



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

**Wniosek 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

we wskazaniu:

cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub
agonistów receptora GLP-1

Analiza weryfikacyjna

Nr: WS.4230.1.2021

Data ukończenia: 18 czerwca 2021 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: Becton Dickinson Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Becton Dickinson Polska Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Becton Dickinson Polska Sp. z o.o..

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020 r., poz.2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

Wykaz wybranych skrótów


ADA	American Diabetes Association
ADEA	Australian Diabetes Educators Association
AE	analiza ekonomiczna
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AK	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ASHP	American Society of Health-System Pharmacists
ASPED	Arab Society for Paediatric Endocrinology
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CDC	Centers for Disease Control and Prevention's
CDSR	The Cochrane Database of Systematic Reviews
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CUA	analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility ratio</i>)
CZN	cena zbytu netto
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
dz.	dziennie
EADSG	East Africa Diabetes Study Group
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FIT	Forum for Injection Technique
FITTER	Forum for Injection Technique and Therapy: Expert Recommendations
G	Gauge
GMDN	Globalna Nomenklatura Wyrobów Medycznych
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
i.v.	dożylnie (łac. <i>intra vene/intravenosus</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
i.s.	istotny statystycznie
ISMP	The Institute for Safe Medication Practices
IU	jednostka międzynarodowa (ang. <i>international unit</i>)
JBI	Joanna Briggs Institute
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
MD	różnica średnich (ang. <i>mean difference</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (numer needed to treat)
NNH	liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
n.s.	nieistotny statystycznie
aOR	skorygowany iloraz szans (ang. <i>adjusted odds ratio</i>)
uOR	nieskorygowany iloraz szans (ang. <i>unadjusted odds ratio</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
p	poziom istotności statystycznej
PFED	Polska Federacja Edukacji w Diabetologii
PICOS	Populacja, interwencja, komparatory, wynik/punkty końcowe, metodyka (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study design</i>)
PKB	produkt krajowy brutto
PPC	Professional Practice Committee
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2012 r., poz. 388)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RWD	Real World Data
s.c.	podskórnice (łac. <i>sub cutis</i>)
SAB	Scientific Advisory Board
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SIPC	Safe Injection Practices Coalition
SMC	Scottish Medicines Consortium
T1DM	cukrzyca typu 1. (ang. <i>Type 1 diabetes</i>)
T2DM	cukrzyca typu 2. (ang. <i>Type 2 diabetes</i>)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523)

Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 poz. 1398 z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wyrób medyczny	wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 ust. 1 pkt 38 ustawy o wyrobach medycznych (Dz. U. z 2020 r. poz. 186 ze zm.) tj.: narzędzie, przyrząd, urządzenie, oprogramowanie, materiał lub inny artykuł, stosowany samodzielnie lub w połączeniu, w tym z oprogramowaniem przeznaczonym przez jego wytwórcę do używania specjalnie w celach diagnostycznych lub terapeutycznych i niezbędnym do jego właściwego stosowania, przeznaczony przez wytwórcę do stosowania u ludzi w celu: a) diagnozowania, zapobiegania, monitorowania, leczenia lub łagodzenia przebiegu choroby, b) diagnozowania, monitorowania, leczenia, łagodzenia lub kompensowania skutków urazu lub upośledzenia, c) badania, zastępowania lub modyfikowania budowy anatomicznej lub procesu fizjologicznego, d) regulacji poczęć – który nie osiąga zasadniczego zamierzonego działania w ciele lub na ciele ludzkim środkami farmakologicznymi, immunologicznymi lub metabolicznymi, lecz którego działanie może być wspomagane takimi środkami art. 2 ust. 1 pkt 38 ustawy o wyrobach medycznych
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
ZiN	Zorginstituut Nederland

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	11
2.3. Spotkania z podmiotami zewnętrznymi	11
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	14
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	15
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	16
3.2.1. Cukrzyca	16
3.2.2. Leczenie farmakologiczne w cukrzycy (leki działające na układ inkretynowy)	18
3.2.2.1. Agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1)	18
3.2.2.2. Insulinoterapia	18
3.2.2.3. Rodzaje insuliny	19
3.2.2.4. Modele i sposoby insulinoterapii	20
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	21
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	24
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	33
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	33
4. Ocena analizy klinicznej	34
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	34
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	35
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	50
4.2. Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy	52

4.2.1.	Wyniki przeglądów systematycznych wnioskodawcy	52
4.2.1.1.	Ocena wpływu krotności użytkowania igieł.....	53
4.2.1.2.	Ocena wpływu lipohipertrofii na powikłania metaboliczne.....	56
4.2.2.	Wyniki opracowania wtórnego włączonego do przeglądu wnioskodawcy.....	58
4.3.	Komentarz Agencji	59
4.4.	Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.....	60
4.5.	Informacje na podstawie innych źródeł	63
4.5.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	63
4.5.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne.....	67
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	69
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	69
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	69
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	71
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	76
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	76
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	77
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	80
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	81
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	83
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	83
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	83
5.4.	Komentarz Agencji	85
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	87
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	87
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	87
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	88
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	92
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	96
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	97
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	98
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	101
6.3.3.1.	Kompatybilność igieł BD Micro-Fine Plus z dostępnymi penami (wstrzykiwaczami automatycznymi).....	101
6.3.3.2.	Alternatywne oszacowania dotyczące prognozowanych wydatków płatnika publicznego	102
		106
6.3.3.4.	Informacje o cenach z rynku szpitalnego.....	106
6.3.3.5.	Informacje dotyczące cen na komercyjnym rynku aptecznym	108
6.3.3.6.	Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń ..	110

6.4. Komentarz Agencji	110
7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	112
8. Opinie eksperckie odnośnie wnioskowanej technologii.....	115
9. Uwagi do zapisów programu lekowego	129
10. Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	130
11. Warunki objęcia refundacją w innych państwach	131
11.1.1. Informacje przedstawione przez wnioskodawcę	131
11.1.2. Warunki objęcia refundacją w innych państwach – pogłębiona analiza Agencji.....	132
12. Kluczowe informacje i wnioski	136
13. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	144
14. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	145
15. Źródła.....	146
16. Załączniki.....	151

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 12.04.2021 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1792.2020.JKB,
PLR.4500.1793.2020.JKB

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu wyrobów medycznych
-

Wnioskowana technologia:

- wyroby medyczne:
 - 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

Wnioskowane wskazanie:

- cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1
-



Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- wyrób medyczny dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- BD Micro-Fine™ Plus, 100 szt., rozmiar 5 mmx 0,25 mm (31G), GTIN: 0382903205189 – 
 - BD Micro-Fine™ Plus, 100 szt., rozmiar 8 mmx 0,30 mm (30G), GTIN: 0382903205172 – 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?



Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 - analiza ekonomiczna
 - analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - analiza racjonalizacyjna
 - inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmiot odpowiedzialny:

Becton Dickinson Polska Sp. z o.o.
ul. Osmańska 14
02-823 Warszawa

Wnioskodawca

Becton Dickinson Polska Sp. z o.o.
ul. Osmańska 14
02-823 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Zlecenie Ministra Zdrowia

Pismem z dnia 12.04.2021 r., znak PLR.4500.1792.2020.JKB, PLR.4500.1793.2020.JKB (data wpływu do AOTMiT 12.04.2021 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w trybie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2021 r. poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją 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

we wskazaniu: cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1.

Korespondencja z wnioskodawcą

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu w sprawie minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 07.05.2021 r., znak WS.4230.1.2021.KSE_ES.

Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 27.05.2021 r. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych zamieszczono w rozdziale 12. niniejszej analizy.

Ponadto celem uzupełnienia informacji niezbędnych do analizy przedmiotowego wniosku Agencja wystosowała do wnioskodawcy dodatkową korespondencję:

- z dn. 13.05.2021 r. (znak: WS.4230.1.2021.KB) w sprawie przekazania informacji dotyczących uzupełnienia informacji donośnie warunków i trybów refundacji w wybranych krajach oraz przedstawienia wykazu kompatybilnych wstrzykiwaczy. Odpowiedź otrzymano w dn. 19.05.2021 r.
- z dn. 8.06.2021 r (znak: WS.4230.1.2021.KSE) w sprawie przekazania informacji o sprzedaży wnioskowanych wyrobów medycznych w ramach przetargów szpitalnych. Odpowiedź otrzymano w dn. 14.06.2021 r.

Dodatkowa korespondencja w sprawie

URPL. Pismem z dn. 20.05.2021 r. (znak: WS.4320.1.2021.ES_KSE) wystąpiono do Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z prośbą o udostępnienia informacji dotyczących wnioskowanych wyrobów medycznych, zgłoszonych do Prezesa URPL jako wyroby medyczne wprowadzone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, oraz wskazanie wykazu igieł do penów do iniekcji insuliny oraz GLP1, które zostały zgłoszone do Prezesa URPL, charakteryzującymi się następującymi parametrami: (1) rozmiar: 5 mm x 0,25 mm (31G) i 8 mm x 0,30 mm (30G); (2) spełnieniem norm 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”. Odpowiedź otrzymano dn. 6.06.2021 r. (znak: DIM.461.93.2021.MP.1).

Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. Pismem z dn. 13.05.2021 r. (znak: WS.4230.1.2021.BF) AOTMiT wystąpiła do firmy Novo Nordisk z prośbą o przekazania informacji dotyczących kompatybilności igieł BD Micro-Fine™ Plus z ofertowanym przez Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. asortymentem wstrzykiwaczy do iniekcji insuliny oraz informacji o obecnej praktyce dystrybucji igieł do wstrzykiwaczy dla pacjentów korzystających z insulin Novo Nordisk Pharma Sp. z o.o. Odpowiedź otrzymano dn. 26.05.2021 r.

Szpitalne. W dniu 09.06.2021 r. pismami znak: WS.4230.1.2021.BF, Agencja wystąpiła do pięciu szpitali warszawskich z prośbą o przekazanie informacji w zakresie prowadzenia zamówień publicznych na igły do wstrzykiwaczy. Otrzymano odpowiedzi od czterech szpitali w dn. 11–14.06.2021 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla wyrobów medycznych: „Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD micro-fine plus”. Wersja 2.0, ██████████, Kraków, 05.03.2020;
- Analiza kliniczna dla wyrobów medycznych: „Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD micro-fine plus”. Wersja 2.0, ██████████, ██████████, Kraków, 21.09.2020;
- Analiza ekonomiczna dla wyrobów medycznych: „Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD micro-fine plus”. Wersja 2.0, ██████████, ██████████, Kraków, 07.12.2020;
- Analiza wpływu na budżet dla wyrobów medycznych: „Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD micro-fine plus”. Wersja 2.0, ██████████, ██████████, Kraków, 07.12.2020;
- Analiza racjonalizacyjna dla wyrobów medycznych: „Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD micro-fine plus”. Wersja 2.0, ██████████, ██████████, Kraków, 07.12.2020;
- ██████████, odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia niezgodności w analizach HTA, 27.05.2021 r.

Zgodność przedłożonych analiz z wymaganiami minimalnymi przedstawiono w rozdziale 12 niniejszej analizy.

2.3. Spotkania z podmiotami zewnętrznymi

W dn. 12 maja 2021 r. w drodze korespondencji elektronicznej Agencja wystąpiła do Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków z prośbą o spotkanie celem zorientowania się w problemach pacjentów wymagających stosowania insuliny lub agonistów receptora GLP-1, z punktu widzenia pacjenta, oraz uzyskania informacji o praktycznych aspektach codziennym użytkowania igieł do wstrzykiwaczy. Spotkanie w formie wideokonferencji odbyło się w dn. 17 maja 2021 r.

W dn. 28.05.2021 r. przeprowadzono również bezpośrednie konsultacje w ramach spotkania on-line z ██████████ ██████████ celem uzyskania szerszych informacji odnośnie klinicznych następstw wielokrotnego użytkowania jednorazowych igieł do wstrzykiwaczy u pacjentów z cukrzycą na insulinoterapii.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianych wyrobów medycznych.

Nazwa ze zlecenia MZ, opis, kod GTIN	<ul style="list-style-type: none"> BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP1, rozmiar 5 mm x 0,25 mm (31G), GTIN: 0382903205189, BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP1, rozmiar 8 mm x 0,30 mm (30G), GTIN: 0382903205172.
Kod wyrobu wg GMDN	44127 (igła do wstrzykiwacza automatycznego)
Klasyfikacja	Wyroby medyczne klasy IIa*
Zgodność z normami ISO	<ul style="list-style-type: none"> ISO 9626: „Rurki igieł ze stali nierdzewnej do produkcji wyrobów medycznych” ISO 11608-2: „Iglowe systemy iniekcyjne do użytku medycznego – Wymagania i metody badań – Część 2: Igły”
Wnioskowane wskazanie	cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1
Sposób użycia	<p>Igły do wstrzykiwaczy są jednorazowym sterylnym wyrobem przeznaczonym do pozajelitowego podawania leku ze zbiornika znajdującego się we wstrzykiwaczu. Wstrzykiwacze są przeznaczone do samodzielnego podania leku przez pacjenta w warunkach domowych. Można ich również używać w warunkach szpitalnych, pamiętając jednak o użyciu osobnego zbiornika dla każdego pacjenta. Wstrzykiwacze najczęściej wykorzystuje się do podskórnego podawania insuliny.</p> <p><u>Instrukcja dla pacjentów:</u> W celu ustalenia odpowiedniej długości igły i techniki iniekcji należy skonsultować się wcześniej z lekarzem. Aby zapewnić właściwą dawkę insuliny podawanej za pomocą pena należy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sprawdzić przepływ insuliny przez igłę po włożeniu nowej ampułki oraz przed każdą iniekcją. Zamocować nową igłę przed każdorazową iniekcją i usunąć ją natychmiast po iniekcji. Nie wolno pozostawiać pena z zamocowaną igłą, ponieważ dostęp do ampułki nie jest wtedy zablokowany. Wprowadzić igłę pod skórę zgodnie z zaleceniami lekarza. Po wkłuciu igły należy wcisnąć przycisk iniekcyjny do końca i przytrzymać przez przynajmniej 5 - 10 sekund zanim wyjmemy igłę ze skóry. W przypadku dalszego wycieku insuliny po zakończonej iniekcji, należy dłużej przytrzymać igłę pod skórą przy następnej iniekcji.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]

[Źródło: Opis produktu Igły do wstrzykiwaczy BD MICRO-FINE PLUS; Potwierdzenie kompatybilności do celów bezpieczeństwa dla igieł BD do penów, Numer dokumentu: 149OTH-0004-20, z 19.11.2020 r.]

Objaśnienia:

GMDN – Globalna Nomenklatura Wyrobów Medycznych

* – W myśl §4.1. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 listopada 2010 r. w sprawie sposobu klasyfikowania wyrobów medycznych (Dz.U. z 2010 r. nr 215, poz.1416) analizowany wyrób medyczny podlega specjalnym regułom klasyfikacji zgodnie z regułą 6 - chirurgiczne inwazyjne wyroby medyczne przeznaczone do chwilowego użytku zalicza się do klasy IIa, z tym że zalicza się je do:

a) klasy III, gdy są one:

- przeznaczone specjalnie do kontrolowania, diagnozowania, monitorowania lub korygowania wad serca lub centralnego układu krążenia drogą bezpośredniego kontaktu z tymi częściami ciała,
- przeznaczone specjalnie do używania w bezpośrednim kontakcie z centralnym układem nerwowym,

b) klasy IIb, gdy są one:

- przeznaczone do dostarczania energii w postaci promieniowania jonizującego,
- przeznaczone do wywoływania efektów biologicznych lub do wchłonięcia w całości lub w większej części,
- przeznaczone do podawania produktów leczniczych za pomocą zestawu podającego i jeżeli odbywa się to w sposób potencjalnie niebezpieczny, uwzględniając sposób stosowania,

c) klasy I, gdy są one chirurgicznymi narzędziami wielokrotnego użytku.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanych wyrobów medycznych

Data pierwszego zgłoszenia do URPL	Brak informacji																		
Certyfikat Homologacji Systemu Jakości	[Redacted]																		
Deklaracja zgodności EC	[Redacted]																		
Informacje dla pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> z etykiety opakowania (kartonu): <ul style="list-style-type: none"> Nie używać powtórnie (do użytku jednorazowego). Nie należy używać w przypadku uszkodzonego opakowania. Należy przeczytać instrukcje obsługi wstrzykiwacza. Zgodność ze wstrzykiwaczami: <table border="1"> <thead> <tr> <th>0,25 mm (31G) x 5 mm</th> <th>0,30 mm (30G) x 8 mm</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Sanofi: CliKSTAR, SoloSTAR, OptiCliK, OptiPen Pro, OptiSet, Lyxumia AllSTAR, JuniorSTAR</td> <td>Sanofi: CliKSTAR, SoloSTAR, OptiCliK, OptiPen Pro, OptiSet, Lyxumia AllSTAR, JuniorSTAR</td> </tr> <tr> <td>Lilly: KwikPen, HumaPen Memoir / Luxura / Luxura HD, HumaPen Ergo II, Humalog Pen, Humulin Pen, HumatroPen 3, Forsteo, Savvio</td> <td>Lilly: KwikPen, HumaPen Memoir / Luxura / Luxura HD, HumaPen Ergo II, Humalog Pen, Humulin Pen, HumatroPen 3, Forsteo, Savvio</td> </tr> <tr> <td>AstraZeneca: Byetta Pen</td> <td>AstraZeneca: Byetta Pen</td> </tr> <tr> <td>Novo Nordisk: FlexPen, NovoPen 3, NovoPen 4, NovoPen Junior, InnoLet, Victoza, FlexTouch</td> <td>Novo Nordisk: FlexPen, NovoPen 3, NovoPen 4, NovoPen Junior, InnoLet, Victoza, FlexTouch</td> </tr> <tr> <td>Owen Mumford: AutoPen Classic, AutoPen 24, Biosulin Pen</td> <td>Owen Mumford: AutoPen Classic, AutoPen 24, Biosulin Pen</td> </tr> <tr> <td>Ypsomed: Ypsopen, Dongbao Pen, Biomatik Pen</td> <td>Ypsomed: Ypsopen, Dongbao Pen, Biomatik Pen</td> </tr> <tr> <td>Sandoz: Omnitrope Pen</td> <td>Sandoz: Omnitrope Pen</td> </tr> <tr> <td>Mylan: Semglee</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> Bez lateksu. z zawleczonej na opakowaniu jednostkowym: <ul style="list-style-type: none"> nie używać powtórnie (do użytku jednorazowego) (oznakowanie graficzne). 	0,25 mm (31G) x 5 mm	0,30 mm (30G) x 8 mm	Sanofi: CliKSTAR, SoloSTAR, OptiCliK, OptiPen Pro, OptiSet, Lyxumia AllSTAR, JuniorSTAR	Sanofi: CliKSTAR, SoloSTAR, OptiCliK, OptiPen Pro, OptiSet, Lyxumia AllSTAR, JuniorSTAR	Lilly: KwikPen, HumaPen Memoir / Luxura / Luxura HD, HumaPen Ergo II, Humalog Pen, Humulin Pen, HumatroPen 3, Forsteo, Savvio	Lilly: KwikPen, HumaPen Memoir / Luxura / Luxura HD, HumaPen Ergo II, Humalog Pen, Humulin Pen, HumatroPen 3, Forsteo, Savvio	AstraZeneca: Byetta Pen	AstraZeneca: Byetta Pen	Novo Nordisk: FlexPen, NovoPen 3, NovoPen 4, NovoPen Junior, InnoLet, Victoza, FlexTouch	Novo Nordisk: FlexPen, NovoPen 3, NovoPen 4, NovoPen Junior, InnoLet, Victoza, FlexTouch	Owen Mumford: AutoPen Classic, AutoPen 24, Biosulin Pen	Owen Mumford: AutoPen Classic, AutoPen 24, Biosulin Pen	Ypsomed: Ypsopen, Dongbao Pen, Biomatik Pen	Ypsomed: Ypsopen, Dongbao Pen, Biomatik Pen	Sandoz: Omnitrope Pen	Sandoz: Omnitrope Pen	Mylan: Semglee	
0,25 mm (31G) x 5 mm	0,30 mm (30G) x 8 mm																		
Sanofi: CliKSTAR, SoloSTAR, OptiCliK, OptiPen Pro, OptiSet, Lyxumia AllSTAR, JuniorSTAR	Sanofi: CliKSTAR, SoloSTAR, OptiCliK, OptiPen Pro, OptiSet, Lyxumia AllSTAR, JuniorSTAR																		
Lilly: KwikPen, HumaPen Memoir / Luxura / Luxura HD, HumaPen Ergo II, Humalog Pen, Humulin Pen, HumatroPen 3, Forsteo, Savvio	Lilly: KwikPen, HumaPen Memoir / Luxura / Luxura HD, HumaPen Ergo II, Humalog Pen, Humulin Pen, HumatroPen 3, Forsteo, Savvio																		
AstraZeneca: Byetta Pen	AstraZeneca: Byetta Pen																		
Novo Nordisk: FlexPen, NovoPen 3, NovoPen 4, NovoPen Junior, InnoLet, Victoza, FlexTouch	Novo Nordisk: FlexPen, NovoPen 3, NovoPen 4, NovoPen Junior, InnoLet, Victoza, FlexTouch																		
Owen Mumford: AutoPen Classic, AutoPen 24, Biosulin Pen	Owen Mumford: AutoPen Classic, AutoPen 24, Biosulin Pen																		
Ypsomed: Ypsopen, Dongbao Pen, Biomatik Pen	Ypsomed: Ypsopen, Dongbao Pen, Biomatik Pen																		
Sandoz: Omnitrope Pen	Sandoz: Omnitrope Pen																		
Mylan: Semglee																			
Pozostałe informacje dotyczące oznakowania produktu (karton, zawleczka)	<ul style="list-style-type: none"> sterylność: R (uzyskana metodą radiacyjną) CE 0050 EN ISO 11608-2 																		

Źródło: Dane przekazane przez URPL w korespondencji znak DIM.461.93.2021.MP.1 z dnia 08.06.2021 r.

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wyroby medyczne 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 nie podlegały dotychczas ocenie Agencji we wnioskowanym wskazaniu.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP1, GTIN: 0382903205189 – [Redacted] BD Micro-Fine™ Plus, Igły do pena do iniekcji insuliny oraz GLP1, GTIN: 0382903205172 – [Redacted]
------------------------------	--

3.2. Problem zdrowotny

3.2.1. Cukrzyca

Definicja

Cukrzyca jest to grupa chorób metabolicznych charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych.

[Źródło: PTD 2020]

Klasyfikacja

Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy według WHO:

1. Cukrzyca typu 1

To choroba autoimmunologiczna lub idiopatyczna, która – na skutek zniszczenia komórek β trzustki – prowadzi zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny, hormonu peptydowego o działaniu ogólnoustrojowym, niezbędnego do metabolizmu węglowodanów, a także białek i tłuszczów. Typ 1 występuje u 10–20% wszystkich chorych na cukrzycę. Chorzy z cukrzycą typu 1, aby żyć, bezwzględnie wymagają podawania insuliny. Zalecanym modelem leczenia jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia za pomocą wielokrotnych, podskórnych wstrzyknięć insuliny – w możliwie optymalnych do zapotrzebowania dawkach – lub jej ciągłego podskórnego wlewu prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej (CSII, *continuous subcutaneous insulin infusion*). Ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia, obecnie u chorych z Placukrzycą typu 1 rekomendowane jest stosowanie analogów insuliny. Historycznie cukrzyca typu 1 była nazywana „cukrzycą młodzieńczą”, gdyż najczęściej rozpoznaje się ją u dzieci albo młodych dorosłych. Spadek zachorowalności na cukrzycę typu 1 obserwuje się w 3. dekadzie życia, ale może ona wystąpić u osób w każdym wieku. Po 35. r.ż. obserwuje się jednak powolniejszy rozwój choroby, mniej nasilone objawy kliniczne. Taki typ „późnej” cukrzycy typu 1 nazywamy jest typem LADA (ang. *latent autoimmune diabetes in adults*). Obecnie nie istnieje żadna skuteczna metoda zapobiegania cukrzycy typu 1 zarówno w populacji ogólnej, jak i u osób z grup ryzyka.

2. Cukrzyca typu 2

To choroba wynikająca z postępującego zaburzenia wydzielania insuliny z towarzyszącą insulinoopornością tkanek. Typ 2 stanowi ok. 80–90% przypadków cukrzycy i dotyczy głównie osób dorosłych, szczególnie w wieku podeszłym. Cukrzycę typu 2 rozpoznaje się jednak u chorych coraz młodszych, nawet u dzieci i nastolatków. W tym typie cukrzycy, przy trwającej przez wiele lat i narastającej z wiekiem insulinooporności tkanek, szczególnie u osób otyłych, wyczerpuje się zdolność komórek β trzustki do produkcji insuliny i pacjenci ci z czasem muszą także przejść na insulinoterapię. Do tego momentu chorzy z cukrzycą typu 2 wymagają terapii behawioralnej (dieta, aktywność fizyczna) oraz, w zależności od etapu zaawansowania choroby, stałego przyjmowania leków przeciwcukrzycowych zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem, w terapii jedno-, dwu- lub trójlekowej.

3. Inne specyficzne typy cukrzycy (genetyczne defekty czynności komórek beta, genetyczne defekty działania insuliny, choroby wewnątrzwydzielniczej części trzustki, endokrynopatie, leki i substancje chemiczne, infekcje, rzadkie postaci cukrzycy wywołane procesem immunologicznym, inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą) są spowodowane genetycznymi defektami funkcji komórek β lub działania insuliny (np. cukrzyca monogenowa), chorobami części zewnątrzwydzielniczej trzustki, endokrynopatiami, niektórymi lekami lub środkami chemicznymi, infekcjami, rzadko występującymi procesami immunologicznymi oraz zespołami genetycznymi z towarzyszącą cukrzycą (np. cukrzyca związana z mukowiscydozą – CFRD).

4. Cukrzyca w ciąży może występować jako:

- a. Cukrzyca przedciążowa – gdy w ciążę zachodzi kobieta chorująca już na cukrzycę (niezależnie od typu choroby) lub jako hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana w trakcie ciąży, która wymaga dalszej diagnostyki. W tej drugiej sytuacji, jeśli spełnione są ogólne kryteria rozpoznania cukrzycy, rozpoznawana jest cukrzyca w ciąży. W innej sytuacji, przy spełnieniu specyficznych kryteriów doustnego testu obciążenia glukozą, rozpoznawana jest cukrzyca ciążowa.

- b. Cukrzyca ciążowa, nazywana także cukrzycą ciężarnych (ang. *gestational diabetes mellitus*, GDM), rozpoznawana jest u kobiet w ciąży. Glukoza, w przeciwieństwie do insuliny, przenika z krwiobiegu matki do krwi płodu. Dlatego skutkiem hiperglikemii matki jest pobudzenie i przerost płodowych wysp Langerhansa. Zwiększona produkcja insuliny powoduje makrosomię płodu, co zwiększa zagrożenie powikłaniami położniczymi. Podobnie jak każdy inny typ cukrzycy, także cukrzyca ciężarnych wymaga leczenia. Rozpoczyna się je zwykle od diety cukrzycowej, a jeśli jej skrupulatne przestrzeganie przez ciężarną przez 5–7 dni nie prowadzi do uzyskania normoglikemii, stosuje się intensywną insulinoterapię.

[Źródło: Raport IOZ 2018]

Epidemiologia

1. Cukrzyca typu 1

Chorobowość w Polsce szacuje się na 0,3%. Zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) w Polsce, podobnie, jak w większości krajów, zwiększa się od połowy lat 90. XX w.; w latach 1989-2004 wynosiła średnio 10,2% i wykazywała wyraźny trend wzrostowy. Występują różnice etniczne (mniejsza zapadalność wśród rasy czarnej niż białej), geograficzne (większa zapadalność na północy niż na południu Europy: we Włoszech 6,5 (z wyjątkiem Sardynii), a w Finlandii 42,9) i sezonowe (większa zapadalność w zimie, prawdopodobnie wskutek częstszych zakażeń wirusowych i mniejszej aktywności fizycznej). Wiek zachorowania: na ogół <30 r.ż.; 2 szczyty zapadalności – większy w 10-12 r.ż. (rok wcześniej u dziewcząt niż u chłopców), mniejszy w 16–19 r.ż.

2. Cukrzyca typu 2

Chorobowość w Polsce wynosi 1,6–4,7% (istnieją doniesienia o większej chorobowości w populacjach miejskich), średni 3,5% (wg WHO), na świecie od 1% (Chiny) do >50% (Indianie Pima i niektóre plemiona mikroindonezyjskie). Zapadalność (na 100 000 osób na rok) w Polsce szacuje się na około 200. Wiek zachorowania: na ogół >30 r.ż., zapadalność zwiększa się z wiekiem do 70 r.ż., później się zmniejsza. Umieralność: w Polsce około 15 na 100 000 osób (> 75 r.ż. – > 120), 70% zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych.

Szacuje się, że w Polsce ponad 3 mln osób dorosłych choruje na cukrzycę (około 8% ludności Polski). Na cukrzycę typu 1 choruje 6 400 dzieci w wieku 0–14 lat oraz ok. 180 000 osób powyżej 14. r.ż.

[Raport OT.4330.19.2020]

Rokowanie

1. Cukrzyca typu 1

Istotne znaczenie dla rokowania ma dynamika rozwoju powikłań przewlekłych. Przeżywalność zmniejszają głównie:

- neuropatia wegetatywna sercowo-naczyniowa – w ciągu 3 lat umiera około 50% chorych;
- nefropatia ze schyłkową niewydolnością nerek – rocznie umiera około 30% chorych.

Rokowanie odnośnie inwalidztwa jest niekorzystne w retinopatii cukrzycowej i zespole stopy cukrzycowej. Dobra kontrola glikemii może poprawić rokowanie dzięki zapobieganiu powikłaniom przewlekłym lub hamowaniu ich rozwoju. Udowodniono to w odniesieniu do nefropatii i retinopatii. Zmniejszenie odsetka HbA1c o 1% zmniejszyło ryzyko retinopatii o 45%.

2. Cukrzyca typu 2

Najistotniejszy wpływ na rokowanie mają powikłania sercowo-naczyniowe. Chociaż cukrzyca jest ważnym czynnikiem ryzyka choroby sercowo-naczyniowej, to w razie wystąpienia powikłań makroangiopatycznych intensywne leczenie hipoglikemizujące nie przynosi tak istotnych korzyści, jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Dlatego większej wagi nabiera rozpoznanie stanu przedcukrzycowego i postępowanie behawioralne mające udowodnioną skuteczność w zapobieganiu lub opóźnianiu rozwoju cukrzycy typu 2. Nie oceniano dotychczas wpływu wieloletniej ścisłej kontroli glikemii rozpoczynanej u chorych bez makroangiopatii na występowanie powikłań sercowo-naczyniowych, ale wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie leczenia cukrzycy wiąże się z mniejszym ryzykiem zawału serca i zgonu, nawet jeżeli w przebiegu bardziej zaawansowanej cukrzycy wyrównanie glikemii nie różniło się od osiągniętego w grupie kontrolnej. Tak więc dobre wyrównanie glikemii, obok właściwego leczenia nadciśnienia tętniczego i dyslipidemii, pozostaje

ważnym celem postępowania u chorych. Cele glikemiczne u chorych z przewlekłymi powikłaniami cukrzycy należy osiągać stopniowo i zachowując ostrożność. Przy wyborze leków u chorych z zaawansowanymi powikłaniami sercowo-naczyniowymi należy brać pod uwagę te o udowodnionym działaniu zmniejszającym ryzyko zgonu. Leczenie hipoglikemizujące, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową, istotnie zmniejsza ryzyko rozwoju nefropatii.

[Źródło: Raport OT.4330.19.2020]

3.2.2. Leczenie farmakologiczne w cukrzycy (leki działające na układ inkrzynowy)

3.2.2.1. Agoniści receptora peptydu glukagonopodobnego 1 (GLP-1)

Analogi GLP-1 zmniejszają stężenie glukozy we krwi poprzez aktywację receptora GLP-1, w wyniku czego zwiększa się zależne od glukozy wydzielanie insuliny; hamują wydzielanie glukagonu, opóźniają opróżnianie żołądka i zmniejszają łaknienie, przez co ułatwiają redukcję masy ciała. Agoniści GLP-1 cechują się odpornością na trawienie przez swoistą peptydazę dipeptydylową IV (DPP-4), dzięki czemu mają znacznie dłuższy okres działania niż GLP-1, ale wymagają podania s.c.:

- eksenatyd zwiększa wydzielanie insuliny przez komórki β trzustki w zależności od stężenia glukozy we krwi; hamuje wydzielanie glukagonu, co powoduje zmniejszenie uwalniania glukozy z glikogenu; nie zaburza odpowiedzi hormonalnej na hipoglikemię. Spowalnia opróżnianie żołądka, przez co zmniejsza szybkość przenikania do krwi glukozy pochodzącej z pokarmu. Poprawia kontrolę glikemii u chorych na cukrzycę typu 2 poprzez natychmiastowe i długotrwałe zmniejszenie glikemii zarówno po posiłku, jak i na czczo;
- liraglutyd – uzyskany poprzez niewielką modyfikację sekwencji aminokwasów oraz dołączenie łańcucha kwasu palmitynowego, dzięki czemu lek łączy się z albuminą, co chroni go przed działaniem peptydaz i hamuje wydalanie przez nerki. Stosuje się go w cukrzycy typu 2, jako drugi lek w leczeniu skojarzonym z metforminą lub z pochodną sulfonilomocznika, bądź jako trzeci lek w skojarzeniu z metforminą i pochodną sulfonilomocznika, u chorych, u których nie uzyskano odpowiedniej kontroli glikemii, stosując maksymalne tolerowane dawki doustnych leków przeciwcukrzycowych;
- lisysenatyd – stosuje się go w cukrzycy typu 2, w monoterapii, jeśli nie można stosować metforminy lub w skojarzeniu z metforminą i/lub pochodną sulfonilomocznika, a także z insuliną podstawową;
- albiglutyd – lek o przedłużonym działaniu, uzyskany dzięki modyfikacji cząsteczki ludzkiego GLP-1 z wykorzystaniem techniki rekombinacji DNA; w przypadku stosowania w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może być konieczna redukcja dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Dawkowanie:

- eksenatyd o przedłużonym uwalnianiu – s.c. w udo, brzuch lub górną część ramienia, niezależnie od posiłku, o dowolnej porze dnia, podawany w stałej dawce 2 mg 1 × tydz.,
- liraglutyd – s.c. 1 × dz., początkowo 0,6 mg/dz. przez ≥ 1 tydz., następnie 1,2 mg/dz.; po upływie ≥ 1 tydz. Dawkę można zwiększyć do 1,8 mg/dz.,
- lisysenatyd – s.c. 1 × dz., przez pierwszych 14 dni w dawce 10 μ /dz., potem 20 μ /dz.,
- albiglutyd – s.c. 1 × tydz., początkowo 30 mg, w razie potrzeby można zwiększyć dawkę do 50 mg/tydz.

3.2.2.2. Insulinoterapia

Wskazania do insulinoterapii:

1. cukrzyca typu 1

- u dzieci i młodzieży,
- u dorosłych,
- cukrzyca LADA od chwili rozpoznania.

2. cukrzyca typu 2:

- nieskuteczność leczenia (HbA1c >7% pomimo intensyfikacji leczenia farmakologicznego i behawioralnego),
- przeciwwskazania do stosowania leków doustnych (uszkodzenie narządowe, uczulenie),
- leczenie czasowe: świeżo rozpoznana cukrzyca ze znaczną hiperglikemią (glikemia na czczo >16,7 mmol/l [300 mg/dl]) i jej objawami; opanowanie glukotoksyczności; ostry zespół wieńcowy lub zabieg przezskórnej angioplastyki wieńcowej; udar mózgu; ostre stany zapalne, urazy i inne stany naglące; kortykoterapia; zabieg operacyjny.

3. cukrzyca związana z mukowiscydozą,

4. cukrzyca podczas ciąży,

5. uzasadnione życzenie chorego.

[Źródło: Szczeklik 2018]

Bezwzględne wskazanie do insulinoterapii stanowią wszystkie postaci cukrzycy typu 1, ze względu na niedobór insuliny od chwili ujawnienia się choroby, a także ciąża u chorej na cukrzycę. Również cukrzyca LADA od chwili rozpoznania stanowi wskazanie do insulinoterapii, ponieważ podawanie egzogennej insuliny ma ochronny wpływ na komórki β (m.in. dzięki hamowaniu ich pobudzania przez hiperglikemię). Natomiast stymulacja komórek β pochodnymi sulfonilomocznika jest niekorzystna u tych chorych, gdyż przyspiesza wyczerpanie rezerw wydzielniczych. U chorych z otyłością lub nadwagą można natomiast stosować insulinoterapię łącznie z metforminą. W cukrzycy typu 2 najistotniejszym wskazaniem do leczenia insuliną jest wyczerpanie rezerw wydzielniczych komórek β i nieskuteczność leków doustnych, następujące po ~ 5 latach u 30% chorych. Insulinoterapię w cukrzycy typu 2 często rozpoczyna się zbyt późno, co skutkuje utrzymaniem się hiperglikemii i zwiększonego stężenia proinsuliny, przyspieszających rozwój powikłań mikro- i makroangiopatycznych. Zbyt wczesne wdrożenie insulinoterapii w cukrzycy typu 2 może natomiast powodować hiperinsulinemię, sprzyjać rozwojowi otyłości i powikłań miażdżycowych oraz generować efekt proliferacyjny; częściowo ma temu zapobiegać metformina, której stosowanie zaleca się obecnie u wszystkich chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną. Wskazaniem do wdrożenia insulinoterapii w cukrzycy typu 2, po wykluczeniu błędów dietetycznych i innych przyczyn nieskuteczności leków doustnych (ogniska zakażenia), jest utrzymanie się HbA1c >7%. W razie wątpliwości do rozpoczęcia insulinoterapii może skłonić stwierdzenie zmniejszonego stężenia peptydu C w surowicy, zwłaszcza w teście z glukagonem.

Insulinę stosuje się zaraz po wykryciu cukrzycy typu 2, jeśli glikemia na czczo wynosi $\geq 16,7$ mmol/l (300 mg/dl) lub w moczu występują ciała ketonowe. Po opanowaniu hiperglikemii (glukotoksyczności) można zastosować same leki doustne, leczenie skojarzone lekami doustnymi i stymulatorem receptora GLP-1 lub kontynuować insulinoterapię w skojarzeniu z metforminą.

Czasową insulinoterapię w cukrzycy typu 2, leczonej i dobrze wyrównanej samą dietą, należy wdrożyć również w ostrych chorobach towarzyszących i ciąży. Podanie insuliny w ciągłym wlewie dożylnym w celu normalizacji glikemii zapobiega zgonom u chorych na świeży zawał serca i cukrzycę typu 2.

[Źródło: Szczeklik 2018]

3.2.2.3. Rodzaje insuliny

Insuliny ludzkie i ich analogi są uzyskiwane dzięki metodom inżynierii genetycznej. Wyboru preparatu oraz modelu insulinoterapii dokonuje się indywidualnie, uwzględniając tryb życia chorego i pory spożywania posiłków u poszczególnych chorych.

