować nieodpowiednim dawkowaniem insuliny, a w konsekwencji zmniejszoną skutecznością jej działania i/lub jej zwiększonym zużyciem. Ponadto, wielokrotne używanie igieł do wstrzykiwaczy obarczone jest zwiększeniem ryzyka zakażenia, z uwagi na utratę sterylności wyrobów medycznych [8].

Współczynnik ponownego wykorzystywania jednorazowych igieł w Polsce jest jednym z najwyższych w Europie, czego głównym powodem jest brak ich finansowania ze środków publicznych. Polska jest jednym z trzech krajów w Europie, obok Bułgarii i Rumunii, w których do tej pory nie wprowadzono powszechnej refundacji igieł do wstrzykiwaczy [9]. W ogólnosięciowym badaniu dotyczącym technik podawania insuliny (ITQ, *Injection Technique Questionnaire*) wykazano, że w latach 2014–2015 aż 74% polskich pacjentów używało igieł insulinowych wielokrotnie, w tym 44% wykorzystywało tę samą igłę co najmniej 10 razy [10]. Zebrane w 2019 r. przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków dane wskazują, że odsetek pacjentów wykorzystujących wielokrotnie igły może być jeszcze wyższy i sięgać nawet 90%, i obejmować 43% chorych używających igieł insulinowych ponad 10 razy [11, 12].

Mimo podejmowanych przez Ministerstwo Zdrowia priorytetowych działań mających na celu m.in. refundację i obniżenie ceny innowacyjnych preparatów insulinowych oraz leków przeciwcukrzycowych [13], a także refundację testów paskowych do monitorowania poziomu glikemii, ciągle brak jest refundacji podstawowego wyrobu medycznego umożliwiającego prowadzenie prawidłowej insulinoterapii, tj. igieł do wstrzykiwaczy. Stanowi to istotny problem, dostrzegany zarówno przez organizacje pacjenckie jak i towarzystwa diabetologiczne. W lipcu 2019 r. w Sejmie odbyła się debata dotycząca edukacji diabetologicznej, w ramach której poruszono problem wielokrotnego używania jednorazowych igieł do wstrzykiwaczy przez polskich pacjentów [14]. Zgodnie z zaprezentowanymi na niej wynikami badania Polskiego Towarzystwa Diabetyków, u 66% pacjentów przyczyną wielokrotnego wykorzystywania igieł insulinowych jest brak ich refundacji. W sytuacji, w której byłyby one refundowane, zmianę sposobu postępowania na zgodny z wytycznymi, deklaruje aż 77% chorych [11, 12]. Pomimo dotychczas podejmowanych wysiłków, igły do wstrzykiwaczy nadal nie zostały objęte w Polsce finansowaniem ze środków publicznych. Istnieje zatem niezaspokojona potrzeba terapeutyczna (*clinical*

unmet need) wdrożenia do insulinoterapii praktyki jednokrotnego wykorzystywania igieł do penów insulinowych.

Podsumowując, finansowanie ze środków publicznych igieł do wstrzykiwaczy wraz z odpowiednią edukacją pacjentów pozwoli na wyeliminowanie nieprawidłowych nawyków związanych z techniką podawania insuliny, a tym samym pozwoli pacjentom uniknąć powikłań związanych z wielokrotnym wykorzystywaniem igieł.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Cukrzyca definiowana jest jako grupa chorób metabolicznych, cechujących się obecnością podwyższonego poziomu glukozy we krwi (hiperglikemia), który wynika z nieprawidłowości wydzielania lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia jest podłożem dla rozwoju powikłań cukrzycowych, obejmujących uszkodzenie oraz zaburzenia czynności narządowych, m.in. oczu, nerek, serca i naczyń krwionośnych oraz nerwów. Zgodnie z klasyfikacją Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) wyróżnia się cztery typy cukrzycy:

- cukrzycę typu 1. (T1DM, *type 1 diabetes mellitus*), w tym autoimmunologiczną oraz idiopatyczną;
- cukrzycę typu 2. (T2DM, *type 2 diabetes mellitus*);
- inne specyficzne typy cukrzycy, wywołane m.in. defektami genetycznymi, chorobą trzustki, endokrynopatiami, infekcjami oraz lekami i substancjami chemicznymi;
- cukrzycę ciążową [15].

2.2. Epidemiologia i obciążenie chorobą

Nie odnaleziono danych literaturowych prezentujących wskaźniki epidemiologiczne dla chorych na cukrzycę poddanych insulinoterapii w postaci wielokrotnych wstrzyknięć oraz leczeniu przeciwcukrzycowemu z wykorzystaniem agonistów receptora GLP-1 podawanych za pomocą wstrzykiwaczy. Poniżej zaprezentowano najnowsze, dostępne dane epidemiologiczne dla cukrzycy ogółem (Tabela 1), natomiast liczebność populacji docelowej została oszacowana w ramach analizy wpływu na budżet [16].

Chorobowość

Zgodnie z oszacowaniami Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF, *International Diabetes Federation*) w 2019 r. na cukrzycę chorowało ponad 574 mln osób, w tym 463 mln stanowili dorośli w wieku 20–79 lat a 1,1 mln dzieci i młodzież z T1DM w wieku 0–19 lat. Światowy wskaźnik chorobowości cukrzycy u dorosłych w 2019 r. wynosił 9,3%. W kolejnych dekadach spodziewany jest wzrost chorobowości cukrzycy na świecie – IDF szacuje, że w 2030 r. liczba chorych dorosłych będzie wynosiła 578,4 mln (10,2% światowej populacji), a w 2045 r. 700,2 mln (10,9%) [2].

W regionie europejskim IDF w 2019 r. na cukrzycę chorowało 59,3 mln dorosłych w wieku 20–79 lat, z czego ponad 2,3 mln przypadków odnotowano w Polsce. Standaryzowany wiekiem współczynnik chorobowości w regionie europejskim IDF wynosił 6,3%, natomiast w Polsce 6,1%. Z kolei wśród dzieci i młodzieży w wieku 0–19 lat w 2019 r. w regionie europejskim IDF zareportowano 296,5 tys. przypadków T1DM, z czego ponad 12,5 tys. w Polsce [2].

Zapadalność

W 2019 r. rozpoznano 128,9 tys. nowych zachorowań na T1DM u dzieci i młodzieży w wieku 0–19 lat na świecie, z czego 31,1 tys. w regionie europejskim IDF. W opracowaniu przygotowanym przez IDF nie zamieszczono informacji nt. zapadalności na cukrzycę w Polsce [2].

Umieralność

Zgodnie z oszacowaniami IDF, w 2019 r. cukrzyca była przyczyną 11,3% wszystkich zgonów na świecie w grupie dorosłych w wieku 20–79 lat. Łącznie bowiem z powodu cukrzycy zmarło 4,2 mln osób w tej populacji, z czego w regionie europejskim IDF 465,9 tys. osób, a w Polsce ponad 18,5 tys. [2].

Tabela 1.
Epidemiologia cukrzycy w 2019 r. w oparciu o dane IDF [2]

Region	Chorobowość		Zapadalność		Śmiertelność	
	N chorych	Współczynnik	N chorych	Współczynnik	N chorych	Współczynnik
Cukrzyca u dorosłych (20–79 lat)						
Świat	463,0 mln	9,3%	-	-	4,2 mln	-
Europa*	59,3 mln	6,3% ^a	-	-	465,9 tys.	-
Polska	2,3 mln	6,1% ^a	-	-	18,5 tys.	-
T1DM u dzieci (0–19 lat)						
Świat	1,1 mln	-	128,9 tys.	-	-	-
Europa*	296,5 tys.	-	31,1 tys.	-	-	-
Polska	12,6 tys.	-	-	-	-	-

*Region europejski IDF, obejmujący 57 krajów.

a) Współczynnik standaryzowany wiekiem.

Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Zgodnie z oszacowaniami IDF wydatki na opiekę zdrowotną były dwa razy wyższe u osób z cukrzycą i bez cukrzycy i wynosiły 760,3 mld USD u dorosłych pacjentów z cukrzycą. Szacowane wydatki w 2030 r. oraz 2045 r. z uwagi na wzrost rozpowszechnienia cukrzycy u dorosłych szacowane są na 824,7 mld USD oraz 845,0 mld USD.

W regionie europejskim IDF w 2019 r. koszty opieki zdrowotnej spowodowane cukrzycą u dorosłych w wieku 20–79 lat wynosiły 161,4 mld USD. W Polsce, średni roczny koszt związane z cukrzycą u osoby w wieku 20–79 wynosiły w 2019 r. 923,5 USD.

2.3. Etiologia i patogeneza

Przyczyną T1DM jest uszkodzenie komórek β trzustki, odpowiadających za wydzielanie insuliny, które jest wywołane przez proces autoimmunologiczny lub idiopatyczne. Do rozwoju T1DM dochodzi najczęściej wśród dzieci lub u młodzieży w okresie dojrzewania. Do czynników ryzyka sprzyjających zachorowaniu są występowanie T1DM w rodzinie, obecność nieprawidłowości genetycznych predysponujących do rozwoju procesu autoimmunologicznego w odpowiedzi na czynniki środowiskowe, zwiększona masa urodzeniowa, późny wiek rodzącej matki, infekcje wirusowe u matki w trakcie ciąży, a także niedobór witaminy D [1].

Z kolei T2DM spowodowane jest zazwyczaj jednoczesnym zmniejszeniem wrażliwości tkanek na działanie insuliny (insulinooporność) i zaburzeniami w wydzielaniu insuliny przez trzustkę. Ten typ cukrzycy występuje zwykle u osób dorosłych, a częstość zachorowań wzrasta wraz z wiekiem. Wśród głównych czynników sprzyjających rozwojowi T1DM należy wyróżnić: nadwagę i otyłość, niski poziom aktywności fizycznej oraz nieprawidłowy sposób odżywiania się, rozpoznany uprzednio stan przedcukrzycowy lub cukrzyca ciążowa, a także obecność innych współistniejących schorzeń, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroby sercowo-naczyniowe, zespół policystycznych jajników i mukowiscydoza [1, 18].

2.4. Rozpoznanie

Zgodnie z aktualnymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD), podstawą do rozpoznania cukrzycy u pacjentów z podejrzeniem choroby, z uwagi na obecność objawów świadczących o hiperglikemii, takich jak wzmożone pragnienie, wielomocz oraz osłabienie, jest wynik oznaczenia stężenia glukozy w osoczu w krwi żyłnej (glikemia przygodna). U pacjentów bezobjawowych lub z obecnością objawów przy prawidłowych wartościach glikemii przygodnej, cukrzyca diagnozowana jest w oparciu o 2-krotne oznaczenie glukozy na czczo. W przypadku stwierdzenia nieprawidłowej glikemii na czczo lub w przypadku podejrzenia nieprawidłowej tolerancji glukozy, wykonuje się doustny test tolerancji cukrzycy (OGTT, *oral glucose tolerance test*) [15]. Szczegóły dotyczące kryteriów rozpoznawania cukrzycy przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 2).

Tabela 2.
Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej zgodnie z wytycznymi PTD 2019 [15]

Wynik	Glikemia przygodna (oznaczana w próbce krwi o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku)	Glikemia na czczo (oznaczona w próbce krewi pobranej 8–14 h od ostatniego posiłku)	Glikemia OGTT (oznaczona w 120 min. doustnego testu tolerancji glukozy)
Prawidłowa glikemia na czczo	-	70–99 mg/dl (3,9–5,5 mmol/l)	-
Prawidłowa tolerancja glukozy	-	-	<140 mg/dl (7,8 mmol/l)
Nieprawidłowa glikemia na czczo	-	100–125 mg/dl (5,6–6,9 mmol/l)	-

Wynik	Glikemia przygodna (oznaczana w próbce krwi o dowolnej porze dnia, niezależnie od pory ostatnio spożytego posiłku)	Glikemia na czczo (oznaczona w próbce krwi pobranej 8–14 h od ostatniego posiłku)	Glikemia OGTT (oznaczona w 120 min. doustnego testu tolerancji glukozy)
Nieprawidłowa tolerancja glukozy	-	-	140–199 mg/dl (7,8–11,0 mmol/l)
Cukrzyca ^a	≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)	≥126 mg/dl (7,0 mmol/l)	≥200 mg/dl (11,1 mmol/l)

a) Do rozpoznania cukrzycy konieczne jest stwierdzenie jednej z nieprawidłowości, z wyjątkiem glikemii na czczo, gdy wymagane jest 2-krotne potwierdzenie zaburzeń; przy oznaczaniu glikemii należy uwzględnić ewentualny wpływ czynników niezwiązanych z wykonywaniem badania (pora ostatnio spożytego posiłku, wysiłek fizyczny, pora dnia).

