

Warszawa, dnia 27 maja 2021r.

**Becton Dickinson Polska Sp. z o. o.**

ul. Osmańska 14  
02-823 Warszawa  
(„Wnioskodawca”)

*reprezentowana przez:*

**r. pr. Agatę Zalewską-Gawrych**

**Food & Pharma Legal.**

**Wawrzyniak Zalewska Radcy Prawni Sp. j.**

ul. Rozbrat 34/36 lok. 89  
00-429 Warszawa

**Szanowny Pan**

**Dr n. med. Roman Topór-Mądry**

Prezes Agencji Oceny Technologii

Medycznych i Taryfikacji

ul. Przeskok 2

00-032 Warszawa

**Do wiadomości:**

**Szanowny Pan**

**Adam Niedzielski**

**Minister Zdrowia**

**Nr sprawy: WS.4230.1.2021.KSE\_ES**

**Dotyczy: uwag do analiz przedłożonych jako załączniki do wniosków refundacyjnych w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu wyrobów medycznych: BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP1, GTIN: 0382903205189, GTIN: 0382903205172, we wskazaniu: cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1**

### **ODPOWIEDŹ**

**NA PISMO Z DN. 7 MAJA 2021 R.**

Szanowni Państwo!

Działając w imieniu Wnioskodawcy, na podstawie udzielonego mi pełnomocnictwa (w aktach sprawy), w odpowiedzi na pismo z dnia 7 maja 2021 r. skierowane do Wnioskodawcy i zawierające uwagi do analiz przedłożonych jako załączniki do wniosków o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wyrobów medycznych:

- BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP1, GTIN: 0382903205189,
- BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP1, GTIN: 0382903205172,

(dalej jako „Produkty”) we wskazaniu: cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1, niniejszym wyjaśniam, co następuje:

#### I – w ramach analizy klinicznej

1. Przegląd systematyczny badań pierwotnych nie zawiera informacji na temat bezpieczeństwa skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, aktualnych na dzień złożenia wniosku, pochodzących w szczególności z następujących źródeł: stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (Food and Drug Administration) (§ 4. ust. 3 pkt 7 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie: Wnioskodawca nie przedstawił odnalezionych komunikatów/notek bezpieczeństwa ani informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu i braku odnalezienia ww. dokumentów dotyczących stosowania technologii wnioskowanej.

**Odpowiedź:** Informacje zostały uzupełnione w przedłożonych wraz niniejszym pismem zaktualizowanych analizach.

#### II – w ramach wskazania źródeł danych

1. Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, tj. niektórych źródeł danych określonych jako dostarczone od zamawiającego (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia)

Wyjaśnienie:

Analiza Problemu Decyzyjnego dołączonej do wniosku o objęcie refundacją, rozdział 9. Bibliografia:

pozycja nr 9. Pismo adresowane do Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego. dot. pisma NMO.534.187.2019.ANM.1 (przekazywanie igieł do wstrzykiwaczy insuliny) [Dane dostarczone przez Zamawiającego]

pozycja nr 17. Informacja o liczebności pacjentów stosujących preparaty insulinowe [Dane dostarczone przez Zamawiającego].

pozycja nr 25. Igły do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus – opis produktu. [Materiały dostarczone przez Zamawiającego].

Analiza kliniczna dołączona do wniosku o objęcie refundacją, rozdział 11. Bibliografia:

pozycja nr 50. Survey on the usage of pen needles. Data analysis [Dane dostarczone przez Zamawiającego].

pozycja nr 60. ITQ 2015 Summary Tables [dane dostarczone przez Zamawiającego].

Komentarz do pkt 1 i 2: Proszę o wskazanie danych źródłowych oraz przedłożenie ww. dokumentów.

**Odp.:** W analizach wykorzystano materiały dostarczone przez producenta igieł do wstrzykiwaczy BD Microfine®, stanowiące materiały handlowe nt. produktu, korespondencję firmową oraz dokumenty wewnętrzne firmy, które z racji swojego charakteru są niepublikowane w czasopismach oraz niedostępne w sieci. W przypadku wykorzystania tego typu materiałów w analizach, odpowiednie fragmenty tekstu opatrywano właściwą referencją bibliograficzną, w której wyraźnie zaznaczono, że źródłem danych jest Zamawiający. W celu wyjścia naprzeciw oczekiwaniom Agencji i łatwiejszej identyfikacji ww. pozycji w zebranej bibliografii, w załączeniu do niniejszego pisma przedłożono niniejsze dokumenty.

*2. Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, tj. niektórych źródeł danych określonych jako dostarczone od zamawiającego (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia).*

Wyjaśnienie:

1. Analiza Problemu Decyzyjnego dołączonej do wniosku o objęcie refundacją, rozdział 9. Bibliografia:

pozycja nr 11 Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. Prawidłowa technika insuliny, a używanie igieł jednorazowych wśród pacjentów chorujących na cukrzycę Dostępny: [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)

Komentarz do pkt 1: W analizach powołano się na badanie ankietowe przeprowadzone przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków, jednocześnie nie podano informacji dotyczących danych osobowych jej autorów, zajmowanych stanowisk czy referencji. Cytowana ankietę stanowi źródło założeń, m.in. w analizie ekonomicznej wnioskodawcy. Należy zwrócić uwagę, iż dla ww. badania ankietowego nie podano szczegółowych danych w zakresie: metodyki przeprowadzenia badania ankietowego i analizy wyników, informacji o testowanej hipotezie badawczej, kryteriach wyboru ankietowanej populacji czy sponsorze badania lub informacji o przyznanej grantu naukowym. Proszę o wskazanie danych źródłowych oraz przedłożenie ww. dokumentów.