Podział ze względu na czas działania obejmuje:

1. insulina posiłkowa:

- szybko działające analogi insuliny – umożliwia wstrzyknięcie s.c. najczęściej tuż przed rozpoczęciem spożywania posiłku, ale można podczas posiłku, a nawet po nim, zwykle 3×dz.,
- krótko działająca insulina ludzka (insulina neutralna) – wstrzykiwana s.c. do 30 min przed głównymi posiłkami, 3×dz.; ze względu na dłuższy okres działania wymaga dodatkowych posiłków.

2. insulina podstawowa (tzw. bazowa) naśladująca podstawowe wydzielanie insuliny endogennej:

- insuliny średnio długo działające (NPH) – w skojarzeniu z krótko działającą insuliną wstrzykuje się s.c. 1×dz. (wieczorem), a w skojarzeniu z szybko działającymi analogami – zwykle 2×dz. (rano i wieczorem),
- analogi insuliny długo działające – stosuje się zwykle 1×dz. s.c. (rano albo wieczorem, o stałej porze); insulinę detemir w skojarzeniu z szybko działającymi analogami wstrzykuje się 1 lub 2×dz. s.c. (rano i wieczorem) w zależności od zapotrzebowania; zaletą jest równomierne stężenie we krwi, co ułatwia prowadzenie intensywnej insulinoterapii; preparaty analogu insuliny o zwiększonym stężeniu – glargine (300 IU/ml) i degludec (200 IU/ml), zawierające odpowiednio 3 i 2 razy więcej jednostek insuliny w jednostce objętości niż preparaty podstawowe (100 IU/ml), zapewniają większą powtarzalność i stabilność glikemii; rozważa się ich zastosowanie zwłaszcza u chorych przyjmujących dużą dawkę insuliny bazowej (większe stężenie leku pozwala na wstrzykiwanie s.c. mniejszej objętości roztworu).

3. mieszanki insulinowe (insuliny złożone, dwufazowe):

- szybko działający analog insuliny z zawiesiną protaminową tego analogu o wydłużonym czasie działania,
- krótko działająca insulina z insuliną średnio długo działającą,
- szybko działający analog i długo lub ultradługo działający analog.

Każda z insulin zawartych w mieszance osiąga szczyt swojego działania w innym czasie, tzn. pojedyncze wstrzyknięcie powoduje wystąpienie 2 szczytów stężenia insuliny we krwi.

[Źródło: Sieradzki i Płaczkiewicz-Jankowska 2020]]

3.2.2.4. **Modele i sposoby insulinoterapii**

Wprowadzenie do codziennej praktyki wstrzykiwaczy insulinowych ułatwiło realizację różnych programów insulinoterapii, a także samodzielne wykonywanie iniekcji nawet przez osoby niepełnosprawne. We wszystkich modelach insulinoterapii w cukrzycy typu 2 zaleca się równocześnie stosowanie metforminy, jeśli nie jest przeciwwskazana.

Insulinoterapia prosta: skojarzone leczenie cukrzycy lekami nieinsulinowymi (zasady kojarzenia leków nieinsulinowych z insuliną i 1 wstrzyknięciem insuliny bazowej, naśladującej jej podstawowe wydzielanie (insulina o średnio długim okresie działania [NPH] lub długo działający analog, którego stosowanie wiąże się z mniejszym ryzykiem hipoglikemii nocnej i ciężkiej). Jest to przejściowy model postępowania w cukrzycy typu 2 stosowany przez kilka miesięcy lub nawet lat przed wprowadzeniem pełnego leczenia insuliną. Rozpoczyna się go, gdy leczenie skojarzone 2–3 lekami nieinsulinowymi jest nieskuteczne. Leczenie insuliną w 1 wstrzyknięciu w skojarzeniu z metforminą można rozważać już wcześniej, gdy stosowanie samej metforminy jest nieskuteczne. U osób leczonych insuliną 1 × dz. można stosować równocześnie leki nieinsulinowe zgodnie z ChPL; w przypadku współistnienia nadwagi/otyłości preferuje się terapię skojarzoną metforminą z inhibitorem SGLT2 lub z lekiem inkretynowym (inhibitorem DPP-4 lub agonistą receptora GLP-1); przy prawidłowej masie ciała można rozważyć terapię skojarzoną metforminą z pochodną sulfonylomocznika.

Początkowa dawka insuliny podawana 1×dz. może wynosić 10 j. lub 0,2 j./kg mc.; jeśli występuje hiperglikemia na czczo, podaje się ją wieczorem, a jeśli glikemia na czczo jest prawidłowa i występuje hiperglikemia w ciągu dnia – rano.

Wyrównanie glikemii weryfikuje się zwykle w ciągu 4–5 dni i stopniowo zwiększa się dawkę insuliny o 2–4 j. Jeśli docelowa dawka insuliny podstawowej przekracza 30 j. zaleca się rozważenie intensyfikacji terapii, czyli rozpoczęcia insulinoterapii złożonej, w postaci 2 wstrzyknięć mieszanek insulinowych, albo dołączenia do insuliny o przedłużonym działaniu wstrzyknięć insuliny krótko działającej lub szybko działającego analogu 1–3 x dz. przed posiłkami, przy czym leczenie to można wprowadzać stopniowo. Jeśli głównym zaburzeniem jest hiperglikemia poposiłkowa (pomimo normoglikemii na czczo), wówczas przy rozpoczynaniu insulinoterapii złożonej należy w pierwszej kolejności rozważyć wielokrotne wstrzyknięcia insuliny krótko działającej lub szybko działającego analogu przed posiłkami.

Insulinoterapia złożona: stosowanie ≥ 2 ×dz. wstrzyknięć insuliny, zapewniających pokrycie zapotrzebowania na insulinę w warunkach podstawowych i po posiłkach.

- stosowanie mieszanek insulinowych – podstawowy model insulinoterapii w cukrzycy typu 2. Zaletą jest mała liczba wstrzyknięć (zwykle 2), co ułatwia leczenie u osób w podeszłym wieku i niepełnosprawnych.

Wadą jest często niemożność osiągnięcia zalecanych kryteriów wyrównania cukrzycy oraz konieczność stałych pór posiłków, zwłaszcza w południe.

- **intensywna insulinoterapia** – metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby polega na tym, że podstawowe stężenie insuliny uzyskuje się, wstrzykując 1 x dz. insulinę o przedłużonym działaniu lub analog długo działający, natomiast poposiłkowe zwiększenie insulinemii zapewniają przedposiłkowe wstrzyknięcia insulin krótko działających lub szybko działających analogów 3xdz.

Model baza+plus jest to pośredni model insulinoterapii, ułatwiający przejście z modelu insulinoterapii prostej do intensywnej – u chorych na cukrzycę typu 2, stosujących 1×dz. insulinę podstawową (bazową), można stopniowo wprowadzać wstrzyknięcia insuliny krótko działającej lub szybko działającego analogu przed posiłkami, włączając początkowo 1 dodatkowe wstrzyknięcie (najlepiej przed głównym posiłkiem, po którym następuje największy wzrost glikemii), by stopniowo dojść do 3 wstrzyknięć tej insuliny przed wszystkimi głównymi posiłkami w ciągu dnia (model baza+bolus).

Model baza+bolus (intensywna insulinoterapia) jest to metoda wielokrotnych wstrzyknięć insuliny w ciągu doby będąc głównym sposobem leczenia cukrzycy typu 1, zalecanym też u chorych na cukrzycę typu 2 wymagających pełnej insulinoterapii, dla których wstrzyknięcia insuliny 4 × dz. nie stanowią istotnego problemu.

- wstrzykując podstawowe stężenie insuliny (zwykle 1 × dz. wieczorem) insulinę średnio długo działającą (NPH) lub analog insuliny długo działający. Dawkę insuliny podstawowej zwiększa się stopniowo aż do osiągnięcia prawidłowej (docelowej) glikemii na czczo,
- w porach posiłków wstrzykuje się insulinę krótko działającą lub szybko działający analog. Jeśli docelowa wartość HbA1c nie została osiągnięta pomimo docelowych wartości glikemii na czczo, należy dążyć do zmniejszenia glikemii poposiłkowej poprzez stopniowe zwiększanie dawek insuliny wstrzykiwanej przed posiłkami. Jeśli chory nie potrafi samodzielnie przewidywać zapotrzebowania na insulinę posiłkową, to powinien zadbać, aby zawartość węglowodanów w poszczególnych posiłkach była zbliżona w kolejnych dniach – ułatwi to dobór odpowiedniej dawki insuliny i osiągnięcie docelowych wartości glikemii. Decydując o zmianie dawki insuliny posiłkowej, trzeba kierować się wartościami glikemii poposiłkowej po podaniu dotychczasowej dawki w okresie 2–3 ostatnich dni.

Przykładowe schematy 4 wstrzyknięć: insulina krótko działająca przed śniadaniem (20–25% dawki dobowej), przed obiadem (15%) i przed kolacją (20%) oraz insulina o pośrednim czasie działania przed snem ok. godz. 22:00 (40% dawki dobowej); szybko działający analog insuliny przed śniadaniem (20% dawki dobowej), przed obiadem (15–20%) i przed kolacją (20%) oraz analog insuliny długo działający przed snem ok. godz. 22:00 (40% dawki dobowej).

Przykładowy schemat 5 wstrzyknięć: analog szybko działający przed śniadaniem (20% dawki dobowej), przed obiadem (20%), przed pierwszą kolacją ok. godz. 17:00–18:00 (10%) oraz insulina NPH przed śniadaniem (25%) i przed drugą kolacją (25%) albo analog długo działający 1×dz.

[Źródło: Sieradzki i Płackiewicz-Jankowska 2020]

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Populację docelową niniejszej analizy stanowią pacjenci z cukrzycą typu 1 i typu 2 stosujący insulinę lub agonistów receptora GLP-1 (z wyłączeniem pacjentów stosujących pompy insulinowe). Pominęto inne typy cukrzycy ze względu na brak danych umożliwiających oszacowanie liczby pacjentów na insulinoterapii oraz częstości występowania hipoglikemii u takich pacjentów.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego literatury w zakresie epidemiologii cukrzycy w Polsce zidentyfikowano dwie publikacje Jankowski 2011 oraz Sieradzki 2006, w których raportowano dane dotyczące udziałów T1DM i T2DM w ogólnej populacji pacjentów z cukrzycą. Na podstawie zidentyfikowanych badań epidemiologicznych oszacowano, odsetek pacjentów z T1DM wśród wszystkich pacjentów z cukrzycą wynosi 6,5%.

Tabela 5. Udział T1DM i T2DM wśród pacjentów z cukrzycą.

Badanie	Liczba pacjentów z cukrzycą	T1DM		T2DM		Inne typy	
		n	%	n	%	n	%
Jankowski 2011	9 600	575	6,0%	8 842	92,1%	183	1,9%

Badanie	Liczba pacjentów z cukrzycą	T1DM		T2DM		Inne typy	
		n	%	n	%	n	%
Sieradzki 2006	1 137	115	10,1%	1 012	89,0%	10	0,9%
Średnia			6,4%		91,8%		1,8%
Średnia bez uwzgl. innych typów			6,5%		93,5%		

Oszacowany odsetek dotyczy ogólnie pacjentów z cukrzycą, natomiast na potrzeby niniejszej analizy konieczne jest określenie udziałów z wyłączeniem pacjentów z T1DM stosujących pompy insulinowe oraz z wyłączeniem pacjentów z T2DM nie stosujących insulinoterapii. W tym celu wykorzystano dane z raportu NFZ o cukrzycy z 2019 roku. Zgodnie z danymi z raportu w 2018 roku w Polsce było 2 886 tys. pacjentów z cukrzycą (2 864 tys. dorosłych i 22 tys. dzieci), w tym 675,7 tys. pacjentów na insulinoterapii (661,4 tys. dorosłych i 14,3 tys. dzieci).

Tabela 6. Liczba pacjentów z cukrzycą w Polsce – dane NFZ.

Populacja	Liczba pacjentów [tys.]	Liczba pacjentów na insulinoterapii [tys.]
Dorośli z cukrzycą	2 864,0	661,4
Dzieci z cukrzycą	22,0	14,3
Pacjenci z cukrzycą łącznie	2 886,0	675,7

Na podstawie dwóch powyższych oszacowań (tabel) określono liczbę pacjentów z T1DM (188,9 tys.) i T2DM (2697,1 tys.). Oszacowana liczba pacjentów z T1DM jest zgodna z wartościami podanymi w Raporcie Instytutu Ochrony Zdrowia, w którym raportowano liczbę pacjentów z T1DM na poziomie 6 400 dzieci poniżej 14. r.ż. oraz ok. 180 tys. chorych powyżej 14. r.ż.

Spośród pacjentów na insulinoterapii u 18,9 tys. chorych rozliczono świadczenie związane z pompą insulinową (założenie pompy, zestawy infuzyjne, zbiorniki na insulinę). Założono zatem, że liczba ta odpowiada całkowitej liczbie pacjentów stosujących pompy. Zgodnie z Zaleceniami PTD 2020 założono, że pompy insulinowe są stosowane jedynie przez pacjentów z T1DM oraz, że wszyscy pacjenci z T1DM stosują insulinoterapię, natomiast u pozostałych pacjentów na insulinoterapii występuje T2DM. W efekcie powyższych obliczeń, oszacowano, że liczba pacjentów na insulinoterapii wynosi 188,9 tys. pacjentów z T1DM i 486,8 tys. pacjentów z T2DM, co zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 7. Liczba pacjentów na insulinoterapii w podziale na typ cukrzycy.

Populacja	Liczba pacjentów [tys.]
Pacjenci z cukrzycą łącznie, w tym:	2 886,0
Pacjenci z T1DM, w tym:	188,9
Pacjenci stosujący pompy insulinowe	18,9
Pacjenci stosujący wielokrotne wstrzyknięcia insuliny	170,0
Pacjenci z T2DM, w tym:	2 697,1
Pacjenci na insulinoterapii	486,8
Pacjenci nieleczeni insulinami	2 210,3

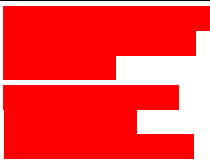

W konsekwencji oszacowany udział pacjentów z T1DM w populacji docelowej wynosi 25,9%, natomiast udział T2DM wynosi 74,1% (tabela poniżej).

Tabela 4. Udział T1DM i T2DM w populacji docelowej.

Populacja	Odsetek
T1DM	25,9%
T2DM	74,1%

W ramach prac nad analizą zwrócono się do ekspertów klinicznych, towarzystw naukowych i organizacji pacjenckiej z prośbą o oszacowanie populacji pacjentów, dla których igły do wstrzykiwaczy insulinowych/GLP-1 są niezbędne, poprzez określenie liczebności populacji oraz struktury stanów klinicznych i wieku (populacja dorosła, pediatryczna). Dane te zostały zaprezentowane w tabeli poniżej.

Tabela 8. Liczba pacjentów (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL).

Eksperti	Liczba pacjentów																					
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	<p>Według danych GUS w 2018 r. w Polsce było 2,9 mln dorosłych chorych na cukrzycę. W 2018 roku wśród chorych na cukrzycę było 1,3 mln dorosłych mężczyzn i 1,6 mln dorosłych kobiet. W latach 2013-2018 zachorowalność na cukrzycę (obliczona na podstawie danych o zrealizowanych świadczeniach) wzrosła wśród osób dorosłych o 13,7%. Około 90% chorych na cukrzycę typu 2 stwierdza się nadwagę lub otyłość. Cukrzyca typu 1 stanowi 5% wszystkich przypadków cukrzycy, oraz stanowi 85% przypadków cukrzycy wśród dzieci i młodzieży poniżej 20 roku życia.</p> <table border="1" data-bbox="411 450 1447 602"> <thead> <tr> <th></th> <th>Populacja</th> <th>Zdiagnozowani</th> <th>Niezdiagnozowani</th> <th>Całkowita liczba</th> <th>Cukrzyca typu 1</th> <th>Cukrzyca typu 2</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczba osób</td> <td>38 540 000</td> <td>2 330 000</td> <td>1 170 000</td> <td>3 500 000</td> <td>180 000</td> <td>2 150 000</td> </tr> <tr> <td>%</td> <td>–</td> <td>6,0%</td> <td>3,0%</td> <td>9,1%</td> <td>0,5%</td> <td>5,6%</td> </tr> </tbody> </table> <p>Źródło: http://koalicja-cukrzyca.pl/docs/blue_paper_raport_cukrzyca_to.pdf</p>		Populacja	Zdiagnozowani	Niezdiagnozowani	Całkowita liczba	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2	Liczba osób	38 540 000	2 330 000	1 170 000	3 500 000	180 000	2 150 000	%	–	6,0%	3,0%	9,1%	0,5%	5,6%
	Populacja	Zdiagnozowani	Niezdiagnozowani	Całkowita liczba	Cukrzyca typu 1	Cukrzyca typu 2																
Liczba osób	38 540 000	2 330 000	1 170 000	3 500 000	180 000	2 150 000																
%	–	6,0%	3,0%	9,1%	0,5%	5,6%																
Prof. dr hab. Jacek Różański Konsultant Krajowy chorób wewnętrznych	<p>W Polsce choruje (2018): około 2,8 mln osób populacji dorosłej (1,3 mln mężczyzn, 1,6 mln kobiet) Dzieci: cukrzyca typu 1: 138 na 100.000; cukrzyca typu 2: 1 na 100.000</p>																					
Lek. Waldemar Gadziński Konsultant Województwa dla woj. kujawsko-pomorskiego w dziedzinie medycyny rodzinnej	<p>Dzieci – 150 000 pacjentów (cukrzyca t-1 wymagająca insulinoterapii) Dorośli – 650 000 pacjentów (cukrzyca t-1 i t-2 wymagająca insulinoterapii)</p>																					
	<p>Chorzy na cukrzycę leczeni insuliną tj. około 300 tys. chorych z typem 1 cukrzycy oraz około 600 tys. chorych z typem 2 cukrzycy. Populacja pediatryczna do 18 roku życia z cukrzycą typu 1 w liczbie ok. 20 tys., w ok. 10%. (ok. 90% korzysta z terapii przy użyciu osobistej pompy insulinowej)</p>																					
Alicja Szewczyk Prezes Polskiej Federacji Edukacji w Diabetologii	<p>Jak wskazują dane z badania przeprowadzonego w 2019 r. przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków (PSD) 676 tysięcy polskich pacjentów z cukrzycą korzysta z igieł do wstrzykiwaczy.</p>																					
	<p>Z igieł do wstrzykiwaczy korzysta w Polsce obecnie niecałe 700 tys. pacjentów. Każdy potrzebujący pacjent powinien mieć równy dostęp do wymaganej liczby igieł.</p>																					

Zdaniem Prezes PFED i Prezes PSD oraz na podstawie wyników badania ankietowego przeprowadzonego przez PSD w 2019 roku na grupie osób z cukrzycą, około 680 tys. – 700 tys. pacjentów z cukrzycą w Polsce korzysta z igieł do wstrzykiwaczy. Zdaniem Prezes PTD insulinę przyjmuje łącznie około 900 tys. chorych, w tym około 300 tys. to osoby z cukrzycą typu 1, a około 600 tys. z cukrzycą typu 2. Prezes PTD określiła, że około 10% populacji pediatrycznej, tj. około 20 tys. pacjentów, przyjmuje insulinę za pomocą wstrzykiwaczy, pozostałe 90% chorych poniżej 18 roku życia korzysta z pomp insulinowych. Zgodnie z opinią Konsultanta Wojewódzkiego dla woj. kujawsko-pomorskiego w dziedzinie medycyny rodzinnej osób dorosłych z cukrzycą typu 1 i 2 przyjmujących insulinę jest w Polsce około 650 tys., a pacjentów pediatrycznych – ok. 150 tys. (wyłącznie typ 1 cukrzycy). Natomiast dwaj pozostali eksperci określili populację pacjentów z cukrzycą wskazując, że chorych z T1DM jest w Polsce ok. 180 tys., a z T2DM – ok. 2,2 mln chorych, bez wyszczególnienia grupy pediatrycznej

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Cel

Celem niniejszej analizy jest przedstawienie aktualnych zaleceń i rekomendacji z obszaru technik wykonywania iniekcji u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną bądź agonistami receptora GLP-1, ze szczególnym uwzględnieniem parametrów technicznych igieł do wstrzykiwaczy oraz krotności ich używania.

Metodyka

W dniu 04.05.2021 r. przeszukano strony polskich oraz zagranicznych towarzystw naukowych, organizacji i instytucji oraz internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących procesu iniekcji insuliny lub agonistów receptora GLP-1, zgodnie z poniższym wykazem internetowych źródeł informacji:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, PTD (<https://cukrzyca.info.pl>),
- Polska Federacja Edukacji w Diabetologii, PFED (<http://www.pfed.org.pl/>),
- American Diabetes Association, ADA (<https://www.diabetes.org/>),
- National Institute for Health and Care Excellence, NICE (<https://www.nice.org.uk/>),
- East Africa Diabetes Study Group, EADSG (<https://eadsg.org/>),
- Arab Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes, ASPED (<https://asped.net/>),
- Forum for Injection Technique, FIT (<http://fit4diabetes.com/>),
- Institute for Safe Medication Practices, ISMP (<https://www.ismp.org/>),
- Australian Diabetes Educators Association, ADEA (<https://www.adea.com.au/>),
- Mayo Clinic (<https://www.mayoclinic.org/>).

Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe w ogólnodostępnych wyszukiwarkach internetowych (<https://www.google.com>; <https://www.tripdatabase.com/>) z użyciem odpowiednich słów kluczowych: *insulin injection*, *GLP-1 injection*, *diabetes*, *injection technique*, *insulin injection needle*.

Wyniki

Do opracowania włączono łącznie 12 dokumentów z lat 2012–2021 zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów chorych na cukrzycę: ADA 2021, NICE 2020, PTD 2021, PFED 2020, EADSG 2019, ASPED 2018, FIT Indian 2017, ISMP 2017, FIT UK 2017, Mayo Clinic 2016, ADEA 2015 oraz FIT Ireland 2012. Wytyczne te powstały w oparciu o: systematyczne i niesystematyczne przeglądy literatury, konsensus ekspercki, a także inne dokumenty wytycznych.

Odnalezione dokumenty wytycznych (n=12) poddano ocenie jakości za pomocą narzędzia [AGREE II](#)¹ (*Appraisal of Guidelines Research and Evaluation*), które jest narzędziem powszechnie uznawanym za standard oceny jakości zaleceń. Analiza dokumentów została wykonana niezależnie przez dwóch analityków. Przeprowadzono analizę dokumentów według Domeny 3., ponieważ pozwala ona na ocenę wytycznych pod kątem ich poprawności metodologicznej. Oceniane aspekty dotyczyły sposobu wyszukiwania dowodów naukowych, opisu kryteriów dowodów naukowych, opisów mocnych stron i ograniczeń wszystkich dowodów, metody formułowania zaleceń, opisu korzyści zdrowotnych, skutków ubocznych i zagrożeń, powiązania danych naukowych z zaleceniami, kwestii recenzji przez zewnętrznych ekspertów oraz procedury aktualizacji zaleceń. Obszary oceniano według 7-punktowej skali (gdzie 1 oznacza „zdecydowanie nie zgadzam się”, a 7 – „zdecydowanie się zgadzam”). Zdecydowana większość dokumentów wytycznych otrzymała niską liczbę punktów. We włączonych dokumentach wytycznych główne zastrzeżenia dotyczyły: sposobu wyszukiwania danych, braku opisu mocnych i słabych stron wszystkich danych, niejasnej metodyki formułowania zaleceń oraz braku recenzji zewnętrznej dokumentów i braku oświadczenia o aktualizacji wytycznych. Szczegółowe wyniki w ujęciu procentowym, które otrzymały oceniane wg ww. Domeny 3. wytyczne kształtowały się następująco: ADA 2021 – 45%, PTD 2021 – 15%,

¹ AGREE Next Steps Consortium (2017). *The AGREE II Instrument [Electronic version]*. Retrieved 25.05.2021, from <http://www.agreetrust.org>

NICE 2020 – 74%, PFED 2020 – 25%, EADSG – 40%, ASPED – 10%, FIT India 2017 – 26%, FIT UK 2017 – 23%, ISMP 2017 – 20%; Mayo Clinic 2016 – 45%; ADEA 2015 – 24%, FIT Ireland – 16%. Chociaż ocena jakości opiniowanych dokumentów przy użyciu narzędzia AGREE II (domena 3) wskazuje na pewne braki w opisie metodologii opracowania wytycznych, to jakość zaleceń pozostaje wysoka.

Podsumowanie najważniejszych odnalezionych informacji zawartych w analizowanych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do techniki podawania insuliny i analogów GLP-1.

Organizacja, rok publikacji	Rekomendacje
<p>ADA 2021 American Diabetes Association</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p>Wytyczne dotyczące standardów opieki nad pacjentami z cukrzycą</p> <p><u>Metodyka</u>: wytyczne powstały w oparciu o niesystematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: ADA finansuje opracowanie Standards of Care z przychodów i nie korzysta w tym celu ze wsparcia branżowego.</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: Wszyscy członkowie PPC są zobowiązani do ujawniania potencjalnych konfliktów interesów z branżą i innymi odpowiednimi organizacjami.</p>	<p>Wytyczne dostarczają zalecenia i standardy opieki medycznej w cukrzycy. Dokument obejmuje opis zasad wykonywania badań przesiewowych, diagnostycznych oraz ścieżki terapeutyczne.</p> <p><u>Aspekty związane ze strzykawkami i wstrzykiwaczami insulinowymi</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Igły różnią się średnicą zewnętrzną (Gauge) i długością. • Grubsza igła szybciej dostarczy insulinę, podczas gdy iniekcja cieńszą jest mniej bolesna. Długości igieł wahają się pomiędzy 4 a 12,7 mm. • Pewne dowody wskazują na to, iż krótsza igła może ograniczyć ryzyko iniekcji domięśniowej. • Stosowanie igieł więcej niż raz, powoduje, że stają się one tępe, a sama iniekcja jest bardziej bolesna. • Poprawna technika podawania insuliny jest warunkiem uzyskania pełnych korzyści z insulinoterapii. <p><u>Uwagi</u>: <i>Poziom jakości dowodów: Odpowiednia literatura została gruntownie przejrzana do 1 lipca 2020 r.; dodatkowo uwzględniono krytyczne aktualizacje opublikowane do 1 września 2020 r. Zalecenia zostały zrewidowane w oparciu o nowe dowody, nowe rozważania dotyczące standardów praktyk opieki lub, w niektórych przypadkach, w celu wyjaśnienia wcześniejszych zaleceń lub zmiany sformułowania, aby dopasować je do siły opublikowanych dowodów.</i></p>
<p>PTD 2021 Polskie Towarzystwo Diabetologiczne</p> <p>Polska</p> <p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia pacjentów z cukrzycą</p> <p><u>Metodyka</u>: wytyczne powstały w oparciu o niesystematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania</u>: brak informacji o finansowaniu</p> <p><u>Konflikt interesów</u>: nie odnaleziono informacji</p>	<p>Niniejszy dokument przedstawia zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z osobami chorymi na cukrzycę.</p> <p><u>Leczenie cukrzycy typu 1</u>. Metodą z wyboru jest funkcjonalna intensywna insulinoterapia prowadzona jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wielokrotne wstrzyknięcia insuliny (MDI, multiple daily injections) z korzystaniem z igieł do wstrzykiwaczy o długości ≤6 mm, • ciągły podskórny wlew insuliny za pomocą osobistej pompy insulinowej (CSII, continuous subcutaneous insulin infusion). <p><u>Uwagi</u>: <i>Poziom jakości dowodów: Treść z tekstu, nie ma zalecenia z określoną siłą dowodu nt. techniki wstrzykiwania lub długości igły.</i></p>
<p>NICE 2020 National Institute for Health and Care Excellence</p> <p>Wielka Brytania</p>	<p>Niniejsze wytyczne dotyczą opieki i leczenia osób dorosłych (w wieku 18 lat i starszych) z cukrzycą typu 1.</p> <p><u>Podawanie insuliny</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Osobom, które mają problemy takie jak: odczyny skórne, wycieki i ból w miejscu iniekcji, należy zaproponować igły o różnej długości. • Biorąc pod uwagę czynniki kliniczne, należy wybrać igły o najniższych kosztach nabycia, do użytku z fabrycznie napełnionymi i wielorazowymi wstrzykiwaczami do insuliny.

Organizacja, rok publikacji	Rekomendacje
<p>Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o systematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Institute for Health and Care Excellence</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Szczegółowe informacje dotyczące każdego eksperta są dostępne w Załączn ku B: Declarations of interest. Część ekspertów zadeklarowała zachodzenie konfliktu interesów poprzez podanie informacji nt. projektów w których biorą udział.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Dorośli z cukrzycą typu 1 powinni zmieniać miejsca wstrzyknięć insuliny i unikać powtarzania iniekcji w tym samym miejscu. <p><u>Uwagi:</u></p> <p><u>Poziom jakości dowodów²:</u> W NICE istnieją trzy poziomy pewności: (1) zalecenia dotyczące interwencji, które należy (lub nie wolno) stosować; (2) zalecenia dotyczące interwencji, które powinny (lub nie powinny) być stosowane; (3) zalecenia dotyczące interwencji, które można zastosować. Wytyczne NICE zawierają standardową sekcję o tym, jak dobór odpowiedniego sformułowania odzwierciedla siłę zaleceń (rozdział 9.3.3.)[1].</p> <p>Szczegółowe informacje są dostępne w Załączniku: https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/evidence</p>
<p>PFED 2020* Polska Federacja Edukacji w Diabetologii</p> <p>Polska</p> <p>Wytyczne przedstawiające praktyczne zalecenia w pielęgniarstwie i położniczej opiece diabetologicznej</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o niesystematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia opracowane przez Polską Federację Edukacji w Diabetologii oraz konsultantów krajowych w celu poprawy opieki diabetologicznej pacjentów z cukrzycą i ich rodzin.</p> <p><u>Podskórne podanie insuliny wstrzykiwaczem typu pen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Podanie insuliny wstrzykiwaczem typu pen w fałd skórny nie jest wymagane u osób dorosłych w przypadku stosowania igły 4 lub 5 mm, ale może być konieczne w przypadku użycia igły 6, 8 lub 12,7 mm. [Poziom jakości dowodów: B] Niezależnie od wieku pacjenta i grubości tkanki podskórnej preferowane są igły krótkie (4, 5 i 6 mm). [Poziom jakości dowodów: C] Igły do wstrzykiwaczy typu pen w placówkach ochrony zdrowia są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. [Poziom jakości dowodów: E] Prawidłowa technika iniekcji insuliny wstrzykiwaczem typu pen jest jednym z czynników wpływających na wyrównanie glikemii i redukcję powikłań skórnych. [Poziom jakości dowodów: A] <p><u>Uwagi:</u></p> <p><u>Poziom jakości dowodów:</u> A – Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym: – dowody z właściwie przeprowadzonej wielośrodkowej próby klinicznej – dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym: – dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wielośrodkowej próby klinicznej – dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych; B – Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych badań kohortowych, w tym: – dowody z właściwie przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru – dowody z właściwie przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych. Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonego badania kliniczno-kontrolnego (case-control); C – Przemawiające dowody ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań – dowody z randomizowanych prób klinicznych z ≥ 1 poważnym lub ≥ 3 mniejszymi zastrzeżeniami metodologicznymi, które mogłyby unieważnić uzyskane wyniki – dowody z badań obserwacyjnych z dużym potencjałem błędów (takich jak seria przypadków porównana z historyczną grupą kontrolną) – dowody z serii przypadków lub opisów pojedynczych przypadków Sprzeczne dowody, które w większości przemawiają za danym zaleceniem; E – Stanowisko ekspertów lub doświadczenie kliniczne.</p>
<p>EADSG 2019 East Africa Diabetes Study Group</p> <p>Afryka Wschodnia</p> <p>Wytyczne dotyczące przechowywania insuliny oraz optymalizacji techniki wstrzykiwania u pacjentów z cukrzycą</p>	<p>Dokument ma na celu dostarczenie rekomendacji mających zastosowanie u większości pacjentów leczonych insuliną.</p> <p><u>1. Rekomendacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Igły 4 mm do wstrzykiwaczy (peny) oraz 6 mm do strzykawk są odpowiednie dla wszystkich osób, bez konieczności tworzenia fałdu skórno. Jednakże u niektórych osób o cieniwej skórze podczas używania igieł o długości 6 mm może być konieczne tworzenie fałdu skórno. [Siła rekomendacji: A] Do każdej iniekcji należy użyć nowej jałowej strzykawki i igły. [Siła rekomendacji: A] Chociaż ponowne użycie igieł nie jest zalecane, jest powszechnie praktykowane. Ponowne użycie powinno być ograniczone do maksymalnie 5 razy; lub mniej, jeśli wkładanie igłą powoduje ból. [Siła rekomendacji: C] <p><u>2. Informacje dot. ponownego użycia igły:</u></p>

² <https://www.nice.org.uk/process/pmg6/chapter/developing-and-wording-guideline-recommendations> [data dostępu: 08.06.2021 r.]

Organizacja, rok publikacji	Rekomendacje
<p>Metodyka: wytyczne powstały w oparciu o systematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p>Źródło finansowania: East Africa Diabetes Study Group (EADSG) otrzymała nieograniczony grant badawczy od firmy Novo Nordisk na organizację warsztatów na temat wstrzykiwania insuliny w Kigali, 11 marca 2018 r. Novo Nordisk nie odegrał żadnej roli w opracowaniu niniejszych wytycznych ani ich publikacji. Czasopismo nie otrzymało żadnych opłat za przetwarzanie artykułów za publikację tego artykułu.</p> <p>Konflikt interesów: Bahendeka S., Kaushik R., Swai Babu A., Otieno F., Sarita B., Sanjay K., Bavuma C. i Karigire C. nie zgłosili konfliktu interesów.</p>	<p>Idealnie byłoby, aby jednorazowe strzykawki i igły do wstrzykiwaczy były używane tylko raz. Ponowne użycie strzykawek i igieł może nie gwarantować ich jałowości. Pacjenci z niskim poziomem higieny osobistej, ostrymi współistniejącymi infekcjami, otwartymi ranami na rękach lub obniżoną odpornością na infekcje z jakiegokolwiek powodu, nie powinni ponownie używać strzykawki lub igły do wstrzykiwacza. Nowsze, mniejsze (30 i 31 G) igły mają cienką końcówkę. Końcówka igły może się wygiąć, tworząc haczyk przy jednorazowym użyciu, który może zranić tkankę lub zerwać się, pozostawiając fragmenty igły w skórze. Może to zwiększyć lipodystrofię lub mieć inne niekorzystne skutki.</p> <p>Nie zaleca się ponownego użycia igieł i strzykawek. Z uwagi na to, że wielokrotne użycie strzykawek i igieł jest praktykowane z różnych powodów i przez wielu pacjentów, nie należy przekazywać ludziom alarmujących komunikatów; a użycie powinno być ograniczone do wyrzucenia, gdy zastrzyki stają się bolesne; ale w każdym razie nie należy przekraczać ponownego użycia igły więcej niż 5 razy.</p> <p><i>Uwagi:</i> <i>Siła rekomendacji oraz poziom jakości dowodów: System klasyfikacji jakości dowodów (odzwierciedloną w pewności w szacunkach skutków) jako wysoką (siła rekomendacji A), a zatem wysoce zalecaną do przyjęcia, umiarkowaną (siła rekomendacji B) lub niską (siła rekomendacji C) zgodnie z czynnikami obejmującymi ryzyko stronniczości, precyzji szacunków, spójności wyników i bezpośredniości dowodów; oraz konsensus opinii ekspertów (siła rekomendacji D), w przypadku gdy nie ma prawie żadnej opublikowanej literatury, poza konsensem ekspertów, aby wskazać najlepsze opcje leczenia w praktyce klinicznej.</i></p>
<p>ASPED 2018* Arab Society for Paediatric Endocrinology</p> <p>Kraje Arabskie</p> <p>Wytyczne dotyczące rekomendacji odnośnie podawania insuliny u dzieci i młodzieży dla Środkowo-Wschodniej i Północnej Afryki</p> <p>Metodyka: wytyczne powstały w oparciu o niesystematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p>Źródło finansowania: Sponsorowane przez firmę Becton Dickinson.</p> <p>Konflikt interesów: Brak informacji.</p>	<p>Wytyczne dotyczą dzieci i młodzieży chorych na cukrzycę i stosujących insulinę.</p> <p>1. Długość igły</p> <ul style="list-style-type: none"> Igła o długości 4 mm jest wystarczająco długa, aby przejść przez skórę i trafić do tkanki podskórnej, przy niewiekim ryzyku wstrzyknięcia domięśniowego (lub śródskórnego). Uważana jest za najbezpieczniejszą igłę do wstrzykiwacza dla dzieci i młodzieży niezależnie od wieku, płci, pochodzenia etnicznego czy BMI. [Siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] Iglę o długości 4 mm można bezpiecznie i skutecznie stosować u wszystkich otyłych dzieci oraz u młodzieży. Chociaż jest to igła z wyboru dla tych pacjentów, dopuszczalna może być również igła 5 mm. [Siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] Bardzo małe dzieci (w wieku 6 lat i młodsze) powinny używać igły o długości 4 mm, unosząc fałd skóry i wprowadzając igłę prostopadle do niego. Inne dzieci i młodzież mogą wstrzykiwać za pomocą igły 4 mm bez tworzenia fałdu skórno. [Siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] Najbezpieczniejsza obecnie dostępna igła do strzykawek dla wszystkich pacjentów ma długość 6 mm. Jednakże, gdy jakkolwiek igła do strzykawki jest używana u dzieci (w wieku 6 lat i starszych) lub młodzieży, wstrzyknięcia należy zawsze wykonywać w uniesiony fałd skóry. [Siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] Stosowanie igieł do strzykawek u bardzo małych dzieci (poniżej 6 lat) i wyjątkowo szczupłych dorosłych (BMI <19) nie jest zalecane, nawet przy utworzeniu fałdu skórno przy iniekcji, ze względu na zbyt wysokie ryzyko wstrzyknięć domięśniowych. [Siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] Przedstawiciele ochrony zdrowia i płatnicy powinni zostać ostrzeżeni o ryzyku związanym ze stosowaniem u dzieci igieł do strzykawek lub wstrzykiwaczy o długości 6 mm lub dłuższych. [Siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] <p>2. Ponowne użycie igły i higiena</p> <p>Należy omówić z pacjentami następujące aspekty ponownego użycia igieł:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przy ponownym użyciu cienka końcówka igieł ulega uszkodzeniu, wygina się, a także tracona jest silikonowa powłoka igły. Wszystko to przyczynia się do bardziej bolesnego wstrzyknięcia, z wystąpieniem krwawienia i powstaniem krwiaków. Wielokrotne użycie może również spowodować złamanie i zaleganie fragmentu igły pod skórą. Ponadto istnieje większa szansa na zatkanie igły gromadzącymi się kryształami insuliny w igłę przy ponownym jej użyciu, co utrudnia naciskanie tłoka i podawanie odpowiednich dawek insuliny. [Siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] Ponowne użycie igieł zwiększa ryzyko zakażenia i infekcji. [Siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A3] Aby zachować higienę, niektórzy pacjenci czyszczą igłę alkoholem przed ponownym użyciem. Ta praktyka usuwa powłokę silikonową i powoduje większy ból przy wstrzyknięciu. Należy odradzać tę praktykę. [Siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A3] Wielokrotne używanie igieł insulinowych, szczególnie ich częste ponowne użycie, może również spowodować uszkodzenie tkanek i zwiększone ryzyko lipohipertrofii. [Siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] Systemy podawania insuliny we wstrzykiwaczu, o ile są używane prawidłowo, są niezwykle dokładne. Niewłaściwe używanie wstrzykiwaczy z założonymi igłami pozostawionymi po użyciu stwarza większe szanse na przedostanie się powietrza do komory insulinowej i zwiększone ryzyko zakażenia. Ponadto istnieje większa szansa na niedokładność dozowania z powodu tworzenia się pęcherzyków powietrza.