2.5. Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Przebieg i obraz T1DM i T2DM

W obrazie klinicznym cukrzycy, niezależnie od jej typu, dominują objawy związane z hiperglikemią, takie jak wielomocz, wzmożone pragnienie, osłabienie i nadmierna senność, zmniejszenie masy ciała oraz pojawianie się zakażeń skóry i w obrębie układu moczowo-płciowego. Przebieg choroby różni się natomiast w zależności od typu cukrzycy i wieku zachorowania. U dzieci z T1DM choroba rozpoczyna się gwałtownie z objawami kwasicy i śpiączki ketonowej, a przebieg choroby jest zmienny w czasie, z częstymi wahaniami poziomu glikemii. W przeciwieństwie do dzieci, T1DM u dorosłych ma znacznie stabilniejszy i wolniejszy przebieg. Z uwagi na bezwzględny niedobór insuliny u chorych na T1DM, pacjenci leczeni są wyłącznie za pomocą insulinoterapii [1]. U pacjentów z T2DM choroba ma charakter wieloetapowy i postępujący, początkowo bezobjawowy. T2DM rozpoczyna się zazwyczaj od zmniejszenia wrażliwości komórek na insulinę (insulinooporność), które prowadzi do nadmiernego wydzielania insuliny przez trzustkę (hiperinsulinemia). W kolejnym etapie T2DM, z uwagi na wyczerpanie rezerw wydzielniczych, komórki β trzustki obumierają, co związane jest z całkowitym zaprzestaniem produkcji insuliny. W konsekwencji wymagane jest rozpoczęcie insulinoterapii przez chorych [1].

Powikłania i rokowanie

Niezależnie od typu cukrzycy, jej postęp, zwłaszcza w przypadku choroby nieleczonej lub nieprawidłowo leczonej, prowadzi do rozwoju powikłań. Do tzw. wczesnych powikłań cukrzycy należą epizody hiperglikemii, tj. wzrost stężenia glukozy we krwi $>5,5$ mmol/l oraz hipoglikemii, tj. spadek stężenia glukozy we krwi $<3,0$ mmol/l. Skrajne przypadki hiperglikemii mogą być związane z występowaniem bezpośrednio zagrażających życiu epizodów kwasicy i śpiączki ketonowej, a także zespołu nieprzeglądliwego-hiperosmolalnego i kwasicy mleczanowej. Z kolei konsekwencją hipoglikemii, wywołanej zazwyczaj przez niedostosowanie dawki leku przeciwcukrzycowego, zbyt duży wysiłek fizyczny lub błędy w odżywianiu, może być trwałe uszkodzenie układu nerwowego lub zgon w wyniku śpiączki hipoglikemicznej [1, 19, 20].

Długotrwałe utrzymywanie się podwyższonego stężenia glukozy we krwi prowadzi do uszkodzeń naczyń krwionośnych, których efektem są tzw. powikłania późne cukrzycy, do których należą m.in.:

- choroby sercowo-naczyniowe, np. choroba niedokrwienna serca, udar mózgu, choroba niedokrwienna kończyn dolnych i stopa cukrzycowa, nadciśnienie tętnicze;
- neuropatia, w tym neuropatie ogniskowe, wielogniskowe i uogólnione polineuropatie;
- nefropatia, w tym niewydolność nerek;
- retinopatia cukrzycowa;
- inne: zespół cieśni nadgarstka, ograniczona ruchomość stawów, osteopenia i osteoporoza, depresja, nerwica, zaćma, jaskra wtórna krwotoczna, pęcherzyca cukrzycowa [1, 21].

Zarówno ostre powikłania wczesne, jak i powikłania późne, prowadzące do nieodwracalnych uszkodzeń narządowych, wpływają na zwiększenie ryzyka przedwczesnego zgonu u pacjentów z cukrzycą. Dostępne dane literaturowe wskazują, iż chorzy na cukrzycę cechują się o ok. 80% wyższym ryzykiem zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, o 132% z powodu chorób naczyniowych oraz o 25% z powodu nowotworów w porównaniu z osobami zdrowymi, a oczekiwana długość życia jest u nich około 6 lat krótsza względem populacji ogólnej [22, 23].

2.6. Leczenie

Celem leczenia cukrzycy jest zapewnienie optymalnej kontroli glikemii, której efektem jest zapobieganie wczesnym i późnym powikłaniom. Jak wspomniano wcześniej, u pacjentów z T1DM jedyną metodą leczenia jest intensywna insulinoterapia, realizowana metodą wielokrotnych wstrzyknięć (MDI, *multiple daily injections*) lub poprzez ciągły podskórny wlew insuliny (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*) z wykorzystaniem pomp insulinowych. U pacjentów z T2DM w pierwszej kolejności wdrażane jest leczenie niefarmakologiczne, obejmujące modyfikację stylu życia, w tym zmianę nawyków żywieniowych i zwiększenie aktywności fizycznej. W przypadku braku kontroli glikemii wskutek leczenia niefarmakologicznego, w dalszej kolejności podawane są doustne leków przeciwcukrzycowe w monoterapii. Ze względu na postępujący w czasie charakter T2DM, u większości pacjentów istnieje konieczność stosowania skojarzonego leczenia przeciwcukrzycowego z wykorzystaniem dwóch lub trzech leków przeciwcukrzycowych o odmiennych mechanizmach działania, a w następnej kolejności rozpoczęcia insulinoterapii. Podsumowanie dotyczące rodzajów leczenia w T1DM i T2DM przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 3), natomiast szczegółowy algorytm postępowania u pacjentów z T2DM zaprezentowano na rysunku poniżej (Rysunek 1).

Tabela 3.
Podsumowanie dotyczące sposobów leczenia cukrzycy

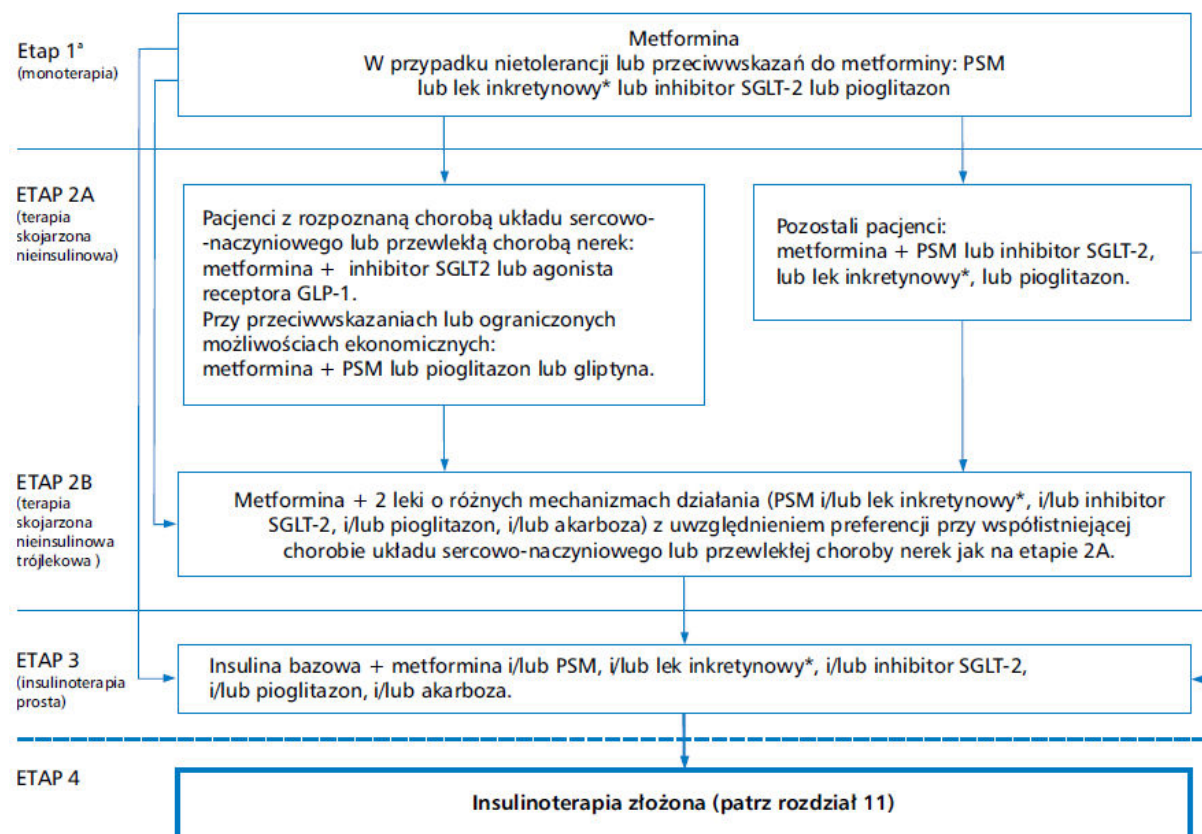
Rodzaj leczenia	Szczegóły	Typ cukrzycy	Droga podania	Liczba podań
Leczenie niefarmakologiczne	zmiana stylu życia (wprowadzenie diety)	T2DM	nie dotyczy	nie dotyczy
Leczenie przeciwcukrzycowe	metformina, pochodne sulfonilomocznika, inhibitory alfa-glukozydazy, agoniści receptora PPAR-γ, inhibitory DPP-4, glinidy, inhibitory SGLT-2	T2DM	doustne	zależnie od produktu

Rodzaj leczenia	Szczegóły	Typ cukrzycy	Droga podania	Liczba podań
	agoniści receptora GLP-1	T2DM	podskórne (wstrzyknięcia)	zależnie od produktu (od 1 x tydz. do 2 x dobę)
Insulinoterapia konwencjonalna	ty ko insulina bazalna, naśladująca podstawowe stężenie insuliny	T2DM	podskórne (wstrzyknięcia)	1–2 x wstrzyknięć na dobę
Intensywna insulinoterapia	MDI insulina bazalna, naśladująca podstawowe stężenie insuliny w skojarzeniu z bolusową odzwierciedlającą okołopoślukowy wyrzut insuliny	T1DM T2DM	podskórne (wstrzyknięcia)	3–6 x wstrzyknięć na dobę
	CSII jeden rodzaj insuliny podawany jako insulina bazalna (stałe uwalnianie minimalnych ilości insuliny) i bolusowa (do posiłku)	T1DM	podskórne (pompa insulinowa)	ustalone indywidualnie

Kolorem wyróżniono leczenie, w ramach którego terapia podawana jest za pomocą wstrzykiwaczy z wykorzystaniem jednorazowych igieł insuliny.

DPP-4 – dipeptydylopeptydaza 4; GLP-1 – glukagonopodobny peptyd-1; PPAR-γ – receptory aktywowane przez proliferatory peroksydomów γ; SGLT-2 – kotransporter glukozy-sodowy 2.