**Odpowiedź:** Cytowane w analizach HTA badanie ankietowe przeprowadzone wśród pacjentów diabetologicznych przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków, dotyczące wielokrotnego wykorzystania igieł, wykorzystane zostało jedynie do opisu problemu zdrowotnego, gdyż nie spełniało ono kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego. Wobec powyższego przedstawienie szczegółowych danych nt. metodyki ww. badania nie jest wymagane zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2021, poz. 74).

## Komentarz do analizy ekonomicznej

*W założeniach do analizy ekonomicznej jako koszty bezpośrednie wymieniono koszty igieł, koszty insuliny oraz koszty leczenia hipoglikemii. Dane kliniczne dotyczące hipoglikemii i wielkości dawki insuliny zostały oparte na wynikach pochodzących z badania obserwacyjnego Blanco 2013. Z analizy dostępnych wytycznych z obszaru zarządzania hipoglikemią u pacjentów z cukrzycą typu 2, wytyczne nie wskazują, iż czynnikiem ryzyka wystąpienia epizodów hipoglikemii jest wielokrotne stosowanie igieł jednorazowych. Ponadto istniejące wytyczne w przeważającej większości jako powikłania wielokrotnego użycia igieł wskazują na wystąpienia bólu w miejscu wkłucia czy lipohipertrofię. W prezentowanym podejściu konserwatywnym autorzy analizy jako główne powikłanie związane z wielokrotnym stosowaniem igieł, wskazali występowanie epizodów hipoglikemii, pomijając inne rodzaje powikłań, tj. ból czy lipohipertrofia. W analizie nie wskazano jaki jest udział wielokrotnego stosowania igieł na występowanie epizodów hipoglikemii wobec innych czynników ryzyka hipoglikemii, takich jak: wahania dawki insuliny, wcześniejsze epizody hipoglikemii czy ominięcie posiłku/zbyt mały posiłek. W opinii eksperta klinicznego wskazano, iż wielokrotne stosowanie igieł jednorazowych może nieść za sobą ryzyko powikłań infekcyjnych w związku z utratą sterylności. Tak przedstawiona struktura kosztów bezpośrednich uwzględniona w analizie ekonomicznej w ocenie Agencji wydaje się być nadzbyt uproszczona. W związku z powyższym zwracamy się z prośbą o uwzględnienie w analizie ekonomicznej, a w dalszej kolejności w analizie wpływu na budżet, innych istotnych kosztów związanych z leczeniem powikłań, takich jak: infekcje czy lipohipertrofia.*

**Odpowiedź:** Zgodnie z informacjami zawartymi w wytycznych praktyki klinicznej, potencjalnymi powikłaniami związanymi z wielokrotnym użyciem igieł są: zakażenia na skutek utraty sterylności igły, ból oraz lipohipertrofia [1–4].

W przeprowadzonym na potrzeby raportu HTA przeglądzie systematycznym nie odnaleziono żadnych badań dedykowanych dla porównania wielokrotnego i jednokrotnego stosowania igieł w zakresie częstości zakażeń skóry i tkanki podskórnej, natomiast w uprzednio przeprowadzonej meta-analizie dedykowanej bezpieczeństwu wielokrotnego stosowania igieł, niezależnie od rodzaju urządzenia do podawania insuliny (Zabaleta-del-Olmo 2016), nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zakażeń u pacjentów wielokrotnie stosujących igły insulinowe [5]. W polskich oraz ogólnoswiatowych wytycznych FITTER również wskazywano na brak dowodów na zwiększone ryzyko powikłań zakaźnych związanych z wielokrotnym użyciem igieł, co tłumaczono obecnością konserwantów przeciwbakteryjnych w preparatach insulinowych [1, 4]. Wobec braku dowodów na zwiększoną częstość zakażeń u pacjentów stosujących wielokrotnie igły, uwzględnianie tego powikłania w analizie ekonomicznej jest niezasadne.

W odniesieniu do ryzyka bólu wskutek wielokrotnego użycia igieł, przeprowadzona analiza kliniczna wykazała, że w pojedynczych dowodach naukowych (Misnikova 2011) odnotowano zwiększoną częstość występowania bólu przy iniekcji w grupie wielokrotnego użycia igieł w porównaniu z jednokrotnym stosowaniem [6]. Należy jednak zauważyć, iż ból ten występuje jedynie w momencie iniekcji, ma przejściowy i krótkotrwały charakter, nie wymaga zatem leczenia, a w konsekwencji – nie generuje dodatkowych kosztów opieki. Wobec powyższego, nie ma potrzeby uwzględniania ww. powikłania w analizach ekonomicznych.