Organizacja, rok publikacji	Rekomendacje
	<p>Dlatego producenci zalecają usuwanie igieł do wstrzykiwaczy insulinowych natychmiast po użyciu. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1]</p> <ul style="list-style-type: none"> Istnieje związek między ponownym użyciem igły a lipohipertrofią, chociaż związek przyczynowy nie został udowodniony. Istnieje również związek między ponownym użyciem a bólem lub krwawieniem po iniekcji. Pacjenci powinni być świadomi tych powiązań. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] Idealnie byłoby, aby ponowne użycie igieł insulinowych nie było praktykowane i pacjentów należy zniechęcać do tego, chyba że nie jest to ani przystępne cenowo, ani dostępne. Igły do wstrzykiwaczy (oraz igły do strzykawek) należy używać tylko raz. Po użyciu nie są już sterylne. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] <p><u>Uwagi:</u> <i>Siła rekomendacji:</i> A- Zdecydowanie zalecane; B- Zalecane; C- Kwestia nierozwiązana; <i>Poziom jakości dowodów:</i> 1 – co najmniej jedno rygorystycznie przeprowadzone badanie, recenzowane i opublikowane; 2 – co najmniej jedno badanie obserwacyjne, epidemiologiczne lub populacyjne; 3 – konsensus ekspertów oparty na szerokim doświadczeniu pacjentów.</p>
<p>FIT UK 2017 Forum for Injection Technique UK</p> <p>Wielka Brytania</p> <p>Wytyczne przedstawiające zalecenia dot. techniki iniekcji dla osób z cukrzycą i ich lekarzy</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o niesystematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wspierane przez Becton Dickinson, AstraZeneca, Sanofi, Novo Nordisk, Eli Lilly, Diabets UK.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji.</p>	<p>Dokument zawiera oparte na dowodach zalecenia dotyczące iniekcji dla osób z cukrzycą i lekarzy, którzy opiekują się chorymi na cukrzycę.</p> <p><u>Wskazówki dotyczące:</u></p> <p>1. Edukacji w zakresie iniekcji</p> <ul style="list-style-type: none"> Należy używać igieł o najkrótszej długości (4 mm), najmniejszej średnicy, z końcówką o najmniejszej sile wnikania, aby zminimalizować ból. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] Do każdej iniekcji należy używać nowej, jałowej igły. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] <p>2. Długości igły</p> <ul style="list-style-type: none"> 4 mm igła do wstrzykiwaczy wprowadzona prostopadle (pod kątem 90 stopni) jest wystarczająco długa, aby wniknąć w skórę i dostać się do tkanki podskórnej, przy niewielkim ryzyku wstrzyknięcia domięśniowego (lub śródskórnego). Należy uznawać ją za najbezpieczniejszą igłę do wstrzykiwaczy dla dorosłych i dzieci, niezależnie od wieku, płci i wskaźnika masy ciała (BMI). [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] 4 mm igłę do wstrzykiwacza można bezpiecznie i skutecznie stosować u wszystkich otyłych pacjentów. Dopuszczalna może być igła o długości 5 mm. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] Dzieci w wieku 6 lat i młodsze oraz wyjątkowo szczupli dorośli (BMI <19) powinni używać 4 mm igły i wbić ją prostopadle w utworzony fałd skóry. Pozostałe osoby mogą wstrzykiwać za pomocą igły 4 mm bez podnoszenia fałdu skórnoego. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] <p>3. Wielokrotnego używania igły</p> <ul style="list-style-type: none"> Igły do strzykawki lub wstrzykiwacza należy używać tylko raz. Ponowne użycie igieł insulinowych nie jest optymalną praktyką wstrzyknięć i należy zniechęcać pacjentów do tego. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] Istnieje związek między wielokrotnym używaniem igły a występowaniem lipohipertrofii, chociaż nie udowodniono związku przyczynowego. Pacjenci powinni być świadomi tego związku (a także związku między ponownym użyciem a bólem lub krwawieniem). [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] <p><u>Uwagi:</u> <i>Siła rekomendacji:</i> A – Zdecydowanie zalecane; B – Zalecane; C – Kwestia nierozwiązana. <i>Poziom jakości dowodów:</i> 1. Co najmniej jedno rygorystycznie przeprowadzone badanie, recenzowane i opublikowane. 2. Co najmniej jedno badanie obserwacyjne, epidemiologiczne lub populacyjne. 3. Konsensus ekspertów oparty na szerokim doświadczeniu. <i>Niektóre zalecenia, które są poparte poradami producenta lub wytycznymi władz ds. leków, zajęły 1 miejsce pod względem wsparcia naukowego.</i></p>
<p>FIT Indian 2017* Forum for Injection Techniques India</p> <p>Indie</p> <p>Wytyczne przedstawiające zalecenia dot. techniki iniekcji dla osób z cukrzycą</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o niesystematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p>	<p>Dokument zawiera praktyczne porady i zalecenia oparte na dowodach dotyczące technik podawania insuliny.</p> <p>1. Złote zasady techniki iniekcji</p> <ul style="list-style-type: none"> Miejsce wstrzyknięcia i dłoń powinny być czyste [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2]. Igły do wstrzykiwaczy o długości 4 mm oraz igły do strzykawek o długości 6 mm są zalecane dla wszystkich dorosłych, dzieci i młodzieży. Dzieci w wieku poniżej 6 lat i bardzo szczupli dorośli mogą wykonywać wstrzyknięcia prostopadle w utworzony fałd skóry [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2]. Zalecane miejsca wstrzyknięć to brzuch, uda, ramiona i górna część pośladka [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2]. Osoby stosujące insulinę powinny samodzielnie sprawdzać miejsca wstrzyknięcia i wykonać badanie przesiewowe w kierunku lipohipertrofii [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A3].

Organizacja, rok publikacji	Rekomendacje
<p><u>Źródło finansowania:</u> FIT India jest wspierany przez Becton Dickinson India Private Limited (BD), producenta urządzeń do iniekcji. Członkowie rady doradczej FIT nie otrzymali od BD żadnego honorarium za wkład w przygotowanie rekomendacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Nie zachodzi konflikt interesów</p>	<ul style="list-style-type: none"> Miejsca wstrzyknięć powinny być oceniane wzrokowo i badane palpacyjnie przez lekarzy diabetologów przynajmniej raz w roku, a częściej w przypadku wykrycia lipohipertrrofii [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2]. Igieł nie należy używać ponownie. Nie należy udostępniać wstrzykiwaczy, wkładów i fiolek z insuliną innym osobom [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1]. Należy zapewnić bezpieczną użycie igieł insuliny i akcesoriów [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2]. <p><u>2. Jednorazowe używanie strzykawki insulinowej / igły do wstrzykiwacza</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Do każdego wstrzyknięcia należy użyć jałowej, nowej igły [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2]. Ponowne użycie igły zwiększa ryzyko lipohipertrrofii [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2]. Personel medyczny powinien zapewnić odpowiednie wytyczne osobom niepełnosprawnym, które prawdopodobnie będą ponownie używać strzykawek i igieł [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2]. Ulotka informacyjna dla pacjenta ze stanowiskiem odradzającym ponowne użycie strzykawki, igły do wstrzykiwacza i pudełka z lancetami powinny znajdować się w opakowaniach [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: B3]. Zdjęcia z badań mikroskopowych należy zamieścić w ulotce informacyjnej i / lub ulotkach dla pacjentów i personelu medycznego [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: B3]. Personel medyczny powinien być świadomy praktyk ponownego użycia na wypadek, gdyby osoba niepełnosprawna w sposób świadomy zdecydowała się na ponowne użycie igieł [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: B3]. <p><u>3. Osoby z obniżoną odpornością</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Igły, strzykawki i lancety nigdy nie powinny być ponownie użyte [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] i powinny być utylizowane ostrożnie. <p><u>Uwagi:</u> <u>Siła rekomendacji:</u> A – Zdecydowanie zalecane; B – Zalecane; C – Kwestia nierozwiązana. <u>Poziom jakości dowodów:</u> 1. Co najmniej jedno randomizowane kontrolowane badanie; 2. Co najmniej jedno badanie nierandomizowane (lub niekontrolowane lub epidemiologiczne); 3. Konsensus ekspertów oparty na szerokim doświadczeniu. <i>Niektóre zalecenia, które są poparte poradami producenta lub wytycznymi władz ds. leków, zajęły 1. miejsce pod względem wsparcia naukowego.</i></p>
<p>ISMP 2017* The Institute for Safe Medication Practices</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p>Wytyczne dotyczące optymalizacji bezpiecznego podawania podskórnego insuliny u dorosłych</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o niesystematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Wszyscy uczestnicy byli wolontariuszami i nie otrzymali żadnego odszkodowania poza zwrotem kosztów spotkań i podróży. ISMP docenia doświadczenie wielu praktyków-wolontariuszy i docenia ich pomoc w opracowaniu niniejszych wytycznych.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy uczestnicy byli wolontariuszami i nie otrzymali żadnego odszkodowania poza zwrotem kosztów spotkań i podróży. ISMP docenia doświadczenie wielu praktyków-wolontariuszy i docenia ich pomoc w</p>	<p>Wytyczne dotyczą osób dorosłych z cukrzycą i zawierają zalecenia nt. podskórnego podawania insuliny.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dowody sugerują, że igła 4–6 mm jest skuteczna w przypadku podskórnych wstrzyknięć insuliny u pacjentów dorosłych, w tym u osób otyłych. Jednak nie wszyscy producenci zapewniają igły w tym rozmiarze. <p><u>Podawanie insuliny podskórną i monitorowanie</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wstrzykiwacze insuliny są przeznaczone do wielokrotnego użytku dla jednego pacjenta, przy użyciu nowej igły przy każdym wstrzyknięciu. Po jednorazowym wstrzyknięciu może wystąpić cofnięcie się krwi do wkładu z insuliną, co stwarza ryzyko przeniesienia patogenu, jeśli wstrzykiwacz zostanie następnie użyty przez inną osobę, nawet jeśli zostanie umieszczona nowa igła. <p>ISMP udokumentował potencjalną ekspozycję pacjentów na dużą skalę na patogeny przenoszone przez krew, gdy wstrzykiwacze insuliny były używane u wielu pacjentów.</p> <p>Centers for Disease Control and Prevention's (CDC) Safe Injection Practices Coalition (SIPC), FDA i American Society of Health-System Pharmacists (ASHP) stworzyły kampanie promujące używanie jednego wstrzykiwacza do insuliny tylko dla jednej osoby.</p> <p><u>Uwagi:</u> <u>Siła rekomendacji oraz poziom jakości dowodów:</u> Osiągnięto konsensus w sprawie bezpiecznych praktyk, które przedstawiono w stwierdzeniach. W miarę dostępności wykorzystano badania oparte na faktach w celu wsparcia opracowania wytycznych; jednakże, podobnie jak w przypadku wielu kwestii związanych z bezpieczeństwem pacjentów lub lekami, kontrolowane badania kliniczne rzadko, jeśli w ogóle, były przeprowadzane dla bezpiecznej praktyki, a w wielu przypadkach nie byłyby też etyczne. W związku z tym niniejsze wytyczne opierają się na syntezie najlepszych dowodów dostępnych w momencie publikacji, w tym artykułów klinicznych i innej opublikowanej literatury, wraz z konsensem ekspertów. Dowody prawne są również uznawane i uwzględniane w stosownych przypadkach. Dodatkowe tematy do dalszych badań i zapytań zostały opracowane na podstawie dyskusji grupowych i spostrzeżeń personelu ISMP i są wymienione w sekcji zatytułowanej Future Inquiry.</p>

Organizacja, rok publikacji	Rekomendacje
opracowaniu niniejszych wytycznych.	
<p>Mayo Clinic 2016</p> <p>Stany Zjednoczone</p> <p>Wytyczne dotyczące podawania insuliny</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o systematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Becton Dickinson</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Wszyscy autorzy są członkami Rady Naukowej (SAB) Forum for Injection Technique and Therapy: Expert Recommendations (FITTER). Sponsorem FITTER oraz badania technik iniekcji jest firma BD, a producent urządzeń do wkłuc oraz członkowie SAB otrzymali od BD honorarium z tytułu uczestnictwa w SAB; autorzy KS, LH i MS są pracownikami BD</p>	<p>Nowe zalecenia dotyczące techniki podawania insuliny.</p> <p>1. Igły do insulinoterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Igła o długości 4 mm jest wystarczająco długa, aby dotrzeć do tkanki podskórnej, przy bardzo niewielkim ryzyku wykonania iniekcji domięśniowej lub śródskórnej, dlatego uważa się ją za najbezpieczniejszą igłę do wstrzykiwaczy dla dorosłych i dzieci, bez względu na wiek, płeć, pochodzenie etniczne i BMI. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] • Igły o długości 4 mm można bezpiecznie i skutecznie stosować u pacjentów otyłych. Dopuszcza się również stosowanie igieł o długości 5 mm. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] • Najbezpieczniejsza igła do strzykawk, znajdującą zastosowanie u wszystkich pacjentów, ma długość 6 mm. U dzieci (powyżej 6. roku życia), młodzieży i dorosłych szczupłych lub o prawidłowej masie ciała (BMI 19–25) iniekcję zawsze należy wykonywać w fałd skóry, bez względu na długość igły. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] • Nie zaleca się stosowania igieł do strzykawk u małych dzieci (poniżej 6. roku życia) ani u bardzo szczupłych dorosłych (BMI <19), nawet w uniesiony fałd skóry, z uwagi na znaczne ryzyko wkłucia domięśniowego. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] • Instytucje ochrony zdrowia oraz płatnicy powinni być świadomi ryzyka związanego ze stosowaniem u dzieci igieł do strzykawk lub wstrzykiwaczy o długości ≥6mm. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] • U pacjentów z drżeniem mięśni lub innymi zaburzeniami uniemożliwiającymi utrzymanie 4 mm igły do wstrzykiwacza może zachodzić konieczność zastosowania dłuższych igieł. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: B3] • Udowodniono, że igły o bardzo cienkich ściankach można stosować u wszystkich pacjentów. Zapewniają one znacznie szybszy przepływ podawanej substancji, a przypadki zablokowania, zgęścia lub złamania występują tak samo rzadko jak w przypadku igieł tradycyjnych. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A3] <p>2. Korzystanie ze wstrzykiwaczy</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bezpośrednio po użyciu igłę należy wyrzucić i nie pozostawiać jej we wstrzykiwaczu. Zapobiega to przedostawaniu się powietrza (lub innych czynników zanieczyszczających) do wkładu oraz wyciekowi leku – obie te sytuacje mogą mieć wpływ na prawidłowe dawkowanie leku. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] • Igły do wstrzykiwaczy są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] <p>3. Lipohipertrofia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjentów należy zachęcać do unikania podawania insuliny do miejsc objętych lipohipertrofią do czasu kolejnego spotkania z lekarzem. Należy zalecać zwiększenie obszarów wkłuc i zmianę igły po każdej iniekcji. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] <p>4. Ponowne używanie igieł</p> <ul style="list-style-type: none"> • Istnieje zależność między ponownym używaniem igieł a lipohipertrofią, chociaż nie potwierdzono związku przyczynowego. Należy informować pacjentów o tej zależności (jak również o zależności między powtórny używaniem igieł a krwawieniem i bolesnością). [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] • Ponowne używanie igieł nie jest najlepszą praktyką i nie należy do niej zachęcać pacjentów. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] • Pacjenci używający igieł kilkakrotnie, bez względu na przyczynę, nie powinni się obawiać zwiększonej śmiertelności w związku z tą praktyką. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A3] <p><u>Uwagi:</u> <u>Siła rekomendacji:</u> A – Stanowczo zalecana; B – Zalecana; C – Problem nierozwiązany. <u>Poziom jakości dowodów:</u> 1. Co najmniej jedno rygorystycznie przeprowadzone badanie, które zostało zrecenzowane i opublikowane; 2. Co najmniej jedno badanie obserwacyjne, epidemiologiczne lub populacyjne; 3. Zgodna opinia specjalistów w oparciu o rozległe doświadczenie w opiece nad pacjentami.</p>
<p>ADEA 2015</p> <p>Australian Diabetes Educators Association</p> <p>Australia</p>	<p>Niniejsze australijskie wytyczne prezentują zalecenia dotyczące podawania leków przeciwcukrzycowych podskórnie. Zawierają informacje w zakresie bezpieczeństwa i techniki wstrzykiwania.</p> <p>1. Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla dzieci, młodzieży i dorosłych do rozpoczęcia podawania podskórnych leków zaleca się krótsze igły do wstrzykiwaczy (4, 5 i 6 mm). • Podczas używania strzykawki zaleca się igłę o długości nie większej niż 8 mm.

Organizacja, rok publikacji	Rekomendacje
<p>Wytyczne dot. techniki podskórnego podawania leków przeciwcukrzycowych</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o niesystematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Becton Dickinson Diabetes Care i Novo Nordisk Pharmaceuticals, przekazali fundusze na opracowanie poprawionej edycji „Wytycznych ADEA Clinical Guiding Principles for Subcutaneous Injection Technique”.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Konflikt interesów: W następstwie członkowie ADEA zostali zaproszeni do wzięcia udziału w procesie konsultacji w celu dalszej oceny i sfinalizowania dokumentu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Wszystkie mimetyki GLP-1 dostępne w Australii są dostarczane w jednorazowych urządzeniach do wstrzyknięć i mają szczegółowe instrukcje ich przygotowania i podawania. Zalecana długość igły jest taka sama, jak wymagana do wykonania wstrzyknięcia podskórnego insuliny. Zalecane miejsca wstrzyknięcia to brzuch, udo i ramiona, jednak w celu zmniejszenia ryzyka wstrzyknięcia domięśniowego stosuje się te same zasady, co w przypadku wstrzyknięć insuliny. <p>2. Korzystanie z urządzeń typu pen (wstrzykiwacz)</p> <ul style="list-style-type: none"> Igłę do wstrzykiwacza należy usunąć z urządzenia natychmiast po podaniu leku, aby zapobiec przedostawaniu się powietrza lub innych zanieczyszczeń, oraz aby zapobiec wyciekaniu leków, które mogą wpływać na dokładność kolejnej dawki. Nową igłę należy zakładać tuż przed kolejną iniekcją. <p>3. Zapobieganie lipodystrofii</p> <ul style="list-style-type: none"> Wystąpienie lipodystrofii można zmniejszyć poprzez edukację osób chorych na cukrzycę i ich rodziny w zakresie: <ul style="list-style-type: none"> Zmiany miejsca wstrzyknięć, korzystając z łatwego do naśladowania procesu, Używania nowej igły w każdego wstrzyknięcia, Obserwacji miejsc iniekcji i znajomości techniki wykrywania lipohipertrofii. <p><u>Uwagi:</u> Brak informacji o poziomie jakości dowodów i sile rekomendacji.</p>
<p>FIT Ireland 2012 Forum for Injection Techniques Ireland</p> <p>Irlandia</p> <p>Wytyczne dotyczące techniki iniekcji insuliny i analogów GLP-1</p> <p><u>Metodyka:</u> wytyczne powstały w oparciu o niesystematyczny przegląd literatury oraz konsensus ekspercki</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Becton Dickinson</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p>Zalecenia dotyczące obszarów:</p> <p>1. Technika iniekcji</p> <ul style="list-style-type: none"> Zaleca się stosowanie nowej igły do każdej iniekcji. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] Zaleca się używanie igły krótszej i mniejszej średnicy. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] <p>2. Wstrzykiwacze</p> <ul style="list-style-type: none"> Igły do penów powinny być używane tylko raz [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2]. Używanie nowej igły za każdym razem może zmniejszyć ryzyko jej złamania, „zatkania” igły, niedokładnego dawkowania i kosztów pośrednich (np. ropień). [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: B2] <p>3. Długość igły</p> <ul style="list-style-type: none"> Nie ma żadnego klinicznego powodu, aby zalecać igły ≥ 6 mm dla dzieci i młodzieży. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] Dorośli: Nie ma żadnego klinicznego powodu, aby zalecać igły ≥ 8 mm. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] Igły o długości 4, 5 i 6 mm są odpowiednie dla wszystkich osób, niezależnie od BMI, ponieważ grubość skóry wynosi średnio 2 mm; przy stosowaniu igieł 4 mm nie trzeba tworzyć fałdu skórnoego. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A1] <p>4. Lipohipertrofia</p> <ul style="list-style-type: none"> Najlepsze strategie profilaktyczne i terapeutyczne w przypadku lipohipertrofii obejmują zmianę miejsc wstrzyknięć przy każdej iniekcji i unikanie ponownego użycia igieł. [siła rekomendacji i poziom jakości dowodów: A2] <p><u>Uwagi:</u> <u>Siła rekomendacji:</u> A – Zdecydowanie zalecane; B – Zalecane; C – Kwestia nierozwiązana. <u>Poziom jakości dowodów:</u> 1. Co najmniej jedno randomizowane kontrolowane badanie; 2. Co najmniej jedno badanie nierandomizowane (lub niekontrolowane lub epidemiologiczne); 3. Konsensus ekspertów oparty na szerokim doświadczeniu. Niektóre zalecenia, które są poparte poradami producenta lub wytycznymi władz ds. leków, zajęły 1. miejsce pod względem wsparcia naukowego.</p>

Objaśnienia:

* – dokument zidentyfikowany również w przeglądzie wnioskodawcy.

Podsumowanie

Analizowane wytyczne rekomendują stosowanie krótszych igieł do penów (4–6 mm) zarówno dla dzieci, jak i dorosłych, stosujących insulinoterapię w cukrzycy. Wszystkie wytyczne wskazują, iż zmiana igły na nową

powinna nastąpić po każdej iniekcji, aby obniżyć prawdopodobieństwo wystąpienia lipohipertrofii oraz zakażeń, a także aby zmniejszyć doznania bólowe przy wkłuciu. Wybrane wytyczne (EADSG 2017), mimo iż rekomendują jednorazowe stosowanie igieł, to z uwagi na fakt, iż pacjenci praktykują wielokrotne użycie igieł, sugerują, aby nie przekraczać użycia jednej igły więcej niż 5 razy.

Amerykańskie wytyczne **ADA 2021** wskazują, że iniekcje wykonywane tą samą igłą mogą powodować ból, oraz że poprawna technika aplikacji insuliny jest warunkiem uzyskania pełnych korzyści z insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą.

Zalecenia **PTD 2021** w insulinoterapii rekomendują korzystanie z igieł do penów o długości ≤ 6 mm. Wytyczne nie odnoszą się do wielokrotnego stosowania igieł ani nie informują o jego negatywnych skutkach.

Dokument **NICE 2020** dotyczący chorych na cukrzycę typu 1 zaleca zaproponowanie pacjentom różnej długości igieł. Wytyczne nie odnoszą się do kwestii stosowania igieł więcej niż raz.

Wytyczne **PFED 2020** rekomendują stosowanie igieł krótkich (4–6 mm) niezależnie od wieku pacjenta i grubości tkanki podskórnej. Wskazują, iż prawidłowa technika podawania insuliny jest jednym z czynników mających wpływ na zmniejszenie powikłań skórnych, a także na prawidłową glikemię.

Wytyczne **EADSG 2019** rekomendują stosowanie igieł 4 mm do wstrzykiwaczy oraz 6 mm do strzykawk. Zalecają używanie nowej igły do każdej iniekcji, jednakże z racji, iż ponowne użycie igieł jest stosowane przez wielu pacjentów, sugerują, aby ponowne użycie igły ograniczyć do 5 razy. Jednakże w dokumencie podkreślono, że wielokrotne używanie igieł zwiększa ryzyko lipodystrofii, a cienka końcówka igły może tępić się, a nawet ułamać pozostawiając odłamek w ciele.

Autorzy wytycznych **ASPED 2018** dotyczących dzieci i młodzieży chorujących na cukrzycę zalecają stosowanie igły o długości 4 mm jako najbezpieczniejszej, niezależnie od wieku, płci czy BMI pacjenta. Dopuszczalne są również igły o długości 5 mm w wybranych przypadkach. Wytyczne odradzają używanie igieł więcej niż jeden raz ze względu na ryzyko uszkodzenia tkanki i rozwoju lipohipertrofii. Istnieje także ryzyko dostania się powietrza do komory insulinowej, powodującej w konsekwencji niedokładność dozowania leku.

FIT UK 2017 zaleca stosowanie igieł o długości 4 mm, a w wybranych przypadkach o długości 5 mm. Należy zniechęcać pacjentów do wielokrotnego używania igły, ponieważ taka praktyka może prowadzić do zwiększenia odczuć bólowych, krwawienia oraz lipohipertrofii.

Dokument **FIT Indian 2017** podsumowuje zalecenia dotyczące technik podawania insuliny. Zaleca on stosowanie 4 mm igieł do wstrzykiwaczy oraz 6 mm igieł do strzykawk, tak u dzieci, jak i dorosłych. Nie zaleca natomiast używania tej samej igły więcej niż jeden raz. Iniekcje wcześniej użytą igłą powodują utratę sterylności igły oraz zwiększają ryzyko wystąpienia lipohipertrofii. Zdecydowanie nie zaleca się ponownego użycia igły przez osoby z obniżoną odpornością.

ISMP 2017 informują, iż igły o długości 4–6 mm są skuteczne do podskórnych wstrzyknięć insuliny u osób dorosłych, bez względu na BMI. Wytyczne podkreślają, że wstrzykiwacze powinny być stosowane przez jednego pacjenta z użyciem nowej igły do każdorazowej iniekcji insuliny.

Dokument **Mayo Clinic 2016** został opracowany przez 183 ekspertów ds. cukrzycy podczas Forum for Injection Technique and Therapy: Expert Recommendations (FITTER) w 2015 roku we Włoszech. Ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność rekomendowane są najkrótsze igły (4 mm dla wstrzykiwaczy i 6 mm dla strzykawk), które powinny być pierwszym wyborem dla wszystkich pacjentów. Igły należy zmieniać każdorazowo. Zaleca się również zmianę miejsc iniekcji, aby obniżyć ryzyko wystąpienia lipohipertrofii.

Australijskie wytyczne **ADEA 2015** rekomendują igły do wstrzykiwaczy o długościach 4, 5 i 6 mm dla dzieci i dorosłych. Wskazują również na potrzebę usunięcia igły z urządzenia po każdorazowej iniekcji, a następnie jej utylizacji, a do kolejnego wstrzyknięcia założenia nowej igły. Używanie nowych igieł może zmniejszyć wystąpienie lipodystrofii, a także pozwala uniknąć zakażeń, przedostaniu się powietrza do urządzenia i niedokładności kolejnej dawki.

FIT Ireland 2012 zdecydowanie zaleca stosowanie nowej igły do każdej iniekcji. Rekomendowane są również igły o najkrótszej długości (4–6 mm) oraz o jak najmniejszej średnicy. Niezalecane natomiast są igły ≥ 8 mm, nawet dla osób otyłych.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu oceniane igły do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) BD Micro-Fine™ Plus nie są refundowane.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Komparator uwzględniony w analizie wnioskodawcy		
Nieprawidłowe (wielokrotne) wykorzystywanie igieł do wstrzykiwaczy insuliny/GLP-1	Igły do penów są opcją niefinansowaną ze środków publicznych w docelowej populacji; Pacjenci stosują wyrób niezgodnie z przeznaczeniem (jest to jednorazowy wyrób medyczny); Ok. 90% pacjentów wykorzystuje tę samą igłę więcej niż 1 raz, a 71% ponad 5 razy; Pacjenci wielokrotnie używają igieł z uwagi na aspekty finansowe.	Wybór zasadny Wybrany komparator stanowi aktualną praktykę większości polskich pacjentów chorych na cukrzycę. Polska jest jednym z nielicznych krajów w Europie, gdzie koszt zakupu igieł do podawania insuliny/GLP-1 ponosi pacjent.

Komentarz Agencji:

W ocenie wyboru komparatorów wnioskodawca podaje, iż „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.” Wobec powyższego wnioskodawca stwierdza, „iż za aktualny standard postępowania (komparator) należy uznać wielokrotne stosowanie igieł do wstrzykiwaczy, niezależnie od ich rodzaju, grubości i długości”.

Zatem wnioskodawca ostatecznie uznaje wielokrotne (nieprawidłowe) wykorzystanie igieł do wstrzykiwaczy za komparator przyjęty w przedłożonych do wniosku analizach farmakoeconomicznych

Biorąc pod uwagę powyższe, uzasadnienie wnioskodawcy w zakresie wyboru komparatorów uznano za wystarczające.

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Cel analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Zgodnie z AK wnioskodawcy „celem analizy klinicznej była ocena wpływu jedнокrotnego stosowania igieł 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.”

Do analizy klinicznej przedłożonej wraz z wnioskiem „włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatora, metodyki oraz uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych i niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.”

W tabeli poniżej przedstawiono predefiniowane kryteria kwalifikacji badań pierwotnych do analizy efektywności klinicznej i praktycznej oraz kryteria ich wykluczenia, zdefiniowanych wg schematu PICOS.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z cukrzycą, stosujący insulinę lub agonistów receptora GLP-1, podawane za pomocą penów (wstrzykiwaczy automatycznych). <p><i>Uwagi wnioskodawcy: W pierwszej kolejności poszukiwano prac odpowiadających populacji docelowej, a w przypadku ich braku do analizy klinicznej kwalifikowano prace przeprowadzone w populacji zbliżonej do populacji docelowej.</i></p>	–	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Igły BD Micro-Fine Plus o rozmiarze 5 mm x 0,25 mm (31G) oraz 8 mm x 0,30 mm (30G) wykorzystywane jednokrotnie. <p><i>Uwagi wnioskodawcy: Z uwagi na ograniczoną dostępność badań dedykowanych ocenianej interwencji w analizie klinicznej uwzględniano badania, w których stosowano igły przeznaczone do jednorazowego użycia różnych producentów o dowolnych parametrach fizycznych (długość, grubość). Dodatkowo w przypadku badań RWD do analizy klinicznej kwalifikowano prace, w których za jednokrotne wykorzystanie igieł uznawano zastosowanie tej samej igły do ≤5 razy.</i></p>	–	Interwencja zgodna z wnioskowaną.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> Wielokrotne wykorzystanie igieł do penów insuliny/GLP-1 	–	Brak uwag
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> ból / dyskomfort przy iniekcji, powikłania skóry (krwawienie, siniaczenie, zakażenia), lipohipertrofia (lipodystrofia), kontrola glikemii (wahania poziomu glikemii, poziom HbA1c), dobowa dawka insuliny, hipoglikemia (objawowa, bezobjawowa, ciężka, niewyjaśniona) 	–	Wybrane punkty końcowe odpowiadają możliwym powikłaniom wynikającym z wielokrotnego użycia igły jednorazowej. Wnioskodawca nie dokonał podziału na punkty pierwszorzędowe i pozostałe, zatem należy domniemywać o ich równoważności.
Typ badań	Opublikowane w języku polskim lub angielskim: <ul style="list-style-type: none"> badania randomizowane, 	<ul style="list-style-type: none"> Badania opublikowane wyłącznie w postaci materiałów konferencyjnych (abstrakty, poster) 	Brak uwag

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	<ul style="list-style-type: none"> • badania nierandomizowane • przeglądy systematyczne. <p><i>Uwagi wnioskodawcy: Za spełniające kryteria włączenia uznawano prace przeprowadzone i opublikowane po 1990 roku ze względu na wprowadzenie po tym okresie do praktyki klinicznej penów (wstrzykiwaczy).</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badania przeprowadzone w populacji stosującej inne niż peny urządzenia do podawania insuliny/GLP-1 (tj. pompy insulinowe, strzykawki) lub badania przeprowadzone w populacji mieszanej pod tym względem, o ile nie zostały zaprezentowane wyniki analizy warstwowej, a odsetek pacjentów stosujących inne urządzenia przekraczał 50%. 	

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz wtórnych, dokonano przeszukania w elektronicznych bazach informacji medycznej, tj. MEDLINE (przez PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library: CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials), CDSR (The Cochrane Database of Systematic Reviews), DARE (Database of Abstracts of Reviews of Effects). Jako datę ostatniego pełnego wyszukiwania podano 28.08.2020 r. Wyszukiwanie aktualizacyjne wnioskodawca przeprowadził 9.11.2020 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz stosowanych operatorów logicznych.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w elektronicznych bazach informacji medycznej: MEDLINE (PubMed), Embase (przez Ovid) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji i technologii referencyjnej (komparatora). Przeszukiwania przeprowadzono 27.04.2021 r.

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 11 badań oceniających wpływ jednokrotnego stosowania igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań oraz kontrolę glikemii w porównaniu do wielokrotnego zastosowania igieł do penów w populacji pacjentów z cukrzycą, opublikowanych po dacie ostatniego wyszukiwania. Spośród nich 3 publikacje spełniły kryteria włączenia i zostały włączone do niniejszej analizy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono ogółem 26 badań pierwotnych (eksperymentalne i RWD) opisanych w 39 publikacjach oraz 1 badanie wtórne opisane w 1 publikacji. Włączone prace obejmowały pacjentów z cukrzycą i miały na celu ocenę ryzyka powikłań klinicznych związanych z wielokrotnym użyciem igieł do wstrzykiwaczy, ocenę wpływu wielokrotnego użycia igieł do wstrzykiwaczy na ich kształt oraz odczucie bólu i dyskomfortu pacjenta, a także ocenę techniki iniekcji lub ocenę rozpowszechnienia i/lub czynników ryzyka występowania lipodystrofii:

- 1) badania eksperymentalne (n=2):
 - Misnikova 2011 (publikacja główna),
 - Puder 2005 (publikacja główna);
- 2) badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) (n=24):
 - Al Hayek 2016, - De Coninck 2010, - Ji 2014, - Strauss 2002,
 - Al Jaber 2020, - Długaszek 2015, - Ji 2017, - Stollo 2019,
 - Barola 2018, - Frid 2016, - Nasser 2017, - Surucu 2018,
 - Baruah 2017, - Gentile 2019, - Pozzuoli 2018, - Tosun 2019,
 - Blanco 2013, - Gentile 2020, - Schmeisl 2009, - van Munster 2014,
 - Cunningham 2013, - Gupta 2018, - Shetty 2018, - Vardar 2007;

- 3) Opracowania wtórne (n=1):
- Zabaleta-del-Olmo 2016.

W odniesieniu do populacji wnioskodawca włączył badania, w których pacjentów z cukrzycą leczono przede wszystkim insuliną. Natomiast jedynie w dwóch badaniach niski odsetek pacjentów otrzymywał leki z grupy GLP-1 (badania Frid 2016 i De Coninck 2010, odpowiednio po 2% i 3%), przy czym nie raportowano w nich odrębnych wyników.

Włączone do AK badania różniły się między sobą m.in.: liczebnością (od 15 do ok.13,3 tys. pacjentów, odpowiednio Puder 2005 i Frid 2016), a także charakterystyką wejściową pacjentów, gdzie różnice dotyczyły głównie: wieku pacjentów (2 badania dotyczyły wyłącznie populacji pediatrycznej, 11 – wyłącznie populacji dorosłej, 6 – mieszanej, a pozostałe – nie podano informacji), typu cukrzycy (4 badań tylko u pacjentów z T1DM, 5 – z T2DM, 17 – oba typy cukrzycy lub nie określono), czasu trwania cukrzycy (od do) oraz aspektów związanych z insulinoterapią, takich jak: odsetek pacjentów używających wstrzykiwaczy (10 badań, w których pacjenci stosowali wyłącznie wstrzykiwacze automatyczne, 11 badań – wstrzykiwacze i strzykawki insulinowe w różnych proporcjach, 3 badania – brak danych zakresie urządzeń aplikujących lek).

Powyższe badania porównywały stosowanie jednokrotne igieł jednorazowych (interwencja) z wielokrotnym stosowaniem (komparator) igieł do wstrzykiwaczy automatycznych stosowanych w insulinoterapii lub leczeniu agonistami GLP-1. Pomimo wyjściowego kryterium, iż interwencją jest stosowanie jednokrotne igieł BD Micro-Fine Plus o rozmiarach 5 mm x 0,25 mm (31G) oraz 8 mm x 0,30 mm (30G), to wnioskodawca z uwagi na ograniczoną dostępność badań dedykowanych ocenianej interwencji w analizie klinicznej uwzględnił badania, w których stosowano igły przeznaczone do jednorazowego użycia różnych producentów o dowolnych parametrach (długość, grubość). Jedynie we włączonych badaniach eksperymentalnych odnotowano pełną zgodność interwencji badanej z kryteriami włączenia do analizy klinicznej wnioskodawcy.

W większości włączonych badań jednorazowe stosowanie igły definiowano jako jej zmianę po każdym użyciu. Jednakże dodatkowo dla badań RWD do analizy klinicznej wnioskodawca zdecydował o włączeniu sześciu badań, w których za jednokrotne wykorzystanie igieł uznawano zastosowanie tej samej igły do ≤5 razy (Ji 2017, Barola2018, Baruah 2017, Gentile 2019, Gupta 2018) lub nie dłużej niż 1 dzień (Długaszek 2015). Co do zasady, we włączonych badaniach wielokrotne stosowanie igieł definiowano jako użycie tej samej igły więcej niż 1 raz. Jedynie w siedmiu publikacjach definicja ta odbiegała od standardowej: stosowanie igły co najmniej 3 razy (Barola 2018, Baruah 2017, Gentile 2019, Ji 2017, Surucu 2018), więcej niż 5 razy (Gupta 2018), dłużej niż 1 dzień (Długaszek 2015).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Poniżej przedstawiono zestawienie tabelaryczne najważniejszych informacji odnoszących się do charakterystyki badań przedstawionych w analizach wnioskodawcy. Zestawienie podzielono na badania eksperymentalne i RWD.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale Aneksie C do AK wnioskodawcy.

Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej

Tabela 12. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej wnioskodawcy.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania eksperymentalne			
Misnikova 2011 <u>Źródło finansowania:</u> b.d. <u>Kraj:</u> Rosja	<u>Typ badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> eksperymentalne, randomizowane, jednoośrodkowe, zaślepione. <u>Interwencja:</u> Grupa A: jednokrotne wkłucie	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z T1DM lub T2DM leczeni na oddziale endokrynologii terapeutycznej moskiewskiego Regionalnego Instytutu Badań Klinicznych (the Department of Therapeutic Endocrinology of the Moscow Regional Research Clinical Institute); wiek >18 lat.; terapia z wykorzystaniem insuliny szybko- lub krótkodziałających podawanych 3 razy na dobę <u>Kryteria wykluczenia:</u>	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> ból. <u>Pozostałe:</u> <ul style="list-style-type: none"> kontaminacja kaniuli, zakażenie w miejscu wkłucia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>Grupa B: wielokrotne wkłucie (4 dni, ok. 12 iniekcji) Grupa C: wielokrotne wkłucie (7 dni, ok. 21 iniekcji)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u> BD Microfine Plus, brak informacji o długości igieł</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 7 dni</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> szpital</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci ze zmianami skórnymi w miejscu iniekcji insuliny (np. lipohipertrofia, lipoatrofia, zakażenia, blizny); udokumentowane choroby psychiczne; słaby wzrok. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 45, w tym: - Grupa A: 15, - Grupa B: 15, - Grupa C: 15.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 17 (38)</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> b.d.</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dorośli 45 (100)</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoaterapii w latach:</u> b.d.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 0/45 (0)</p>	
<p>Puder 2005 <u>Źródło finansowania:</u> b.d. <u>Kraj:</u> Szwajcaria</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> eksperymentalne, jednoośrodkowe prospektywne. <p><u>Układy porównywane</u> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u> - BD Micro-fine 0,25 mm x 8-mm (8); - Novofine 0,3 mm x 8 mm</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Brak danych</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> ambulatoryjne.</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak danych <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=15 - Grupa A: - Grupa B: (Każdy pacjent miał do dyspozycji 4 igły: pierwszą igłę użyto 1 raz, drugą igłę użyto 2 razy, trzecią – 3 razy, czwartą – 4 razy)</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u>15 (100)</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (zakres):</u> bd (23-78)</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dorośli 15 (100).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoaterapii w latach:</u> b.d.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 0/15 (0)</p>	<p><u>Pierwszorządowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ból, dyskomfort.
Badania rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)			
<p>Gentile 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Nefrocenter Research Network <u>Kraj:</u> Włochy</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> case-control, wieloośrodkowe randomizowane. <p><u>Układy porównywane:</u> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u> Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł Podano jedynie parametry techniczne:</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z T2DM leczeni w 10 stowarzyszonych centrach diabetologicznych; wiek >18 lat; czas trwania cukrzycy ≥5 lat; pacjenci leczeni za pomocą zmiany stylu życia oraz insulinoaterapią z wykorzystaniem penów i analogów insuliny 3–4 razy na dobę (2–3 podania insuliny posiłkowej oraz 1 podanie insuliny bazalnej) przez ≥12 mies.; brak stosowania innych leków hipoglikemizujących. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorządowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lipohipertrofia <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dobowa dawka insuliny, HbA1c, Hipogl kemia, wahania poziomu glikemii, niewyjaśniona hipoglikemia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- długość: 4 mm (n=161); 5 mm (n=371); 6 mm (n=472); 8 mm (n=223), - grubość igieł: 30G–32G.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> poradnie diabetologiczne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z T1DM; ubezpieśnienie lub niezdolność do zrozumienia i wypełnienia kwestionariusza. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 1227 w tym:</p> <p>1. Układ porównawczy 1:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa A: 430, Grupa B: 797. <p>2. Układ porównawczy 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa C: 718, Grupa D: 509. <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 521 (42)</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 61,8 (14,5)</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dorośli 1227 (100)</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoaterapii w latach:</u> 7,6 (6,0)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> n.d.</p>	
<p>Al Jaber 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Badanie niezależne <u>Kraj:</u> Arabia Saudyjska</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przekrojowe, wieloośrodkowe (2). <p><u>Układy porównywane</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D) <p><u>Wyrób medyczny:</u> Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł: 4 mm (124); 5 mm (16); 6 mm (5); 8 mm (5); bd (52).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Maj 2017 – Październik 2017 [czas zbierania danych]</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> szpital</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku >18 lat z T2DM; pacjenci leczeni insuliną z wykorzystaniem penów lub strzykawkę przez co najmniej 2 lata w przychodniach w Rijadzie (King Saud University Medical City, Prince Mohammed Abdulaziz Hospital) <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci nieleczeni insuliną; kobiety w ciąży lub karmiące piersią; pacjenci ze zdiagnozowaną T1DM. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 202 w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> Grupa A: 120, Grupa B: 79, Grupa C: 80, Grupa D: 122. <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 89 (44).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 58,5 (11,3)</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dorośli 202 (100)</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoaterapii w latach:</u> 8,5 (5,8)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lipohipertrofia
<p>Gentile 2019 <u>Źródło finansowania:</u> Nefrocenter Research Network <u>Kraj:</u> Włochy</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przekrojowe, wieloośrodkowe. <p><u>Układy porównywane:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci powyżej 17 roku życia leczeni metodą wielokrotnych wstrzyknięć insuliny (MDI) przez co najmniej rok. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> choroby nowotworowe; zaawansowana choroba wątroby; 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lipohipertrofia <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dawka insuliny na kg masy ciała,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u> Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł, długość igieł: 4 mm (n=33); 5 mm (n=105); 6 mm (n=106); 8 mm (n=52)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> brak danych</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> pozaszpitalne (stacje dializ)</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Iniekcja tą samą igłą do 3 razy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> leczenie sterydami. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 296, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupa A: 94, - Grupa B: 202, - Grupa C: 169, - Grupa D: 127. <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 139 (47).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 64 (7).</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dorośli 296 (100).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> 3 (1).</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> dobowa dawka insuliny, HbA1c, hipoglikemia, wahania poziomu glikemii.
<p>Tosun 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie niezależne</p> <p><u>Kraj:</u> Turcja</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przekrojowe, jednoośrodkowe. <p><u>Układy porównywane</u></p> <p>Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u> Wyrób medyczny: Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł i ich długości.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Styczeń 2015 – kwiecień 2015</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> szpitalne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci powyżej 18 r.ż., pacjenci z cukrzycą typu 1 lub 2, stosowanie jednego lub więcej penów insulinowych przez minimum 8 tygodni. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ciąża. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 200, w tym</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupa A: 102, - Grupa B: 98. <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 82 (41)</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 59,9 (11,3)</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci 0 (0), dorośli 232 (100)</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> 7,6 (6,0)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> powikłania związane z techniką iniekcji
<p>Pozzuoli 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Kraj:</u> Włochy</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przekrojowe, jednoośrodkowe. <p><u>Układy porównywane:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D) <p><u>Wyrób medyczny:</u> Wyrób medyczny: Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł i ich długości.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> b.d.</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> szpitalne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci na insulinoterapii od co najmniej 12 miesięcy. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> b.d. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 352, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupa A: 31, - Grupa B: 321, - Grupa C: 151, - Grupa D: 201. <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 152 (43)</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 67,7 (12,2)</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci b.d., dorośli b.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lipohipertrofia <p><u>Drużorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c, dobowa dawka insuliny, hipoglikemia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> 9,1 (8,6).</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	
<p>Gupta 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d. <u>Kraj:</u> Indie</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • obserwacyjne, • jednoośrodkowe, • prospektywne. <p><u>Układy porównywane:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D) <p><u>Wyrób medyczny:</u> Wyrób medyczny: Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł i ich długości.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Listopad 2015 – marzec 2017 (czas rekrutacji)</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> ambulatoryjne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły < 5 razy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z T1DM przyjmujący insulinę od co najmniej 1 roku za pomocą penów insulinowych lub strzykawkę. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci poniżej 5 roku życia, • pacjenci korzystający z pomp insulinowych. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=139, w tym: - Grupa A: 17, - Grupa B: 30, - Grupa C: 97, - Grupa D: 42.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 75 (54)</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 21,7 (11,8)</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci 61 (44), dorośli 78 (56)</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> b.d.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • częstość występowania lipohipertrofii. <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wahania poziomu glikemii, • niewyjaśniona hipoglikemia, • dobową dawkę insuliny, • HbA1c.
<p>Shetty 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d. <u>Kraj:</u> Indie</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrojowe, • jednoośrodkowe. <p><u>Układy porównywane:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) <p><u>Wyrób medyczny:</u> - Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł; - podano dane techniczne – długość igieł: 4 mm (n=16); 6 mm (n=31); 8 mm (n=3).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> b.d.</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> szpitalne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci na insulinoterapii od co najmniej 6 miesięcy. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • cukrzyca ciążowa, • brak terapii insulinowej, • tymczasowa terapia insulinowa. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 50, w tym: - Grupa A: 3, - Grupa B: 47.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 23 (46)</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 51,1 (15,3)</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci b.d., dorośli b.d.</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> b.d.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia
<p>Barola 2018</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Badanie niezależne</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrojowe, • jednoośrodkowe. <p><u>Układy porównywane</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z udokumentowaną kwasicyą ketonową w wywiadzie i/lub pacjenci leczeni insuliną od momentu diagnozy uzupełnionej przez dodatni wynik na obecność przeciwciał przeciw 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia <p><u>Pozostałe:</u></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Kraj:</u> Indie</p>	<p>1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D)</p> <p>Wyrób medyczny: Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł, długości igieł: 4 mm (n=221); 5 mm (n=18), 6 mm (n=110); 8 mm (n=23).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Brak danych</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> ambulatoryjne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Iniekcja tą samą igłą do 3 razy.</p>	<p>dekarboksylazie kwasu glutaminowego (GAD-65),</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie insuliną z wykorzystaniem penów insulinowych lub strzykawek, bądź kombinacją obu przez co najmniej 3 miesiące. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w częściowej remisji cukrzycy (faza miesiąca miodowego), pacjenci w częściowej remisji cukrzycy (faza miesiąca miodowego), zdefiniowanej jako dawka insuliny dostosowana do poziomu HbA1c <9 jednostek pacjenci leczeni w schematach insulinoterapii innej niż: szybko działające analogi + długodziałające analogi, regularna insulina ludzka + długodziałające analogi, regularna insulina ludzka + insulina izofanowa (NPH, neutral protaminę Hagedorn) lub mieszankami insuliny; kobiety w ciąży. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 372, w tym: - Grupa A: 106, - Grupa B: 266, - Grupa C: 231, - Grupa D: 141.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 204 (55)</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 17,1 (7,4)</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci 237 (64), dorośli 135 (36).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> b.d.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	<ul style="list-style-type: none"> dobowa dawka insuliny na kg masy ciała, dobowa dawka insuliny dostosowana do poziomu HbA1c, dobowa dawka insuliny, HbA1c.
<p>Surucu 2018 <u>Źródło finansowania:</u> b.d. <u>Kraj:</u> Turcja</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> przekrojowe, jednoośrodkowe. <p><u>Układy porównywane:</u></p> <p>1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł podano informacje o długości igieł: 4 mm (n=133); 5 mm (n=151), 6 mm (n=117); 8 mm (n=35). <p><u>Okres obserwacji:</u> Czerwiec 2016 – kwiecień 2017</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> Szpitalne</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 2, pacjenci na insulinoterapii od co najmniej 1 roku, pacjenci stosujący samodzielnie peny insulinowe lub strzykawki. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja, pacjenci niestosujący insuliny lub stosujący ją tymczasowo, pacjenci niezdolni do iniekcji z powodu mastektomii, chorób psychiatrycznych lub innych przyczyn, pacjenci z problemami wzrokowymi, ruchowymi lub słuchowymi, pacjenci z cukrzycą ciążową, pacjenci stosujący pompy insulinowe, pacjenci ze zdekompensowaną cukrzycą (ostra hipoglikemia) nie stosujący zwykle insuliny, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lipohipertrofia. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> HbA1c, hipoglikemia, niewyjaśniona hipoglikemia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Definicja jedнокrotnego użycia igły:</u> Użycie igły < 3 razy.</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci niestabilni medycznie. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 436, w tym: - Grupa A: 158, - Grupa B: 278, - Grupa C: 191, - Grupa D: 245.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 159 (36)</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> b.d.</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dorośli 436 (100).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoaterapii w latach:</u> b.d.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	
<p>Nasser 2017 <u>Źródło finansowania:</u> badanie niezależne <u>Kraj:</u> Bahrain</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> retrospektywne, wieloośrodkowe. <p><u>Układy porównywane:</u> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u> - Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł, - podano informacje o długości igieł: 4 mm (2); 5 mm (41); 6 mm (50); 8 mm (1); >8 mm (1).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 03.10.2016 – 31.05.2016</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> Szpitalne</p> <p><u>Definicja jedнокrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci przyjmujący insulinę powyżej 6 miesięcy. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci przyjmujący insulinę poniżej 6 miesięcy. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=95, w tym: - Grupa A: 85, - Grupa B: 10.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 23 (24).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> b.d.</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci b.d., dorośli b.d.</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoaterapii w latach:</u> b.d.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 3 pacjentów.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lipohipertrofia.
<p>Ji 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Becton Dickinson & Co., Inc. <u>Kraj:</u> Chiny</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> obserwacyjne, wieloośrodkowe. <p><u>Układy porównywane</u> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u> Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł, długości igieł: 4 mm (n=36); 5 mm (n=224), 6 mm (n=65); 8 mm (n=50).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Październik 2010 – listopad 2010</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> Szpitalne</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci w przedziale wiekowym 18–80 lat, BMI $\geq 18,5$–29,9 kg/m², pacjenci leczeni insuliną i używający penów insuliny od co najmniej 1 roku, zgoda na wypełnienie kwestionariusza. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci korzystający z pomp insuliny lub strzykawk; choroby skóry w wywiadzie; blizny pooperacyjne w miejscu iniekcji; pacjenci z zaburzeniami hematologicznymi wpływającymi na HbA1c. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=401, w tym:</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lipohipertrofia. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> krwawienie, HbA1c, dobowa dawka insuliny, dobowa dawka insuliny na kg masy ciała, hipoglikemia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły < 3 razy.</p>	<p>- Grupa A: 20, - Grupa B: 381, - Grupa C: 213, - Grupa D: 188.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 200 (50)</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 59,6 (11,5).</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dorośli 401 (100).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> 5,8 (4,5).</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> 2/403 (<1).</p>	
<p>Baruah 2017 <u>Źródło finansowania:</u> Badanie niezależne <u>Kraj:</u> Indie</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrojowe, • jednoośrodkowe. <p><u>Układy porównywane:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D) <p><u>Wyrób medyczny:</u> Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł i ich długości.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2006– 2016 [czas zbierania danych]</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> brak danych</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Iniekcja tą samą igłą do 3 razy.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci stosujący insulinę przez co najmniej 3 miesiące przed rejestracją w klinice; • posiadanie pełnych, kompleksowych danych dotyczących procesu iniekcji insuliny; • posiadanie pełnego zestawu danych antropometrycznych; • pomiar poziomu HbA1c w momencie rejestracji do kliniki lub w okresie 3 tyg. przed lub po od kontaktu z klinką <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 748 w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupa A: 208, - Grupa B: 540, - Grupa C: 94, - Grupa D: 654. <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 466 (62).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 54,6 (11,0).</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci 16 (2), dorośli 732 (98).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> 12,2 (7,6).</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dobową dawkę insuliny na kg masy ciała, • dobową dawkę insuliny, • HbA1c, • hipoglikemia.
<p>Al Hayek 2016 <u>Źródło finansowania:</u> Badanie niezależne <u>Kraj:</u> Arabia Saudyjska</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrojowe, • jednoośrodkowe. <p><u>Układy porównywane:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D) <p><u>Wyrób medyczny:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z T1DM w wieku 13–18 lat poddani insulinoterapii metodą wielokrotnych wstrzyknięć, pozostający pod obserwacją minimum rok w ośrodku diabetologicznym w Rijadzie (Prince Sultan Military Medical City), • brak przewlekłych chorób współwystępujących. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak pacjenci stosujący pompy insulinowe, 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dobową dawkę insuliny na kg masy ciała, • HbA1c, • niewyjaśniona hipoglikemia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł</p> <p>- podano informacje o długości: 4 mm (n=63); 6 mm (n=38); 8 mm (n=73).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Brak danych</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> szpital</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p>• pacjenci z psychopatologią w wywiadzie, niestabilni medycznie lub z upośledzeniem wzroku, słuchu lub funkcji poznawczych.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 174, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupa A: 80, - Grupa B: 94, - Grupa C: 83, - Grupa D: 91. <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 90 (52).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 15,4 (2,0).</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci 174 (100).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> b.d.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	
<p>Frid 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Becton Dickinson</p> <p><u>Kraj:</u> Ameryka Płn., i Płd., Europa, Azja, Australia, RPA</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrojowe, • wielośrodkowe (423) • prospektywne. <p><u>Układy porównywane:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D) <p><u>Wyrób medyczny:</u></p> <p>- Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł,</p> <p>- Podano informacje o:</p> <p>długości: 4 mm (n=2345); 5 mm (n=3659); 6 mm (n=1825) ; 8 mm (n=2280),</p> <p>grubość igieł: 29G (n=171); 30G (n=764); 31G (n=2690); 32G (n=2024)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 1.02.2014 – 30.06.2015 [czas zbierania danych]</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> nie wskazano</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Iniekcja tą samą igłą 1 raz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak danych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak danych. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 13 289, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupa A: 2974, - Grupa B: 2909, - Grupa C: 2192, - Grupa D: 4889. <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 6551 (49).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 51,9 (18,1). (wynik dla 13 225 pacjentów)</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci 904 (9), dorośli 8 627 (91).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> 8,7 (8,9). (wynik dla 8 242 pacjentów)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> n.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ból, • dobową dawkę insuliny, • dobową dawkę insuliny na kg masy ciała, • dobową dawkę insuliny z dostosowaniem do HbA1c, • HbA1c, • hipoglikemia, • krwawienie lub siniaczenie, • wahania poziomu glikemii.
<p>Strollo 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> b.d.</p> <p><u>Kraj:</u> Włochy</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe, • obserwacyjne, • retrospektywne. <p><u>Układy porównywane:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D) <p><u>Wyrób medyczny:</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku powyżej 18 lat z cukrzycą typu 1 lub 2, • pacjenci na insulinoterapii od co najmniej 12 miesięcy, • pacjenci otrzymujący ponad 2 dawki insuliny dziennie, • niewyjaśniona hipoglikemia lub wahania poziomu glikemii od co najmniej 3 miesięcy. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c, • dobową dawkę insuliny, • niewyjaśniona hipoglikemia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł, - Podano dane o: długości igieł: 4 mm (n=58); 5 mm (61), 6 mm (n=115); 8 mm (n=146), 12 mm (n=7), grubość: 29–32G.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> b.d.</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> Szpitalne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • hospitalizacja, • pacjenci korzystający ze strzykawkę do podawania insuliny, • pacjenci stosujący doustne leków hipoglikemizujące lub sterydy, • choroby nerek bądź wątroby, • choroby nowotworowe. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 387, w tym: - Grupa A: 61, - Grupa B: 326, - Grupa C: 298, - Grupa D: 89.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 176 (45).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 61 (16).</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dorośli 387 (100).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> 10 (9).</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	
<p>Długaszek 2015 <u>Źródło finansowania:</u> b.d. <u>Kraj:</u> Polska</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrojowe, • jednoośrodkowe. <p><u>Układy porównywane</u> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u> Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł i ich długości</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 2006–2016 [czas zbierania danych]</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> poradnia specjalistyczna</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Iniekcja tą samą igłą przez 1 dzień.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci chorzy na cukrzycę T1DM lub T2DM; • pacjencie leczenie insuliną od co najmniej 2 lat; • pacjenci stosujący peny insulinowe. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak danych. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 130 w tym: - Grupa A: b.d. - Grupa B: b.d. - Grupa C: 78 - Grupa D: 52.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 64 (49).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 58 (16).</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci b.d., dorośli b.d.</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> 14 (12).</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> n.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dawka insuliny na kg masy ciała, • HbA1c, • hipoglikemia.
<p>Ji 2014 <u>Źródło finansowania:</u> Becton Dickinson Company <u>Kraj:</u> Chiny</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe, • krzyżowe, • przekrojowe. <p><u>Układy porównywane</u> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z T2DM, • pacjenci w przedziale wiekowym 20 – 65 lat, • BMI między 18,5–29,9 kg/m², • pacjenci leczeni insuliną i używający penów insulinowych od co najmniej 3 miesięcy, • pojedyncza dawka insuliny ≤40 jednostek. 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • krwawienie, • HbA1c.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u> - Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł, - podano informacje o długość igieł: 5 mm (n=276); 6 mm (n=18); 8 mm (n=72); 5 lub 8 mm (n=10); inne (n=4).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Październik 2010 – listopad 2010</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> Szpitalne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niesamodzielne podawanie insuliny, • pacjentki w ciąży, karmiące piersią lub planujące zajście w ciążę, • pacjenci z koagulopatią, • pacjenci z innymi poważnymi powikłaniami (choroba sercowo-naczyniowa, krańcowa niewydolność nerek), • pacjenci z ciężką retinopatią (lub innymi zaburzeniami uniemożliwiającymi widzenie) lub zaburzeniami poznawczymi. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=380, w tym: - Grupa A: 33, - Grupa B: 347, - Grupa C: 134, - Grupa D: 246.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 190 (50).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 54,6 (8,7).</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dorośli 380 (100).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> 3,6 (4,1).</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> n.d.</p>	
<p>van Munster 2014 <u>Źródło finansowania:</u> b.d. <u>Kraj:</u> Holandia</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrojowe, • jednoośrodkowe. <p><u>Układy porównywane</u> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> wrzesień 2010 – wrzesień 2011</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> Szpitalne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z cukrzycą typu 1. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 231, w tym: - Grupa A: 44, - Grupa B: 21, - Grupa C: 31, - Grupa D: 34.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 116 (50).</p> <p><u>Mediana wieku pacjentów w latach:</u> 14,0.</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci 231 (100).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> b.d.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> n.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia. <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c.
<p>Cunningham 2013 <u>Źródło finansowania:</u> b.d. <u>Kraj:</u> Irlandia</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrojowe, • wieloośrodkowe (4), • prospektywne. <p><u>Układy porównywane</u> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak danych. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak danych. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 55, w tym: - Grupa A: 47, - Grupa B: 8, - Grupa C: 28.,</p>	<p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lipohipertrofia, • dobową dawką insuliny.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Wyrób medyczny</u>: Brak informacji o producencie i nazwie handlowej i długości igieł.</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: brak danych</p> <p><u>Warunki obserwacji</u>: ambulatoryjne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły</u>: Użycie igły 1 raz.</p>	<p>- Grupa D: 27.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]</u>: 24 (44).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD)</u>: 55,2 (±16,6) lat</p> <p><u>Populacja [n (%)]</u>: dzieci b.d., dorośli b.d.</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii</u>: 15,0 (±12,6) lat.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania</u>: n.d.</p>	
<p>Blanco 2013 <u>Źródło finansowania</u>: Badanie niezależne <u>Kraj</u>: Hiszpania</p>	<p><u>Typ badania</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrojowe, • wielośrodkowe (2). <p><u>Układy porównywane</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs. Brak lipohipertrofii (D) <p>Wyrób medyczny: Brak informacji o producencie i nazwie handlowej igieł: 5 mm (n=90); 6 mm (n=17); 8 mm (n=294); 12,7 mm (n=28).</p> <p><u>Okres obserwacji</u>: 15.01.2012 – 30.11.2012 [czas zbierania danych]</p> <p><u>Warunki obserwacji</u>: podstawowa opieka zdrowotna i poradnie specjalistyczne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły</u>: Użycie igły 1 raz.</p> <p>Cel: ocena u pacjentów z cukrzycą:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rozpowszechnienia (prevalence) lipohipertrofii (LH), oraz • ocena związku między lipohipertrofią a: rotacją miejsca wkłucia (praktyka i jakość), częstością iniekcji, długością igły i jej ponownego użycia, wahaniami poziomu glukozy, występowaniem hipoglikemii czy czasem stosowania insuliny 	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze zdiagnozowaną cukrzycą leczeni insuliną od co najmniej roku; • iniekcja insuliny samodzielnie przez pacjenta lub opiekuna za pomocą penów lub strzykawk. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci nieleczeni insuliną lub/i leczeni insuliną tymczasowo (kobiety z cukrzycą ciążową, pacjenci ze zdekompenzowaną cukrzycą (ostra hiperglikemia) i pacjenci hospitalizowani) • dzieci poniżej 5 r.ż.; • pacjenci stosujący pompę insulinową. <p><u>Liczba pacjentów</u>: n= 430 w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupa A: 240, - Grupa B: 190, - Grupa C: 277, - Grupa D: 153. <p><u>Charakterystyka wejściowa populacji wg</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • typu placówki medycznej: 230 (53%) z POZ, 200 (47%) z AOS; • typu cukrzycy: T1DM: 177 (41%), T2DM: 253 (59%); • średniego wieku pacjentów: 49 ±22,8 lat <p><u>Płeć męska [n (%)]</u>: 221 (51).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD)</u>: 49 (22,8).</p> <p><u>Populacja [n (%)]</u>: dzieci 47 (11), dorośli 383 (89).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach</u>: 1–5.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania</u>: n.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia. <p><u>Pozostałe</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dobową dawkę insuliny na kg masy ciała, • HbA1c, • poziom glikemii, • hipoglikemia.
<p>De Coninck 2010 <u>Źródło finansowania</u>: BD Medical Systems <u>Kraj</u>: USA, Europa, Chiny</p>	<p><u>Typ badania</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrojowe, • wielośrodkowe (171). <p><u>Układy porównywane</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B) 	<p><u>Kryteria włączenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia insuliną od co najmniej 6 miesięcy; • iniekcje z wykorzystaniem penów i/lub strzykawk. <p><u>Kryteria wykluczenia</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak danych. 	<p><u>Pierwszorzędowy</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ból, • lipohipertrofia, • siniaczenie i krwawienie, • HbA1c.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p><u>Wyrób medyczny:</u> Brak informacji o producencie igieł: 5 mm (n=940); 6 mm (n=688); 8 mm (n=2115); 10 mm (n=70); 12 mm (n=78); 12,7 mm (n=157); bd (n=286).</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Wrzesień 2008 – Czerwiec 2009 [czas zbierania danych]</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> podstawowa opieka zdrowotna i centra diabetologiczne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 4352, w tym pacjenci stosujący peny - Grupa A: 1716, - Grupa B: 2250.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 2150 (49).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 48,4 (20,1). (wynik dla 4243 pacjentów)</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci 475 (11), dorośli 2961 (68).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoaterapii w latach:</u> 1–5.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> n.d.</p>	
<p>Schmeisl 2009 <u>Źródło finansowania:</u> Becton Dickinson GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Ypsomed GmbH <u>Kraj:</u> Niemcy</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jednośrodkowe, • przekrojowe. <p><u>Układy porównywane</u> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u> - Brak informacji o nazwie handlowej i producencie - podano informacje o odsetkach stosowanych długości igieł: 5 mm – 2,8% pacjentów, 6 mm – 11,6%, 8 mm – 65,0%, 10 mm – 17,4%, 12 mm – 12,2%, 12,7 mm – 10,0%.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> b.d.</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> Szpitalne.</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci w wieku 20–60 lat, • pacjenci stosujący wstrzykiwacze do insuliny od co najmniej 3 lat, • insulinoaterapia prowadzona metodą wielokrotnych wstrzyknięć. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 500, w tym: - Grupa A: 112, - Grupa B: 388.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 256 (51).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 47,7 (b.d.).</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dorośli 500 (100).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoaterapii w latach:</u> 14,2 (b.d.)</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia.
<p>Vardar 2007 <u>Źródło finansowania:</u> b.d. <u>Kraj:</u> Turcja</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wielośrodkowe, • przekrojowe. <p><u>Układy porównywane</u> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u> - Brak informacji o nazwie handlowej i producencie, - podano informacje o długości igieł: 5 mm (n=51); 8 mm (n=164)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 05.08.2004 – 15.01.2005</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> Szpitalne.</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci będący na insulinoaterapii co najmniej 2 lata. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u> b.d.</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 215, w tym: - Grupa A: 74, - Grupa B: 141.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 78 (36).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 59,6 (b.d.)</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dorośli 215 (100).</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoaterapii w latach:</u> b.d.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> n.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Strauss 2002</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Becton Dickinson</p> <p><u>Kraj:</u> Europa</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ankietowe, wielonarodowe (n=7) wieloośrodkowe (n=22), przekrojowe. <p><u>Układy porównywane:</u> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs. wielokrotne wkłucie (B)</p> <p><u>Wyrób medyczny:</u> - Brak informacji o nazwie handlowej i producencie, - podano informacje o długości igieł: 5 mm (n=39); 6 mm (54); 8 mm (n=549); 12,7 mm (n=360)</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Październik 1998 – marzec 2000</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> pozaszpitalne: - specjalistyczne poradnie diabetologiczne (n=8) - podstawowa opieka zdrowotna (n=11) - ośrodki opieki społecznej (n=7)</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Użycie igły 1 raz.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 13 lat, pacjenci na insulinoterapii od co najmniej 6 miesięcy, pacjenci stosujący wstrzykiwacze insulinowe lub strzykawki. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> cukrzyca ciążowa, brak terapii insulinowej, tymczasowa terapia insulinowa. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 1002, w tym: - Grupa A: 410, - Grupa B: 592.</p> <p><u>Płeć męska [n (%)]:</u> 491 (49).</p> <p><u>Średni wiek pacjentów w latach (SD):</u> 46,9 (18,4). (dane dla 998 pacjentów)</p> <p><u>Populacja [n (%)]:</u> dzieci b.d., dorośli b.d.</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii w latach:</u> b.d.</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> b.d.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> lipohipertrofia.

Tabela 26. Skrócowa charakterystyka przeglądu systematycznego włączonego do analizy klinicznej wnioskodawcy

Badanie	Kryteria selekcji	Włączone badania
<p>Zabaleta-del-Olmo 2016</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie zadeklarowano</p> <p><u>Cel:</u> Identyfikacja, krytyczna ocena i podsumowanie dostępnych dowodów dotyczących bezpieczeństwa wielokrotnego stosowania jednorazowych igieł do wstrzykiwania insuliny.</p> <p><u>Synteza wyników:</u> Jakościowa i ilościowa</p> <p><u>Ocena przeglądu w skali Amstar 2:</u> Wysoka jakość</p>	<p><u>Populacja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci bez ograniczeń wiekowych obu płci, pacjenci z lub bez cukrzycy, pacjenci wykonujący wstrzyknięcia samodzielnie albo z pomocą pracownika służby zdrowia. <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> badania prospektywne/retrospektywne badania kohortowe, badania kliniczno-kontrolne, badania eksperymentalne, stosowanie wielokrotne igieł do penów insulinowych bądź strzykawek, badania w każdym języku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Badania typu: case series, case reports, qualitative studies <p><u>Warunki obserwacji:</u> Ambulatoryjne oraz szpitalne</p> <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wielokrotne użycie igieł <p><u>Komparator:</u></p>	<p><u>Włączone badania:</u> N=25 badania (N= 8198 pacjentów), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> n=2 badania RCT (N= 77 pacjentów) <ul style="list-style-type: none"> Crouch 1979; n=32; średnia wieku: b.d. Misn kova 2011; n=45; średnia wieku: 48 lat (SD=b.d.); 37,8% mężczyzn; n= 11 badań przekrojowych (N= 7551 pacjentów): <ul style="list-style-type: none"> Angamo 2013; n=284; mediana wieku: 40 lat (16-92); 58,5% mężczyzn; Blanco 2013; n=430; średni wiek: 49 (SD=22,8); 51,4% mężczyzn; Castro 2007 De Coninck 2010; n=4352; średni wiek: 48,4 (SD=20,1); 49,4% mężczyzn; Ji 2014; n=380; średni wiek: 54,6 (SD=8,7); 50% mężczyzn; Poteet 1987; n=166; wiek między: 22 a 77; Schmeisl 2009; n=500; średni wiek: 47,7 (SD=b.d.); 51,2% mężczyzn; Strathclyde 1983; n=153; średni wiek: b.d. (SD=b.d.); Strauss 2002; n=1002; średni wiek: 46,9 (SD=18,4); 49,2% mężczyzn; Van Munster 2014; n=69; średni wiek: 15 (SD=4,0); 55,1% mężczyzn; Vardar 2007; n=215; średni wiek: 59,6 (SD=b.d.); 36,3% mężczyzn; n=9 badań nRCT (N= 382 pacjentów) <ul style="list-style-type: none"> Aziz 1984; n=14; przedział wieku: 7-18 lat; 28,6% chłopców; Chlup 1990; n=100; średni wiek: b.d. (SD=b.d.);

Badanie	Kryteria selekcji	Włączone badania
	<ul style="list-style-type: none"> Jednokrotne użycie igieł <p><u>Model syntezy wyn ków:</u> Random</p> <p><u>Punkty końcowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> działania niepożądane związane z ponownym użyciu igieł; infekcje związane z ponownym użyciu igieł; lipodystrofia; ból; źle kontrolowany poziom glukozy. <p><u>Zakładane analizy w podgrupach</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci używający igieł wielokrotnie, czas trwania monitoringu (<6, ≥6, ≤12, >12, ≤24, >24 oraz ≤36 miesięcy), kontynent (Europa, Ameryka Północna, Ameryka Południowa, Afryka, Australia lub Azja). <p><u>Okres wyszukiwania:</u> Do grudnia 2015 roku. (MEDLINE via PubMed, CINALH via EBSCO, SCOPUS, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials oraz Open Grey).</p>	<ul style="list-style-type: none"> Collins 1983; n=53; przedział wieku: 15-75 lat; 56,6% mężczyzn; Hodge 1980; n=14; przedział wieku: 36-70 lat; Islam 1990; n=92; średni wiek: 52 (SD=14); 72,8% mężczyzn Oli 1982; n=21; średni wiek: b.d. (SD=b.d.); Puder 2005; n=15; przedział wieku: 23-78 lat; Stepanas 1982; n=17; przedział wieku: 10-67 lat; 29% mężczyzn; Thomas 1989; n=56; średni wiek: 54 (SD=13); 30% mężczyzn; n=1 badanie prospektywne (N=11 pacjentów): <ul style="list-style-type: none"> Panamonta 1989; n=11; przedział wieku: 5-13 lat; 36,4% chłopcy; n= 1 badanie przekrojowe połączone z nRCT (N= 157 pacjentów): <ul style="list-style-type: none"> Bosquet 1986; obserwacyjne: n=120; nRCT n=37; średnia wieku: b.d. n=1 badanie retrospektywne połączone z nRCT (N=20 pacjentów): <ul style="list-style-type: none"> Schuler 1992; retrospektywne: n=20; mediana wieku: 30 (18-74); <p><u>Badania, z których wyciągnięto wyniki celem włączenia ich do metaanalizy:</u> n=9 (N=5 966 pacjentów), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> Crouch 1979; n=32; średnia wieku: b.d. Blanco 2013; n=430; średni wiek: 49 (SD=22,8); 51,4% mężczyzn; Bosquet 1986; obserwacyjne: n=120; nRCT n=37; średnia wieku: b.d. De Coninck 2010; n=4352; średni wiek: 48,4 (SD=20,1); 49,4% mężczyzn; Misn kova 2011; n=45; średnia wieku: 48 lat (SD=b.d.); 37,8% mężczyzn; Poteet 1987; n=166; wiek między: 22 a 77; Schmeisl 2009; n=500; średni wiek: 47,7 (SD=b.d.); 51,2% mężczyzn; Van Munster 2014; n=69; średni wiek: 15 (SD=4,0); 55,1% mężczyzn; Vardar 2007; n=215; średni wiek: 59,6 (SD=b.d.); 36,3% mężczyzn;

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocena jakości badań randomizowanych

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniach RCT włączonych do analiz wnioskodawcy. Wyniki oceny przedstawiono w tabeli poniżej.

Ocenę błędu systematycznego (Risk of Bias) przeprowadzono według procedury The Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Ocenie podlegała zastosowana metodologia w badaniu.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration wg AKL wnioskodawcy i analityków Agencji.

Oceniany element	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane	Selektywne raportowanie
Misn kova 2011	W	W	N	NJ	N	N

N – niskie ryzyko, W – wysokie ryzyko, NJ – niejasne ryzyko

Ocena jakości badań przekrojowych

Weryfikacja oceny wiarygodności badań przekrojowych została przeprowadzona za pomocą narzędzia pochodzącego z JBI (Joanna Briggs Institute). Narzędzie zbudowane jest z 8 pytań kontrolnych, na które należy udzielić jedną z odpowiedzi (TAK, NIE, NIEJASNE, NIE DOTYCZY) bazując na informacjach z publikacji. Oceniane są charakterystyka pacjentów, opis kryteriów włączenia, opis stanu zdrowia, czynniki zakłócające i ich wpływ na uzyskane wyniki, poprawność i wiarygodność uzyskanych wyników. Analiza wiarygodności pozwala na ocenę, czy publikacja zostanie włączona lub wykluczona z analizy klinicznej.

Badania ocenione wg formularza JBI to: Al Ajlouni 2015, Al Hayek 2016, Al Jaber 2020, Barola 2018, Baruah 2017, Blanco 2013, Cunningham 2013, De Coninck 2010, Długaszek 2015, Frid 2016, Gentile 2019, Gentile 2020, Gupta 2018, Hajheydari 2011, Hauner 1996, Ji 2014, Ji 2017, Kamrul-Hasan 2020, Nasser 2017, Omar 2011, Pozzuoli 2018, Saez de Ibarra 1998, Schmeisl 2009, Shetty 2018, Strauss 2002, Strollo 2019, Surucu 2018, Tosun 2019, Tsadik 2018, van Munster 2014, Vardar 2007.

Tabela 14. Ocena ryzyka błędu wg Joanna Briggs Institute wg AKL wnioskodawcy i analityków Agencji

Badanie	Ocena ryzyka błędu wg Joanna Briggs Institute:							
	1. Czy kryteria włączenia do badania zostały jasno określone?	2. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów?	3. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę ekspozycji?	4. Czy zastosowano obiektywne i standardowe kryteria diagnozy lub definicji stanu zdrowia?	5. Czy zidentyfikowano czynniki zakłócające?	6. Czy opisano metody ograniczające ryzyko wpływu czynników zakłócających na uzyskane wyniki?	7. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę wyników?	8. Czy zastosowano odpowiednią analizę statystyczną?
Al Ajlouni 2015	NIE / TAK	NIE / TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Al Hayek 2016	TAK	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Al Jaber 2020	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Barola 2018	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Baruah 2017	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
Blanco 2013	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK / NIE	TAK
Cunningham 2013	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
De Coninck 2010	TAK	NIE / NIEJASNE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK / NIE	TAK
Długaszek 2015	TAK	NIE / TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Frid 2016	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Gentile 2019	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK / NIEJASNE	TAK / NIE	TAK / NIE
Gentile 2020	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Gupta 2018	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Hajheydari 2011	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Hauner 1996	TAK	NIE / TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Ji 2014	TAK	NIE	TAK	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
Ji 2017	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Kamrul-Hasan 2020	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Nasser 2017	NIE / TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Omar 2011	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Pozzuoli 2018	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Saez de Ibarra 1998	NIE	NIE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Schmeisl 2009	TAK	TAK	NIE	TAK	NIE	NIE	TAK	TAK
Shetty 2018	TAK	TAK	TAK / NIE	TAK	TAK / NIE	NIE / TAK	TAK	TAK

Badanie	Ocena ryzyka błędu wg Joanna Briggs Institute:							
	1. Czy kryteria włączenia do badania zostały jasno określone?	2. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów?	3. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę ekspozycji?	4. Czy zastosowano obiektywne i standardowe kryteria diagnozy lub definicji stanu zdrowia?	5. Czy zidentyfikowano czynniki zakłócające?	6. Czy opisano metody ograniczające ryzyko wpływu czynników zakłócających na uzyskane wyniki?	7. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę wyników?	8. Czy zastosowano odpowiednią analizę statystyczną?
Strauss 2002	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
Stollo 2019	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Surucu 2018	TAK	NIE / TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
Tosun 2019	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
Tsadik 2018	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
van Munster 2014	NIE / NIEJASNE	NIE	TAK	TAK	TAK	NIE	TAK	TAK
Vardar 2007	NIE / NIEJASNE	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK

Uwagi: w przypadkach spornych wynik przedstawiano w kolejności wnioskodawca/AOTMiT

Ocena jakości badań jednoramiennych

Wiarygodność badań jednoramiennych (Puder 2005) została oceniona na podstawie formularza NICE (National Institute for Health and Care Excellence). Formularz składa się z 8 pytań kontrolnych, dla których udzielana jest odpowiedź TAK/NIE.