Rysunek 1.
Algorytm postępowania w T2DM wg PTD [15]



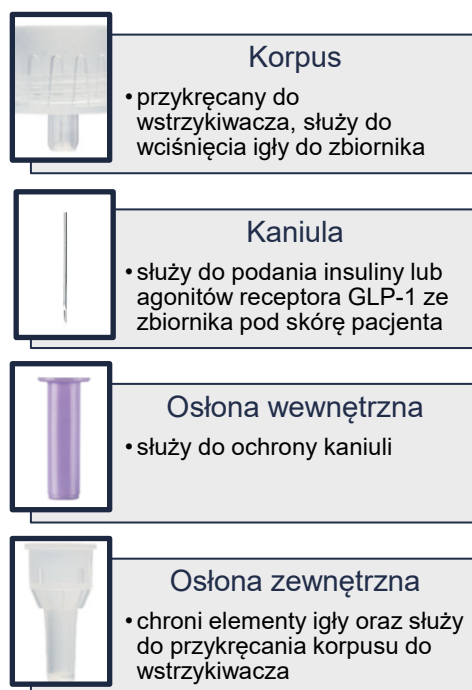
lek inkretynowy*, tj. gliptyna lub agonista receptora GLP-1; zastosowanie leków powinno być zgodne z ChPL

3. Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i GLP-1

3.1. Charakterystyka igieł do wstrzykiwaczy

Igły do wstrzykiwaczy insulinowych lub analogów GLP-1 są **jednorazowym, sterylnym wyrobem medycznym**. Zgodnie z obowiązującą klasyfikacją, igły do wstrzykiwaczy należą do chirurgicznych inwazyjnych wyrobów medycznych, do chwilowego użytku, klasy IIb – przeznaczone do podawania produktów leczniczych za pomocą zestawu podającego i jeżeli odbywa się to w sposób potencjalnie niebezpieczny, uwzględniając sposób stosowania [24]. Igły przeznaczone są do podskórnego podawania leku ze zbiornika znajdującego się we wstrzykiwaczu. Wstrzykiwacze są przeznaczone do samodzielnego podawania leków przez pacjenta w warunkach domowych. Wstrzykiwacze można również używać w warunkach szpitalnych, przy czym należy pamiętać, że jeden wstrzykiwacz może użytkować wyłącznie jeden pacjent. Igły do wstrzykiwaczy są zasadniczo zbudowane z czterech elementów: korpusu, kaniuli, osłony wewnętrznej i osłony zewnętrznej (Rysunek 2). Kaniule produkowane są ze stali najwyższej jakości, dzięki czemu są one odpowiednio wytrzymałe i ostre. Na powierzchni są one również pokryte cienką warstwą silikonu, który pozwala na szybsze i bezbolesne podanie preparatu [25].

Rysunek 2.
Budowa igieł do wstrzykiwaczy insulinowych i agonistów receptora GLP-1 na przykładzie igieł Micro-Fine Plus [25]



Obecnie na rynku dostępnych jest szereg igieł insulinowych różniących się długością i grubością kaniuli. Ze względu na grubość w skali Gauge (G) wyróżnia się igły:

- 29 G – najgrubsze, dedykowane osobom z grubszym i twardszym naskórkiem, w szczególności pracującym fizycznie;
- 30 G/31 G – uniwersalne;
- 32 G – najcieńsze, o dużej średnicy wewnętrznej, szczególnie zalecane dla dzieci i osób wrażliwych na ból.

W odniesieniu do długości kaniuli dostępne są igły 4 mm, 5 mm, 6 mm, 8 mm oraz 12,7 mm. Niezależnie od stopnia otyłości i wieku pacjentów, za najbardziej optymalne uznaje się igły krótkie, o długości 4–5 mm, ze względu na mniejsze ryzyko domięśniowego podania insuliny (Tabela 4) [26].

Tabela 4.
Ryzyko podania domięśniowego insuliny w zależności od długości igły [26]

Długość igły	Ryzyko podania domięśniowego (%)	
	Podanie w udo	Podanie w brzuch
4 mm	1,6%	0,3%
5 mm	4,7%	1,1%
6 mm	10,0%	2,8%
8 mm	25,0%	9,7%
12,7 mm	63,0%	38,0%

Igły BD Micro-Fine Plus

Igły do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus to uniwersalne igły do wstrzykiwaczy, umożliwiające podawanie insuliny oraz agonistów receptora GLP-1. Igły te pasują do większości dostępnych na rynku wstrzykiwaczy (Tabela 5) i są dostępne w dwóch rozmiarach: 5 mm x 0,25 mm (31G) oraz 8 mm x 0,30 mm (30G). Wyroby te spełniają normy ISO 9626: „Rurki ze stali nierdzewnej dla produkcji wyrobów medycznych” i ISO 11608-2 „Iglowe systemy iniekcyjne do użytku medycznego – wymagania i metody badań – część 2: igły”. Producentem igieł jest firma Becton, Dickinson and Company i posiadają one certyfikację National Standards Authority of Ireland (nr jednostki notyfikowanej: 0050); nr certyfikatu WE: 252.128.

Wnioskowaną interwencję stanowią igły do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus o rozmiarze 5 mm x 0,25 mm (31G) oraz 8 mm x 0,30 mm (30G).

Tabela 5.
Zgodność igieł BD Micro-Fine ze wstrzykiwaczami dostępnymi na rynku

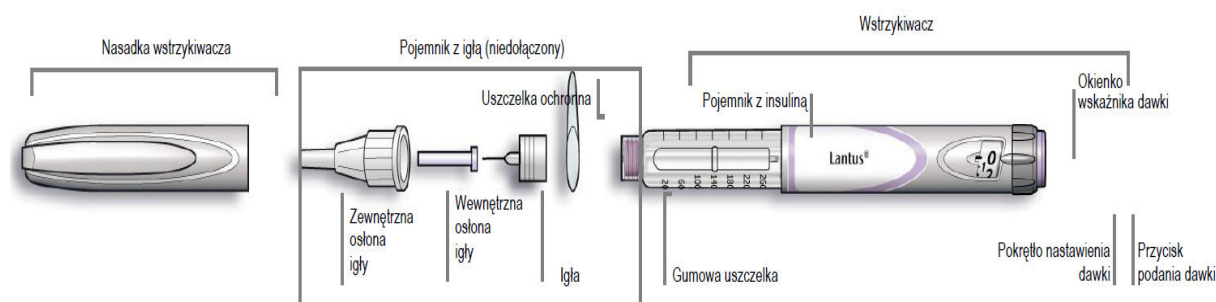
Producent	Wstrzykiwacz
Eli Lilly	HumaPen Luxura; HumaPen Luxura HD; Humalog Pen; Humalog KwikPen (MiroPen); HumaPen Memoir; Humulin N Pen; Umuline NPH Pen; HumaPen Ergo II; Forte/Forsteo (Colter); Humalog Mix 75/25 Pen; Humalog Mix 75/25 Kw kPen; HumatroPen MG & HumatroPen 3; HumatroPen; HumaPen Savvio; Lilly Bil Kw kPen; BIV KwikPen (A basagar); Basaglar Kwikpen; Humalog Mix 50/50 KwikPen; Humulin 70/30 KwikPen; Lilly U500 Pen; Humalog Mix 25 KwikPen; Umuline NPH KwikPen; Humalog U200 KwikPen/Humalog Junior KwikPen; Humalog Kw kPen 30U

Producent	Wstrzykiwacz
Sanofi-Aventis	SoloSTAR z Apidra; SoloSTAR z Lantus; ClickSTAR Lantus; OptiPen Pro 2 Lantus; OptiCI k; TactiPen Lantus; Lyxumia; AllStar Insuman i Lantus; Toujeo Solostar U300; Junior Star; Lixilan 60U; Lixilan 40U; U300 Max/Toujeo DoubleStar/Toujeo Max SoloStar; Sanofi AllStar Pro; Lispro SoloStar (Admelog), Insuman Basal, LixiLan 1:1, Soliqua 100/33
Novo Nordisk	Novolin R Innolet; Novolin N Innolet; NovoPen Junior; NovoPen 300 Demi; NovoPen 300; NovoPen 3 (NovolinPen 3); NovoPen 3 PenMate; NovoLog FlexPen; Levemir FlexPen; Novolin R FlexPen; Novolin N FlexPen; NovoRapid FlexPen; Novolin R FlexPen (NG: twistlok); NovoMix 30 FlexPen; Mixtard 30 NovoLet; Novo Victoza; NovoPen Echo; NovoLog Mix 70/30 FlexPen; Novo FlexTouch; NovoRapid FlexTouch; Levemir FlexTouch; NovoPen 4 (także NovolinPen 4); NovoPen 5; Xultophy; NovoMix 50 FlexPen; Insulatard FlexPen; Tresiba FlexTouch (U200); Tresiba FlexTouch (U100); FIASP FlexTouch, Saxenda, Novomix 70 FlexPen, Novo Ozempic (1 mg); Novo Ozempic (0,5 mg)** Uwaga: **Novo Ozempic 0,5 mg obejmuje tylko 31G x 5mm
B. Braun	Omnican Pen 31; Omnican Pen 32; Gensupen2
Owen Mumford	Autopen 24 (także Biosulin) 21U i 42U; AutoPen Classic 21 i 42; WanBang Pen; Gl ject Pen; AutoPen 2 (także Bailin Pen II)
Amylin	SymlinPen 60; SymlinPen 120
AztraZeneca	Byetta 10 mcg (Next Generation); Byetta 10 mcg; Byetta 5 mcg
Ypsomed	YpsoPen (także Biomat k); ServoPen (także Gansulin Pen i OmniFill Pen)
Tong Hua Dong Bao Group	Dongbao Pen; Insupen Pro
BD	BD Pen III, BD Vystra, BD Vystra Pen (NovoFine 32G Tip)
Omnitrope	Omnitrope 10 Pen
Berlin-Chemie	BerliPen Areo, BerliPen Areo 3
Wockhardt	Wosulin Pen Royale
Genentech	Nutropin NuSpin 5 mg, 10 mg, 20 mg
Pfizer	Genotropin Pen (obejmuje tylko igłę do penów 31G)
United Labs	UNIPEN
Merck Sharps & Dohme	Puregon Pen; LUSDUNA Nexvue
Biocon	Biocon Pen; INSUPen Pro
Pendiq	Pendiq 2.0
Mylan	Semglee UWAGA: Kompatybilne tylko z 31G x 5 mm
Merck / Ares Trading / EMD Serono	Aluetta 6 mg, 8,8 mg, 12 mg, 20 mg UWAGA: 6, 8,8 i 20 mg kompatybilne tylko z 31G x 5mm . 12 mg kompatybilne z 31G x 5mm
Stealth	Elampretide (0,5 ml) Pen

3.2. Wstrzykiwanie insuliny za pomocą penów insulinowych

Poniżej przedstawiono schemat budowy wstrzykiwacza z igłą insulinową (Rysunek 3) oraz zasady prawidłowego wstrzykiwania insuliny za pomocą pena [27].

Rysunek 3.
Schemat budowy wstrzykiwacza na przykładzie SoloStar [27]

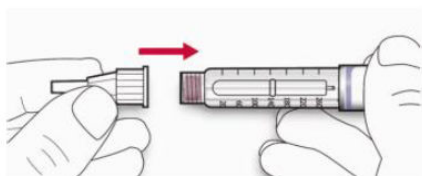


Krok 1. Kontrola insuliny

Przed wstrzyknięciem należy upewnić się, czy wzięto do użycia właściwą insulinę. W następnej kolejności należy ściągnąć nasadkę wstrzykiwacza i sprawdzić wygląd insuliny.

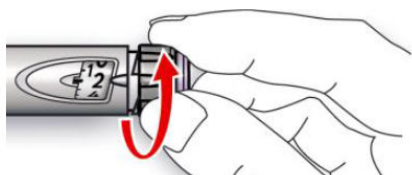
Krok 2. Zakładanie igły

Do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej, sterylnej igły, w celu uniknięcia zakażenia oraz zatkania igły. Należy założyć igłę wraz z zewnętrzną osłoną na wstrzykiwacz, trzymając ją prosto. W zależności od rodzaju igły, należy ją wcisnąć lub wkręcić.

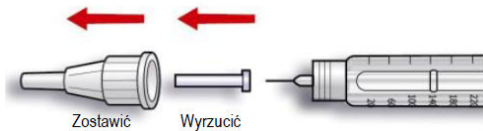


Krok 3. Test bezpieczeństwa

Przed każdym podaniem insuliny, należy wykonać test bezpieczeństwa. Wskaźnik dawki insuliny należy ustawić na wartość zgodną z zaleceniami producenta insuliny.

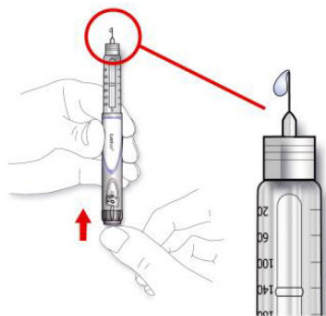


Następnie należy zdjąć z igły zewnętrzną i wewnętrzną osłonę igły. Zewnętrzną osłonę należy zachować w celu wyrzucenia jej wraz ze użytą igłą po iniekcji, natomiast wewnętrzną osłonę zachować.