Wyniki analizy klinicznej wskazują, że najlepiej udokumentowanym powikłaniem związanym z wielokrotnym użyciem igieł jest lipohipertrofia, czyli przerost podskórnej tkanki tłuszczowej, którego znaczenie należy rozpatrywać na dwóch płaszczyznach – obecność zmian wizualnych oraz aspekty metaboliczne:

- Sama lipohipertrofia nie wymaga specjalnego postępowania terapeutycznego, gdyż u większości pacjentów obszary te samoistnie wracają do normy po zaprzestaniu wstrzykiwań w miejsca objęte patofizjologicznymi zmianami. Podstawowe postępowanie terapeutyczne polega zatem na wdrożeniu prawidłowej techniki iniekcji, której istotnym elementem jest regularna zmiana miejsca wkłucia, a także zmiana igły po każdej iniekcji. Jedynie u pacjentów z dużym przerostem tkanki, u których lipohipertrofia stanowi istotny problem natury estetycznej, można rozważyć przeprowadzenie liposukcji lub resekcji chirurgicznej nadmiarowej tkanki [7]. Zabiegi te jednak nie są powszechnie wykonywane, wobec czego nie stanowią istotnego kosztu z perspektywy prowadzonych analiz ekonomicznych.
- O ile sama lipohipertrofia nie jest stanem wymagającym pilnego postępowania terapeutycznego, o tyle dalsze podawanie insuliny w miejsca objęte lipohipertrofią ma istotny wpływ na kontrolę glikemii, z uwagi na zaburzone wchłanianie insuliny w tych obszarach, co raportowano wielokrotnie w licznych publikacjach naukowych, a ostatecznie potwierdzono również w ramach dodatkowego przeglądu systematycznego w niniejszej analizie klinicznej [1, 4, 7, 8]. Wobec tego realne koszty lipohipertrofii będą obejmowały tylko i wyłącznie powikłania związane z suboptymalną kontrolą glikemii. Wykazana na podstawie badania Blanco 2013 różnica w występowaniu epizodów hipoglikemii pomiędzy pacjentami wielokrotnie i jednokrotnie stosującymi igły jest efektem podawania insuliny w objęte lipohipertrofią zmiany, powstałe na skutek wielokrotnego użycia igieł. Dodatkowo należy wskazać, iż definicja punktu końcowego w badaniu Blanco 2013 odnosiła się do epizodów tzw. niewyjaśnionej hipoglikemii, tj. „wystąpienia epizodu hipoglikemii, dla którego brak jest zdefiniowania zdarzenia wywołującego, takiego jak zmiana leków, diety lub aktywności” [9]. Tym samym wpływ innych czynników dla ryzyka hipoglikemii został już wykluczony, wobec czego nie zachodzi konieczność uwzględniania dodatkowych czynników w analizie ekonomicznej.

Podsumowując, jedynym istotnym z perspektywy kosztowej powikłaniem związanym z wielokrotnym użyciem igieł są epizody niewyjaśnionej hipoglikemii, co zostało uwzględnione w przedłożonej analizie ekonomicznej.

W przypadku jakichkolwiek dodatkowych pytań, uprzejmie prosimy o kontakt.

Z poważaniem,



r.pr. Agata Zalewska-Gawrych

Piśmiennictwo:

1. 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](http://www.pfed.org.pl/uploads/1/9/9/8/19983953/new_insulin_delivery_recommendations_pol.pdf).
2. ASPED. (2018) Middle East and North Africa insulin delivery recommendations for children and young adults. Dostęp: [https://asped.net/doc/ASPED/FITTER\\_Final.pdf](https://asped.net/doc/ASPED/FITTER_Final.pdf) (14.2.2020).
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. 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 Clinic Proceedings* 91(9):1231–1255.
5. Zabaleta-del-Olmo E, Vlacho B, Jodar-Fernández L, Urpí-Fernández A-M, Lumillo-Gutiérrez I, Agudo-Ugena J, Morros-Pedrés R, Violán C. (2016) Safety of the reuse of needles for subcutaneous insulin injection: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Nursing Studies* 60:121–132.
6. Misnikova IV, Dreval AV, Gubkina VA, Rusanova EV. (2011) The Risks of Repeated Use of Insulin Pen Needles in Patients with Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetology* 2(1):2.
7. Pawłowski M, Gilewska M, Czupryniak L. Lipohipertrofia - skórne powikłanie insulinoterapii. *Diabetologia Kliniczna* 1(2):61–65.
8. Głodzik W. (2014) Lipohipertrofia poinsulinowa – co ją wywołuje: insulina czy igła? Dostęp: [https://www.mp.pl/insulinoterapia/powiklania/hipertrofia\\_poinsulinowa/107786,lipohipertrofia-poinsulinowa-co-ja-wywoluje-insulina-czy-igla](https://www.mp.pl/insulinoterapia/powiklania/hipertrofia_poinsulinowa/107786,lipohipertrofia-poinsulinowa-co-ja-wywoluje-insulina-czy-igla) (14.5.2020).
9. Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. (2013) Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes & Metabolism* 39(5):445–453.