Tabela 15. Ocena jakości badania Puder 2005 wg skali NICE

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	NIE
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	NIE
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK
5. Czy badanie miało charakter prospektywny?	TAK
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	NIE
Ocena	5x TAK

Ocena jakości przeglądu systematycznego

Opracowanie wtórne (Zabaleta-del-Olmo 2016) zostało ocenione w skali AMSTAR II, jako badanie wysokiej jakości (15/16 pkt. – autorzy nie zamieścili informacji o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu). Formularz składa się z 16 pytań dla których udzielana jest odpowiedź TAK/NIE/Częściowo TAK.

4.2. Wyniki analizy klinicznej wnioskodawcy

4.2.1. Wyniki przeglądów systematycznych wnioskodawcy

Wnioskodawca przeprowadził dwa przeglądy systematyczne:

1. przegląd stanowiący podstawę AK, którego celem była ocena wpływu jednokrotnego stosowania igieł do wstrzykiwaczy automatycznych 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,

2. przegląd dodatkowy, którego celem było zbadanie wpływu lipohipertrofii na powikłania metaboliczne.

4.2.1.1. Ocena wpływu krotności użytkowania igieł

Ze względu na ograniczenia metodologiczne włączonych do analizy klinicznej publikacji oraz związany z tym brak możliwości przedstawienia wyników w podziale na obszar skuteczności i bezpieczeństwa wnioskodawca zaprezentował wyniki porównań w podziale na punkty końcowe: lipohipertrofia, poziom HbA1c, poziom glikemii, hipoglikemia, dobowy dawka insuliny, ból i inne powikłania skórne. Szczegółowe wyniki dotyczące pojedynczych badań i porównań przedstawiono w rozdziale *Wyniki analizy klinicznej* (str. 29–35), a wykresy metaanalizy w Aneksie w analizie wnioskodawcy (Aneks E, strony 114–116).

1. Lipohipertrofia (LH)

a. Obecność lipohipertrofii oceniano wzrokowo i palpacyjnie

Do metaanalizy włączono łącznie 16 badań, przedstawiając w zestawieniu tabelarycznym wyniki w postaci ryzyka względnego (RR), z czego w 8 badaniach (Schmeisl 2009, Stollo 2016, Surucu 2018, Vardar 2017, Al Hayek 2016, Baruah 2017, Blanco 2013 i De Coninck 2010) przedstawiono wyniki istotne statystycznie. Wynik metaanalizy wykazał i.s. redukcję o 26% ryzyka względnego wystąpienia lipohipertrofii ocenianej wzrokowo i palpacyjnie w ramieniu pacjentów stosujących igły jednokrotnie w porównaniu do wielokrotnego stosowania igieł (RR=0,74 [0,65; 0,85], $p < 0,0001$, $I^2= 73\%$).

Tabela 16. Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka rozwoju lipohipertrofii ocenianej wzrokowo i palpacyjnie – metaanaliza.

Badanie	Wynik w ramieniu <i>n/N (%)</i>		Parametr RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	Istotność statystyczna
	Interwencyjnym <i>jednokrotne użycie igieł</i>	Kontrolnym <i>wielokrotne użycie igieł</i>			
Gupta 2018	15 / 17 (88,2)	24 / 30 (80)	RR = 1,10 [0,86; 1,42]	RD= 0,08 [-0,13; 0,29]	p= 0,750
Ji 2017	7 / 20 (35)	206 / 381 (54)	RR = 0,65 [0,35; 1,18]	RD = -0,19 [-0,41; 0,02]	p=0,09
Pouzzoli 2017	135/321 (42)	16/31 (52)	RR = 0,81 [0,57; 1,17]	RD = -0,10 [-0,28; 0,09]	b.d.
Schmeisl 2009	37/112 (33)	169/388 (44)	RR=0,76 [0,57; 1,01]	NNT = 10 [5; 197]	b.d.
Shetty 2018	1/3 (33)	12/47 (26)	RR=1,31 [0,24; 6,96]	RD=0,08 [-0,47; 0,63]	p=0,007
Stollo 2016	33/61 (54)	265/326 (81)	RR=0,67 [0,53; 0,84]	NNT = 4 [3; 8]	p<0,001
Surucu 2018	57/158 (36)	134/278 (48)	RR=0,75 [0,59; 0,95]	NNT = 9 [5; 39]	p=0,014
Van Munster 2014	20/44 (45)	11/21 (52)	RR=0,87 [0,52; 1,46]	RD= -0,07 [-0,33; 0,19]	b.d.
Vardar 2007	15/74 (20)	89/141 (63)	RR=0,32 [0,20; 0,51]	NNT = 3 [2; 4]	p<0,001
Al Hayek 2016	26/94 (27,7)	57/80 (71,2)	RR= 0,39 [0,27; 0,55]	RD= 3 [2; 4]	p<0,05
Al Jaber 2020	45/120 (57)	34/79 (62,5)	RR= 0,87 [0,62; 1,23]	RD= -0,06 [-0,19; 0,08]	p=0,580
Barola 2018	62/106 (58,5)	169/266 (63,5)	RR= 0,92 [0,77; 1,11]	RD= -0,05 [-0,16; 0,06]	p=0,840
Baruah 2017	12/208 (5,77)	82/540 (15,9)	RR=0,375 [0,21; 0,68]	NNT = 11 [8; 20]	p<0,001
Blanco 2013	109/190 (57)	168/240 (70)	RR= 0,818 [0,71; 0,95]	NNT = 8 [5; 29]	p=0,0083
Cunningham 2013	25/47 (53)	3/8 (38)	RR= 1,42 [0,56; 3,61]	RD= 0,16 [-0,21; 0,52]	p=0,442
De Coninck 2010	744/1716 (43,4)	1140/2250 (50,7)	RR= 0,855 [0,80; 0,92]	NNT = 14 [10; 24]	p<0,0001
Gentile 2019	18/94 (19)	115/202 (57)	RR=0,335 [0,22; 0,52]	NNT = 3 [3; 4]	b.d.
Metaanaliza					
Analiza główna	1342/3291 (41)	2579/5106 (51)	0,74 [0,65; 0,85]	NNT = 8 [6; 13]	p < 0,0001 I²= 73%
Analizy wrażliwości					
AW I	1190/2782 (43)	1964/3611 (54)	0,71 [0,60; 0,84]	NNT = 7 [4; 14]	p < 0,0001 I²=74%
AW II i III	1144/2644 (43)	1896/3510 (54)	0,76 [0,66; 0,88]	NNT = 7 [5; 19]	p = 0,0049 I²=64%

Badanie	Wynik w ramieniu n/N (%)		Parametr RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	Istotność statystyczna
	Interwencyjnym jednokrotne użycie igieł	Kontrolnym wielokrotne użycie igieł			
AW IV	1099/2524 (44)	1862/3431 (54)	0,75 [0,63; 0,88]	NNT = 7 [4; 19]	p = 0,0026 I ² =68%
AW V	1098/2521 (44)	1850/3384 (55)	0,74 [0,63; 0,88]	NNT = 7 [4; 17]	p = 0,0014 I ² =72%
AW VI	854/2010 (42)	1666/3113 (54)	0,69 [0,52; 0,92]	NNT = 6 [4; 37]	p = 0,0002 I ² =82%

b. Lipohipertrofia oceniana ultrasonograficznie

W badaniu Gentile 2020, w którym badano wpływ krotności użycia igieł na występowanie lipohipertrofii potwierdzonej ultrasonograficznie, raportowano 96% i.s. redukcję ryzyka wystąpienia lipohipertrofii u pacjentów z T2DM stosujących igły do wstrzykiwaczy jednokrotnie w porównaniu do pacjentów stosujących igły wielokrotnie.

Tabela 17. Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka rozwoju lipohipertrofii ocenianej ultrasonograficznie.

Badanie	Jednokrotne użycie igieł n/N (%)	Wielokrotne użycie igieł n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	Istotność statystyczna
Gentile 2020	16/430 (4)	702/797 (88)	0,04 [0,03; 0,07]	NNT = 2 [2; 2]	p=0,0001 ^a

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

2. Inne powikłania skórne

Analiza wyników trzech badań (Tosun 2019, De Coninck 2010 i Ji 2014) analizujących ryzyko wystąpienia powikłań skórnych takich jak lipodystrofia, krwawienia czy siniaczenie, u pacjentów stosujących igły do penów jednokrotnie oraz wielokrotnie, wykazała istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań skórnych u pacjentów stosujących igły jeden raz (Tosun 2019).

Tabela 18. Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka wystąpienia innych powikłań skórnych.

Badanie	Punkt końcowy	Wynik w ramieniu n/N (%)		Parametr (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność statystyczna
		Interwencyjnym jednokrotne użycie igieł	Kontrolnym wielokrotne użycie igieł			
Tosun 2019	lipodystrofia i/lub krwawienie i/lub siniaczenie	74 / 98 (75,5)	94 / 106 (92)	RR = 0,82 [0,72; 0,93]	NNT = 7 [4; 16]	p = 0,001

3. Ból

Ryzyko wystąpienia bólu raportowano w badaniu eksperymentalnym Misnikowa 2011 oraz w badaniu RWD De Coninck 2010. Analiza wyników randomizowanego badania Misnikova 2011 wykazała, iż jednokrotne używanie igieł jest powiązane z mniejszym ryzykiem wystąpienia bólu. Brak jest jednak informacji odnośnie istotności statystycznej tych wyników. W badaniu De Coninck 2010 nie odnotowano i.s. różnic w bólu w zależności od zmiany igieł (nie raportowano też zliczeń dla ramion badania).

Tabela 19. Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka wystąpienia bólu – dane dychotomiczne.

Badanie	Dni	Wynik w ramieniu n/N (%)		Parametr RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	Istotność statystyczna z badania
		Interwencyjnym jednokrotne użycie igieł	Kontrolnym wielokrotne użycie igieł			
Misnikova 2011	1 dzień	1/15 (7)	4/30 (13)	0,049 [0,06; 4,09]	-0,07 [-0,24; 0,11]	b.d.
	4 dni	2/15 (13)	17/30 (57)	0,234 [0,06; 0,89]	NNT = 3 [2; 6]	b.d.
	7 dni	2/15 (13)	19/30 (63)	0,21 [0,06; 0,79]	NNT = 2 [2; 4]	b.d.

Badanie	Dni	Wynik w ramieniu n/N (%)		Parametr RR (95% CI)	RD/NNT (95% CI)	Istotność statystyczna z badania
		Interwencyjnym jednokrotne użycie igieł	Kontrolnym wielokrotne użycie igieł			
De Coninck 2010	bd	bd	bd	bd	bd	0,152

Nasilenie bólu raportowano w badaniach eksperymentalnych Misnikowa 2011 i Puder 2005. W badaniu Misnikowa 2011 istotnie statystycznie słabszy ból wyrażony w milimetrach w oparciu o skalę wzrokowo-analogową odnotowano u pacjentów jednokrotnie stosujących igły w porównaniu z pacjentami stosującymi tę samą igłę przez 4 dni w 4. dniu obserwacji oraz stosującymi tę samą igłę przez 7 dni w 7. dniu obserwacji. W badaniu Puder 2005 nie stwierdzono i.s. różnic pomiędzy pacjentami wykorzystującymi igły jednokrotnie oraz wielokrotnie (użycie tej samej igły do 5 razy) w odniesieniu do odczuwanego bólu i dyskomfortu.

Tabela 20. Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do nasilenia bólu – dane ciągłe.

Badanie	Punkt końcowy	Podgrupa ^a	OB. [dni]	Jednokrotne użycie igieł		Wielokrotne użycie igieł		MD [95% CI]	p ^b
				N	Średnia (SD)*	N	Średnia (SD)*		
Misnikova 2011	ból [mm]	4 dni	1	15	0,70 (bd)	15	4,70 (bd)	-4,00 [bd]	NS
	ból [mm]	7 dni	1	15	0,70 (bd)	15	6,00 (bd)	-5,30 [bd]	NS
	ból [mm]	4 dni	4	15	5,90 (bd)	15	15,90 (bd)	-10,00 [-19,78; -0,22]^c	0,045
	ból [mm]	7 dni	4	15	5,90 (bd)	15	18,10 (bd)	-12,20 [-25,86; 1,46]	0,08
	ból [mm]	4 dni	7	15	4,70 (bd)	15	17,10 (bd)	-12,40 [bd]	NS
	ból [mm]	7 dni	7	15	4,70 (bd)	15	21,10 (bd)	-16,40 [-31,21; -1,59]^c	0,03
Puder 2005	ból	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0,1
	dyskomfort	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd	0,96

Objaśnienia:

* - Dane odczytane z wykresu przez wnioskodawcę

W badaniu Misnikova 2011 i Puder 2005 ból oceniano za pomocą skali wzrokowo-analogowej.

a) W badaniu Misnikova 2011 dokonano porównania jednokrotnego użycia igieł względem podgrup stosujących tę samą igłę przez 4 oraz 7 dni.

b) Wartość raportowana przez autorów badania.

c) Przedział ufności obliczony na podstawie raportowanej przez autorów badania wartości p.

4. Hipoglikemie

Analiza wyników badania Blanco 2013 wykazała 42% redukcję ryzyka występowania niewyjaśnionej hipoglikemii u pacjentów stosujących igły jednokrotnie w porównaniu do pacjentów stosujących igły wielokrotnie. Niewyjaśniona hipoglikemia zdefiniowana jako wystąpienie ≥ 1 epizodu hipoglikemii w tygodniu, bez określenia zdarzenia wywołującego, takiego jak zmiana leków, diety lub aktywności.

Tabela 21. Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka wystąpienia hipoglikemii.

Badanie	Punkt końcowy	Wynik w ramieniu n/N (%)		Parametr (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność statystyczna
		Interwencyjnym jednokrotne użycie igieł	Kontrolnym wielokrotne użycie igieł			
Blanco 2013	Niewyjaśniona hipoglikemia	37/190 (19,5)	80/240 (33,3)	RR= 0,58 [0,42; 0,82]	NNT= 8 [5;18]	b.d.

5. Dobowa dawka insuliny

W badaniu Blanco 2013 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w badanych grupach dla całkowitej dobowej dawki insuliny.

Tabela 22. Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do dobowej dawki insuliny.

Badanie	Punkt końcowy	Wynik w ramieniu		Parametr (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność statystyczna
		Interwencyjnym <i>jednokrotne użycie igieł</i>	Kontrolnym <i>wielokrotne użycie igieł</i>			
Blanco 2013	Dobowa dawka insuliny (IU/dz., średnia±SD)	n=190 49,00 (±27,90)	N=240 52,00 (±26,00)	MD = -3,00 [-8,15; 2,15]	b.d.	NS

6. Wahania poziomu glikemii

W badaniu Blanco 2013 wykazano 24% redukcję ryzyka wystąpienia wahań poziomu glikemii w przypadku użycia jednorazowego igieł do wstrzykiwaczy. Brak informacji w badaniu czy wynik ten jest istotny statystycznie.

Tabela 23. Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do wahań poziomu glikemii.

Badanie	Punkt końcowy	Wynik w ramieniu <i>n/N (%)</i>		Parametr (95% CI)	NNT (95% CI)	Istotność statystyczna
		Interwencyjnym <i>jednokrotne użycie igieł</i>	Kontrolnym <i>wielokrotne użycie igieł</i>			
Blanco 2013	Wahania poziomu glikemii	55 / 190 (29)	91 / 240 (38)	RR = 0,76 [0,58; 1,01]	12 [6; 1508]	b.d.

7. Poziom HbA1c

Wpływ krotności użytkowania igieł na poziom HbA1c oceniano w dwóch badaniach De Coninck 2010 i Ji 2014, w których nie stwierdzono i.s. różnic między pacjentami stosującymi igły jednokrotnie a pacjentami stosującymi igły wielokrotnie.

Tabela 24. Wyniki dla porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do poziomu HbA1c.

Badanie	Jednokrotne użycie igieł		Wielokrotne użycie igieł		MD [95% CI]	Istotność statystyczna p ^a
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
De Coninck 2010	bd	bd	bd	bd	bd	0,813
Ji 2014	bd	bd	bd	bd	bd	0,48

Objaśnienia wnioskodawcy:

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

4.2.1.2. Ocena wpływu lipohipertrofii na powikłania metaboliczne

W niniejszym rozdziale przedstawiono te wyniki, które wnioskodawca wykorzystał w modelu ekonomicznym do AE. Szczegółowe dane dotyczące metodyki oraz wyników tego dodatkowego przeglądu wnioskodawca przedstawił w Aneksie A. *Wpływ lipohipertrofii na powikłania metaboliczne* AK (str. 50–58).

1. Lipohipertrofia a dobowy dawka insuliny

a. Obecność lipohipertrofii oceniano wzrokowo i palpacyjnie

Metaanaliza 13 badań obserwacyjnych (Al Jaber 2020, Barola 2018, Baruah 2017, Blanco 2013, Cunningham 2013, Frid 2016, Gentile 2019, Gupta 2018, Hauner 1996, Ji 2017, Pahuja 2019, Pozzuoli 2017, Strollo 2016) wykazała i.s. zwiększenie średniej dobowej dawki insuliny u pacjentów z lipohipertrofią w porównaniu do pacjentów bez lipohipertrofii (10 743 pacjentów, MD=6,38 [3,38; 10,33], p<0,0001, I² = 90%).

Tabela 25. Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na dobową dawkę insuliny – dane ciągłe.

Punkt końcowy	Badanie	Lipohipertrofia		Brak lipohipertrofii		MD [95% CI]	Istotność statystyczna p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
	Al Jaber 2020	80	77,33 (32,70)	122	58,95 (35,00)	18,38 [8,90; 27,86]	<0,0001
	Barola 2018	231	38,30 (16,90)	141	44,80 (19,20)	-6,50 [-10,35; -2,65]	0,001

Punkt końcowy	Badanie	Lipohipertrofia		Brak lipohipertrofii		MD [95% CI]	Istotność statystyczna p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Dobowa dawka insuliny [IU/dzień]	Baruah 2017	94	35,51 (18,45)	654	32,95 (18,21)	2,56 [-1,42; 6,54]	NS
	Blanco 2013	277	56,00 (26,90)	153	41,00 (24,10)	15,00 [10,04; 19,96]	<0,001
	Cunningham 2013	28	54,30 (33,10)	27	44,90 (18,40)	9,40 [-4,69; 23,49]	0,197
	Frid 2016	2 192	55,20 (33,00)	4 889	45,10 (31,50)	10,10 [8,46; 11,74]	<0,001
	Gentile 2019	169	35,50 (8,80)	127	32,80 (9,70)	2,70 [0,55; 4,85]	0,237
	Gupta 2018	97	42,87 (18,57)	42	40,37 (14,11)	2,50 [-3,15; 8,15]	0,401
	Hauner 1996	66	49,00 (16,00)	213	45,00 (15,00)	4,00 [-0,35; 8,35]	NS
	Ji 2017	213	38,10 (20,10)	188	27,10 (14,30)	11,00 [7,61; 14,39]	<0,0001
	Pahuja 2019	64	43,97 (bd)	29	33,55 (bd)	10,42 [1,50; 19,34]^c	0,022
	Pozzuoli 2017	151	48,80 (25,90)	202	37,80 (21,40)	11,00 [5,92; 16,08]	<0,0001
Strollo 2016	298	49,00 (18,00)	89	41,00 (19,00)	8,00 [3,55; 12,45]	bd ^b	
Metaanaliza		3 896	-	6 847	-	6,86 [3,38; 10,33]	p < 0,0001, I² = 90%

Objaśnienia wnioskodawcy:

W dwóch przeprowadzonych metaanalizach stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność o nieznaną przyczynę, przy czym prawdopodobnie może ona wynikać z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Analiza wieloczynnikowa: OR=1,13 [1,06; 1,21]; p<0,001.

c) Wartość obliczona na podstawie wartości p.

d) Dane dla porównania dla pacjentów z lipohipertrofią stopnia 2. względem pacjentów bez lipohipertrofii.

b. Lipohipertrofia oceniana ultrasonograficznie

W badaniu Gentile 2020 obserwowano i.s. wyższą średnią dobową dawkę insuliny u pacjentów z lipohipertrofią w porównaniu do pacjentów bez lipohipertrofii (odpowiednio: 54,9 vs 42,3 IU/dzień, MD=12,60 [11,54; 13,66], p=0,001).

Tabela 26. Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na dobową dawkę insuliny i kontrolę glikemii – dane ciągłe

Punkt końcowy	Badanie	Lipohipertrofia		Brak lipohipertrofii		MD [95% CI]	Istotność statystyczna p ^a
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)		
Dobowa dawka insuliny [IU/dzień]	Gentile 2020	718	54,9 (8,2)	509	42,3 (10,0)	12,60 [11,54; 13,66]	0,001

Objaśnienia wnioskodawcy:

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

2. Lipohipertrofia a hipoglikemie (niewyjaśnione)

a. Obecność lipohipertrofii oceniano wzrokowo i palpacyjnie

Metaanaliza wyników z sześciu badań obserwacyjnych (Al Hayek 2016, Blanco 2013, Gupta 2018, Strollo 2016, Surucu 2018, Tsadik 2018) wykazała ponad 2,5-krotne ryzyko wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii u pacjentów, u których wystąpiła lipohipertrofia w porównaniu do pacjentów bez lipohipertrofii (RR=2,52 [1,45; 4,36], p<0,0001, I² = 91%, 1 742 pacjentów).

Tabela 27. Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na ryzyko wystąpienia hipoglikemii.

Punkt końcowy	Badanie	Lipohipertrofia	Brak lipohipertrofii	RR [95% CI]	RD/NNH(H) [95%CI]	Istotność statystyczna p ^a
		n/N (%)	n/N (%)			
Niewyjaśniona hipoglikemia	Al Hayek 2016	28/ 83 (34)	12 / 91 (13)	2,56 [1,39; 4,70]	NNH = 4 [3; 12]	<0,05
	Blanco 2013	108 / 277 (39)	9/ 153 (6)	6,63 [3,46; 12,71]	NNH = 3 [2; 3]	<0,01
	Gupta 2018	93/ 97 (96)	23 / 42 (55)	1,75 [1,33; 2,31]	NNH = 2 [1; 3]	<0,0001 ^b
	Strollo 2016	290 / 298 (97)	27 / 89 (30)	3,21 [2,34; 4,40]	NNH = 1 [1; 1]	<0,0001 ^c
	Surucu 2018	80 / 191 (42)	26 /245 (11)	3,95 [2,65; 5,89]	NNH = 3 [2; 4]	<0,001

Punkt końcowy	Badanie	Lipohipertrofia	Brak lipohipertrofii	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	Istotność statystyczna p ^a
		n/N (%)	n/N (%)			
	Tsad k 2018	29 / 103 (28)	27 / 73 (37)	0,76 [0,50; 1,17]	-0,09 [-0,23; 0,05]	>0,05 ^d
Metaanaliza		628 / 1 049 (60)	124 / 693 (18)	2,52 [1,45; 4,36]	NNH = 3 [2; 7]	p < 0,0001, I² = 91%

Objaśnienia wnioskodawcy:

We wszystkich przeprowadzonych metaanalizach stwierdzono istotną statystycznie heterogeniczność o nieznaną przyczynę, przy czym prawdopodobnie może ona wynikać z różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów.

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

b) Wartość OR raportowana przez autorów badania: uOR= 18,17 [6,09; 69,54], p<0,0001; aOR= 28,02 [7,28; 107,8], p<0,0001.

c) Wartość OR raportowana przez autorów badania: OR=5,23 [3,54; 7,74], p<0,0001.

d) Wartości OR raportowane przez autorów badania: uOR= 1,49 [0,79; 2,84], p>0,05; aOR= 1,31 [0,57; 2,94], p>0,05.

b. Lipohipertrofia oceniana ultrasonograficznie

W badaniu Gentile 2020 odnotowano i.s. zwiększone ryzyko niewyjaśnionych hipoglikemii (RR=3,87 [3,27; 4,59], p=0,0001) u pacjentów z lipohipertrofią w porównaniu do pacjentów bez lipohipertrofii.

Tabela 28. Wyniki dla wpływu lipohipertrofii na ryzyko wystąpienia hipoglikemii niewyjaśnionej.

Punkt końcowy	Badanie	Lipohipertrofia	Brak lipohipertrofii	RR [95% CI]	RD/NNT(H) [95%CI]	p ^a
		n/N (%)	n/N (%)			
Niewyjaśniona hipoglikemia	Gentile 2020	595 / 718 (83)	109 / 509 (21)	3,87 [3,27; 4,59]	NNH = 1 [1; 1]	0,0001

Objaśnienia wnioskodawcy:

a) Wartość raportowana przez autorów badania.

4.2.2. Wyniki opracowania wtórnego włączonego do przeglądu wnioskodawcy

W załączonej do ocenianego wniosku AK wnioskodawca nie przedstawił szczegółowych wyników z przeglądu systematycznego Zabaleta-del-Olmo 2016, w związku z czym AOTMiT przeanalizowała tę publikację podsumowując wyniki w tabeli poniżej.

W odniesieniu do występowania zakażeń lub klinicznych objawów zakażenia w miejscach wkłucia metaanaliza pięciu badań (Crouch 1979, Bosquet 1986, Poteet 1987, Misnikova 2011, Van Munster 2014) nie wskazała na i.s. różnice między pacjentami używającymi igieł wielokrotnie a pacjentami stosującymi igły jednokrotnie. Należy w tym miejscu zauważyć, iż do metaanalizy włączono badania sprzed 1990 r., kiedy nie było wynalezionych wstrzykiwaczy do insuliny typu pen.

Istotnie statystycznie wyniki metaanaliz uzyskano dla punktów końcowych przemawiające na korzyść jednorazowego stosowania igieł wobec wielorazowego ich użytkowania:

- występowanie lipohipertrofii – 5 badań z lat 2007–2014 (Vardar 2007, Schmeisl 2009, De Coninck 2010, Blanco 2013, Van Munster 2014), 5 176 pacjentów, RD=0,16 [0,05; 0,28], p=0,006, I²=87%;
- występowanie bólu – 2 badania z lat 1986–2011 (Bosquet 1986, Misnikova 2011), 165 pacjentów, RD=0,24 [0,06; 0,43], p=0,01, I²=0%.

Tabela 29. Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zakażeń, lipohipertrofii oraz bólu.

Punkt końcowy	Przegląd	Badanie, populacja	Wynik w ramieniu:		Waga	Miara EBM	Istotność statystyczna/heterogeniczność
			interwencyjnym	kontrolnym			
Zakażenia lub kliniczne objawy zakażenia w miejscach iniekcji	Zabaleta-del-Olmo 2016	Miara:	n/N (%)		%	RD [95% CI]	p, I ²
			Wielokrotne użycie igieł	Jednorazowe użycie igieł			
		Crouch 1979	1 / 18 (5,6)	3 / 14 (21,4)	13,4	-0,16 [-0,40; 0,08]	–

Punkt końcowy	Przegląd	Badanie, populacja	Wynik w ramieniu:		Waga	Miara EBM	Istotność statystyczna/heterogeniczność	
			interwencyjnym	kontrolnym				
		Bosquet 1986	1 / 10 (10)	0 / 110	16,1	0,10 [-0,10; 0,30]	–	
		Poteet 1987	4 / 74 (5,4)	13 / 92 (14,1)	27,3	-0,09 [-0,18; 0,00]	–	
		Misnikova 2011	6 / 30 (20)	0 / 15	19,3	0,20 [0,03; 0,37]	–	
		Van Munster 2014	1 / 22 (4,5)	4 / 45 (8,9)	23,9	-0,04 [-0,16; 0,08]	–	
		Wynik skumulowany:	13 / 154	20 / 276	100	RD = 0,00 [-0,12; 0,11]	p = 0,99 I²=66%	
Lipohipertrofia	Zabaleta-del-Olmo 2016	<i>Miara:</i>	<i>n/N (%)</i>		<i>%</i>	<i>RD [95% CI]</i>	<i>p, I²</i>	
			<i>Wielokrotne użycie igieł</i>	<i>Jednorazowe użycie igieł</i>				
			Vardar 2007	89 / 141 (63,1)	15 / 74 (20,3)	20	0,43 [0,31; 0,55]	–
			Schmeisl 2009	169 / 388 (43,6)	37 / 112 (33)	21,5	0,11 [0,01; 0,21]	–
			De Coninck 2010	1 140 / 2 250 (50,7)	744 / 1 716 (43,4)	25,1	0,07 [0,04; 0,10]	–
			Blanco 2013	168 / 240 (70)	109 / 190 (57,4)	22,1	0,13 [0,04; 0,22]	–
			Van Munster 2014	11 / 21 (52,4)	20 / 44 (45,5)	11,3	0,07 [-0,19; 0,33]	–
			Wynik skumulowany:	1 577 / 3 040	925 / 2 136	100	RD = 0,16 [0,05; 0,28]	p = 0,006 I²=87%
Występowanie bólu	Zabaleta-del-Olmo 2016	<i>Miara:</i>	<i>n/N (%)</i>		<i>%</i>	<i>RD [95% CI]</i>	<i>p, I²</i>	
			<i>Wielokrotne użycie igieł</i>	<i>Jednorazowe użycie igieł</i>				
			Bosquet 1986	2 / 10 (20)	0 / 110	57	0,43 [0,31; 0,55]	–
			Misnikova 2011	17 / 30 (56,7)	4 / 15 (26,7)	43	0,11 [0,01; 0,21]	–
	Wynik skumulowany:	19 / 40	4 / 125	100	RD = 0,24 [0,06; 0,43]	p = 0,01 I²=0%		

4.3. Komentarz Agencji

Jednokrotne używanie igieł do wstrzykiwaczy / penów insulinowych istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko występowania powikłań związanych z iniekcjami w insulinoterapii. W tym lipohipertrofii mogącej mieć wpływ na ryzyko powstania innych powikłań, takich jak: epizody hipoglikemii czy wahania poziomu glikemii.

1. Lipohipertrofia:

Lipohipertrofia była jednym z najczęściej raportowanych, w odnalezionych przez wnioskodawcę badaniach, powikłań spowodowanych wielokrotnym wykorzystywaniem tej samej igły. Z metaanalizy odnalezionych 16 badań obserwacyjnych wynika stwierdzono, iż u pacjentów z cukrzycą poddanych insulinoterapii jednokrotne stosowanie igieł do penów w porównaniu do ich wielokrotnego użycia było związane z mniejszym o około 26% ryzykiem rozwoju lipohipertrofii stwierdzanej w badaniu palpacyjnym i wzrokowym oraz mniejszym o 96% ryzykiem lipohipertrofii ocenianej ultrasonograficznie.

W przeprowadzonych przez wnioskodawcę metaanalizach dotyczących ryzyka rozwoju lipohipertrofii u pacjentów stosujących igły do penów wielokrotnie stwierdzono znaczącą heterogeniczność, której źródła nie zostały jednoznacznie wyjaśnione w AKL.

2. Powikłania skórne:

Badanie Tosun 2019 wykazało o 18% i.s. mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań skórnych u pacjentów stosujących igły jeden raz (RR = 0,82 [0,72; 0,93]; NNT = 7 [4; 16], p = 0,001).

3. Ból:

W badaniu Misnikova 2011, ból przy iniekcji raportowano istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów jednokrotnie używających igieł w porównaniu do stosowania tej samej igły przez 4 dni (RR = 0,24 [0,06; 0,89], NNT = 3 [2,6]), jak również przez 7 dni (RR = 0,21 [0,06; 0,79], NNT = 2 [2; 4]).

4. Niewyjaśniona hipoglikemia:

W badaniu Blanco 2013 odnotowano, iż jednokrotne użycie igieł związane było z mniejszym o 42% ryzykiem wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii (RR = 0,58 [0,42; 0,82]).

5. Dobowa dawka insuliny:

Badanie Blanco 2013 nie raportowało istotnych statystycznie różnic w ilości dobowej dawki insuliny w grupach pacjentów stosujących igły jednorazowo oraz wielorazowo (MD = -3,00 [-8,15; 2,15] p = NS).

6. Wahania poziomu glikemii

Publikacja Blanco 2013 raportowała o 24% i.s. mniejsze ryzyko występowania wahań poziomu glikemii u pacjentów używających igieł do penów jednorazowo (RR = 0,76 [0,58; 1,01]).

7. Poziom HbA1c

Wpływ krotności użytkowania igieł na poziom HbA1c oceniano w dwóch badaniach De Conink 2010 i Ji 2014, w których nie stwierdzono i.s. różnic między pacjentami stosującymi igły jednokrotnie a pacjentami stosującymi igły wielokrotnie.

4.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

OGRANICZENIA JAKOŚCI BADAŃ WEDŁUG WNIOSKODAWCY (rozdz. 8. AKL wnioskodawcy, strony 37):

- W większości badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej nie podano informacji nt. producenta igieł stosowanych w populacji badanej. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż badania odzwierciedlają rzeczywistą praktykę kliniczną, a firma Becton Dickinson jest wiodącym producentem igieł do wstrzykiwaczy, dlatego zapewne znaczny odsetek pacjentów uczestniczących w badaniach stosował igły tej firmy.
- W większości badań zakwalifikowanych do analizy klinicznej nie przedstawiono wyników w zależności od długości zastosowanej igły. Nie stanowi to jednak istotnego ograniczenia, gdyż większość zakwalifikowanych do analizy badań odzwierciedla rzeczywistą praktykę kliniczną.
- Badania zakwalifikowane do analizy klinicznej były zróżnicowane pod względem rodzaju urządzenia służącego do podawania insuliny (pen, strzykawka, CSII) oraz definicji wielokrotnego użycia igły. Zmienność wydaje się mieć umiarkowany wpływ na uzyskane rezultaty, co potwierdzono w ramach analizy wrażliwości ukierunkowanej na powyższe cechy, uzyskując zasadniczo spójne wyniki.
- Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania różniły się pod względem metody stwierdzania obecności lipohipertrofii – wprawdzie we wszystkich pracach ocenę przeprowadzał personel medyczny (pielęgniarka/lekarz), tym niemniej bardziej obiektywne metody (ultrasonografia) zastosowano u wszystkich pacjentów jedynie w badaniu Gentile 2020.
- W trakcie ekstrakcji danych w niektórych badaniach (Gentile 2019, Stollo 2019) zidentyfikowano rozbieżności i niespójności w zakresie prezentowanych wyników. Każdorazowo w takim przypadku odstępowano od uwzględniania w analizie niepewnych danych i/lub przedstawiano szczegółowy opis.
- Większość przeprowadzonych na potrzeby niniejszej analizy klinicznej metaanaliz cechowała się znaczącą heterogenicznością, której źródeł nie udało się w sposób jednoznaczny wyjaśnić, niemniej najbardziej prawdopodobną przyczyną wydaje się być zmienność międzypopulacyjna oraz różnice w standardach opieki diabetologicznej właściwej dla poszczególnych regionów geograficznych.

- Większość badań dotyczyła pacjentów na insulinoterapii, jedynie w dwóch badaniach u części pacjentów stosowano agonistów GLP-1, przy czym nie podano dla tej grupy oddzielnych danych.
- W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z niepewnością odnośnie precyzji wyników.

DODATKOWE OGRANICZENIA ZIDENTYFIKOWANE PRZEZ ANALITYKÓW:

1. wobec badania Blanco 2013 w kontekście wpływu krotności stosowania igieł na wystąpienie hipoglikemii:

- Okno czasowe badania trwało 8,5 miesiąca. Pacjenci byli prospektywnie włączani do badania, zgodnie z kolejnością pojawienia się w danej poradni, lecz nie przedstawiono informacji o przyczynie wizyty. Następnie pacjentów poddawano ocenie spełniania kryteriów włączenia. Niejasny jest też czas obserwacji każdego z pacjentów włączonych do kohorty.
- Ostatecznie w analizach uwzględniono dane 430 z 474 pacjentów, którzy zostali pierwotnie zakwalifikowani. Ubytek 44 pacjentów spowodowany był niespełnieniem kryteriów włączenia lub wykluczenia.
- W badaniu sklasyfikowano pacjentów na 5 kategorii, odpowiednio: 1 = 0–5 lat; 2 = 6–15 lat; 3 = 16–25 lat; 4 = 26–30 lat; i 5 \geq 30 lat dla czasu od diagnozy cukrzycy, oraz 1 = 1–5 lat; 2 = 6–13 lat; 3 = 14–21 lat; 4 = 22–29 lat; i 5 \geq 30 lat dla czasu insulinoterapii. Taki sposób prezentacji wyników dostarcza trudności interpretacyjnych w zakresie precyzyjnego odniesienia się do występowania lipohipertrofii w zakresie modyfikowania efektu przez czas trwania choroby czy czas stosowania insulinoterapii.
- Badanie przeprowadzono w ośrodkach ambulatoryjnych i podstawowej opieki zdrowotnej zlokalizowanych w południowej Hiszpanii (region Andaluzji oraz miastach: Walencja, Ceuta i Melilla). W badaniu nie przedstawiono ile było ośrodków każdego typu. Autorzy przenoszą swoje wyniki na populację i wskazują na uprawnienie takiego wnioskowania. Biorąc pod uwagę powyższe, wątpliwości analityków budzi fakt, iż generalizacja wyników z określonego regionu Hiszpanii względem Polski, bazując na wynikach z 1 badania obserwacyjnego, może nie być uprawniona. Celem zwiększenia wiarygodności wyników, należałoby się podeprzeć metaanalizą badań o charakterystyce zbliżonej względem badanej populacji objętej obszarem przedmiotowej oceny HTA.
- Badanie przeprowadzono z użyciem metody ankietowej dotyczącej techniki wstrzyknięć, jednakże w badaniu nie wskazano informacji odnośnie struktury kwestionariusza ani zakresu tematycznego pytań. Nie podano także informacji odnoszącej się do walidacji użytej ankiety, informując jedynie, że przedmiotowy kwestionariusz został przygotowany w oparciu o modyfikację ankiet z innych publikacji w tym obszarze (De Coninck 2010 i Strauss 2002). Biorąc pod uwagę powyższe, trudno odnieść się do konstrukcji ankiety badawczej i jej wpływu na rodzaj i jakość pozyskanych danych.
- Proces rejestracji danych został powierzony wykwalifikowanemu personelowi (pielęgniarki), który w momencie wprowadzenia do badania i przeprowadzania oceny techniki wkłucia oraz miejsca wkłucia nie posiadał informacji na temat obecności lipodystrofii u pacjenta. Zatem ryzyko wprowadzenia obciążenia pomiarów przez podmiot rejestrujący względem obecności określonych informacji jest odpowiednio minimalizowane.
- Wyniki zaprezentowano w formie tabelarycznej, biorąc pod uwagę cztery główne czynniki: typ cukrzycy (typ 1 vs typ 2), zmiany lipohipertroficzne (obecność vs brak), zmianę miejsca wkłucia (żadna lub niepoprawna vs zgłoszona i poprawna) oraz krotność użycia igły (jednorazowe vs wielorazowe). Wyniki przedstawiono w postaci statystyk opisowych wykorzystując następujące testy statystyczne: test chi-kwadrat oraz testy Pearsona i Fishera dla tabel kontyngencji; analizę wariancji (ANOVA) dla średnich; oraz analizę wieloczynnikową dla indywidualnych istotnych parametrów. W badaniu nie wskazano poziomu wartości p, przy którym uznawano wyniki za istotne statystyczne. Podane w wynikach wartości p w tabeli 3, dotyczącej związku między lipohipertrofią a ponownym użyciem igły i rotacją miejsca wstrzyknięcia, podano wartości p jedynie dla testu globalnego, badającego obecność różnic we wszystkich grupach, natomiast nie podano wartości p dla porównań parami.
- Wnioskodawca w oparciu o zliczenia przedstawione w badaniu Blanco 2013 przedstawił obliczenia własne w zakresie ryzyka względnego (RR) i NNT dla następujących układów – krotność użycia igły vs:

(1) wystąpienie lipohipertrofii – wynik zawarty w metaanalizie, (2) ryzyko niewyjaśnionej hipoglikemii – samodzielny wynik użyty w modelu ekonomicznym, oraz (3) wahania poziomu glikemii. Dla krotność użycia igły vs dobową dawkę insuliny (DDI) – samodzielny wynik użyty w modelu ekonomicznym – obliczono różnicę średnich (MD). Z uwagi na typ badania – przekrojowe – oszacowanie wskaźników RR, przy nieutrzymaniu założenia o chorobach rzadkich, jest niepoprawne.