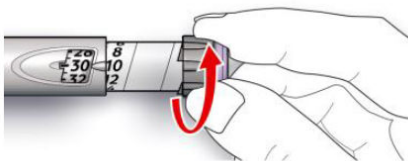
Wstrzykiwacz należy trzymać pionowo z igłą skierowaną ku górze. W kolejnym kroku należy delikatnie uderzać palcem w pojemnik tak, aby wszystkie pęcherzyki powietrza przesunęły się ku górze. Następnie, należy wcisnąć przycisk podania dawki i sprawdzić czy na końcu igły pojawiła się insulina.

W przypadku braku pojawienia się insuliny należy sprawdzić zawartość pojemnika pod kątem obecności pęcherzyków powietrza i powtórzyć test bezpieczeństwa dwa razy. W przypadku dalszego braku insuliny, należy zmienić igłę z powodu jej prawdopodobnego braku drożności i powtórzyć test. W wypadku dalszego braku insuliny w kolejnym teście, nie należy używać wstrzykiwacza, ze względu na jego potencjalne uszkodzenie.



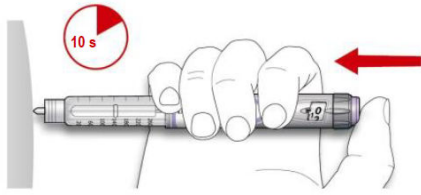
Krok 4. Ustawianie dawki insuliny

Należy sprawdzić czy po wykonaniu testu bezpieczeństwa, wskaźnik dawki wskazuje „0” a następnie ustawić odpowiednią dawkę jednostek insuliny, zgodnie z techniką zalecaną przez producenta wstrzykiwacza.



Krok 5. Wstrzykiwanie dawki insuliny

Insulinę wstrzykiwać techniką, zalecaną przez lekarza. Przed wyjęciem igły ze skóry, należy wolno policzyć do 10, przytrzymując przycisk podawania dawki, w celu upewnienia się, że cała insulina została wstrzyknięta.



Krok 6. Usuwanie i wyrzucanie igły

Po każdej iniekcji należy zdjąć igłę ze wstrzykiwacza i przechowywać wstrzykiwacz bez założonej igły, w celu uniknięcia zakażenia i/lub zanieczyszczenia insuliny oraz dostaniem się powietrza do pojemnika z insuliną oraz wyciekaniem insuliny z pojemnika, co może skutkować podaniem niewłaściwej dawki w trakcie kolejnego podania insuliny.

W celu usunięcia igły, należy założyć zewnętrzną osłonę na igłę, w celu zminimalizowania ryzyka zakłucia, a następnie zdjąć igłę ze wstrzykiwacza. Zużyta igłę należy zutylizować w bezpieczny sposób, zgodnie z informacjami podanymi lekarza prowadzącego. Wstrzykiwacz należy przechowywać z założoną na niego nasadką.

3.3. Wielokrotne stosowanie igieł insulinowych

Mimo, iż igły do wstrzykiwaczy stanowią wyrób jednorazowego użytku, znaczący odsetek pacjentów wykorzystuje je wielokrotnie, co potwierdzają dane pochodzące z badań przeprowadzonych lokalnie, jak i o zasięgu globalnym.

Zgodnie z wynikami najnowszej, ogólnoświatowej ankiety dotyczącej technik podawania insuliny (ITQ), przeprowadzonej w 42 krajach w latach 2014–2015, z 13,2 tys. pacjentów z cukrzycą, blisko 56% chorych deklaruowało ponowne używanie igieł insulinowych. Prawie 30% osób otrzymujących insulinę z wykorzystaniem wstrzykiwaczy oraz 20% wykorzystujących strzykawki używało tej samej igły więcej niż 5 razy. Głównymi powodami ponownego wykorzystywania tych samych igieł były wygoda oraz chęć zaoszczędzenia pieniędzy (Tabela 6).

W Europie ponowne wykorzystywanie igieł do wstrzykiwaczy zadeklarowało 45% pacjentów. Najwyższe odsetki pacjentów przyznających się do wielokrotnego wykorzystywania igieł insulinowych odnotowano w Czechach (98%), Belgii (85%) oraz Polsce (74%), natomiast najniższe w Holandii (14%), we Włoszech (16%) oraz Danii i Francji (22%), czyli w krajach gdzie igły są finansowane ze środków publicznych. Większość europejskich pacjentów stosowała igły insulinowe maksymalnie do 5 razy (69%), wyjątek pod tym względem stanowiły Czechy, Polska oraz Irlandia, gdzie odsetki pacjentów stosujących igły do wstrzykiwaczy >5 razy wynosiły odpowiednio 80%, 78% oraz 58%. W Polsce, aż 30% pacjentów zadeklarowało, że używa wielokrotnie igieł z powodów finansowych, co stanowiło najwyższy odsetek spośród wszystkich analizowanych krajów europejskich [10, 28]. Z kolei dane zebrane w 2019 r. przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków wskazują, że odsetek pacjentów

wykorzystujących wielokrotnie igły może być jeszcze wyższy i sięgać nawet 90%. Używanie igieł insulinowych ponad 5 razy deklarowało 71% chorych [11, 12].

Wielokrotne wykorzystywanie igieł może wiązać się także z nieprawidłowym przechowywaniem samej insuliny. Zgodnie z zaleceniami producentów insuliny, po wstrzyknięciu igła powinna zostać zdjęta ze wstrzykiwacza, co zapobiega dostaniu się do insuliny pęcherzyków powietrza oraz wyciekowi insuliny ze wstrzykiwacza. Jak wskazują jednak dane pochodzące z badań, ponad 73% pacjentów przechowuje wstrzykiwacz z założoną igłą [29].

Zarówno wielokrotne używanie igieł, jak i nieprawidłowe przechowywanie insuliny związane są z występowaniem negatywnych konsekwencji nie tylko zdrowotnych, ale także finansowych, co omówiono w kolejnym rozdziale (Rozdz. 3.4).

Tabela 6.
Częstość oraz powody ponownego użycia igieł na świecie na podstawie badania ITQ [28]

Pytanie	% odpowiedzi twierdzących wśród użytkowników	
	wstrzykiwaczy (w)	strzykawek (s)
Ponowne użycie igieł (Nw = 11961; Ns = 2711)	TAK	55,8%
	NIE	44,2%
Liczba ponownych użyci igieł (Nw = 3985; Ns = 1126)	2 razy	30,7%
	3–5 razy	39,7%
	6–10 razy	16,0%
	>10 razy	13,6%
	Brak innej igły	9,2%
Powody ponownego użycia igieł (Nw = 3891; Ns = 1117)	Oszczędność pieniędzy	23,3%
	Troska o środowisko	6,8%
	Wygoda	41,2%
		38,8%
		61,2%
		35,4%
		44,0%
		11,4%
		9,2%
		14,5%
		38,4%
		6,6%
		26,1%

Nw/Ns – liczebność pacjentów w grupie ankietowanych użytkowników wstrzykiwaczy/strzykawek

Tabela 7.
Częstość oraz powody ponownego użycia igieł do wstrzykiwaczy na podstawie badania ITQ [10, 28]

Pytanie	% odpowiedzi twierdzących wśród użytkowników wstrzykiwaczy																
	EU	AT	BE	CH	CZ	DE	DK	ES	FI	FR	GR	IE	IT	NL	PL	SE	UK
Ponowne użycie igieł do wstrzykiwaczy																	
TAK	45%	59%	85%	65%	98%	53%	22%	47%	54%	22%	45%	44%	16%	14%	74%	50%	30%
NIE	55%	41%	15%	35%	2%	47%	78%	53%	46%	78%	55%	56%	84%	86%	26%	50%	70%
Liczba ponownych użyci igieł																	
2 razy	27%	32%	13%	30%	4%	33%	0%	33%	34%	44%	71%	16%	65%	60%	0%	12%	33%
3–5 razy	42%	59%	57%	42%	16%	51%	75%	44%	47%	32%	29%	26%	28%	30%	22%	45%	43%
6–10 razy	17%	6%	22%	11%	40%	11%	25%	12%	11%	12%	0%	42%	0%	0%	34%	12%	12%
>10 razy	15%	3%	8%	17%	40%	4%	0%	11%	8%	12%	0%	16%	7%	10%	44%	31%	12%
Powody ponownego użycia igieł																	
Wygoda	53%	68%	39%	39%	42%	52%	75%	67%	50%	49%	54%	63%	82%	70%	22%	78%	63%
Oszczędność pieniędzy	11%	3%	27%	17%	22%	9%	0%	4%	6%	2%	23%	5%	4%	0%	30%	2%	3%
Brak innej igły	8%	9%	3%	0%	4%	4%	0%	20%	19%	12%	15%	11%	7%	0%	16%	2%	8%
Troska o środowisko	8%	12%	11%	10%	17%	7%	0%	2%	7%	10%	0%	0%	2%	20%	4%	4%	10%

Kolorem czerwonym oznaczono trzy najwyższe wartości dla wielokrotnego wykorzystywania igieł insulinowych.
Kolorem zielonym oznaczono trzy najniższe wartości dla wielokrotnego wykorzystywania igieł insulinowych,

3.4. Powikłania związane z wielokrotnym użyciem igieł

Wielokrotne wykorzystywanie jednorazowych igieł insulinowych i nieprawidłowe przechowywanie insuliny może być przyczyną wielu powikłań zdrowotnych, począwszy od bólu i dyskomfortu w trakcie podania, poprzez uszkodzenia mechaniczne uszkodzenie tkanki podskórnej i zakażenia, aż do zmniejszenia skuteczności leczenia, a tym samym rozwoju groźnych powikłań cukrzycowych i zwiększenia kosztów leczenia. Poniżej omówiono najważniejsze komplikacje związane z wielokrotnym użyciem igieł do wstrzykiwaczy.

Ból i urazy mechaniczne

Każdorazowe wkłucie igły w skórę powoduje jej stopniowe odkształcenie i zagięcie końcówki (Rysunek 4). Zmianie kształtu igły towarzyszy większy opór w trakcie podawania, co związane jest z większym bólem podczas wkłuwania i wyciągania igły. Zmiany te mogą skutkować również większą podatnością na jej podskórne złamanie. Z kolei zagięcie końcówki wskutek wielokrotnego używania zwiększa ryzyko rozdarcia skóry, co w konsekwencji może powodować sińce, trudno gojące się rany, a w dalszej kolejności blizny oraz zaburzenia tkanki podskórnej (lipodystrofia) [30–33].

Rysunek 4.
Porównanie wyglądu nieużywanej i ponownie używanej [34]



Lipodystrofia

Lipodystrofia definiowana jest jako choroba tkanki tłuszczowej i wyróżniane są jej dwa główne typy:

- lipoatrofia, oznaczająca utratę komórek tłuszczowych (adipocytów), przez co w obrazie klinicznym widoczne są wgłębienia w skórze ze względu na zanikanie tkanki tłuszczowej,
- lipohipertrofia, oznaczająca powiększanie się komórek tłuszczowych, wskutek którego następuje obrzęk i stwardnienie tkanki tłuszczowej [34, 35].

Lipohipertrofia jest najczęstszym powikłaniem dermatologicznym występującym u pacjentów z cukrzycą. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej w 2017 r. metaanalizy Deng 2017, lipohipertrofię obserwuje się u około 38% pacjentów leczonych insuliną [36]. Jej powstawanie związane jest zarówno z brakiem prawidłowej rotacji miejsc wstrzyknięć, jak i ponownym użyciem igieł insulinowych. Należy unikać podawania insuliny w miejsca objęte lipohipertrofią, gdyż takie postępowanie może skutkować

zarówno epizodami hiperglikemii, jak i niespodziewanej hipoglikemii, co wynika ze zmniejszonego wchłaniania oraz magazynowania insuliny w zmienionej chorobowo tkance [34, 35].

Lipoatrofia stanowiła częste powikłanie dermatologiczne insulinoterapii, dotykające nawet 55% wśród pacjentów stosujących insuliny odzwierzęce [37]. Obecnie, gdy zaprzestano podawania insulin wołowych i wieprzowych, częstość tego powikłania znacząco się zmniejszyła i obserwowana jest u pojedynczych pacjentów, głównie stosujących analogi insulin [35, 38]. Przyczyn lipoatrofii upatruje się przede wszystkim w obecności stanu zapalnego w tkance podskórnej, spowodowanego brakiem zmiany podawania insuliny oraz wielokrotnym użyciem igieł, zwłaszcza u osób wrażliwych na czynniki immunologiczne i alergizujące. Podawanie insuliny w miejsca objęte lipoatrofią skutkuje zwiększonym uwalnianiem insuliny, a tym samym szybszym działaniem preparatów, co może wywoływać epizody hipoglikemii [35].

Zakażenia

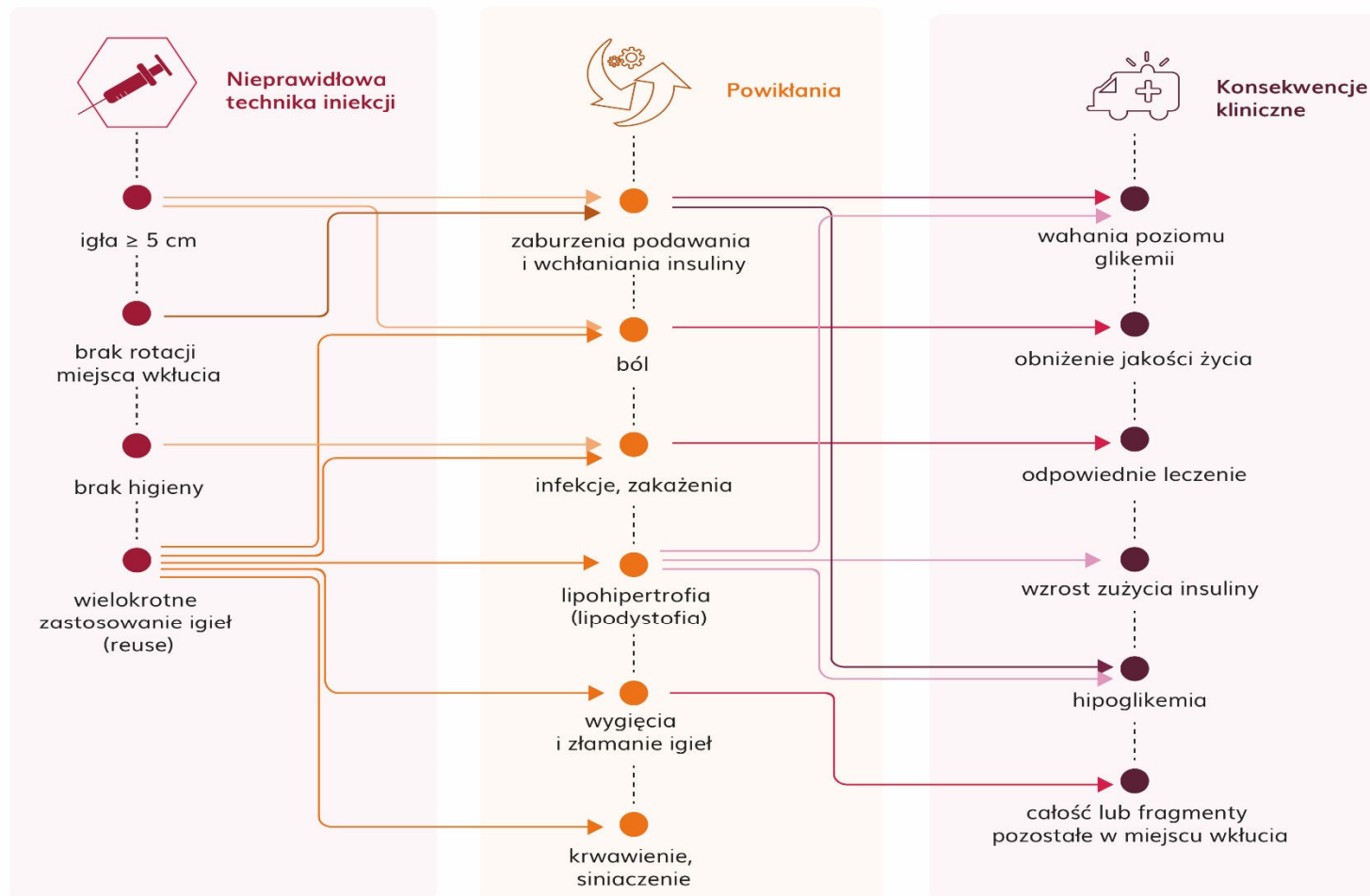
Igły do wstrzykiwaczy są jednorazowym sterylnym wyrobem medycznym, który traci swoje właściwości sterylne po pierwszym użyciu. Kontakt igły z bakteriami żyjącymi na skórze (gronkowce, paciorkowce) pomiędzy kolejnymi zastrzykami może skutkować wystąpieniem poważnych infekcji [30–33].

Niedokładne dawkowanie insuliny

Pacjenci, którzy wielokrotnie używają tej samej igły insulinowej, na ogół nie zdejmują jej ze wstrzykiwacza, czego konsekwencją może być nieprawidłowe dawkowanie insuliny podczas kolejnego podania. W wyniku przechowywania wstrzykiwacza z nałożoną igłą istnieje bowiem ryzyko dostania się pęcherzyków powietrza do insuliny, co w konsekwencji może zaburzać prawidłowy przepływ insuliny podczas kolejnego wstrzyknięcia, zmniejszając zadaną dawkę. W skrajnych przypadkach podanie insuliny może być znacząco utrudnione lub wręcz niemożliwe, z uwagi na krystalizację insuliny w kontakcie z powietrzem, którego efektem jest częściowe lub całkowite zatkanie światła kaniuli. Pacjenci stosujący mieszanki insulinowe w szczególności powinni unikać pozostawiania igły we wstrzykiwaczu aż do kolejnego wstrzyknięcia. Wynika to z faktu, że w mieszankach insulinowych wykorzystywane są insuliny o różnej lepkości – w przypadku pozostawienia igły we wstrzykiwaczu zwiększa się ryzyko samoistnego wypływania rzadszej frakcji insuliny, co w konsekwencji zmienia skład mieszanki insulinowej i tym samym zmniejsza jej skuteczność [30–32].

Podsumowanie dotyczące konsekwencji nieprawidłowej techniki wstrzykiwania, ze szczególnym uwzględnieniem wielokrotnego używania igieł przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 5).

Rysunek 5.
Powikłania i konsekwencje związane z nieprawidłową techniką iniekcji [opracowanie HTA Consulting]



4. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu ustalenia aktualnie obowiązujących zaleceń dla prawidłowej techniki podawania insuliny, w sposób niesystematyczny przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznych, w tym strony diabetologicznych towarzystw naukowych. Odnaleziono łącznie 5 dokumentów dotyczących techniki podawania insuliny, w których zamieszczono zalecenia odnoszące się do ponownego wykorzystywania igieł insulinowych (Tabela 8). Jeden z odnalezionych dokumentów został wydany w 2016 roku przez Polską Federację Edukacji w Diabetologii i stanowi adaptację międzynarodowych wytycznych FITTER.

Tabela 8.
Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej

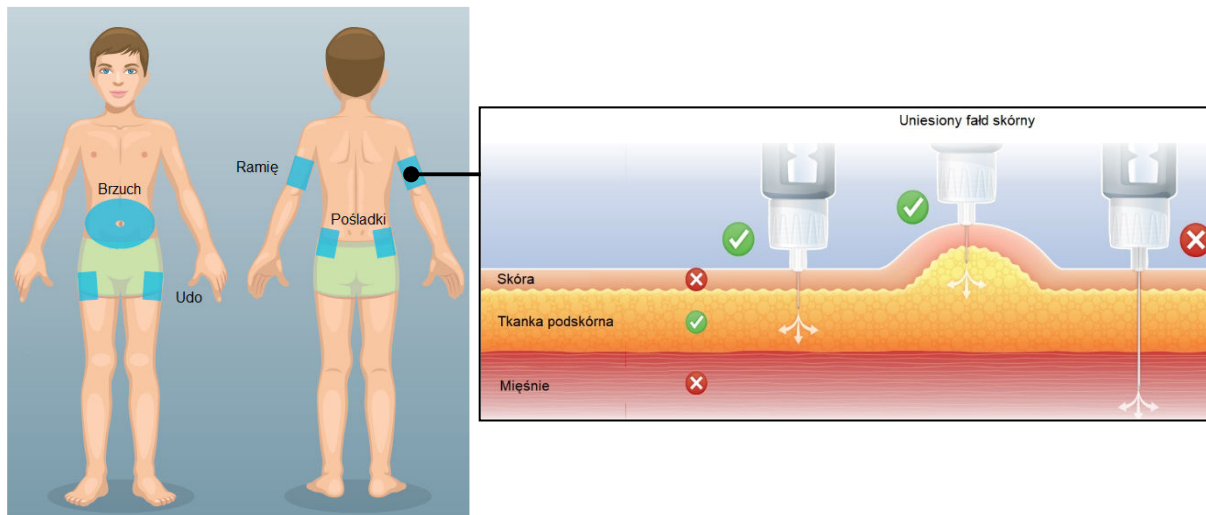
Nazwa towarzystwa / organizacji	Analizowany obszar	Rok publikacji	Ref.
PFED (Polska Federacja Edukacji w Diabetologii)	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące techniki podawania insuliny	2016	[39]
ASPED (Arab Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes)	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące technik podawania insuliny, a także zapobiegania lipodystrofii i opieki psychologicznej nad pacjentem z cukrzycą	2018	[34]
ISMP (Institute for Safe Medication Practices)	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące optymalizacji techniki podskórnego podawania insuliny u dorosłych pacjentów z cukrzycą	2017	[3]
FITTER (Forum for Injection Technique and Therapy: Expert Recommendations)	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące techniki podawania insuliny	2017 2016	[26] [35]

Opracowanie terapii insulinowej uważane jest za kamień milowy w leczeniu cukrzycy, której stosowanie pozwala na skuteczne kontrolowanie glikemii. Należy jednak pamiętać, iż insulinoterapia należy do tzw. terapii wysokiego ryzyka (*high-alert medications*), w przypadku których błędy w stosowaniu mogą skutkować zagrażającymi zdrowiu i życiu powikłaniami. Prawidłowa technika iniekcji insuliny jest jednym z kluczowych elementów warunkujących zapewnienie optymalnej kontroli cukrzycy. Stąd też, w skutecznym i bezpiecznym prowadzeniu pacjentów poddanych insulinoterapii, niezwykle istotne znaczenie mają aspekty techniczne dotyczące podawania leku [3, 39].

Zgodnie z informacjami z zawartymi w wytycznych praktyki klinicznej, insulinę należy podawać podskórną w uda, pośladki, brzuch lub ramiona [26, 35, 39]. Należy jednak pamiętać, iż lokalizacja miejsca podawania insuliny ludzkiej ma wpływ na szybkość jej działania. Przykładowo, insulina ludzka podawana w brzuch działa znacznie szybciej niż podawana w udo, stąd też w przypadku zmiany miejsca podawania z jednego obszaru ciała na inny, konieczna jest modyfikacja dawkowania, celem zapewnienia odpowiedniej kontroli glikemii. Różnice w szybkości działania insuliny w zależności od lokalizacji podania nie dotyczą analogów insuliny [35]. Miejsca kolejnych wstrzyknięć insuliny w obrębie danego obszaru należy zmieniać w schemacie rotacyjnym, w celu uniknięcia tworzenia się podskórnych guzków i blizn. Zalecane jest również, aby pacjenci nie używali zbyt długich igieł do wstrzykiwań, ze

względu na zwiększone ryzyko podania domięśniowego. Preferowane przez wytyczne są **jednorazowe igły o długości 4–5 mm dla wstrzykiwaczy oraz 6 mm dla strzykawk** [3, 26, 35, 39].