- Obliczone przez wnioskodawcę dla układu krotność użycia igły vs. ryzyko niewyjaśnionej hipoglikemii $RR= 0,58 [0,42; 0,82]$ wskazuje na i.s. 42% redukcję ryzyka względnego wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą, którzy zmieniają igłę po każdym użyciu.

Na podstawie tak przedstawionej wartości RR nie można powiedzieć, że jednokrotne stosowanie igieł było niezależnym od innych czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii. Przy kalkulacji RR nie zostały wzięte pod uwagę inne czynniki mogące ten związek modyfikować. W oparciu o dane z publikacji możliwe jest tylko przeprowadzenie analizy jednoczynnikowej lub opisowej kolejno pomiędzy zmiennymi reprezentowanymi przez zliczenia oraz pozostałymi. Przeprowadzenia analizy wieloczynnikowej wymagałoby dostępu do danych wejściowych, którymi posługiwali się autorzy badania.

- Brak punktu odniesienia w postaci innych publikacji sprawia, iż wyniki z pojedynczego badania Blanco 2013 są niewystarczającym dowodem w kontekście przenoszenia wnioskowania na populację generalną. Tym samym proces decyzyjny może zostać obciążony słabym materiałem dowodowym i prowadzić do podjęcia błędnych decyzji. Badanie Blanco 2013 dostarcza bowiem jedynie pojedynczego dowodu na istnienie relacji jednoczynnikowej będącej przedmiotem zainteresowania w badanej populacji pacjentów, natomiast dowodów, czy taka zależność rzeczywiście istnieje w populacji generalnej powinna dostarczyć synteza wyników z wielu badań ze zbliżonego obszaru.
- Podsumowując powyższe, docelowy sposób prezentacji wyników, tak aby dostarczał wystarczających dowodów do podjęcia stosownej decyzji, powinien być oparty w przypadku oceny wpływu interwencji na pojedynczą zmienną – na metaanalizach wraz z analizą wrażliwości (moderatorowa) i heterogeniczności włączonych badań.

2. wobec wyników metaanalizy badającej związek między krotnością użycia igieł a wystąpieniem lipohipertrofii ocenianej palpacyjnie i wzrokowo (tab. 7 str. 29 w AK):

- Wnioskodawca zestawiał 22 badania, przy czym dla 5 z nich nie wskazał wyników liczbowych. Ponadto na końcu tabeli przedstawiono wyniki metaanalizy wraz z poszczególnymi wynikami wariantów analizy wrażliwości. Przedstawianie w tabeli podsumowującej wyniki metaanalizy badań, dla których nie raportowano wyników (cyt. „brak danych”), wprowadza niejasność w ocenie wyniku metaanalizy.

Wątpliwości budzi sposób raportowania wyników w części głównej AK w odniesieniu do niniejszej tabeli, który nie wskazuje bezpośrednio, które badania ujęto w metaanalizie, szczególnie iż wnioskodawca określił w opisie, iż do metaanalizy włączono 16 badań. Również nie wskazano w tej części AK, które badania zostały ujęte w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości. Dopiero analiza wykresów zawartych w Aneksie E. *Wykresy dla metaanaliz* dostarcza tych informacji.

Nie określono również, dlaczego w tabeli wyniki analizy wrażliwości dla wariantów II i III podano łącznie, podczas gdy w Aneksie E przedstawiono szczegółowe wyniki osobno dla tych wariantów.

- Wnioskodawca dla badań przekrojowych obliczył wartości RR, pomimo tego, iż wartości RR nie da się uzyskać dla tego typu badań, ponieważ nie mamy informacji na temat zapadalności. Jedyną sytuacją, w której możliwe jest przeliczenie OR na RR są choroby o rzadkim występowaniu. Właściwym w tym przypadku powinna być kalkulacja ilorazu szans (OR) lub miar odpowiednich dla tego typu badań, stąd nie posiadamy odpowiedniego materiału dowodowego pozwalających na wnioskowanie o związkach przyczynowo-skutkowych. Mianowicie przeliczenie w tym przypadku OR na RR będzie skutkowało obciążeniem wyniku.
- Wnioskodawca wykonał sześć analiz wrażliwości dla metaanalizy głównej uwzględniając łącznie jedynie dwa parametry:
 - parametr stały – jednorazowe użycie igły (użycie igły tylko 1 raz); oraz
 - parametr zmienny – rodzaj urządzenia, którym podawano insulinę (bez względu na rodzaj urządzenia, z wykluczeniem badań, dla których nie podano informacji na temat odsetka pacjentów stosujących wstrzykiwacze, oraz odsetki pacjentów używających wstrzykiwacze: ≥ 70 ; ≥ 80 ; ≥ 90 i 100%).

Wnioskodawca w części głównej AK nie zaraportował w podsumowaniu tabelarycznym ile i jakie badania oraz o jakiej łącznej liczbie pacjentów zostało uwzględnionych w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości.

Dopiero analiza wykresów zawartych w Aneksie E. *Wykresy dla metaanaliz* pozwala zidentyfikować te informacje. Podsumowując synteza opisu wyników w AK nie dostarcza wystarczającej spójności pozwalającej na płynne rozważenie problemu.

- W odniesieniu do zauważalnej heterogeniczności wyników ($I^2=73%$ dla metaanalizy podstawowej), wskazującej na dużą niejednorodność badań, nie przeprowadzono pogłębionych analiz identyfikujących w jaki sposób poszczególne badania wpływają na wynik metaanalizy. Wnioskodawca nie przedstawił też analizy obciążeń wyniku końcowego używając stosownych do tego narzędzi.
- Biorąc pod uwagę powyższe, w odniesieniu do przedstawionej metaanalizy głównej, należałoby przeprowadzić pogłębioną analizę wrażliwości, która dostarczyłaby większej informacji odnośnie wpływu poszczególnych badań na oszacowanie metaanalizy, poprzez:
 - wnikliwą rewizję poszczególnych badań w zakresie metodyki, konstrukcji i celów badawczych:
 - w których RR wykazywał odmienny trend niż w większości włączonych badań – w niniejszej metaanalizie włączono 3 badania, dla których RR był wyższy niż 1 (Cunningham 2013, Gupta 2018, Shetty 2018);
 - badań, co do których istnieją posiadamy dowody jakoby mogły być obciążone;
 - podzielenie badań pod kątem regionu geograficznego, z którego pochodziła badana populacja – szczególnie wynik dotyczący populacji europejskiej, jako najbardziej zbliżonej do populacji docelowej, powinien zostać szczegółowo zbadany;
 - wykluczenie badań:
 - w których badano małe próby pacjentów (Cunningham 2013, Gupta 2018, Shetty 2018);
 - w których przeważał typ 1 cukrzycy, co sugeruje z definicji większą częstość wkląć niż u pacjentów z typem 2;
 - zbadanie wpływu czasu trwania choroby oraz długości insulinoterapii;
 - uwzględnienie różnic wiekowych pacjentów;
 - uwzględnienie proporcji osób dorosłych w badaniach.

3. wobec metaanalizy, której celem było zbadanie wpływu lipohipertrofii na powikłania metaboliczne:

- W przypadku metaanaliz dotyczących wpływu lipohipertrofii na:
 - dobową dawkę insuliny (dane ciągłe), oraz
 - ryzyko wystąpienia hipoglikemii,

których wyniki włączono następnie do modelu ekonomicznego, oszacowany wskaźnik heterogeniczności I^2 (odpowiednio: 97% i 90%) dostarcza dowodów na niejednorodność badań włączonych do metaanalizy. Należy zaznaczyć, że dla dodatkowych metaanaliz, w tym powyższych, wnioskodawca nie przeprowadził analiz moderatorowych podgrup, które wskazałyby źródła niejednorodności wpływające na wynik końcowy.

- Podobnie jak w metaanalizie dotyczącej wpływu krotności stosowania igieł, również i w tym przypadku wnioskodawca dla badań przekrojowych obliczył wartości RR, pomimo tego, iż wartości RR nie da się uzyskać dla tego typu badań, ponieważ nie mamy informacji na temat zapadalności. Jediną sytuacją, w której możliwe jest przeliczenie OR na RR są choroby o rzadkim występowaniu. Właściwym w tym przypadku powinna być kalkulacja ilorazu szans (OR) lub miar odpowiednich dla tego typu badań, stąd nie posiadamy odpowiedniego materiału dowodowego pozwalających na wnioskowanie o związkach przyczynowo-skutkowych. Mianowicie przeliczenie w tym przypadku OR na RR będzie skutkowało obciążeniem wyniku.

4.5. Informacje na podstawie innych źródeł

4.5.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwań własnych, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli 11 badań rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD) oceniających wpływ jednokrotnego stosowania igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań oraz kontrolę glikemii w porównaniu do wielokrotnego zastosowania igieł do penów w populacji pacjentów z cukrzycą, opublikowanych

po dacie ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy. Spośród nich 3 publikacje (Gentile 2021, Luo 2021 i Thewijthcharoen 2020) zostały włączone do niniejszej analizy.

Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej Agencji

Poniższa tabela przedstawia najważniejszych informacji odnoszące się do charakterystyki badań włączonych w wyniku wyszukiwania Agencji.

Tabela 30. Skrócowa charakterystyka włączonych badań.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Gentile 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nieuwarunkowany specjalny grant Nefrocenter Research Network and NYX Startup, Neapol, Włochy. <u>Kraj:</u> Włochy</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrojowe, • wielośrodkowe (n=16) <p><u>Układy porównywane</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Jednokrotne wkłucie (A) vs wielokrotne wkłucie (B) 2. Lipohipertrofia (C) vs brak lipohipertrofii (D) 3. Powstawanie krwiałków (E) vs brak krwiałków (F) <p><u>Wyrób medyczny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Brak informacji o producencie - - podano informacje dotyczące: <ul style="list-style-type: none"> długości igieł: 4 mm (n=222), 5 mm (n=239); 6 mm (n=156); 8 mm (n=161); 12,7 mm (n=2); grubości igieł (29-33 G) <p><u>Okres obserwacji:</u> bd</p> <p><u>Warunki obserwacji:</u> ambulatoryjne</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Iniekcja tą samą igłą 1 raz</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci używający penów insulinowych • powyżej 18 roku życia, • co najmniej dwa wstrzyknięcia insuliny dziennie przez 1 rok. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • chorzy na nowotwory, • zaawansowana choroba wątroby lub nerek, • leczenie na bazie steroidów, • ciąża <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=780, w tym Płeć: mężczyźni n= 387 (49,6%), Średni wiek: 52 lata (SD= ±15), T1DM: n = 224, T2DM: n = 556.</p> <p><u>Analizowane podgrupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa A: n = 602 • Grupa B: n = 178 • Grupa C: n = 360 • Grupa D: n = 420 • Grupa E: n = 156 • Grupa F: n = 181 <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u> Brak danych</p> <p><u>Średni czas od rozpoczęcia insulinoterapii:</u> 18 lat</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • powstawanie krwiałków <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • lipohipertrofia, • wahania poziomu glikemii, • hipoglikemia. <p><u>Definicje:</u></p> <p>- <i>Hipoglikemia – wystąpienie jednego lub więcej objawów hipoglikemii (takich jak kołatanie serca, zmęczenie, pocenie się, głód, zawroty głowy i drżenie) oraz potwierdzony odczyt stężenia glukozy we krwi wynoszący 60 mg/dl lub mniej.</i></p>
<p>Luo 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grant Jiangsu Provincial Medical Innovation Team (CXTDA2017019), • Grant the Drug Evaluation Wei Tai Young Scholars Diabetes Technology Research Fund (YPPJ-02-17), • Grant the National Natural Science Foundation of China (81700689). <p><u>Kraj:</u> Chiny</p>	<p><u>Typ badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • przekrojowe • obserwacyjne • jednośrodkowe <p><u>Interwencja:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jednorazowe użycie igieł <p><u>Komparator:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wielorazowe użycie igieł <p><u>Wyrób medyczny:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Brak informacji o nazwie handlowej i producencie igieł - podano dane o długości igieł: 4mm (n=183), 5mm (n=116), >6mm (n=17) <p><u>Okres obserwacji:</u> styczeń 2018 – grudzień 2019</p> <p><u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Iniekcja tą samą igłą <4 razy</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z T1DM oraz T2DM, • Wiek powyżej 18 r.ż., • BMI \geq 18,5 kg/m², • przyjmowanie insuliny w sposób ciągły we wstrzyknięciach (peny insulinowe) powyżej jednego roku. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci z zapaleniem skóry lub innymi chorobami skóry, • Pacjenci z bliznami lub urazami w miejscach wstrzyknięć. <p><u>Liczba pacjentów:</u> n= 316, w tym: Płeć: mężczyźni n= 175 (55,1%), Średni wiek: 55,9 lat (SD= ±17,34),</p> <p><u>Analizowane podgrupy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Grupa A: jednokrotne użycie igieł n=142, • Grupa B: wielokrotne użycie igieł n=174, • Grupa C: lipohipertrofia kliniczna n=207, • Grupa D: lipohipertrofia subkliniczna n= 63 	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Lipohipertrofia: <ul style="list-style-type: none"> o kliniczna; o subkliniczna <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • HbA1c, • dobową dawką insuliny. <p><u>Definicje:</u></p> <p>- <i>lipohipertrofia kliniczna lipohipertrofia: pacjenci mieli jedną lub więcej klinicznych zmian lipohipertroficznymi i nie mieli subklinicznej lipohipertrofii.</i></p> <p>- <i>lipohipertrofia subkliniczna lipohipertrofia: pacjenci mieli jedną lub więcej zmian subklinicznej</i></p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> Grupa E: brak lipohipertrofii n=46. Utrata pacjentów z badania: b.d.	<i>lipohipertrofii i nie mieli klinicznej lipohipertrofii.</i> <i>- brak lipohipertrofii: pacjenci nie mieli ani klinicznej ani klinicznej lipohipertrofii, ani subklinicznej lipohipertrofii.</i>
Thewijtchroen 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Grant na promocję badań naukowych w szpitalu Theptarin (Grant No. 2/2561) <u>Kraj:</u> Tajlandia	<u>Typ badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> przekrojowe obserwacyjne jednośrodkowe <u>Interwencja:</u> Jednorazowe użycie igieł	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z T1DM oraz T2DM, będący na insulinoterapii; <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci stosujący insulinę krócej niż 6 miesięcy, Pacjenci zgłaszający się do centrum diabetologicznego rzadziej niż 3 razy w ciągu ostatnich 12 miesięcy, Pacjenci, którzy odmówili udziału w badaniu. <u>Liczba pacjentów:</u> n= 400, w tym: Płeć: mężczyźni n= 186 (46,5%), Średni wiek: 65,6 lat (SD= ±15,4),	<u>Pierwszorządowe:</u> Lipohipertrofia
	<u>Komparator:</u> Wielorazowe użycie igieł	<u>Analizowane podgrupy:</u> Grupa A: jednokrotne użycie igieł n=22, Grupa B: wielokrotne użycie igieł n=378, Grupa C: lipohipertrofia n=149, Grupa D: brak lipohipertrofii n=251.	
	<u>Wyrób medyczny:</u> - Brak informacji o nazwie handlowej i producencie igieł - podano dane o długości igieł: 4mm (n=20), 5mm (n=82), 6mm (n=200), 8mm (n=93), Inne (n=5)	Utrata pacjentów z badania: b.d.	
	<u>Okres obserwacji:</u> czerwiec 2018 – marzec 2019		
	<u>Definicja jednokrotnego użycia igły:</u> Iniekcja tą samą igłą <2 razy		

Ocena jakości badań przekrojowych

Weryfikacja oceny wiarygodności włączonych trzech badań przekrojowych została przeprowadzona za pomocą narzędzia pochodzącego z JBI (Joanna Briggs Institute). Narzędzie zbudowane jest z 8 pytań kontrolnych, na które należy udzielić jedną z odpowiedzi (TAK, NIE, NIEJASNE, NIE DOTYCZY) bazując na informacjach z publikacji. Oceniane są charakterystyka pacjentów, opis kryteriów włączenia, opis stanu zdrowia, czynniki zakłócające i ich wpływ na uzyskane wyniki, poprawność i wiarygodność uzyskanych wyników. Analiza wiarygodności pozwala na ocenę czy publikacja zostanie włączona lub wykluczona z analizy klinicznej.

W dwóch badaniach (Luo 2021, Gentile 2021a) pozytywnie oceniono wszystkie analizowane parametry (8/8 pkt). Natomiast w badaniu Thewijtcharoen 2020 elementy dotyczące identyfikacji czynników zakłócających oraz ich wpływu na uzyskane wyniki nie zostały zawarte, w związku z czym badanie to otrzymało 6/8 pkt. Na podstawie przeprowadzonej analizy wiarygodności podjęto decyzję o włączeniu wszystkich trzech badań do niniejszej analizy.

Szczegóły oceny badań Gentile 2021, Luo 2021 i Thewijtcharoen 2020 z wykorzystaniem skali JBI przedstawiono poniżej.

Tabela 31. Ocena ryzyka błędu wg Joanna Briggs Institute (JBI).

Badanie	Ocena ryzyka błędu wg Joanna Briggs Institute:							
	1. Czy kryteria włączenia do badania zostały jasno określone?	2. Czy przedstawiono szczegółową charakterystykę wyjściową pacjentów?	3. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę ekspozycji?	4. Czy zastosowano obiektywne i standardowe kryteria diagnozy lub definicji stanu zdrowia?	5. Czy zidentyfikowano czynniki zakłócające?	6. Czy opisano metody ograniczające ryzyko wpływu czynników zakłócających na uzyskane wyniki?	7. Czy zastosowano odpowiednią i wiarygodną ocenę wyników?	8. Czy zastosowano odpowiednią analizę statystyczną?
Gentile 2021a	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Luo 2021	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK	TAK
Thewijtcharoen 2020	TAK	TAK	TAK	TAK	NIEJASNE	NIE	TAK	TAK

Wyniki

Lipohipertrofia

We wszystkich włączonych badaniach (Gentile 2021, Luo 2021, Thewijtcharoen 2020) obecność lipohipertrofii oceniano wzrokowo i palpacyjnie, następnie – celem potwierdzenia – wykonywano badanie ultrasonograficzne. W badaniach Luo 2021 i Gentile 2021 wykazano, iż wielokrotne stosowanie igieł i.s. zwiększa szansę wystąpienia lipohipertrofii w porównaniu do jednokrotnego stosowania igieł (odpowiednio: OR=6,46 [95% CI 2,99; 13,93], $p < 0,0001$ i OR= 2,83 [95% CI 1,99; 4,02], $p < 0,0001$).

Ponadto w badaniu Luo 2021 oceniano wpływ wielokrotnego i jednokrotnego używania igieł na lipohipertrofię kliniczną i subkliniczną (utajoną). Autorzy badania wykazali istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia lipohipertrofii klinicznej w przypadku stosowania igieł jednorazowo, natomiast wyniki dla lipohipertrofii subklinicznej były nieistotne statystycznie.

Tabela 32. Wyniki porównania jednokrotnego względem wielokrotnego użycia igieł w odniesieniu do ryzyka rozwoju lipohipertrofii.

Badanie	Punkt końcowy	Wynik w ramieniu n/N (%)		Parametr (95% CI)	Istotność statystyczna
		Interwencyjnym <i>jednokrotne użycie igieł</i>	Kontrolnym <i>wielokrotne użycie igieł</i>		
Thewijtcharoen 2020	lipohipertrofia	4 / 22 (18,8)	145 / 378 (38,4)	OR* = 2,80 [0,93; 8,44]	$p = 0,067^*$
Luo 2021	lipohipertrofia ogółem	105 / 142 (73,9)	165 / 174 (94,8)	OR* = 6,46 [2,99; 13,93]	$p < 0,0001^*$
	lipohipertrofia kliniczna	80 / 142 (56,3)	127 / 174 (73)	OR* = 2,09 [1,31; 3,354]	$p = 0,0021^*$
	lipohipertrofia subkliniczna	25 / 142 (17,6)	38 / 174 (21,8)	OR* = 1,30 [0,75; 2,29]	$p = 0,349^*$
Gentile 2021	lipohipertrofia	243 / 602 (40,4)	117 / 178 (65,7)	OR* = 2,83 [1,99; 4,02]	$p < 0,0001^*$

Objaśnienia:

* - oszacowanie własne AOTMiT

Pozostałe punkty końcowe

W badaniu Gentile 2021 oceniano wpływ lipohipertrofii na ryzyko wystąpienia hipoglikemii oraz wahania poziomu glikemii. Wykazano natomiast istotny statystycznie wpływ lipohipertrofii na występowanie epizodów hipoglikemii (OR=4,64 [3,29; 6,54], $p < 0,0001$), jak i na pojawianie się wahań poziomu glikemii (OR=3,29 [2,45; 4,42], $p < 0,0001$).

Tabela 33. Ocena wpływu lipohipertrofii w odniesieniu do hipoglikemii oraz wahań poziomu glikemii – dane dychotomiczne.

Badanie	Punkt końcowy	Wynik w ramieniu n/N (%)		Parametr (95% CI)	Istotność statystyczna
		Interwencyjnym lipohipertrofia	Kontrolnym brak lipohipertrofii		
Gentile 2021	Hipoglikemia	157 / 360 (43,61)	60 / 420 (14,3)	OR* = 4,64 [3,29; 6,54]	p < 0,0001*
	Wahania poziomu glikemii	224 / 360 (62,2)	140 / 420 (33,3)	OR* = 3,29 [2,45; 4,42]	p < 0,0001*

Objaśnienia:

* - oszacowanie własne AOTMiT

W badaniu Luo 2021 wykazano istotny statystycznie niższy poziom HbA1c u pacjentów bez lipohipertrofii zarówno w grupie z lipohipertrofią kliniczną (MD= -1,23 [-1,80; -0,66], p<0,0001), jak i lipohipertrofią subkliniczną (MD= -1,13 [-1,79; -0,47], p=0,0009). W odniesieniu do dobowej dawki insuliny nie odnotowano statystycznie istotnych różnic w obu badanych grupach względem braku lipohipertrofii.

Tabela 34. Wyniki dla wpływu lipohipertrofii klinicznej oraz lipohipertrofii subklinicznej na dobową dawkę insuliny HbA1c – dane ciągłe.

Badanie	Punkt końcowy	Wynik w ramieniu (średnia ±SD)				Parametr (95% CI)	Istotność statystyczna
		N	Interwencyjnym lipohipertrofia wg rodzaju	N	Kontrolnym brak lipohipertrofii		
Lipohipertrofia kliniczna							
Luo 2021	Dobowa dawka insuliny (IU/dzień)	207	34,70 (15,62)	46	30,43 (13,35)	MD* = -4,27 [-9,16; 0,62]	p = 0,087*
	HbA1c (%)	207	8,65 (1,78)	46	7,42 (1,73)	MD = -1,23 [-1,80; -0,66]	p < 0,0001
Lipohipertrofia subkliniczna							
Luo 2021	Dobowa dawka insuliny (IU/dzień)	63	27,81 (14,44)	46	30,43 (13,35)	MD = 2,62 [-2,76; 7,99]	p = 0,337
	HbA1c (%)	63	8,55 (1,70)	46	7,42 (1,73)	MD = -1,13 [-1,79; -0,47]	p = 0,0009

4.5.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Analiza kliniczna wnioskodawcy:

W ramach analizy klinicznej Wnioskodawca dokonał poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine®. W tym celu przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. leków:

- Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL).

Na stronach internetowych ww. agencji wnioskodawca nie odnalazł żadnych alertów bezpieczeństwa związanych z bezpieczeństwem stosowania wnioskowanej interwencji, tj. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine®.

Na stronie FDA odnaleziono natomiast 1 ogólny komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania igieł do wstrzykiwaczy, skierowany zarówno do pacjentów i ich opiekunów, jak i do personelu medycznego. W komunikacie tym podkreślono, że w przypadku stosowania wielodawkowych wstrzykiwaczy, za każdym razem należy użyć nowej igły do podania insuliny. FDA zauważyła, że z uwagi na dostępność dużej liczby różnorodnych wstrzykiwaczy oraz rodzajów igieł, pacjenci mogą mieć problemy z prawidłową techniką iniekcji, zwłaszcza przy zmianie jednego rodzaju igieł na inny. Opisywano przypadki pacjentów, którzy przed wstrzyknięciem insuliny nie zdejmowali wewnętrznej osłonki igły, co uniemożliwiało podskórne podanie insuliny i w konsekwencji związane

było z występowaniem epizodów hiperglikemii, w tym również śmiertelnych. Wobec powyższego FDA zaleca pacjentom, aby przy każdym rozpoczynaniu nowego opakowania igieł sprawdzili, czy nowy typ igły jest taki sam jak stosowany dotychczas, a w przypadku wątpliwości co do prawidłowego użycia igły skontaktowali się z lekarzem lub farmaceutą. W przypadku personelu medycznego, agencja ta przypomniała o konieczności odpowiedniej edukacji pacjentów w zakresie użycia igieł i prawidłowej techniki iniekcji, a także potencjalnego ryzyka związanego z niedokładnym dawkowaniem insuliny.

Dodatkowe informacje znalezione przez analityków Agencji:

Analitycy Agencji dokonali własnych wyszukiwań w dn. 11.06.2021 r. dotyczących bezpieczeństwa igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine® Plus na stronach internetowych urzędów i agencji ds. Leków (URPL, EMA, FDA), a także wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe. Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów związanych z bezpieczeństwem ocenianych igieł.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy ekonomicznej i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel

Celem przygotowanej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej była „ocena opłacalności finansowania igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) BD Micro-Fine™ Plus w populacji pacjentów z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1 w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę”.

Uwaga do populacji docelowej: W AKL wnioskodawcy we wszystkich zakwalifikowanych badaniach uczestniczyli pacjenci leczeni insuliną, tylko w badaniach Frid 2016 oraz De Conick 2010 u 2% i 3% odpowiednio stosowano agonistów receptora GLP-1. Wyniki skuteczności jednak przedstawiono łącznie, nie wyodrębniając subpopulacji stosującej agonistów receptora GLP-1. W AE autorzy pomijają populację pacjentów stosujących analogi GLP-1 stwierdzając że obecnie refundowane analogi GLP-1 (refundowane na dzień złożenia wniosku produkty lecznicze Trulicity oraz Ozempic) dostępne są w postaci zestawu zawierającego dedykowane igły. W stosunku do innych obecnych na rynku i nierefundowanych ze środków publicznych agonistów receptora GLP-1 wskazują, iż z uwagi na koszty stosowania ok 500 zł/mies. można przyjąć że nie są stosowane przez liczną grupę pacjentów i tym samym pomijają koszty z związane z tą terapią. Zdaniem analityków AOTMiT pominięcie w dalszych rozważaniach analogów GLP-1 jest uproszczeniem analizy.

Technika analityczna analiza kosztów-użyteczności.

Porównywane interwencje

Interwencja: Igły BD Micro-Fine™ Plus o rozmiarze 5 mm x 0,25 mm (31G) oraz 8 mm x 0,30 mm (30G).

W analizie rozważono równolegle, że interwencja wnioskowana będzie stosowana w populacji docelowej:

- *prawidłowo (jednokrotne wykorzystanie) zgodnie z aktualnymi wytycznymi praktyki klinicznej odnośnie techniki podawania insuliny i agonistów receptora GLP-1,*
- *zgodnie z przewidywanym rzeczywistym zachowaniem pacjentów w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus.*

Komparator: Igły do penów insulinowych/GLP-1, które zgodnie ze stanem aktualnym nie są finansowane ze środków publicznych. W analizie rozważono równolegle, że igły do penów insulinowych/GLP-1 w warunkach braku refundacji ze środków publicznych są stosowane w populacji docelowej:

- *nieprawidłowo (wielokrotne wykorzystanie),*
- *zgodnie z przewidywanym rzeczywistym zachowaniem pacjentów w przypadku braku refundacji igieł do penów insulinowych/GLP-1.*

Porównywane interwencje – scenariusze analizy:

Autorzy analizy ekonomicznej zaproponowali dwa równoległe warianty analizy podstawowej, tj.

- *wariant zgodny z AKL tj. zgodny z definicją interwencji i komparatora w analizie klinicznej, odzwierciedla wyniki dla porównania najczęstszego postępowania w przypadku refundacji igieł względem braku refundacji (tj. zmiany postępowania z nieprawidłowego wielokrotnego stosowania igieł na prawidłowe jednokrotne ich stosowanie).*
- *wariant realny, tj. zgodny z przewidywanym rzeczywistym zachowaniem pacjentów w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus lub braku refundacji igieł do penów insulinowych/GLP-1, w wariantcie realnym ujęto również przeniesienie kosztów igieł z pacjenta na płatnika publicznego w przypadku chorych, którzy nie zmieniają swojego postępowania w przypadku ich refundacji (tj. pacjentów stosujących obecnie igły jednorazowo pomimo braku refundacji oraz pacjentów, którzy nawet w przypadku refundacji*

igieł będą stosować je wielokrotnie). Wariant realny dotyczy porównania opłacalności interwencji, określonej jako jednokrotne stosowanie igieł, w warunkach refundacji igieł względem braku refundacji, z uwzględnieniem w obydwu ramionach analizy poziomu przestrzegania zaleceń pacjentów odnośnie techniki podawania insuliny (compliance pacjentów), który w świetle zgromadzonych informacji jest zależny od poziomu odpłatności pacjentów za igły.

Uwaga do przedstawionych scenariuszy analizy ekonomicznej: W opinii analityków AOTMiT scenariusz realny jest scenariuszem który jest bliższy rzeczywistej praktyce, dlatego w części dokumentu dotyczącego prezentacji wyników zostaną przedstawione oszacowania wobec scenariusza realnego.

Perspektywa: Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i świadczeniobiorcy (w przypadku współpłacenia za leki i wyroby), a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. W ramach perspektywy płatnika publicznego uwzględniono koszty ponoszone w związku z finansowaniem leków w ramach programu Leki 75+.

Horyzont: roczny horyzont czasowy

Dyskontowanie nie dotyczy

Korekta połowy cyklu w analizie wykorzystano drzewo decyzyjne, w ramach którego nie wyróżniono cykli, uwzględnienie korekty połowy cyklu nie było możliwe.

Punkty końcowe:

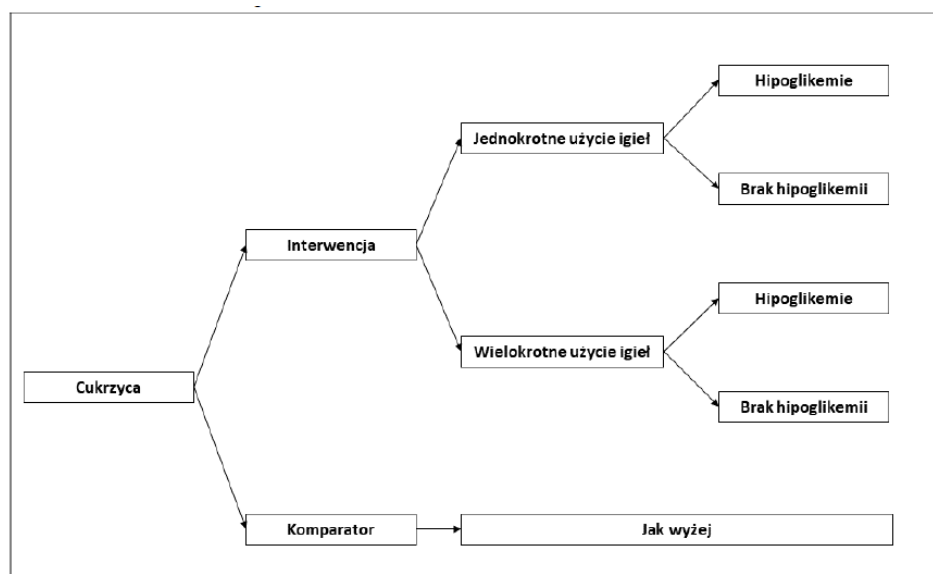
- lata życia skorygowane jakością (QALY),
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł),
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR),
- współczynniki kosztów-użyteczności (CUR),
- ceny progowe wyrażone jako cena zbytu netto względem współczynników ICUR i CUR.

Model: ekonomiczny wnioskodawcy został przedstawiony w postaci drzewa decyzyjnego.

„Zgodnie ze strukturą modelu pacjenci z populacji docelowej na początku symulacji rozpoczynają stosowanie refundowanych igieł BD Micro-Fine™ Plus (interwencja oceniana) lub nier refundowanych igieł do penów insulinowych/GLP-1 (komparator). Pacjenci mogą stosować igły jednorazowo, stosując nową igłę przy każdym wstrzyknięciu insuliny / agonisty receptora GLP-1 lub wielokrotnie”. Według autorów analizy „sposób stosowania igieł ma w dalszej kolejności wpływ na częstość występowania epizodów hipoglikemii (ciężkich oraz łagodnych)”.

Dla każdego stanu zdrowia w modelu przypisano odpowiednie koszty i użyteczności.

Schemat modelu przedstawionego w analizie ekonomicznej wnioskodawcy, zaprezentowano na poniższym rysunku.



Rysunek 1 Schemat struktury modelu wnioskodawcy str. 13 AE

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono następujące efekty zdrowotne:

- częstość występowania hipoglikemii,
- dobową dawkę insuliny,
- częstość występowania lipohipertrofii

występowanie hipoglikemii ma przełożenie na lata życia skorygowane jakością (QALY). Użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu określono na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz danych.

Wg wnioskodawcy: „W analizie klinicznej przedstawiono wyniki badania Blanco 2013 wiążących bezpośrednio sposób stosowania igieł z częstością występowania hipoglikemii i wielkością dawki insuliny. Ponadto w analizie klinicznej wykazano, że w grupie stosującej igły jednokrotnie rzadziej niż przy ich wielokrotnym użyciu obserwowano lipohipertrofię, która uznawana jest za istotny czynnik ryzyka nieprawidłowej kontroli metabolicznej cukrzycy i dodatkowo przeprowadzono analizę, w ramach której oceniano wpływ lipohipertrofii na efektywność. W ramach dodatkowej analizy przeprowadzono metaanalizę odnalezionych badań. Zakwalifikowane do analizy klinicznej badania różniły się pod względem metody stwierdzania obecności lipohipertrofii – we wszystkich pracach ocenę przeprowadzał personel medyczny (pielęgniarka/lekarz), jednak bardziej obiektywne metody (ultrasonografia) zastosowano u wszystkich pacjentów jedynie w badaniu Gentile 2020 [20]. W konsekwencji, z powodu istotnej heterogeniczności wyniku oraz odmiennej definicji punktu końcowego do metaanalizy nie włączono badania Gentile 2020. W świetle powyższych spostrzeżeń, w niniejszej analizie również uwzględniono 2 warianty analizy wrażliwości, tj. z uwzględnieniem wyników metaanalizy oraz oddzielnie z uwzględnieniem wyników badania Gentile 2020. W dodatkowej metaanalizie przeprowadzonej w analizie klinicznej wykazano, że u pacjentów z cukrzycą leczonych insuliną lub agonistami receptora GLP-1 obecność lipohipertrofii była skorelowana z gorszą kontrolą glikemii manifestującą się m.in. wyższym poziomem HbA1c. W niniejszej analizie nie uwzględniono wpływu jednokrotnego stosowania igieł na poziom HbA1c u pacjenta, co stanowi założenie konserwatywne, gdyż niższy poziom HbA1c wiąże się z niższym ryzykiem wystąpienia długofalowych powikłań cukrzycy, w tym zawału serca, udaru mózgu, czy dławicy piersiowej, a w konsekwencji również z niższym ryzykiem zgonu. Nie uwzględniono innych punktów końcowych opisanych w analizie klinicznej (lipohipertrofia, inne powikłania skórne, ból), gdyż ich wystąpienie nie ma istotnego wpływu na koszty i jakość życia. Przyjęte podejście jest konserwatywne, gdyż dla wszystkich ocenianych punktów końcowych uzyskano korzystniejsze efekty w ramieniu interwencji”.

Uwaga do hipoglikemii w analizie wnioskodawcy – W analizie klinicznej wnioskodawcy podjęto analizę wpływu wielokrotnego stosowania igieł na występowanie hipoglikemii. Wykonawca postuluje samodzielny klinicznie istotny wpływ wielokrotnego stosowania igieł na wzrost ryzyka występowania hipoglikemii nie uwzględniając innych czynników mogących modyfikować badany efekt. Nie określono który z postulowanych czynników redukcji hipoglikemii ma dominujący wpływ na epizody hipoglikemii. Nie jest także znany udział ocenianej interwencji (igły do iniekcji insuliny lub agonistów receptora GLP-1 stosowane jednorazowo) w rzeczywistej redukcji ryzyka epizodów hipoglikemii. Wnioskowanie autorów analizy w tym zakresie oparte jest na niskiej jakości dowodach naukowych. Wnioskodawca w analizie klinicznej wskazał, iż stosowanie igieł wielokrotnie powiązane jest z wyższym ryzykiem wystąpienia lipohipertrofii, zakażeniami czy bólem w miejscu wkłucia, co nie jest kwestionowane. Powiązanie incydentów hipoglikemii jako bezpośredniego i samodzielnego powikłania wielokrotnego stosowania igieł przez pacjentów stosujących insulinoterapię nie wydaje się uprawnione w świetle przedstawionego materiału dowodowego.