Rysunek 6.
Lokalizacja miejsc wstrzyknięć insuliny [34]



Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych praktyki klinicznej, w celu uniknięcia powikłań związanych z wielokrotnymi podaniami insuliny, zaleca się aby pacjenci:

- przed każdym wstrzyknięciem dokonywali wzrokowej i palpacyjnej oceny miejsca podania [34, 35];
- unikali podawania insuliny w obszary skóry objęte lipohipertrofią, obrzękiem, stanem zapalnym owrzodzeniami lub z innymi objawami świadczącymi o zakażeniu [34, 35, 39];
- utrzymywali prawidłową higienę ciała, w szczególności wstrzykiwali insulinę po uprzednim umyciu rąk w czyste obszary skóry [34, 35];
- nie podawali insuliny przez ubranie [34, 35, 39];
- zmieniali miejsce podawania insuliny, a każde kolejne miejsca podania powinny znajdować się w odległości na co najmniej szerokość palca od poprzedniego (1 cm) [34, 35, 39];
- **nie wykorzystywali ponownie tych samych igieł do podawania insuliny** [3, 34, 35, 39];

Zalecenia dotyczące podawania agonistów receptora GLP-1 są takie same jak dla podawania insuliny [35, 39].

5. Status refundacyjny igieł insulinowych

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie oraz Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r., **igły do wstrzykiwaczy insulinowych oraz agonistów receptora GLP-1 nie są refundowane** [40, 41].

Niektórzy producenci insulin do jednego opakowania, zawierającego 5 wkładów insulinowych dołączają próbki igieł w liczbie 5 sztuk, przy czym należy zwrócić uwagę, że ich liczba nie jest wystarczająca do zachowania zgodności z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej [42]. Szczegóły odnośnie wielokrotnego wykorzystania igieł do penów w Polsce opisano w kolejnym rozdziale (Rozdz. 6).

6. Aktualna praktyka kliniczna

W związku z dotychczasowym brakiem finansowania ze środków publicznych igieł insulinowych, zdecydowana większość polskich pacjentów używa wielokrotnie jednorazowych igieł do wstrzykiwaczy. W związku z powyższym, pacjenci muszą kupować igły do wstrzykiwaczy z własnych środków finansowych lub też wykorzystywać bezpłatne próbki igieł dostarczanych przez producentów insuliny. Zgodnie z informacjami Polskiego Towarzystwa Diabetyków, bezpłatne próbki igieł w liczbie 5 sztuk dołączane są do jednego opakowania, zawierającego 5 wkładów insulinowych. W praktyce oznacza to, że jedna igła przypada na 1 wkład insuliny, czyli średnio kilkanaście wstrzyknięć [42].

Wyniki badania przeprowadzonego przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków w 2019 r. w grupie 345 chorych na cukrzycę wskazują, że diabetycy często nie są świadomi, że igły do wstrzykiwaczy to sprzęt jednorazowego użytku, pomimo obecności odpowiednich oznaczeń na opakowaniach igieł oraz informacji zawartych w ulotkach preparatów insulinowych. Zgodnie z odpowiedziami ankietowanych pacjentów, średnio wykonują oni 4,75 wstrzyknięć insuliny na dobę [11, 12]. Wobec powyższego, powinni oni zużywać miesięcznie około 142–150 igieł, podczas gdy w rzeczywistości zużywają średnio 37,02 igły. Powodem tej rozbieżności jest fakt, iż aż 90% pacjentów używa jednej igły więcej niż jeden raz. Spośród pacjentów deklarujących wielokrotne używanie igieł do wstrzykiwaczy, 71% używa jednej igły więcej niż 5 razy (Wykres 1) [11, 12]. Wartości te są spójne z wynikami przeprowadzonego w 2015 r. badania ITQ, w ramach którego odsetek pacjentów wykorzystujących ponownie igłę do wstrzykiwacza ponad 5 razy wynosił 78% [10, 35].

Zdaniem Polskiego Towarzystwa Diabetyków, wielokrotne użycie igieł do wstrzykiwaczy może być spowodowane nie tylko niewystarczającą edukacją pacjentów w tym zakresie, ale przede wszystkim brakiem odpowiednich rozwiązań systemowych oraz kwestiami finansowymi. Dla wielu pacjentów zakup igieł w odpowiedniej liczbie może być wydatkiem nadwyrężającym domowy budżet [11]. Zgodnie z odpowiedziami ankietowanych, aż 66% pacjentów decyduje się na ponowne wykorzystanie igieł właśnie ze względów finansowych. U 15% pacjentów ponowne wykorzystywanie igieł jest wynikiem ich nieprawidłowej edukacji w odniesieniu do technik podawania insuliny – 8% pacjentów zadeklarowało, że usłyszało od lekarza, że igły do wstrzykiwaczy mogą wykorzystywać wielokrotnie, natomiast 7% usłyszało tę informację od znajomych lub przeczytało ją w Internecie. Inne powody ponownego wykorzystywania insuliny, raportowane łącznie przez 19% pacjentów, obejmowały dostępność igieł w aptekach, liczbę igieł dodawanych do opakowania insuliny, a także wygodę i przyzwyczajenie [11, 12]. W tym miejscu warto również zacytować przykładowe odpowiedzi ankietowanych odnośnie wielokrotnego wykorzystania igieł: *„Apteka przekazuje jedną igłę na jedną fiolkę insuliny, więc pomyślałam, że tak to powinno wyglądać”*; *„W obecnej chwili apteki do opakowania insuliny (5 szt. insuliny) dają 5 igieł. Prosty wniosek, władze uważają, że jedna igła musi starczyć na jedną fiolkę”*; *„Bo tyle wydaje apteka, a nie dokupuję”*; *„Tak robiono w szpitalu”*.

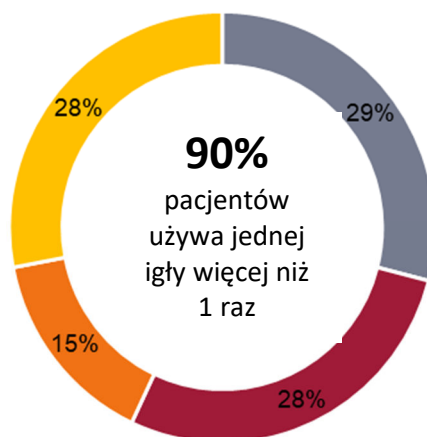
W odpowiedzi na pytanie co skłoniłoby pacjentów do jednokrotnego wykorzystywania igieł, ankietowani najczęściej wskazywali ich refundację i dofinansowanie przez Ministerstwo Zdrowia (77%). Zdecydowanie rzadziej do zmiany zachowania w opinii pacjentów doprowadziłyby względy medyczne, takie jak wydanie odpowiednich zaleceń przez lekarza lub rozwój powikłań związanych z wielokrotnym użyciem igieł (5%) albo inne aspekty, takie jak rozwiązanie problemu ekologicznego dotyczącego utylizacji igieł lub zwiększenie dostępności wybranego rodzaju igieł w aptekach (12%). Zaledwie 3% pacjentów zadeklarowało, że nie wie co mogłoby ich przekonać do jednorazowego stosowania igieł, a kolejne 3% stwierdziło, że nic nie zmieni ich sposobu iniekcji [11, 12].

W ramach badania ankietowego analizowano także praktykę dotyczącą doboru długości igieł, a jego wyniki wskazały, że jedynie niespełna połowa pacjentów konsultowała ten wybór z lekarzem lub pielęgniarką (Wykres 2).

Wyniki niniejszego badania wskazują, iż priorytetowym celem dla polskiej diabetologii powinno być zapewnienie chorym dostępu do podstawowego wyrobu medycznego, jakim są jednorazowe igły do wstrzykiwaczy o odpowiedniej długości, co umożliwi pacjentom prowadzenie leczenia przeciwcukrzycowego prawidłową techniką. Ma to istotne znaczenie w odniesieniu do zapobiegania negatywnym konsekwencjom wielokrotnego wykorzystywania igieł do wstrzykiwaczy, m.in. zmniejszenia ryzyka zakażeń, bólu, zaburzeń tkanki podskórnej, a także nieprawidłowego wchłaniania insuliny, a co za tym idzie zmniejszenia ryzyka zdarzeń związanych z nieprawidłowym dawkowaniem, a tym samym kosztów zużycia insuliny i powikłań związanych z nieprawidłową kontrolą glikemii.

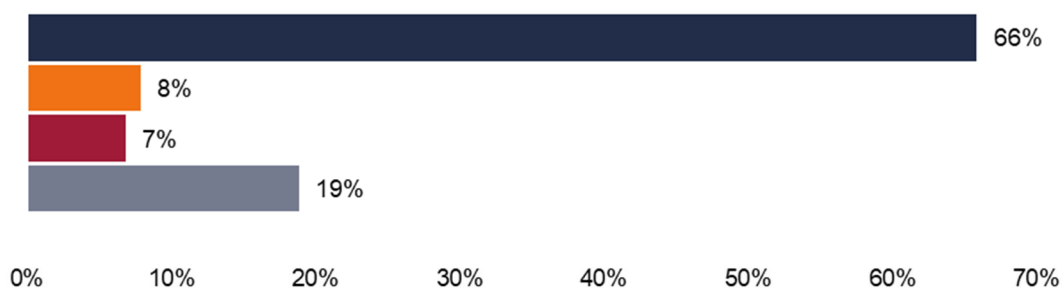
Wykres 1.
Wielokrotne użycie igieł do wstrzykiwaczy u polskich pacjentów [11, 12]

Wielokrotne użycie igieł do wstrzykiwaczy



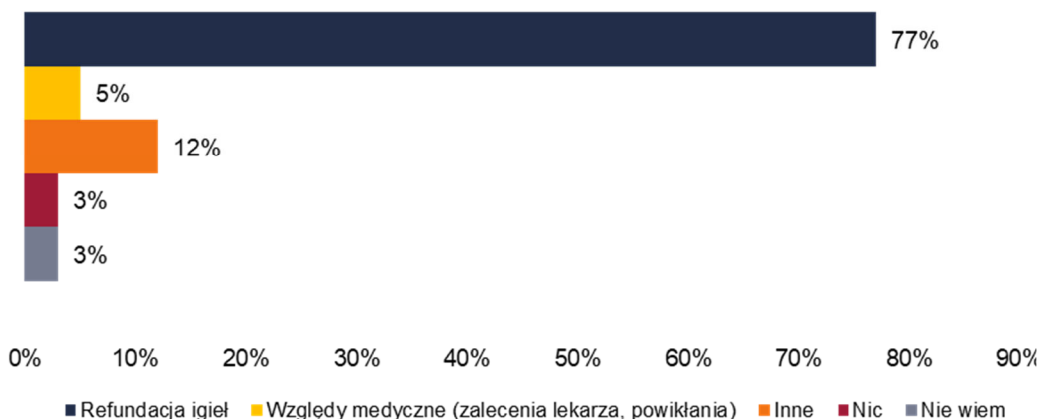
■ 2 do 5 razy ■ 5 do 10 razy ■ 10 do 15 razy ■ powyżej 15 razy

Powody ponownego wykorzystywania igieł



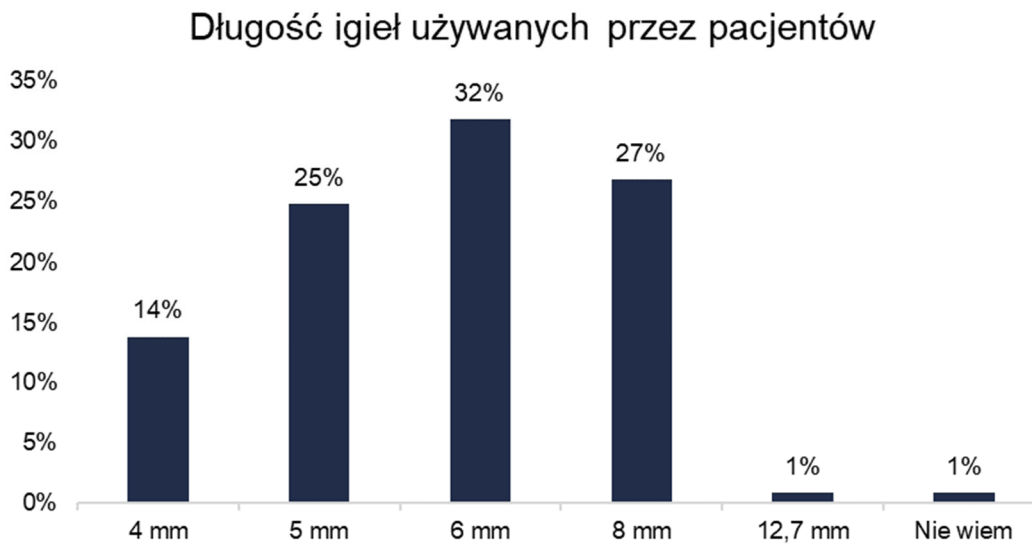
- Ze względów finansowych
- Lekarz powiedział mi, że można
- Przeczytałem w Internecie/usłyszałem od znajomych, że można
- Inne (brak dostępności igieł w aptece, zbyt mała liczba igieł dodanych do insuliny, przyzwyczajenie i wygoda)

Powody, które skłoniłyby pacjentów do jednokrotnego stosowania igieł

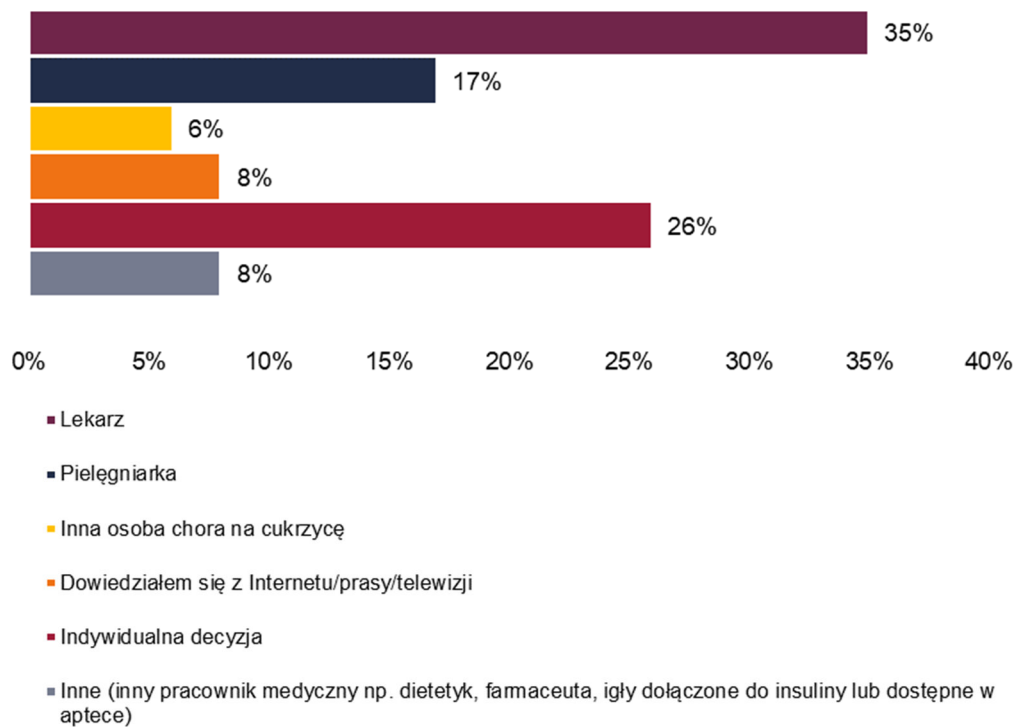


■ Refundacja igieł ■ Względy medyczne (zalecenia lekarza, powikłania) ■ Inne ■ Nic ■ Nie wiem

Wykres 2.
Wybór długości igieł używanych przez polskich pacjentów [11, 12]



Wybór długości igieł do wstrzykiwaczy



7. Definicja PICO i uzasadnienie wyboru komparatorów

Tabela 9.
Definicja PICO

Obszar	Szczegóły
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z cukrzycą stosujący insulinę lub agonistów receptora GLP-1.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> • Igły BD Micro-Fine Plus o rozmiarze 5 mm x oraz 8 mm x 0,30 mm (30G) używane prawidłowo (jednokrotne wykorzystanie igieł do penów insulinowych/GLP-1). <p><i>W przypadku braku zidentyfikowania badań dla wnioskowanej interwencji, w analizie klinicznej zostaną uwzględnione badania dla prawidłowego użycia igieł do wstrzykiwaczy, niezależnie od rodzaju producenta oraz parametrów igieł (długość, grubość).</i></p>
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> • Wielokrotne wykorzystanie igieł do penów insulinowych/GLP-1
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • zakażenia, • ból, • lipodystrofia lub inne uszkodzenia tkanki podskórnej, • kontrola glikemii, • zużycie insuliny • częstość hipoglikemii
Metodyka	<ul style="list-style-type: none"> • badania randomizowane, • badania nierandomizowane, • przeglądy systematyczne,

Uzasadnienie wyboru komparatorów

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r., dla wyrobów medycznych ubiegających się o refundację należy przeprowadzić analizę kliniczną, w której oceniana interwencja zostanie porównana z co najmniej jedną technologią opcjonalną [43]. Aktualnie brak jest opublikowanych wytycznych AOTMiT, dotyczących kryteriów wyboru komparatora w przypadku nieterapeutycznych wyrobów medycznych. Odnosząc się jednak do wytycznych AOTMiT dla lekowych technologii medycznych, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [44].

W aktualnej praktyce klinicznej pacjenci z cukrzycą mogą stosować igły do wstrzykiwaczy wytwarzane przez różnych producentów, cechujące się odmienną grubością i długością, przy czym zgodnie z obowiązującym statusem refundacyjnym żadna z dostępnych na rynku igieł nie jest refundowana ze środków publicznych, a koszt zakupu igieł ponoszony jest przez pacjenta [40, 41]. Wprawdzie niektórzy producenci insulin do jednego opakowania, zawierającego 5 wkładów insulinowych dołączają próbki igieł w liczbie 5 sztuk, przy czym należy zwrócić uwagę, że ich liczba nie jest wystarczająca do zachowania zgodności z zaleceniami wytycznych praktyki klinicznej [42]. Wszystkie dopuszczone do obrotu na terenie Polski igły do wstrzykiwaczy, niezależnie od ich długości i grubości, spełniają wymagane normy ISO dotyczące ich właściwości fizycznych, a zatem należy uznać, iż skuteczność poszczególnych igieł w odniesieniu do podawania insuliny oraz GLP-1 jest porównywalna. Wobec

powyższego, kluczową kwestią determinującą skuteczność prawidłowego leczenia przeciwcukrzycowego z wykorzystaniem wstrzykiwaczy, będzie miał nie rodzaj stosowanej igły, ale technika jej użycia.

Z powodu dotychczasowego braku refundacji igieł do wstrzykiwaczy, większość polskich pacjentów używa igieł wielokrotnie, a zatem niezgodnie z ich przeznaczeniem (jednorazowy wyrób medyczny) oraz wytycznymi praktyki klinicznej dla prawidłowej techniki iniekcji insuliny. Zgodnie z danymi zebranymi przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków, ponad 90% pacjentów wykorzystuje tę samą igłę więcej niż 1 raz, a 71% ponad 5 razy [11, 12]. Wobec powyższego, za aktualny standard postępowania (komparator) należy uznać **wielokrotne stosowanie igieł do wstrzykiwaczy**, niezależnie od ich rodzaju, grubości i długości.

Z uwagi na fakt, iż głównym powodem wielokrotnego stosowania igieł przez pacjentów są aspekty finansowe (brak refundacji igieł), bezpośrednim skutkiem zrefundowania wnioskowanej interwencji będzie zwiększenie jej dostępności na rynku, a tym samym zwiększenie możliwości stosowania przez pacjentów igieł zgodnie z zaleceniami producenta oraz wytycznymi praktyki klinicznej. Należy zatem spodziewać się, że igły BD Micro-Fine Plus 5 mm x 0,25 mm (31G) będą zastępowały dotychczas stosowane wielokrotnie igły różnych producentów, o różnej grubości i długości. Zgodnie z danymi pochodzącymi z badania ankietowego, 77% pacjentów z cukrzycą zadeklarowało zmianę techniki iniekcji z wielokrotnego użycia igieł na jednokrotne, w przypadku refundacji igieł [11, 12].

Mając na uwadze powyższe argumenty, komparatorem w analizach HTA dla igieł BD Micro-Fine Plus będzie nieprawidłowe (wielokrotne) wykorzystywanie igieł do wstrzykiwaczy. Powyżej zamieszczono definicję PICO (Tabela 9).

8. Zakres analiz

8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukaniem źródeł informacji medycznej (przeгляд systematyczny), do których należą internetowe bazy abstraktów medycznych (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL).

Celem analizy klinicznej będzie ocena wpływu jednokrotnego stosowania igieł BD Micro-Fine Plus o rozmiarze 5 mm x 0,25 mm (31G) oraz 8 mm x 0,30 mm (30G) do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań oraz kontrolę glikemii w porównaniu do wielokrotnego zastosowania igieł do penów w populacji z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1. W przypadku braku lub ograniczonej liczby dowodów naukowych dotyczących ww. igieł do analizy będą kwalifikowane prace, w których nie podano informacji o producencie igieł lub producent był inny niż opisany powyżej. Podejście takie jest uprawnione z uwagi na fakt, że efekty zdrowotne zależą w znacznie większym stopniu od prawidłowej techniki iniekcji (w tym wielokrotnego użycia) niż od cech fizycznych samej igły. Dodatkowo do analizy klinicznej będą kwalifikowane prace bez względu na długość zastosowanej igły, co jest podejściem konserwatywnym, gdyż aktualnie stosowane są igły różnej długości, natomiast istnieją doniesienia wskazujące, że u zdecydowanej większości pacjentów wystarczające jest stosowanie igły o długości 5 mm, podczas gdy zbyt długa igła może powodować zarówno większe dolegliwości bólowe, jak również nieprawidłowe (domięśniowe) podanie insuliny.

W pierwszej kolejności w analizie klinicznej poszukiwane będą prace umożliwiające ocenę ryzyka skutków zdrowotnych związanych z wielokrotnym zastosowaniem igieł do penów w populacji docelowej. Biorąc jednak pod uwagę ograniczoną ilość dowodów naukowych zwłaszcza w zakresie wpływu na kontrolę metaboliczną cukrzycy, przeprowadzone zostanie dodatkowe wyszukiwanie ukierunkowane na określenie zależności pomiędzy lipohipertrofią (najczęstszym powikłaniem wielokrotnego użycia igieł) a kontrolą glikemii, w tym w szczególności: poziomem HbA1c, ryzykiem wystąpienia hipoglikemii oraz zużyciem insuliny.

Ponadto w ramach analizy klinicznej zostaną przedstawione wyniki dotychczas opublikowanych opracowań wtórnych zgodnych z zakresem planowanej analizy klinicznej.

8.2. Analiza ekonomiczna

W ramach oceny opłacalności finansowania igieł BD Micro-Fine Plus w populacji docelowej wykonana zostanie analiza kosztów-użyteczności (*cost-utility analysis*, CUA).

W analizie uwzględnione zostaną równoległe dwa warianty:

- wariant 1: porównanie interwencja vs komparator tj. jednokrotne stosowanie igieł vs wielokrotne stosowanie igieł
- wariant 2: scenariusz nowy vs scenariusz istniejący tj. ocena opłacalności finansowania igieł ze środków publicznych (przy uwzględnieniu odsetka pacjentów stosujących igły jednokrotnie oraz wielokrotnie w scenariuszu aktualnym i przyszłym).

Zastosowany zostanie model ekonomiczny w postaci drzewa decyzyjnego w horyzoncie 1 roku. Modelowanie zostanie przeprowadzone z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia + Ministerstwo Zdrowia), a także z perspektywy płatnika publicznego i świadczeniobiorcy.

W modelu uwzględnione zostaną dane dotyczące efektywności porównywanych interwencji, rozumiane jako ryzyko hipoglikemii, ryzyko rozwoju lipohipertrofii, dobowy dawka insuliny. Koszty leczenia oszacowane zostaną na podstawie danych NFZ, aptek internetowych oraz opublikowanych badań. Uwzględnione kategorie kosztowe obejmą koszty igieł, koszty insuliny oraz koszty leczenia hipoglikemii. Dane dotyczące jakości życia zostaną odnalezione poprzez systematyczny przegląd literatury.

W ramach analizy wrażliwości wykonane zostaną analizy deterministyczna i probabilistyczna, mające na celu oszacowanie niepewności związanej z przyjętymi założeniami. Założenia cechujące się najwyższą niepewnością zostaną wykorzystane do zbudowania scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości, w której przetestowany zostanie ich wpływ na wyniki analizy deterministycznej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analizy oceny technologii medycznych i rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia będzie określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) BD Micro-Fine Plus.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, analiza zostanie opracowana z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów, przy uwzględnieniu kosztów współpłacenia za leki i wyroby medyczne.