W kontekście powyższego należy jednak podnieść, że zidentyfikowane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy nie wymieniają wśród czynników ryzyka prowadzących do wystąpienia epizodów hipoglikemii wielokrotnego stosowania igieł. Nie da się wykluczyć, że być może w innych krajach ten problem nie istnieje, gdyż igły do iniekcji insuliny są refundowane środkami publicznymi i dostępne dla pacjentów. Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni także nie wskazywali jako głównego problemu wynikającego z wielokrotnego stosowania igieł – incydentów leczenia hipoglikemii. Najczęściej wskazywanymi w opiniach eksperckich powikłaniami wynikającymi z wielokrotnego stosowania igieł do iniekcji insuliny były ból przy iniekcji, traumatyzacja tkanek, zwiększone ryzyko zakażenia i zmiany lipodystroficzne. Dwóch spośród sześciu ekspertów na pierwszym miejscu wskazało lepszą kontrolę glikemii co pośrednio można by odnieść do epizodów hipoglikemii.

Podsumowując związek pomiędzy występowaniem hipoglikemii a wielokrotnym stosowaniem igieł, który został przedstawiony w analizach wnioskodawcy wydaje się być oparty na niskiej jakości dowodach naukowych. W korespondencji dotyczącej uzupełnienia wymagań minimalnych wobec analiz (...) Analitycy Agencji wskazali na inne potencjalne powikłania, które także mogą wynikać z nieprawidłowego stosowania igieł, tj. ból w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia i urazy oraz lipohipertrofia, co nie zostało szerzej skomentowane w analizach wnioskodawcy w ramach uzupełnień.

W analizach nie określono, który z czynników redukcji hipoglikemii jest dominujący i ma wpływ na epizody hipoglikemii. Nie jest także znany udział ocenianej interwencji (igły do iniekcji insuliny lub agonistów receptora GLP-1 stosowane jednorazowo) w rzeczywistej redukcji ryzyka epizodów hipoglikemii.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono wyłącznie bezpośrednio koszty medyczne ponoszone przez płatnika publicznego lub pacjenta. W ramach analizy kosztów-użyteczności uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty igieł,
- koszty insuliny,
- koszty leczenia hipoglikemii.

Koszty igieł BD Micro-Fine™ Plus

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Koszty innych igieł oraz zużycie igieł

Dla każdego z wariantów analizy podstawowej określono

- odsetki pacjentów stosujących igły jednokrotnie i wielokrotnie w ramieniu interwencji i komparatora (tj. w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus i w przypadku braku refundacji igieł do penów insulinowych/GLP-1),
- średnie zużycie igieł dla pacjentów stosujących igły jednokrotnie i wielokrotnie.

W ramach wariantu skrajnego przyjęto, że w ramieniu komparatora 100% pacjentów stosuje igły wielokrotnie, natomiast w ramieniu interwencji 100% pacjentów stosuje igły jednokrotnie. W celu określenia średniego zużycia igieł dla pacjentów stosujących je jednokrotnie lub wielokrotnie (przyjmując jednakowe założenie w wariancie zgodnym z AKL i realnym) oraz odsetków pacjentów stosujących igły jednokrotnie lub wielokrotnie w wariancie realnym wykorzystano następujące źródła

- badanie przeprowadzone przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków w 2019 r.*
- badanie ITQ (ogólnoświatowe badanie dotyczące technik podawania insuliny, Insulin Technique Questionnaire)
- przegląd systematyczny badań dotyczących praktyki klinicznej w Polsce w zakresie wielokrotności stosowania igieł oraz wielkości ich zużycia badanie, Górską-Ciebiada 2020

Uwaga do badania ankietowego przeprowadzonego przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków: W analizach wnioskodawcy powołano się na badanie ankietowe przeprowadzone przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. Analitycy Agencji zwrócili uwagę na szereg ograniczeń ww. ankiety które mogą rzutować na wynikające z niej wnioski. W opracowaniu publikacyjnym do ankiety nie podano informacji dotyczących danych osobowych jej autorów, zajmowanych stanowisk czy referencji. Cytowana ankieta 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 granicy naukowej.

Odsetki pacjentów stosujących igły jedno- i wielokrotnie. Wg cytowanej przez autorów analizy ankiety przeprowadzonej przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków obecnie (tj. w ramieniu komparatora) 90% chorych wykorzystuje igły wielokrotnie, natomiast 10% pacjentów stosuje je jednokrotnie. Do oszacowania odsetków pacjentów stosujących igły jedno- lub wielokrotnie autorzy analizy wykorzystali dane z badania IQT oraz publikacji Górską-Ciebiada 2020.

Tabela 37. Wykorzystanie igieł przez pacjentów z cukrzycą – dane przyjęte w analizie wnioskodawcy

Wykorzystanie igieł	Analiza podstawowa wariant zgodny z AK		Analiza podstawowa wariant realny		Analiza wrażliwości wariant realny (scenariusz 4)	
	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator	Interwencja	Komparator
Jednokrotne użycie igieł	100%	0%	79,3%	10,0%	78,6%	6,9%
Wielokrotne użycie igieł	0%	100%	20,7%	90,0%	21,4%	93,1%

W kolejnym kroku autorzy analizy oszacowali miesięczne zużycie igieł, w wariancie podstawowym analizy przyjęto że jest liczba 92,53. W przypadku pacjentów stosujących igły wielokrotnie, określono średnią liczbę wstrzyknięć wykonywanych jedną igłą. Pacjenci stosujący igły wielokrotnie wykorzystują jedną igłę na średnio 9,9 wstrzyknięć, co oznacza, że przy założeniu 3,04 wstrzyknięć na dobę (jak w analizie podstawowej) zużywają miesięcznie 9,36 igieł.

Oszacowanie liczby wstrzyknięć jedną igłą przeprowadzono na podstawie wyników badania przeprowadzonego przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków, tabela poniżej.

Tabela 38. Miesięczne zużycie igieł – dane przyjęte w analizie wnioskodawcy na podstawie ankiety PTD

Krotność wykorzystania igły	Odsetek pacjentów	Średnia krotność (obliczenia Wnioskodawcy)
2–5	29,0%	3,5
5–10	28,0%	7,5
10–15	15,0%	12,5
>15	28,0%	17,5
		9,9

Uwaga do oszacowania miesięcznego zużycia igieł – w tabeli Miesięczne zużycie igieł (powyżej) w kolumnie 3 pn „średnia krotność” przedstawiono wartości określone jako średnie krotności wykorzystania igły. W tekście analizy wnioskodawcy nie określono liczebności poszczególnych grup dotyczących krotności wykorzystania igły, stąd, nie ma możliwości określenia średniej krotności wykorzystania igły dla poszczególnych grup. Wartości przedstawione w kolumnie 3 stają się średnimi krotnościami tylko w przypadku, gdy zliczenia wykorzystania poszczególnych krotności igieł w danym interwale są równe (np. interwał 2–5: 2 razy – 10 pacjentów, 3 razy – 10 pacjentów, 4 razy – 10 pacjentów, 5 razy – 10 pacjentów). W przeciwnym przypadku, wartości przedstawione w kolumnie 3 są nominalnymi środkami przedziału – a nie średnimi krotnościami. W związku z powyższym wątpliwości budzi przyjęta metodyka obliczenia średniej krotności w przyjętym przydziale oraz wyliczona średnia krotność stosowania jednej igły oszacowana na 9,9 raza.

Tabela 39. Miesięczne zużycie igieł – dane przyjęte w analizie wnioskodawcy

Wykorzystanie igieł	Liczba wstrzyknięć dziennie	Miesięczne zużycie igieł
Analiza podstawowa		
Jednokrotne użycie igieł	3,04*	92,53
Wielokrotne użycie igieł		9,36
Analiza wrażliwości (wariant minimalny, scenariusz 5a)		
Jednokrotne użycie igieł	2,52	76,70
Wielokrotne użycie igieł		7,76
Analiza wrażliwości (wariant maksymalny, scenariusz 5b)		
Jednokrotne użycie igieł	4,75	144,58
Wielokrotne użycie igieł		14,62

* – Uwaga do dziennego zużycia igieł – W analizach wnioskodawca powołuje się na ankietę Polskiego Towarzystwa Diabetyków w której jedno z pytań wskazywało liczbę wstrzyknięć insuliny. Jako średnią liczbą wstrzyknięć insuliny w ankiecie określono wartość 4,75 wstrzyknięcia dziennie. W przyjętym wariantcie podstawowym autorzy analizy ostatecznie określają, że są to 3,04 wstrzyknięcia dziennie, argumentując iż wartość 4,75 dotyczy intensywnej insulinoterapii, co częściej dotyczy pacjentów chorujących na cukrzycę typu 1. Docelowa wartość z ankiety 4,75 wstrzyknięcia/dzień została przedstawiona jako wariant analizy wrażliwości (scenariusz maksymalny 5b).

Koszty innych igieł Igły nie są objęte refundacją, ich koszt jest ponoszony przez pacjentów. Koszt jednej igły w analizach wnioskodawcy został wyznaczony na podstawie cen dostępnych w aptekach internetowych. Koszt został oszacowany na 0,59 zł.

Uwaga do wyznaczania kosztu igieł: W analizie wnioskodawcy kosztu igieł nie różnicowano pod względem parametru G czy długości kaniuli. Dane kosztowe dostępnych na rynku igieł przedstawiono łącznie bez podziału na parametry techniczne igieł. Analiza komercyjnego rynku sprzedaży igieł oraz zakupów igieł przez szpitale została przedstawiona w rozdziale dotyczącym *Analizy wpływu na budżet w podrozdziale Obliczenia własne Agencji*.

Obecna praktyka dystrybucji igieł wg wnioskodawcy – Zgodnie z informacjami Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków, do jednego opakowania, zawierającego 5 wkładów insulinowych dołączane są bezpłatne próbki igieł w liczbie 5 sztuk [55]. W konsekwencji, w niniejszej analizie uwzględniono, że część spośród oszacowanego powyżej zużycia igieł jest pokrywana przez igły dołączane do preparatów insuliny. Biorąc pod uwagę zawartość

pojedynczych wkładów (dawka 100 IU/ml i wielkość wkładu równa 3 ml), pacjent ma bezpłatny dostęp do 1 igły na 300 IU insuliny. W konsekwencji, uwzględniając średnią dawkę dobową insuliny wynoszącą 41,64 IU (por. rozdz. 3.6) pacjent otrzymuje bezpłatnie 51 igieł w skali roku. Założenie powyższe dotyczy ramienia komparatora. Objęcie refundacją igieł BD Micro-Fine™ Plus skutkować będzie zmniejszeniem wielkości dawki insuliny (por. rozdz. 3.2 i 3.6), co przełoży się na odpowiednią redukcję liczby otrzymywanych bezpłatnych igieł. Ponadto, biorąc pod uwagę, że bezpłatne igły dołączane do opakowań są przez większość podmiotów odpowiedzialnych dla insulin kupowane od innych producentów, można się spodziewać, że refundacja igieł dla pacjentów skutkować będzie zaprzestaniem dołączania igieł przez te podmioty. Przyjęto, że w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus bezpłatne igły dostarczane będą jedynie do insulin podmiotu NovoNordisk (tj. Mixtard 30 Penfill, Mixtard 40 Penfill, Mixtard 50 Penfill, Actrapid Penfill, Fiasp, NovoMix 30 Penfill, NovoMix 50 Penfill, NovoRapid, NovoRapid Penfill, Insulatard Penfill, Tresiba FlexTouch, Tresiba Penfill, Ryzodeg, Levemir), który jest jednocześnie producentem igieł.

Uwagi do założeń dotyczących obecnej praktyki dystrybucji igieł: W analizie wnioskodawcy przyjęto, że bezpłatne igły będą dostarczane jedynie do insulin podmiotu Novo Nordisk, który jest jednocześnie producentem igieł i insulin. Podczas procesu weryfikacji wystąpiono do Novo Nordisk z zapytaniem czy zabezpiecza pacjentów w określonej liczbie igieł do penów do iniekcji insuliny lub agonistów receptora GLP-1, produkowanych przez Novo Nordisk taką aby była wystarczająca do prowadzenia insulinoterapii, np. w ujęciu miesięcznym. W otrzymanej korespondencji podmiot wskazał: „Do każdego opakowania insulin Novo Nordisk Spółka dodaje 5 igieł NovoFine®, które są wydawane bezpłatnie pacjentom realizującym recepty na insuliny Novo Nordisk. Igły do wstrzykiwaczy do podawania insuliny NovoFine® oraz NovoFine® Plus są również dostępne w ciągłej sprzedaży, odpłatnie dla pacjentów w aptekach na terenie całej Polski. Pacjenci stosując produkt leczniczy Ozempic® otrzymują niezbędną do prawidłowego i bezpiecznego podania leku liczbę jednorazowych igieł typu NovoFine® Plus w każdym zakupionym opakowaniu. W przypadku leczenia produktem Ozempic® nie jest zatem konieczny zakup igieł przez chorego”. Podsumowując weryfikację założenia uwzględnionego w analizie Wnioskodawcy, z uzyskanych informacji od Novo Nordisk faktem jest dostarczanie 5 igieł NovoFine do wstrzykiwaczy insulin NovoFine i NovoPlus, ale trudno określić przyszłe decyzje podmiotu w tym zakresie.

Uwaga do zmniejszenia wielkości dawki insuliny po refundacji igieł BD Micro-Fine Plus: W analizie wnioskodawcy powołano się na metaanalizę badań w której prezentowano wyniki dla wpływu lipohipertrofii na dobową dawkę insuliny (tabela 24, AKL). Ograniczeniem ww. metaanalizy jest brak informacji o przeprowadzonej analizie moderatorowej (brak informacji o analizie podgrup) przy takiej heterogeniczności włączonych badań. Ponadto indeks I² (dla ww. metaanalizy wynosi 90%) pozwala stwierdzić, iż istnieją dowody przemawiające za tym, że heterogeniczność włączonych badań jest wysoka.

Koszty hipoglikemii

Koszty związane z terapią hipoglikemii są zależne od stopnia ciężkości powikłania. W analizie założono, że koszt łagodnej hipoglikemii wynosi 0 zł, co jest założeniem konserwatywnym. Autorzy dokonali przeglądu polskich danych kosztowych gdzie końcowo zakwalifikowali jedną pracę Jakubczyk 2016 ze względu na opisanie w badaniu szczegółowych danych dotyczących zużycia zasobów i w konsekwencji możliwość oszacowania kosztu hipoglikemii na podstawie kosztów jednostkowych z aktualnych danych NFZ/MZ. Zgodnie z metodyką zastosowaną w publikacji Jakubczyk 2016 przyjęto, że w zależności od stopnia ciężkości epizodu ciężkiej hipoglikemii, pacjenci wymagają leczenia szpitalnego, pozaszpitalnego lub domowego. Odsetki pacjentów wymagające poszczególnych rodzajów leczenia zostały określone w wyniku przeglądu systematycznego opisanego w publikacji Jakubczyk 2015.

Uwaga do kosztów leczenia hipoglikemii: Nawet jeśli utrzymujemy związek wielokrotnego stosowania igieł z incydentami hipoglikemii, w świetle przedstawionego materiału dowodowego brak jest przekonującego dowodu, że wielokrotne stosowanie igieł prowadzi do ciężkich epizodów hipoglikemii. Przedłożony materiał wnioskodawcy nie uzasadnia związku wynikającego ze stosowania igieł wielokrotnie z ciężkimi epizodami hipoglikemii (nośnik kosztów). Dowodzenie przedstawione w materiale wnioskodawcy jest szeroką indukcją i prowadzi do wniosku, iż stosowanie igieł wielokrotnie prowadzi do ciężkich epizodów hipoglikemii, a tym samym ogromnych kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Należy przy tym podkreślić, iż nie jest tu kwestionowane występowanie ciężkich zagrażających życiu pacjentów epizodów hipoglikemii i kosztów ponoszonych przez NFZ na ich leczenie, gdyż jest to fakt, ale dowodzenie iż stosowanie igieł wielokrotnie jest ważnym czynnikiem prowadzącym do tych zdarzeń.

Tabela 40. Koszty leczenia ciężkiej hipoglikemii – podsumowanie.

Typ leczenia	Kategoria	Odsetek pacjentów	Koszt jednostkowy		Koszt całkowity		Odsetek pacjentów wymagających danego typu leczenia
			NFZ	NFZ + pacjent	NFZ	NFZ + pacjent	
Leczenie szpitalne							
Leczenie pozaszpitalne							
Leczenie domowe							
Łącznie							

Kategorie kosztów uwzględnione w analizie zostały przedstawione w tabeli poniżej

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie uwzględniono wpływ sposobu stosowania igieł na efektywność w zakresie występowania hipoglikemii. W konsekwencji uwzględniono następujące parametry użyteczności stanów zdrowia:

- użyteczność stanu zdrowia pacjentów z cukrzycą – wartość bazowa bez wpływu na wyniki inkrementalne analizy,
- spadki użyteczności związane z wystąpieniem epizodu łagodnej lub ciężkiej hipoglikemii.

Dyskontowanie: nie dotyczy roczny horyzont czasowy

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Wnioskodawca przedstawił dwa warianty analizy ekonomicznej (wariant zgodny z AKL oraz wariant realny bliższy realnym zachowaniem pacjentów). Analitycy Agencji mają zastrzeżenia odnośnie do przyjętych oszacowań w zakresie sposobu uwzględniania efektów zdrowotnych (patrz uwagi do publikacji Blanco 2013 i wykonanych metaanaliz wnioskodawcy) oraz podejścia do oszacowania kosztów ciężkich hipoglikemii powiązanych ze stosowaniem igieł.

Poniżej zdecydowano się jedynie na przedstawienie oszacowania dla wariantu realnego, wyniki przedłożone dla wariantu AKL są przedstawione w analizie ekonomicznej Wnioskodawcy.

Tabela 42. Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy – wariant realny.

Parametr	Igły BD MicroFine	Komparator
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie igieł BD MicroFine w wariantcie realnym³ w miejsce dotychczasowej praktyki wielokrotnego stosowania tej samej igły (tj. braku refundacji) jest tańsze i skuteczniejsze, efekt inkrementalny

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez Wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 43. Wyniki analizy progowej Wnioskodawcy. Porównanie igieł BD Micro-Fine względem komparatora (brak refundacji) – wariant realny.

Nazwa, zawartość opakowania	Wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog ⁴ , o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy [zł]	
	Refundacja igieł BD Micro-Fine Plus vs brak refundacji (wariant realny)	
	perspektywa NFZ	perspektywa NFZ+pacjent
BD Micro-Fine™ Plus, 100 szt.*		

* – Uwaga odnośnie do oszacowań względem kodu EAN – w analizie wnioskodawcy, nie posługiwano się kodem EAN, a jedynie wielkością opakowania 100 szt. przyjęto tym samym że cena progowa dotyczy każdego z wnioskowanych opakowań o odrębnym numerze EAN o wielkości opakowania 100 szt.

Oszacowania własne ceny progowej: Analitycy Agencji przedstawili oszacowania własne ceny progowej, które były wynikiem obliczeń przy zmianie parametrów wejściowych do modelu. Ceny progowe ze względu na ekstremalną wrażliwość na jeden parametr (duża niepewność względem efektu zdrowotnego) obciążone są bardzo dużą niepewnością oszacowania. Wyniki ceny progowej wahały się w przedziale od dla scenariusza głównego (tzw. metaanaliza) oraz wobec scenariusza wrażliwości (tzw. Blanco 2013).

³ Wariant realny dotyczy porównania opłacalności interwencji, określonej jako jednokrotne stosowanie igieł, w warunkach refundacji igieł względem braku refundacji, z uwzględnieniem w obydwu ramionach analizy poziomu przestrzegania zaleceń pacjentów odnośnie techniki podawania insuliny (compliance pacjentów), który w świetle zgromadzonych informacji jest zależny od poziomu odpłatności pacjentów za igły.

⁴ 139 953 zł/QALY – próg aktualny na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Tabela 44. Wyniki analizy progowej Agencji. Porównanie igieł BD Micro-Fine względem komparator (brak refundacji) – scenariusz Blanco2013 oraz scenariusz metaanaliza.

	Perspektywa wspólna	Perspektywa NFZ
Cena progowa scenariusz Blanco 2013		
Cena progowa (ICUR)	■	■
Cena progowa scenariusz metaanaliza		
Cena progowa (ICUR)	■	■

Ponadto wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. W związku z faktem, iż oceniane w niniejszym opracowaniu igły BD Micro-Fine Plus są wyrobem medycznym, w opinii Analityków nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tym samym odstąpiono od przedstawienia tych oszacowań wnioskodawcy w niniejszym dokumencie. „*Jeżeli analiza kliniczna, o której mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret pierwsze, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania*”

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości (analizę jednokierunkową oraz analizę probabilistyczną). W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- efektywności interwencji,
- częstości występowania hipoglikemii,
- kosztu leczenia hipoglikemii,
- użyteczności stanów zdrowia,
- odsetków pacjentów stosujących igły jednokrotnie (dotyczy wariantu realnego),
- dobowej liczby wstrzyknięć insuliny.

Tabela 45. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w jednokierunkowej analizie wrażliwości – dane z analizy wnioskodawcy.

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
1a	Częstość występowania hipoglikemii (HAT – dane dla Europy Wschodniej)	HAT – dane dla pełnej populacji	Zidentyfikowano kilka źródeł danych, spośród których wyselekcjonowano 2 najbardziej wiarygodne. W analizie podstawowej uwzględniono badanie HAT dla populacji najbardziej zbliżonej do populacji polskiej.
1b		Edridge 2015	
2a	Koszty leczenia ciężkiej hipoglikemii	Wariant minimalny	Zidentyfikowano znaczną rozbieżność w zakresie kosztów leczenia ciężkiej hipoglikemii w odnalezionych analizach ekonomicznych ocenianych przez AOTMiT. W analizie wrażliwości przetestowano skrajne warianty.
2b		Wariant maksymalny	
3	Spadki użyteczności dla hipoglikemii (Currie 2006)	Evans 2013	Zidentyfikowano kilkanaście źródeł danych dot. spadku użyteczności dla pacjentów z hipoglikemią. Spośród nich najbardziej adekwatne z punktu widzenia analizy są 2 badania. W analizie podstawowej uwzględniono badanie Currie 2006 przeprowadzone z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.
4	Odsetki pacjentów stosujących igły jednokrotnie i wielokrotnie	Górska-Ciebiada 2020	Zidentyfikowano kilka źródeł danych dotyczących parametrów związanych ze zużyciem igieł.
5a		Wariant minimalny	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
5b	Dobowa liczba wstrzyknięć insuliny	Wariant maksymalny	
6a	Efektywność interwencji (Blanco 2013)	Metaanaliza badań	W analizie klinicznej przedstawiono wyniki analizy głównej, tj. bezpośrednią zależność między sposobem stosowania igieł i efektywnością oraz analizę dodatkową dotyczącą wpływu lipohipertrofii na efektywność.
6b		Gentile 2020	
7	Różnica w wielkości dawki insuliny	Brak różnic	Ze względu na brak istotnej statystycznie różnicy w zakresie dobowej dawki insuliny, w analizie wrażliwości testowano wariant, w którym założono brak różnic w wielkości dawki (zgodnie z wytycznymi AOTMIT).

Wyniki analizy probabilistycznej. Analiza wykresów przedstawionych w przedłożonej analizie ekonomicznej wnioskodawcy obrazujących wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla wariantu realnego wykazała, że 100% punktów z przeprowadzonych losowań analizy znajduje się poniżej progu opłacalności dla każdej z perspektyw (NFZ oraz perspektywy wspólnej) oraz [REDAKOWANE]. W żadnym z rozpatrywanych wariantów nie doszło do zmiany wnioskowania z analizy podstawowej.

Ze względu na nieznaczne różnice w wynikach analizy i brak zmiany kierunku wnioskowania z perspektywy NFZ i perspektywy wspólnej postanowiono przedstawić wyniki analizy wrażliwości wyłącznie z perspektywy NFZ, szczególnie w tabelach poniżej.

Tabela 46. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – wariant realny – perspektywa NFZ [REDAKOWANE], analiza ekonomiczna wnioskodawcy.

Scenariusz	Refundacja BD Micro-Fine Plus			Brak refundacji BD Micro-Fine Plus		Refundacja vs Brak refundacji BD Micro-Fine Plus			
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Podstawowy	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
1a	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
1b	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
2a	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
2b	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
3	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
4	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
5a	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
5b	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
6a	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
6b	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
7	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]

Tabela 47. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości – wariant realny – perspektywa NFZ bez RSS, analiza ekonomiczna wnioskodawcy.

Scenariusz	Refundacja BD Micro-Fine Plus			Brak refundacji BD Micro-Fine Plus		Refundacja vs Brak refundacji BD Micro-Fine Plus			
	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
Podstawowy	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]
1a	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]	[REDAKOWANE]

Scenariusz	Refundacja BD Micro-Fine Plus			Brak refundacji BD Micro-Fine Plus		Refundacja vs Brak refundacji BD Micro-Fine Plus			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1b									
2a									
2b									
3									
5a									
5b									
6a									
6b									
7									

Wyniki przeprowadzonych analiz wrażliwości przez wnioskodawcę nie zmieniają kierunku wnioskowania – oceniana technologia jest opłacalna. Scenariusze dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe w perspektywie NFZ to scenariusze 6a i 5b – zmiana pesymistyczna oraz 1a, 2b, 5a i 6b – zmiana optymistyczna względem analizy podstawowej. Scenariusze, dla których wartości zmian współczynników ICUR były największe w perspektywie NFZ to także scenariusze 6a i 5b – zmiana pesymistyczna oraz 3 i 6b – zmiana optymistyczna względem analizy podstawowej.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 48. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	NIE	Populacja docelowa to pacjenci z cukrzycą stosujący insulinę lub agonistów receptora GLP-1. W AE według autorów, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla igieł BD Micro-Fine™ Plus będą one stosowane przede wszystkim przez pacjentów stosujących insulinoterapię. Autorzy AE pomijają populację pacjentów stosujących analogi GLP-1 stwierdzając że obecnie refundowane analogi GLP-1 (refundowane na dzień złożenia wniosku produkty lecznicze Trulicity oraz Ozempic dostępne są w postaci ampułkostrzykawk lub zestawu zawierającego dedykowane igły). W stosunku do innych obecnych na rynku i nier refundowanych ze środków publicznych wskazują iż z uwagi na koszty stosowania ok 500 zł/m-c można przyjąć że nie są stosowane przez liczną grupę pacjentów. W dalszej części analizy wnioskodawcy odnoszono się zatem jedynie do pacjentów stosujących insulinę co, zdaniem analityków Agencji jest ograniczeniem, w szczególności w odniesieniu do występowania hipoglikemii, zużycia zasobów oraz kosztów.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Obecnie brak jest innych refundowanych opcji. Komparatorem było wielokrotne stosowanie igieł
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	–
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		świadczeniobiorcy (w przypadku współpłacenia za lek i wyroby), a także wyłącznie z NFZ
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	NIE/?	Horyzont roczny Zgodnie z przyjętą analizą kosztów użyteczności (CUA) zasadnym byłoby przeprowadzenie analizy w horyzoncie dożywotnim, co zgodne jest z Wytycznymi AOTMiT aby możliwe było porównanie wszystkich kosztów i efektów.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Horyzont czasowy analizy ekonomicznej wynosi 1 rok, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania efektów zdrowotnych i kosztów.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd został przeprowadzony prawidłowo
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	W analizie wnioskodawcy uwzględniono użyteczność stanu zdrowia pacjentów z cukrzycą – wartość bazowa bez wpływu na wyniki inkrementalne analizy oraz spadki użyteczności związane z wystąpieniem epizodu łagodnej lub ciężkiej hipoglikemii
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK/?	

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

- W analizie nie uwzględniono długofalowych powikłań cukrzycy. Podejście takie pozwoliło na *uproszczenie obliczeń i stanowi jednocześnie założenie konserwatywne, gdyż prawidłowe, jednorazowe stosowanie igieł przekłada się na niższe ryzyko wystąpienia lipohipertrofii, co skutkuje niższym poziomem HbA1c i niższym ryzykiem długofalowych powikłań.*
- W badaniach włączonych do analizy klinicznej nie raportowano wpływu sposobu stosowania igieł na liczbę epizodów hipoglikemii. W konsekwencji konieczne było skompilowanie danych z badań klinicznych w zakresie odsetka pacjentów z hipoglikemią z wynikami badań obserwacyjnych dotyczącymi rocznej liczby epizodów u pacjentów z hipoglikemią. Przyjęto przy tym, że liczba epizodów na pacjenta, u którego występują hipoglikemie, będzie jednakowa niezależnie od sposobu stosowania igieł. W rzeczywistości, w przypadku jednorazowego stosowania igieł liczba epizodów hipoglikemii na pacjenta może ulec zmniejszeniu, przyjęte podejście jest zatem konserwatywne.
- W analizie nie uwzględniono pacjentów leczonych agonistami receptora GLP-1. Podejście takie jest uzasadnione tym, że obecnie refundowane preparaty z tej grupy zawierają w zestawie liczbę igieł pozwalającą na ich jednorazowe wykorzystanie
- W celu określenia średniej dziennej liczby wstrzyknięć insuliny przypadającej na pacjenta na insulinoterapii w Polsce wykorzystano wyniki badania ankietowego przeprowadzonego przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków. Niemniej jednak wyniki badania wskazują na stosunkowo wysoką liczbę wstrzyknięć, co najprawdopodobniej wynika z nadreprezentacji w badaniu pacjentów z T1DM, którzy stosują intensywną insulinoterapię. W konsekwencji wykorzystano dodatkowo alternatywne źródła danych w celu bardziej realistycznego odzwierciedlenia struktury populacji docelowej.
- W analizie nie uwzględniono poprawy techniki podawania insuliny u pacjentów obecnie stosujących igły wielokrotnie, którzy w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine™ Plus zmniejszą krotność stosowania pojedynczej igły, jednak nadal będą je stosować wielokrotnie. Podejście takie jest podyktowane brakiem szczegółowych danych klinicznych w zakresie wpływu krotności stosowania igieł na analizowane efekty kliniczne oraz brakiem danych pozwalających na oszacowanie skali poprawy zachowania takich pacjentów.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków agencji:

- W analizie klinicznej wnioskodawcy we wszystkich zakwalifikowanych badaniach uczestniczyli pacjenci leczeni insuliną, tylko w badaniach Frid 2016 oraz De Conick 2010 u 2% i 3% odpowiednio stosowano agonistów receptora GLP-1. Wyniki skuteczności jednak przedstawiono łącznie, nie wyodrębniając subpopulacji stosującej agonistów receptora GLP-1. W AE autorzy pomijają populację pacjentów stosujących analogi GLP-1 stwierdzając, że obecnie refundowane analogi GLP-1 (refundowane na dzień złożenia wniosku produkty lecznicze Trulicity oraz Ozempic) dostępne są w zestawie zawierającego dedykowane igły. W stosunku do innych obecnych na rynku i nier refundowanych ze środków publicznych agonistów receptora GLP-1 wskazują, iż z uwagi na koszty stosowania ok. 500 zł/mies. można przyjąć, że nie są stosowane przez liczną grupę pacjentów i tym samym pomijają koszty z związane z tą terapią. Zdaniem analityków AOTMiT pominięcie w dalszych rozważaniach analogów GLP-1 jest uproszczeniem analizy.
- Efekty zdrowotne zostały oparte na m.in. wynikach pochodzących z publikacji Blanco 2013, co do której Agencji wyraziła swoje wątpliwości w rozdziale dotyczącym analizy klinicznej. Analogiczna sytuacja dotyczy jakości i poprawności przeprowadzonych metaanaliz, ze szczególnym uwzględnieniem parametru I², który w poszczególnych porównaniach wynosił ponad 90.
- W analizie klinicznej wnioskodawcy podjęto analizę wpływu wielokrotnego stosowania igieł na występowanie hipoglikemii. Wykonawca postuluje samodzielny klinicznie istotny wpływ wielokrotnego stosowania igieł na wzrost ryzyka występowania hipoglikemii nie uwzględniając innych czynników mogących modyfikować badany efekt. Nie określono, który z postulowanych czynników redukcji hipoglikemii ma dominujący wpływ na epizody hipoglikemii. Nie jest także znany udział ocenianej interwencji (igły do iniekcji insuliny lub agonistów receptora GLP-1 stosowane jednorazowo) w rzeczywistej redukcji ryzyka epizodów hipoglikemii. Wnioskowanie autorów analizy w tym zakresie oparte jest na niskiej jakości dowodach naukowych. Wnioskodawca w analizie klinicznej wskazał, iż stosowanie igieł wielokrotnie powiązane jest z wyższym ryzykiem wystąpienia lipohipertrofii, zakażeniami czy bólem w miejscu wkłucia, co nie jest kwestionowane. Powiązanie incydentów hipoglikemii jako bezpośredniego i samodzielnego powikłania wielokrotnego stosowania igieł przez pacjentów stosujących insulinoterapię nie wydaje się uprawnione w świetle przedstawionego materiału dowodowego.

W kontekście powyższego należy jednak podnieść, że zidentyfikowane wytyczne kliniczne dotyczące leczenia cukrzycy nie wymieniają wśród czynników ryzyka prowadzących do wystąpienia epizodów hipoglikemii wielokrotnego stosowania igieł. Nie da się wykluczyć, że być może w innych krajach ten problem nie istnieje, gdyż igły do iniekcji insuliny są refundowane środkami publicznymi i dostępne dla pacjentów. Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni także nie wskazywali jako głównego problemu wynikającego z wielokrotnego stosowania igieł – incydentów leczenia hipoglikemii. Najczęściej wskazywanymi w opiniach eksperckich powikłaniami wynikającymi z wielokrotnego stosowania igieł do iniekcji insuliny były ból przy iniekcji, traumatyzacja tkanek, zwiększone ryzyko zakażenia oraz zmiany lipodystroficzne. Dwóch spośród sześciu ekspertów na pierwszym miejscu wskazało lepszą kontrolę glikemii, co pośrednio można by odnieść do epizodów hipoglikemii.

- Podsumowując związek pomiędzy wstępowaniem hipoglikemii a wielokrotnym stosowaniem igieł, który został przedstawiony w analizach wnioskodawcy, wydaje się być oparty na niskiej jakości dowodach naukowych. Analitycy Agencji nie kwestionują przedstawionego związku, a jedynie wskazują, iż jest oparty o dowody, odnośnie do których zidentyfikowano szereg ograniczeń. W korespondencji dotyczącej uzupełnienia wymagań minimalnych wobec analiz (...) Analitycy Agencji wskazali na inne potencjalne powikłania, które także mogą wynikać z nieprawidłowego stosowania igieł, tj. ból w miejscu wstrzyknięcia, zakażenia i urazy oraz lipohipertrofia, co nie zostało szerzej skomentowane w analizach wnioskodawcy w ramach uzupełnień.

W analizach nie określono, który z czynników redukcji hipoglikemii jest dominujący i ma wpływ na epizody hipoglikemii. Nie jest także znany udział ocenianej interwencji (igły do iniekcji insuliny lub agonistów receptora GLP-1 stosowane jednorazowo) w rzeczywistej redukcji ryzyka epizodów hipoglikemii.

- Nawet jeśli utrzymujemy związek wielokrotnego stosowania igieł z incydentami hipoglikemii, w świetle przedstawionego materiału dowodowego brak jest przekonującego dowodu, że wielokrotne stosowanie igieł prowadzi do ciężkich epizodów hipoglikemii. Przedłożony materiał wnioskodawcy nie uzasadnia związku wynikającego ze stosowania igieł wielokrotnie z ciężkimi epizodami hipoglikemii (nośnik kosztów). Dowodzenie przedstawione w materiale wnioskodawcy jest szeroką dedukcją i prowadzi do wniosku, iż stosowanie igieł wielokrotnie prowadzi do ciężkich epizodów hipoglikemii, a tym samym kosztów ponoszonych przez płatnika publicznego. Należy przy tym podkreślić, iż nie jest tu kwestionowane występowanie ciężkich zagrażających życiu pacjentów epizodów hipoglikemii i kosztów ponoszonych przez

NFZ na ich leczenie, gdyż jest to fakt, ale dowodzenie iż stosowanie igieł wielokrotnie jest ważnym czynnikiem prowadzącym do tych zdarzeń.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Efekty zdrowotne Wnioskodawca w zaproponowanym modelu uwzględnił następujące efekty zdrowotne:

- częstość występowania hipoglikemii,
- dobową dawkę insuliny,
- częstość występowania lipohipertrofii

Koszty Wnioskodawca przedstawił w analizie bezpośrednie koszty medyczne tj. jak koszty insuliny, koszty leczenia powikłania jakim była hipoglikemia ciężka oraz koszty nierefundowanych igieł do iniekcji insuliny.

W zakresie kosztów leczenia hipoglikemii uwagi Analityków budzi oparcie założeń na zależności pomiędzy występowaniem ciężkich epizodów hipoglikemii w powiązaniu z zastosowaniem jedno-/wielokrotnym igieł. Patrz komentarz w rozdziale *Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy*.

Użyteczność stanów zdrowia: W analizie uwzględniono wpływ sposobu stosowania igieł na efektywność w zakresie występowania hipoglikemii. W konsekwencji uwzględniono następujące parametry użyteczności stanów zdrowia:

- użyteczność stanu zdrowia pacjentów z cukrzycą,
- spadki użyteczności związane z wystąpieniem epizodu łagodnej lub ciężkiej hipoglikemii.

Analiza wrażliwości: w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Analitycy Agencji w ramach walidacji zmieniali poszczególne dane wejściowe – wykorzystano wartości zerowe i skrajne oraz sprawdzali poprawność formuł. W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu. Jednakże wątpliwości budzą dane wejściowe (efekty zdrowotne) które posłużyły za podstawę dalszych obliczeń, stosowny komentarz zamieszczono w rozdziale dotyczącym analizy klinicznej oraz w uwagach dotyczących analizy ekonomicznej.

Wnioskodawca opisuje, że przeprowadził walidację wewnętrzną modelu pod kątem błędów oraz powtarzalności wyników, jednakże nie załączył raportu z walidacji modelu, tak aby można było prześledzić kolejne działania.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji konwergencji z uwagi na brak odnalezionych innych analiz ekonomicznych dla analizowanego problemu decyzyjnego.