Zgodnie z wymogami wytycznych AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres co najmniej 2 lat od momentu wprowadzenia nowej technologii. Dodatkowo, zgodnie z ustawą refundacyjną z dnia 12 maja 2011 roku, pierwsza decyzja refundacyjna wydawana jest na 2

lata. Wobec powyższego, analiza wpływu na system ochrony zdrowia zostanie opracowana w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że igły BD Micro-Fine Plus będą finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę począwszy od 1 stycznia 2021 roku.

W ramach analizy wpływu na system ochrony zdrowia określona będzie liczebność populacji docelowej oraz przewidywane zastępowanie dostępnych obecnie metod przez interwencję będącą przedmiotem zainteresowania. Liczebność populacji docelowej zostanie wyznaczona na podstawie danych z raportu NFZ dotyczącego cukrzycy określających liczbę pacjentów na insulinoterapii.

W analizie zostaną uwzględnione następujące kategorie kosztowe: koszty igieł, koszty insuliny oraz koszty leczenia hipoglikemii.

W ramach analizy zostaną wyznaczone wydatki, jakie będą ponoszone w przypadku utrzymania stanu aktualnego (scenariusz istniejący) oraz wydatki w przypadku rozpoczęcia finansowania igieł BD Micro-Fine Plus w populacji docelowej (scenariusz nowy). Przedstawione zostaną również wydatki inkrementalne, tj. różnica w wydatkach między scenariuszem nowym a istniejącym.

9. Bibliografia

1. Gajewski P. *Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych*. Kraków.
 2. (2019) IDF Diabetes Atlas. Ninth edition 2019. IDF Dostęp: https://diabetesatlas.org/upload/resources/material/20200106_152211_IDFATLAS9e-final-web.pdf.
 3. ISMP. (2017) ISMP guidelines for optimizing safe subcutaneous insulin use in adults. Dostęp: <https://www.ismp.org/sites/default/files/attachments/2017-11/ISMP138-Insulin%20Guideline-051517-2-WEB.pdf> (14.2.2020).
 4. Insulinoterapia – techniki wykonywania iniekcji. Dostęp: http://www.aptekarzpolski.pl/2019/08/insulinoterapia-techniki-wykonywania-iniekcji/#_edn14 (3.3.2020).
 5. Misnikova IV, Gubkina VA, Lakeeva TS, Dreval AV. (2017) A Randomized Controlled Trial to Assess the Impact of Proper Insulin Injection Technique Training on Glycemic Control. *Diabetes Ther.* 8(6):1309–1318.
 6. Campinos C, Le Floch J-P, Petit C, Penfornis A, Winiszewski P, Bordier L, Lepage M, Fermon C, Louis J, Almain C, Morel D, Hirsch L, Strauss KW. (2017) An Effective Intervention for Diabetic Lipohypertrophy: Results of a Randomized, Controlled, Prospective Multicenter Study in France. *Diabetes Technol. Ther.* 19(11):623–632.
 7. Diabete - l'injection d'insuline, guide de bonne pratique. Dostęp: https://www.bd.com/documents/bd-legacy/clinical-education/diabetes-care/DC_PE_Getting-Started-with-Insulin-Injections_CE_FR.pdf.
 8. Zabaleta-del-Olmo E, Vlachó B, Jodar-Fernández L, Urpí-Fernández A-M, Lumillo-Gutiérrez I, Agudo-Ugena J, Morros-Pedros R, Violán C. (2016) Safety of the reuse of needles for subcutaneous insulin injection: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Nurs. Stud.* 60:121–132.
 9. Pismo adresowane do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego. dot. pisma NMO.534.187.2019.ANM.1 (przekazywanie igieł do wstrzykiwaczy insulinowych) [Dane dostarczone przez Zamawiającego].
 10. ITQ Survey Data Mayo. Dostęp: <https://public.tableau.com/profile/adam.yeung#!/vizhome/ITQsurveydataMayo/START> (2.3.2020).
 11. Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. Prawidłowa technika insuliny, a używanie igieł jednorazowych wśród pacjentów chorujących na cukrzycę. Dostęp: [http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/452_20190717/\\$file/452_20190717.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/452_20190717/$file/452_20190717.pdf)
[http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/452_20190717_1/\\$file/452_20190717_1.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/452_20190717_1/$file/452_20190717_1.pdf) (3.3.2020).
 12. Survey on the usage of pen needles. Data analysis [Dane dostarczone przez Zamawiającego].
 13. M. Miłkowski: od marca zostaną istotnie zmniejszone ceny insuliny długo działających. Dostęp: <https://www.politykazdrowotna.com/53794,m-milkowski-od-marca-zostana-istotnie-zmniejszone-ceny-insuliny-dlugo-dzialajacych> (2.3.2020).
 14. Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. O roli edukacji diabetologicznej w Sejmie. Dostęp: <https://diabetyk.org.pl/o-rolie-edukacji-diabetologicznej-w-sejmie/>;
<http://www.sejm.gov.pl/Sejm8.nsf/agent.xsp?symbol=POSIEDZENIAZESP&Zesp=452> (3.3.2020).
 15. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. (2019) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. *Diabetol. Prakt.* 5(1):1–110.
-
-
18. Korzeniowska K, Jabłeczka A. (2008) Cukrzyca (Część I). *Farm. Współczesna* 1:231–235.
 19. (2017) Hiperglikemia u cukrzyka: objawy, przyczyny, powikłania i leczenie. Dostęp: <https://diabdis.com/blog/hiperglikemia-objawy-przyczyny-leczenie/> (11.9.2018).
 20. Szadłowska A. (2012) Ostre stany w cukrzycy. *Fam. Med. Prim. Care Rev.* 14(2):286–290.
 21. ADA. (2018) Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 41(Supplement 1):1–172.
 22. Czupryniak L. (2011) Stężenie glukozy na czczo i cukrzyca a ryzyko zgonu z różnych przyczyn. *Now. W Prakt.* 20(9):23–25.
 23. The Emerging Risk Factors Collaboration. (2011) Diabetes Mellitus, Fasting Glucose, and Risk of Cause-Specific Death. *N. Engl. J. Med.* 364(9):829–841.
 24. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 listopada 2010 r. w sprawie sposobu klasyfikowania wyrobów medycznych. Dostęp: <http://prawo.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20102151416/O/D20101416.pdf> (4.3.2020).
 25. Igły do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus - opis produktu. [Materiały dostarczone przez Zamawiającego].
 26. Tandon N, Kalra S, Balhara YS, Baruah M, Chadha M, Chandalia H, Prasanna Kumar K, Madhu S, Mithal A, Sahay R, Shukla R, Sundaram A, Unnikrishnan A, Saboo B, Gupta V, i in. (2017) Forum for injection technique and therapy

- expert recommendations, India: The Indian recommendations for best practice in insulin injection technique, 2017. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 21(4):600.
27. ChPL Lantus SoloStar 100 jednostek/ml (insulina glargine). Dostęp: http://leki.urpl.gov.pl/files/28_Lantus_SoloStar.pdf (3.3.2020).
 28. Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. (2016) Worldwide Injection Technique Questionnaire Study. *Mayo Clin. Proc.* 91(9):1212–1223.
 29. Ji J, Lou Q. (2014) Insulin pen injection technique survey in patients with type 2 diabetes in mainland China in 2010. *Curr. Med. Res. Opin.* 30(6):1087–1093.
 30. Jedna igła - jedna iniekcja. Dostęp: <http://jednaigla.pl/t0.html> (3.3.2020).
 31. Używanie tej samej igły przy podawaniu sobie insuliny sprzyja hiperglikemii i hipoglikemii. Dostęp: <https://www.medonet.pl/magazyny/wszystko-o-cukrzycy,uzywanie-tej-samej-igly-przy-podawaniu-sobie-insuliny-sprzyja-hiperglikemii-i-hipoglikemii,artykul,1715649.html> (4.3.2020).
 32. Spollett G, Edelman SV, Mehner P, Walter C, Penformis A. (2016) Improvement of Insulin Injection Technique: Examination of Current Issues and Recommendations. *Diabetes Educ.* 42(4):379–394.
 33. Hirsch LJ, Strauss KW. (2019) The Injection Technique Factor: What You Don't Know or Teach Can Make a Difference. *Clin. Diabetes* 37(3):227–233.
 34. ASPED. (2018) Middle East and North Africa insulin delivery recommendations for children and young adults. Dostęp: http://n2.medgress.com/doc/ASPED/FITTER_Final.pdf (14.2.2020).
 35. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, Halimi S, Hicks D, Hirsch LJ, Smith MJ, Wellhoener R, Bode BW, Hirsch IB, Kalra S, Ji L, Strauss KW. (2016) New Insulin Delivery Recommendations. *Mayo Clin. Proc.* 91(9):1231–1255.
 36. Deng N, Zhang X, Zhao F, Wang Y, He H. (2018) Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *J. Diabetes Investig.* 9(3):536–543.
 37. Singha A, Bhattacharjee R, Ghosh S, Chakrabarti SK, Baidya A, Chowdhury S. (2016) Concurrence of Lipotrophy and Lipohypertrophy in Children With Type 1 Diabetes Using Recombinant Human Insulin: Two Case Reports. *Clin. Diabetes* 34(1):51–53.
 38. Radermecker RP, Pi??rard GE, Scheen AJ. (2007) Lipodystrophy Reactions to Insulin: Effects of Continuous Insulin Infusion and New Insulin Analogs. *Am. J. Clin. Dermatol.* 8(1):21–28.
 39. PFED, Polska Federacja Edukacji w Diabetologii. (2016) Nowe zalecenia podawania insuliny. Dostęp: http://www.pfed.org.pl/uploads/1/9/9/8/19983953/new_insulin_delivery_recommendations_pol.pdf.
 40. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 5 czerwca 2019 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20190001267/O/D20191267.pdf> (20.2.2020).
 41. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 października 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2020 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-pazdziernika-2020-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-listopada-2020-r> (30.10.2020).
 42. Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. 100 igieł na 100-lecie odzyskania niepodległości. Dostęp: <https://diabetyk.org.pl/100-igiel-na-100-lecie-odzyskania-niepodleglosci/> (3.3.2020).
 43. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20120000388/O/D20120388.pdf>.
 44. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0. AOTMiT Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1.	Epidemiologia cukrzycy w 2019 r. w oparciu o dane IDF [2]	10
Tabela 2.	Zasady rozpoznawania zaburzeń gospodarki węglowodanowej zgodnie z wytycznymi PTD 2019 [15]	11
Tabela 3.	Podsumowanie dotyczące sposobów leczenia cukrzycy.....	13
Tabela 4.	Ryzyko podania domięśniowego insuliny w zależności od długości igły [26].....	16
Tabela 5.	Zgodność igieł BD Micro-Fine ze wstrzykiwaczami dostępnymi na rynku	16
Tabela 6.	Częstość oraz powody ponownego użycia igieł na świecie na podstawie badania ITQ [28]	21
Tabela 7.	Częstość oraz powody ponownego użycia igieł do wstrzykiwaczy na podstawie badania ITQ [10, 28]	22
Tabela 8.	Zestawienie wytycznych praktyki klinicznej	26
Tabela 9.	Definicja PICO	33

Spis rysunków

Rysunek 1.	Algorytm postępowania w T2DM wg PTD [15]	14
Rysunek 2.	Budowa igieł do wstrzykiwaczy insulinowych i agonistów receptora GLP-1 na przykładzie igieł Micro-Fine Plus [25]	15
Rysunek 3.	Schemat budowy wstrzykiwacza na przykładzie SoloStar [27].....	18
Rysunek 4.	Porównanie wyglądu nieużywanej i ponownie używanej [34].....	23
Rysunek 5.	Powikłania i konsekwencje związane z nieprawidłową techniką iniekcji [opracowanie HTA Consulting]	25
Rysunek 6.	Lokalizacja miejsc wstrzyknięć insuliny [34]	27

Spis wykresów

Wykres 1.	Wielokrotne użycie igieł do wstrzykiwaczy u polskich pacjentów [11, 12].....	31
Wykres 2.	Wybór długości igieł używanych przez polskich pacjentów [11, 12]	32