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej modelu argumentując ww. odstępnie strukturą modelu (drzewo decyzyjne w rocznym horyzoncie czasowym).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na wskazane powyżej ograniczenia w zakresie danych wejściowych do modelu m.in. uwagi do publikacji Blanco 2013 oraz założenia dotyczące hipoglikemii, Analitycy Agencji zdecydowali się przedstawić oszacowania które wykonano na bazie modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Poniżej przedstawiono scenariusze, które zostały przygotowane w oparciu o model wnioskodawcy gdzie w poszczególnych jego polach (arkusz xlsx) wprowadzono określone zmienne:

1) Scenariusz podstawowy – zmiany w wartości dla efektu klinicznego tzw. metaanaliza

Ustawienia modelu: wariant rzeczywisty, [] cena wnioskowana, koszty hipoglikemii analiza podstawowa, wariant analiza wrażliwości (metaanaliza) (zmiana dotyczy komórek J58 i J59 wartość 0,0001 arkusz Dane).

Przygotowanie poniższego scenariusza było konsekwencją wątpliwości Analityków wobec szacowania kosztów ciężkich hipoglikemii, jako bazowe przyjęte wartości z metaanalizy (zamiast publikacji Blanco 2013).

Tabela 49. Wyniki obliczenia własne scenariusz nr 1 metaanaliza

Parametr	Igły BD MicroFine	Komparator
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

2) Scenariusz wrażliwości – zmiany w wartości dla efektu klinicznego z publikacji Blanco 2013

Ustawienia modelu: wariant rzeczywisty, , cena wnioskowana, koszty hipoglikemii analiza podstawowa, wariant analiza podstawowa Blanco2013 (zmiana dotyczy komórki G29 w arkuszu Dane, dla której wprowadzono wartość – umożliwiającą wykonanie działania).

Scenariusz wrażliwości (zmiany efektu klinicznego z publikacji Blanco 2013), który pokazuje szacowany efekt przy zakwestionowaniu bezpośredniego, samodzielnego związku pomiędzy epizodami niewyjaśnionej hipoglikemii, a stosowaniem igieł.

Tabela 50. Wyniki obliczenia własne scenariusz będący analizą wrażliwości/ Blanco 2013

Parametr	Igły BD MicroFine	Komparator
Perspektywa NFZ		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		
Perspektywa wspólna		
Koszt leczenia [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
ICUR [zł/QALY]		

Usunięcie wpływu efektu zdrowotnego ujętego w publikacji Blanco 2013, wskazało największą zmienność modelu wobec tego parametru. Model okazał się wrażliwy w stosunku do pojedynczego parametru klinicznego, w stosunku do którego przedstawiono szereg ograniczeń i wątpliwości metodologicznych [patrz komentarz w części analizy klinicznej do wyników z publikacji Blanco 2013]. Charakter przyjętych założeń w zakresie efektów zdrowotnych i zidentyfikowane wątpliwości odnośnie do jakości danych i możliwości ich przeniesienia na populację generalną, obarczone są niepewnością. Model w swojej strukturze wydaje się być właściwy, zastrzeżenia budzi natomiast szereg zastosowanych danych wejściowych. Wskazane powyżej oszacowania ICUR [zł/QALY] mają za zadanie zobrazowanie problemu niskiej jakości metodologicznej danych wejściowych.

5.4. Komentarz Agencji

Celem przygotowanej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej była „ocena opłacalności finansowania igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) BD Micro-Fine Plus w populacji pacjentów z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1 w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę”. Przedstawiono analizę użyteczności kosztów, w której porównano jednokrotne stosowanie igieł do iniekcji insuliny z komparatorem, którym jest wielokrotne stosowanie tej samej igły związane z aktualnym brakiem refundacji ze środków publicznych, w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ + pacjent. Wnioskodawca przedstawił model drzewa decyzyjnego.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy autorzy pomijają populację pacjentów stosujących analogi GLP-1 stwierdzając, że obecnie refundowane analogi GLP-1 (refundowane na dzień złożenia wniosku produkty lecznicze Trulicity oraz Ozempic) dostępne są w postaci zestawu zawierającego dedykowane igły. W stosunku do innych obecnych na rynku i nierefundowanych ze środków publicznych agonistów receptora GLP-1 wskazują, iż z uwagi na koszty stosowania ok 500 zł/m-c można przyjąć, że nie są stosowane przez liczną grupę pacjentów i tym samym pomijają koszty z związane z tą terapią. Pominięcie w analizie ekonomicznej analogów GLP-1 jest pewnym uproszczeniem analizy, które może rzutować na wyliczone oszacowania.

Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki oszacowań analizy ekonomicznej są zdaniem Agencji obarczone niepewnością ze względu na przyjęte dane kliniczne (wyniki z publikacji Blanco 2013) odnośnie do których analitycy Agencji przedstawili szereg ograniczeń.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności dla porównania jednokrotnego stosowania igieł (oceniając interwencja) vs wielokrotnego stosowania igieł (komparatorem jest wielokrotne stosowanie tej samej igły wynikające z braku refundacji ze środków publicznych) wskazują, iż dla populacji docelowej różnica w QALY między interwencją oraz komparatorem w populacji docelowej wynosi 0,021 QALY.

- [redacted], wartość ICUR dla porównania interwencji komparatorem wynosi [redacted] (aktualnego progu użyteczności kosztowej 155 514 zł) oraz związana jest [redacted] niż w przypadku braku refundacji igieł.
- [redacted], wartość ICUR dla porównania interwencji z komparatorem wynosi [redacted] (progu użyteczności kosztowej) oraz związana jest [redacted] niż w przypadku braku refundacji igieł.

Z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów:

- [redacted], wartość ICUR dla porównania interwencji z komparatorem i wynosi [redacted] (progu użyteczności kosztowej) oraz wiąże się [redacted] niż w przypadku braku refundacji igieł.
- [redacted], wartość ICUR dla porównania interwencji z komparatorem wynosi [redacted] (progu opłacalności) oraz wiąże się [redacted] niż w przypadku braku refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez Wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu⁵, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

- z perspektywy NFZ – [redacted]
- z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) – [redacted]

Ponadto wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. W związku z faktem, iż oceniane w niniejszym opracowaniu igły BD Micro-Fine Plus są wyrobem medycznym, w opinii Analityków nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tym samym odstąpiono od przedstawienia tych oszacowań wnioskodawcy. Efekty zdrowotne przedstawione w analizach wnioskodawcy oparte są niskiej jakości materiale dowodowym tj. pojedyncze dowody związane z ryzykiem występowania

5 155 514 zł/QALY – próg aktualny na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

hipoglikemii w wyniku występowania lipohipertrofii (publikacja Blanco 2013) odnośnie do których Agencja przedstawiła szereg wątpliwości metodologicznych.

Z uwagi na wskazane powyżej ograniczenia w zakresie danych wejściowych do modelu m.in. uwagi do publikacji Blanco 2013 oraz założenia dotyczące hipoglikemii, Analitycy Agencji zdecydowali się usunięcie kosztów leczenia ciężkich hipoglikemii jako nośnika kosztów w przedłożonym modelu, co skutkowało zmniejszeniem różnic inkrementalnych pomiędzy analizowanymi interwencjami w oszacowanym efekcie zdrowotnym (

Analitycy Agencji przedstawili oszacowania własne ceny progowej, które były wynikiem obliczeń przy zmianie parametrów wejściowych do modelu. Ceny progowe ze względu na ekstremalną wrażliwość na jeden parametr (duża niepewność względem efektu zdrowotnego) obarczone są bardzo dużą niepewnością oszacowania. Wyniki ceny progowej wahały się w przedziale dla scenariusza głównego tzw. metaanaliza oraz wobec scenariusza wrażliwości tzw. Blanco 2013.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z wersją papierową analizy wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet (BIA) jest oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) BD Micro-Fine Plus w populacji pacjentów z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1 w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę.

Populacja

Populację docelową analizy stanowią pacjenci z cukrzycą stosujący insulinę lub agonistów receptora GLP-1.

Horyzont czasowy analizy

Uwzględniono 2 letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2021 roku.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.

Założenia dotyczące rozwoju scenariusza „istniejącego” i scenariusza „nowego”

- W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji igieł. Jedynie w ramach perspektywy NFZ + pacjent uwzględniono odpłatność pacjentów za nierefundowane igły.
- W scenariuszu nowym założono, że igły BD Micro-Fine Plus będą finansowane ze środków publicznych w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na [REDACTED].

Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Wnioskowane jest objęcie refundacją wyrobów medycznych igły BD Micro-Fine Plus ze środków publicznych w ramach nowej, odrębnej grupy limitowej dla tych wyrobów w ramach części A3 wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę.

Analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: odsetek pacjentów stosujących igły jednokrotnie i wielokrotnie,
- wariant B: dobowy liczbę wstrzyknięć insuliny,
- wariant C: koszty leczenia hipoglikemii
- wariant D: źródła danych dotyczących częstości hipoglikemii,
- wariant E: źródła danych dotyczących efektywności interwencji,
- wariant F: wielkość dawki insuliny.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy wnioskodawca obliczył prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian.

Tabela 51. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Parametr	Scenariusz	Wartość parametru w kolejnych latach	
		2021	2022
Odsetki pacjentów stosujących igły jednokrotnie i wielokrotnie	A0	Określono w oparciu o ankietę Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków	
	A1	Określono w oparciu o badanie Górską-Ciebiada 2020	
Dobowa liczba wstrzyknięć insuliny	B0	Oszacowano w oparciu o badanie ITQ	
	B1	Oszacowano w oparciu o badanie Górską-Ciebiada 2020	
	B2	Oszacowano na podstawie ankiety	
Koszty leczenia hipoglikemii	C0	Oszacowano w oparciu o dane prezentowane w publikacji Jakubczyk 2016 oraz najnowsze dane NFZ i MZ	
	C1	Wariant minimalny	
	C2	Wariant maksymalny	
Źródło danych dotyczących częstości hipoglikemii	D0	Badanie HAT – dane dla Europy Wschodniej	
	D1	Badanie HAT – dane dla pełnej populacji	
	D2	Publikacja Edridge 2015	
Źródło danych dotyczących efektywności interwencji	E0	Blanco 2013	
	E1	Metaanaliza badań	
	E2	Gentile 2020	
Wielkość dawki insuliny	F0	Różna dla pacjentów stosujących igły jednokrotnie i wielokrotnie	
	F1	Jednakowa dla pacjentów stosujących igły jednokrotnie i wielokrotnie	

Dodatkowe założenia analizy:

- Koszty jakie poniesie płatnik publiczny w populacji docelowej w latach 2021-2022 obliczono dla dwóch scenariuszy, tj. scenariusza istniejącego (brak refundacji) oraz scenariusza nowego (refundacja igieł BD Micro Fine Plus,
- Dane dotyczące zużycia igieł oraz rocznych kosztów igieł, insuliny oraz leczenia hipoglikemii zaczerpnięto z analizy ekonomicznej,
- Dla scenariusza istniejącego wnioskodawca przyjął, że igły stosowane są przez pacjentów wielokrotnie, natomiast dla scenariusza nowego założono spadek liczby pacjentów stosujących igły wielokrotnie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Oszacowanie populacji docelowej

Wnioskodawca określił, że populację docelową stanowią pacjenci z cukrzycą stosujący insulinę lub leki z grupy agonistów receptora GLP-1.

W celu przedstawienia liczebności powyższej populacji w Polsce, wnioskodawca oparł swoje wyliczenia dotyczące pacjentów przyjmujących insulinę o dane z raportu NFZ z 2019 roku, a dotyczące pacjentów przyjmujących leki GLP-1 na podstawie danych z analizy weryfikacyjnej AOTMiT opracowanej dla leku Trulicity⁶.

⁶ Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd). AOTMiT Dostęp: https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/078/AWA/OT.4350.11.2017_TRULICITY_dulaglutid_um_AWA_31.08.2017_BIP.pdf.

Pacjenci przyjmujący insulinę

Celem wyznaczenia liczby pacjentów przyjmujących insulinę, z danych NFZ zaczerpnięto liczbę pacjentów (dorosłych i dzieci) stosujących insulinoterapię w Polsce w latach 2013-2018, następnie do tych danych wyznaczono trend liniowy, prognozując dane na lata 2019 – 2022. Poniższe tabele obrazują te wyliczenia.

Tabela 52. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów stosujących insulinoterapię w latach 2013–2018 (w tys. osób) w podziale na osoby dorosłe i dzieci.

Parametr	2013	2014	2015	2016	2017 ^c	2018
Liczba dorosłych pacjentów stosujących insulinę	623,10	634,92	644,76	648,57	653,51	661,42
Liczba pacjentów w wieku poniżej 18. r.ż. przyjmujących insulinę	11,98	12,28	12,57	13,09	13,64	14,26

Tabela 53. Dane dotyczące prognozowanej przez wnioskodawcę liczby pacjentów (dorośli + dzieci) stosujących insulinoterapię (w tys. osób)

Kategoria	2013	2014	2015	2016	2017 ^c	2018	2019	2020	2021	2022
Oszacowanie na podstawie danych NFZ – prognoza	635,08	647,20	657,33	661,66	667,15	675,68	684,07	691,70	699,34	706,97

Pacjenci przyjmujący analogi GLP-1

Celem wyznaczenia liczby pacjentów przyjmujących leki z grupy agonistów receptora GLP-1 wnioskodawca określił liczebność populacji zgodnie z wynikami analizy BIA dla preparatu Trulicity uzyskanymi dla scenariusza maksymalnego w drugim roku refundacji, argumentując to faktem, iż według analityków AOTMiT najbardziej prawdopodobnym scenariuszem w analizie wpływu na budżet opracowanej dla leku Trulicity był właśnie ten scenariusz. W poniższych tabelach przedstawiono dane z raportu AOTMiT, na których się opierało oszacowanie wnioskodawcy.

Tabela 54. Scenariusze populacyjne przedstawione w analizie BIA przeprowadzonej przez AOTMiT dla leku Trulicity.

Wariant analizy	2018	2019
Maksymalny	8 687	15 091

Źródło: Analiza weryfikacyjna. Wniosek o objęcie refundacją leku Trulicity (dulaglutyd)

Wnioskodawca oszacował prognozowaną liczebność populacji docelowej pacjentów sumując liczbę pacjentów stosujących leki z grupy agonistów receptora GLP-1 z liczbą osób stosujących insulinę.

Tabela 55. Dane dotyczące prognozowanej liczebności populacji pacjentów stosujących leki z grupy agonistów receptora GLP-1 na lata 2021–2022 (w tys. osób).

Parametr	2021	2022
Liczebność populacji docelowej	714,43	722,06

Oszacowanie populacji docelowej: pacjenci przyjmujący insulinę przy zastosowaniu igieł

Pomimo określenia populacji docelowej jako pacjentów z cukrzycą stosujących insulinę lub leki z grupy agonistów receptora GLP-1 oraz przedstawienia liczebności dla obu grup chorych, w kolejnym kroku analizy wpływu na budżet wnioskodawca wykluczył, z obu przedstawionych scenariuszy (aktualny i nowy), pacjentów przyjmujących analogi GLP-1 argumentując to faktem, iż obecnie leki z tej grupy nie wymagają stosowania dodatkowych igieł. Ponadto z populacji docelowej wykluczeni zostali wszyscy chorzy stosujący pompy insulinowe przyjmując odgórnie, że nie będą oni korzystać z igieł. W tym celu posłużono się danymi z NFZ za lata 2013–2018 dotyczącymi liczby chorych stosujących pompy insulinowe.

Tabela 56. Dane NFZ dotyczące liczby pacjentów stosujących pompy insulinowe w latach 2013–2018 oraz prognoza na lata 2019–2022 (w tys. osób).

Parametr	2013	2014	2015	2016	2017 ^c	2018	2019	2020	2021	2022
Liczba pacjentów, którym udzielono świadczenie związane z pompą insulinową (założenie pompy, zestawy infuzyjne, zbiorniki na insulinę)	11,80	14,50	15,40	16,60	17,60	18,90	20,40	21,71	23,03	24,34

Następnie oszacowana została prognozowana liczebność, wyodrębnionej z populacji docelowej, grupy chorych, którzy stosują insulinę przy użyciu igieł.

Tabela 57. Dane dotyczące prognozowanej liczebności populacji pacjentów stosujących insulinę przy użyciu igieł na lata 2021-2022 (w tys. osób).

Parametr	2021	2022
<u>Liczebność populacji pacjentów stosujących insulinę przy użyciu igieł</u>	676,31	682,63

Zużycie igieł

W kolejnym kroku wnioskodawca przedstawił dane dotyczące liczby używanych przez pacjentów igieł w perspektywie miesięcznej, procentowy rozkład liczby chorych stosujących igły jedno- i wielokrotnie oraz dane liczbowe dotyczące rocznego zużycia igieł dla scenariusza istniejącego jak i nowego.

Tabela 55. Dane dotyczące jednokrotnego i wielokrotnego zużycia igieł przez pacjentów z cukrzycą.

Wykorzystanie igieł	Scenariusz nowy	Scenariusz istniejący
Analiza podstawowa		
Jednokrotne zużycie igieł	79,3%	10,0%
Wielokrotne zużycie igieł	20,7%	90,0%
Odszetek pacjentów stosujących igły określony w oparciu o badanie Górską-Ciebiada 2020 (wariant A1)		
Jednokrotne zużycie igieł	78,6%	6,9%
Wielokrotne zużycie igieł	21,4%	93,1%

Dane dotyczące dziennej liczby wstrzyknięć oraz miesięcznego zużycia igieł dla jedno- i wielokrotnego zużycia igieł przedstawiono w rozdziale dotyczącym oceny analizy ekonomicznej.

Tabela 57. Dane dotyczące rocznego zużycia igieł dla scenariusza istniejącego i nowego.

Wykorzystanie igieł	Nier refundowane	Refundowane
Analiza podstawowa		
Scenariusz nowy	161,38	0,00
Scenariusz istniejący	0,00	885,54
Wariant A1		
Scenariusz nowy	130,48	0,00
Scenariusz istniejący	0,00	878,45
Wariant B1		
Scenariusz nowy	125,10	0,00
Scenariusz istniejący	0,00	730,95
Wariant B2		
Scenariusz nowy	280,67	0,00
Scenariusz istniejący	0,00	1 393,90

Koszty igieł BD Micro-FinePlus

W niniejszej analizie uwzględniono koszty następujących igieł do wstrzykiwaczy / penów do podawania insuliny oraz analogów receptora GLP-1:

- Igły BD Micro-Fine Plus, 100 szt., rozmiar 5 mm x 0,25 mm (31G),
- Igły BD Micro-Fine Plus, 100 szt., rozmiar 8 mm x 0,30 mm (30G).

Tabela 58. Cena igieł BD Micro-Fine Plus – wartości uwzględnione w analizie (w zł).

Pozostałe kategorie kosztowe

Pozostałe dane kosztowe (koszty insuliny, pozostałych igieł oraz leczenia hipoglikemii) w analizie wnioskodawcy zaczerpnięto z analizy ekonomicznej.

Uwaga do kosztów leczenia hipoglikemii – uwagę dotyczącą kosztów leczenia hipoglikemii przedstawiono w komentarzu do analizy ekonomicznej.

Tabela 59. Dane dotyczące pozostałych kosztów ujętych w analizie wnioskodawcy (w zł).

Interwencja	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Roczny koszt igieł nierefundowanych – analiza podstawowa		
Scenariusz istniejący	0	138
Roczny koszt igieł nierefundowanych – wariant F1 (brak różnic w wielkości dawki)		
Scenariusz istniejący	0	138
Roczny koszt igieł refundowanych BD Micro-Fine Plus – analiza podstawowa		
Scenariusz nowy		
Roczny koszt igieł refundowanych BD Micro-Fine Plus – wariant F1 (brak różnic w wielkości dawki)		
Scenariusz nowy		
Roczny koszt insuliny – analiza podstawowa		
Scenariusz istniejący	994	1 192
Scenariusz nowy	945	1 133
Roczny koszt insuliny – wariant E1 (Metaanaliza badań)		
Scenariusz istniejący	994	1 192
Scenariusz nowy	979	1 175
Roczny koszt insuliny – wariant E2 (Gentile 2020)		
Scenariusz istniejący	994	1 192
Scenariusz nowy	818	981
Roczny koszt insuliny – wariant F1 (brak różnic w wielkości dawki)		
Scenariusz istniejący	994	1 192
Scenariusz nowy	994	1 192
Roczny koszt leczenia hipoglikemii – analiza podstawowa		
Scenariusz istniejący	404	405
Scenariusz nowy	282	283
Roczny koszt leczenia hipoglikemii – wariant C1 (Wariant minimalny)		
Scenariusz istniejący	173	177
Scenariusz nowy	121	124
Roczny koszt leczenia hipoglikemii – wariant C2 (Wariant maksymalny)		
Scenariusz istniejący	547	552
Scenariusz nowy	383	386
Roczny koszt leczenia hipoglikemii – wariant D1 (Badanie HAT – dane dla pełnej populacji)		
Scenariusz istniejący	503	505

Interwencja	Koszt NFZ	Koszt NFZ + pacjent
Scenariusz nowy	352	353
Roczny koszt leczenia hipoglikemii – wariant D2 (Publikacja Edridge 2015)		
Scenariusz istniejący	189	190
Scenariusz nowy	132	133
Roczny koszt leczenia hipoglikemii – wariant E1 (Metaanaliza badań)		
Scenariusz istniejący	395	396
Scenariusz nowy	364	365
Roczny koszt leczenia hipoglikemii – wariant E2 (Gentile 2020)		
Scenariusz istniejący	889	891
Scenariusz nowy	435	436

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W analizie wpływu na budżet przygotowanej przez wnioskodawcę przedstawiono wyniki analizy w wariantcie podstawowym z uwzględnieniem 2-letniego horyzontu czasowego. W scenariuszu aktualnym założono utrzymanie obecnego statusu refundacyjnego, tj. brak finansowania igieł BD Micro-Fine Plus. W scenariuszu nowym przyjęto, że igły BD Micro-Fine Plus będą refundowane począwszy od 1 stycznia 2021 roku.

Wnioskodawca przedstawił wyniki AWB z perspektywy płatnika publicznego, z perspektywy płatnika publicznego oraz pacjenta, a także wydatki inkrementalne.

Populacja docelowa

Wnioskodawca przyjął jako populację docelową do analizy wpływu na budżet populację pacjentów stosujących insulinę przy użyciu igieł. Przyjęta została taka sama liczebność populacji dla obu scenariuszy.

Scenariusz istniejący

Prognozowana liczba pacjentów z populacji przyjętej do AWB w scenariuszu istniejącym wynosi 676,31 tys. osób w 2021 r. oraz 682,63 tys. osób w 2022 r. W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji igieł do wstrzykiwaczy.

Tabela 60. Liczebność populacji (w tys. osób) pacjentów stosujących insulinę przy użyciu igieł w latach 2021-2022 – scenariusz istniejący.

Liczba pacjentów (tys.)	2021	2022
Igły BD Micro-Fine Plus - refundowane	0,00	0,00
Igły nierefundowane	676,31	682,63

Scenariusz nowy

Prognozowana liczba pacjentów z populacji przyjętej do AWB w scenariuszu istniejącym wynosi 676,31 tys. osób w 2021 r. oraz 682,63 tys. osób w 2022 r.

Tabela 61. Liczebność populacji (w tys. osób) pacjentów stosujących insulinę przy użyciu igieł w latach 2021-2022 – scenariusz nowy.

Liczba pacjentów (tys.)	2021	2022
Igły BD Micro-Fine Plus - refundowane	676,31	682,63
Igły nierefundowane	0,00	0,00

Wydatki

Scenariusz istniejący

Wnioskodawca przyjął dwie perspektywy przedstawiania kosztów: perspektywę płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, prognozowane łączne wydatki płatnika publicznego na leczenie pacjentów przyjmujących insulinę za pomocą igieł do iniekcji wyniosą [REDACTED]

W przypadku utrzymania aktualnego statusu refundacyjnego, prognozowane łączne wydatki płatnika publicznego i pacjentów na leczenie pacjentów przyjmujących insulinę za pomocą igieł do iniekcji wyniosą [REDACTED]

Tabela 62. Wydatki z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz istniejący (w mln zł).

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	
	2021	2022	2021	2022
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Scenariusz nowy

Wnioskodawca przyjął dwie perspektywy przedstawiania kosztów: perspektywę płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów

Tabela 63. Wydatki z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy [REDACTED]

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	
	2021	2022	2021	2022
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[Redacted content]

Tabela 64. Wydatki z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, scenariusz nowy,

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	
	2021	2022	2021	2022
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Wydatki inkrementalne

[Redacted content]

Tabela 65. Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa,

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	
	2021	2022	2021	2022
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 66. Wydatki inkrementalne z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów – analiza podstawowa, [redacted]

Kategoria	Perspektywa płatnika publicznego		Perspektywa płatnika publicznego i pacjentów	
	2021	2022	2021	2022
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Podsumowanie

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono podsumowanie wyników przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet.

Tabela 67. Podsumowanie wyników analizy – populacja pacjentów przyjmujących insulinę przy użyciu igieł.

Kategoria	Wartość w kolejnych latach (w tys.)	
	2021	2022
Liczebność populacji pacjentów stosujących insulinę za pomocą igieł w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine Plus		
Scenariusz istniejący	0,00	0,00
Scenariusz nowy	676,31	682,63
Liczebność populacji pacjentów przyjmujących insulinę za pomocą igieł		
Scenariusz istniejący	676,31	682,63
Scenariusz nowy	676,31	682,63

Tabela 68. Podsumowanie wyników analizy podstawowej – wydatki z perspektywy płatnika publicznego oraz płatnika publicznego i pacjentów [redacted]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach [redacted]	
	2021	2022
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Kategoria	Wartość w kolejnych latach	
	2021	2022
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Oszacowanie ceny efektywnej

[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]
[redacted]

Tabela 69. Oszacowanie ceny efektywnej wg wnioskodawcy

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 70. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	W analizach wnioskodawcy pominięto pacjentów stosujący agonistów GLP-1 – argumentując iż obecnie refundowane produkty lecznicze z tej grupy nie wymagają dodatkowych igieł a rynek produktów nierefundowanych jest stosunkowo mało z uwagi na wysokie koszty terapii 500zł/mies. Ponadto z populacji docelowej wykluczono pacjentów stosujących pompy insulinowe które są refundowane z środków publicznych jedynie do 26 r.ż. Z uwagi na stosunkowo wysokie koszty ich zakupu oraz maksymalnie kilkunastoletni „czas życia” takiego wyrobu medycznego założenie o pominięciu tej części populacji docelowej wydaje się być jednak uproszczeniem.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont analizy dwu letni zgodny z wymaganiami ustawowymi oraz Rozporządzeniem MZ
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Na dzień złożenia wniosku nie było dostępnych bardziej aktualnych danych ,dane kosztowe zaczerpnięto z analizy ekonomicznej, przedstawionej w rozdz.5 niniejszego opracowania

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku wyrobów zostały dobrze uzasadnione?	?	Ze względu na aktualny brak refundacji igieł do wstrzykiwaczy insuliny/GLP-1 nie ma możliwości oceny założeń dotyczących zmian w rynku.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku wyrobów medycznych są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK/?	Obecnie nie są refundowane ze środków publicznych żadne inne igły do penów do iniekcji insuliny. W AKL wnioskodawcy wskazano wielokrotne wykorzystanie igieł do penów insulinowych/GLP-1 jako jedyny komparator, W AE zaś uwzględniono 2 równoległe warianty analizy podstawowej: <ul style="list-style-type: none"> • zgodny z definicją interwencji i komparatora w analizie klinicznej (określanym w dalszej części jako „wariant zgodny z AK”), • realny, tj. zgodny z przewidywanym rzeczywistym zachowaniem pacjentów w przypadku refundacji igieł BD Micro-Fine Plus lub braku refundacji igieł do penów insulinowych/GLP-1. W AWB wnioskodawcy przyjmuje się wyłącznie wariant realny z AE.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego wyrobu medycznego są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nd	Igły do penów do iniekcji insuliny nie są obecnie refundowane ze środków publicznych i NFZ nie jest w posiadaniu informacji o ich sprzedaży
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego wyrobu są spójne z danymi z wniosku?	NIE	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego wyrobu spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdział 3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego wyrobu do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdział 3.1.2 Wnioskowane warunki objęcia refundacją
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach walidacji wewnętrznej dostarczonego przez wnioskodawcę arkusza kalkulacyjnego analitycy Agencji zweryfikowali, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. Sprawdzone również czy wartości wejściowe w arkuszu są zgodne z wartościami zawartymi w opisie AWB.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę

- Oszacowanie rocznych kosztów analizy wpływu na budżet oparto na podstawie analizy ekonomicznej, w związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie metodyki wyznaczenia kosztów oraz danych wejściowych dotyczą również niniejszej analizy.
- Z uwagi na brak dostępnych danych dotyczących aktualnych udziałów igieł BD Micro-Fine Plus oraz pozostałych igieł insulinowych w populacji docelowej, koszt igieł w scenariuszu istniejącym oszacowano jako średnią arytmetyczną kosztów wybranych igieł określonych na podstawie cen z aptek internetowych. Ze względu na brak refundacji igieł, powyższe założenie nie ma wpływu na wyniki z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Biorąc pod uwagę zbliżone koszty igieł niezależnie od apteki i producenta, powyższe założenie nieznacznie wpływa na wyniki w przypadku perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów.
- W obliczeniach dotyczących liczebności populacji docelowej nie wyróżniono nowych pacjentów na insulinoterapii w kolejnych latach. Tacy pacjenci będą kwalifikować się do populacji docelowej w różnych momentach roku. Przyjęte podejście, w ramach którego wszystkim pacjentom naliczane są pełne roczne koszty leczenia, prowadzi do nieznacznego przeszacowania wydatków i jest założeniem konserwatywnym.

Ograniczenia wskazane przez analityków

- W zakresie szacowania populacji docelowej z oszacowań pominięto populację pacjentów stosujących pompy insulinowe. W obecnych warunkach refundacji pompy insulinowe są finansowane dla pacjentów do ukończenia 26 r.ż. Według odnalezionych informacji, z uwagi na znaczne koszty pomp⁷ pacjenci najczęściej decydują się na terapię z zastosowaniem wstrzykiwaczy insulinowych, tym samym są potencjalną populacją która odniesie korzyści z ewentualnej refundacji ww. wyrobów medycznych.
- Oszacowania populacji docelowej dokonano w oparciu o oszacowania epidemiologiczne, co jest poprawnym podejściem, jednak pożądanym byłby wariant analizy wrażliwości uwzględniający własne oszacowania sprzedażowe firmy. W tym celu wystąpiono do wnioskodawcy z prośbą o przekazanie oszacowań własnych sprzedaży.
- W wariantcie podstawowym analizy autorzy założyli, że pacjenci będą regularnie zużywać 3 igły na dobę i dotyczy to całej części populacji docelowej która jest skłonna do zmiany swojego zachowania (79,3%), dane z ankiety PTD. Założenie powyższe wydaje się być założeniem optymistycznym.
- Zgodnie z opiniami ankietowanych ekspertów klinicznych z których trzech przytoczyło wyniki ankiety przeprowadzonej w 2019 r. przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków, z których wynika, że: 29% diabetyków wykonuje iniekcję tą samą igłą od 2 do 5 razy, 28% – pomiędzy 5 a 10 razy, 15% – od 10 do 15 razy, a 28% – ponad 15-krotnie. Agencja przygotowała alternatywne oszacowania przyszłych wydatków w perspektywie płatnika publicznego oraz wspólnej gdzie założono zużycie jednej igły na dobę lub dwóch igieł na dobę, które skompilowano z *compliance* pacjentów i gotowością do zmiany postępowania.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Tabela 71. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

⁷ Ceny według serwisów internetowych zaczynają się od 6 tys. do ok 18 tys. zł <https://diabetyk24.pl/blog-section/ile-kosztuje-pompa-insulinowa>

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 72. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego, [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]		[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Tabela 73. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Tabela 74. Wyniki analizy wrażliwości z perspektywy płatnika publicznego i pacjentów

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

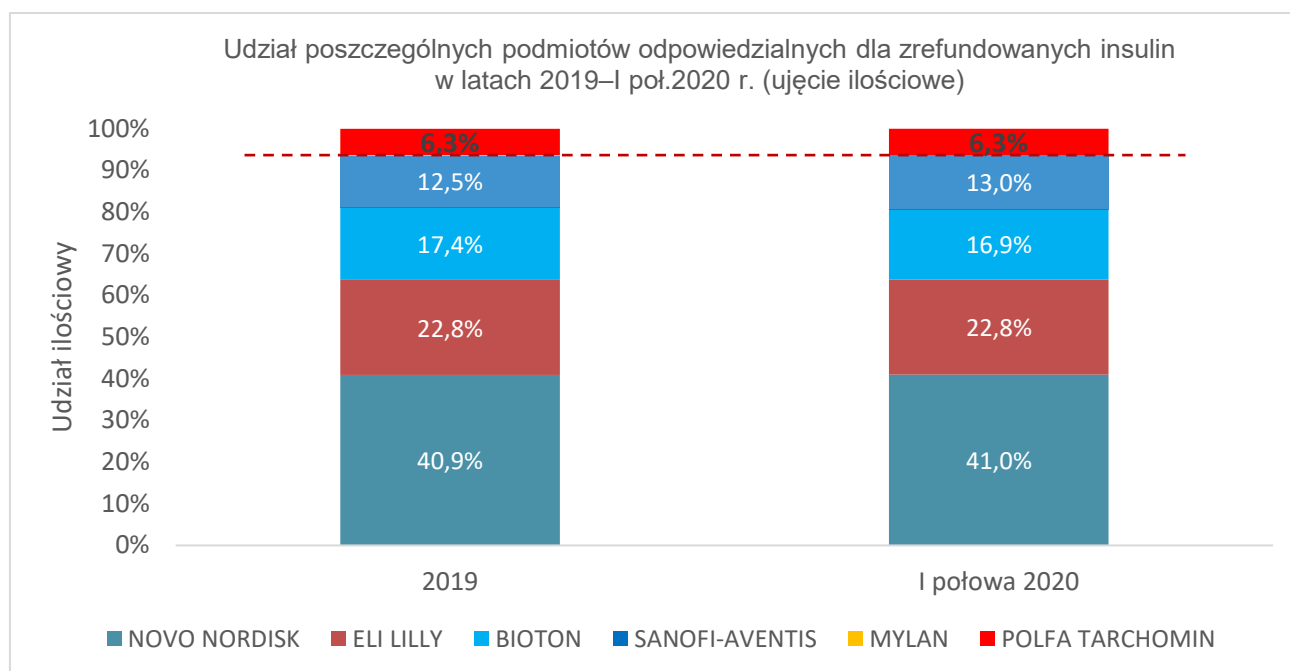
Przeprowadzona przez Analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała błędów w obliczeniach, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

Analitycy Agencji przeprowadzili weryfikację i dodatkowe obliczenia m.in. w zakresie kompatybilności igieł do penów (wstrzykiwaczy) wobec refundowanych ze środków publicznych insulin oraz własne oszacowania dotyczące wielkości zużycia igieł przez pacjentów i prognozowanych wydatków.

6.3.3.1. Kompatybilność igieł BD Micro-Fine Plus z dostępnymi penami (wstrzykiwaczami automatycznymi)

Wnioskodawca w przedłożonej dokumentacji przedstawił informacje dotyczące kompatybilności igieł BD Micro-Fine Plus z dostępnymi wstrzykiwaczami. W celu sprawdzenia jak ewentualna pozytywna decyzja refundacyjna wpłynęłaby na zaspokojenie potrzeb diabetyków stosujących insulinę we wstrzyknięciu penami dokonano poniższej weryfikacji.

Na podstawie dostępnych danych o refundacji przez NFZ insulin w latach 2019 i I połowie 2020 roku będących w posiadaniu AOTMiT dokonano oszacowania udziału ilościowego poszczególnych insulin (na poziomie produktu leczniczego), następnie poszczególne produkty lecznicze przyporządkowano do podmiotu odpowiedzialnego. Jednocześnie dla każdej insuliny zidentyfikowano docelowy/rekomendowany pen na podstawie informacji z Charakterystyki Produktu Leczniczego lub informacji z Ulotki dla pacjenta. Informacje o kompatybilności do poszczególnych penów porównano z informacjami przedłożonymi przez Wnioskodawcę. Wyniki przeprowadzonych oszacowań przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 2. Udział poszczególnych podmiotów odpowiedzialnych dla zrefundowanych insulin w latach 2019–I poł.2020 – oszacowanie kompatybilności igieł BD do refundowanych insulin

[Źródło: Opracowanie własne AOTMiT na podstawie dostępnych danych sprawozdawczo-rozliczeniowych z RUM-NFZ (AOTMiT)]

Dla insulin dla których podmiotem odpowiedzialnym była Polfa Tarchomin nie udało się ustalić jednoznacznych informacji o kompatybilności względem igieł BD Micro-Fine, rynek udziałów dla refundowanych insulin Polfy Tarchomin w tym przedziale czasu oszacowano na 6,3%.

Podsumowując co najmniej 93,7% zrefundowanych przez NFZ opakowań insuliny w okresie 2019–I poł.2020 r. była stosowana we wstrzykiwaczach kompatybilnych z igłami BD Micro-Fine.

6.3.3.2. Alternatywne oszacowania dotyczące prognozowanych wydatków płatnika publicznego

Scenariusz wnioskodawcy wydaje się być poprawny pod kątem obliczeń bazowych ale wydaje się być maksymalny (górną granicą). W związku z wątpliwościami dotyczącymi zużycia igieł przez pacjentów, prognozowanym *compliance* oraz oszczędnościami wykazanymi przez Wnioskodawcę z związku z leczeniem ciężkiej hipoglikemii oraz zmniejszeniem dawki insuliny, analitycy Agencji przedstawili alternatywne oszacowania dotyczące prognozowanych kosztów ponoszonych przez NFZ oraz w perspektywie wspólnej.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe zmienne uwzględnione w alternatywnych scenariuszach.

Tabela 75. Zmienne uwzględnione w oszacowaniach Agencji.

Scenariusz	Numer wariantu	Założenia	Wartość	Uwagi
	1	Liczebność populacji	676 310	Oszacowanie populacji docelowej wg wnioskodawcy, w 2021
Zmienna: skłonność do zakupu				
Zmienna wnioskodawcy	2.1.	skłonność do zmiany przyzwyczajeń (wiele--> raz)	79,3%	Wartość z ankiety PTD przełożonej przez wnioskodawcę
Zmienna Agencji	2.2.	niekorzystanie z igieł jednorazowych ze wzgl. na ograniczenia finansowe	66,0%	Wartość z ankiety PTD przełożonej przez wnioskodawcę
	2.3.	gdy 66% z 79,3%	52,3%	Skłonność do zmiany przyzwyczajeń zadeklarowało 80% ankietowanych pacjentów, a dla 66% ogółu czynnik finansowy jest elementem który skłoniłby pacjentów zakupu i zmiany igieł
Częstość zmiany igły/dobę				

Scenariusz	Numer wariantu	Założenia	Wartość	Uwagi
Zmienna Agencji	1	1x (minimalny)	1	Założenie jedna igła igła/ dobę, niski <i>compliance</i> pacjenta
	2	2x (prawdopodobny)	2	Założenie 2 igły/dobę, umiarkowany <i>compliance</i> pacjenta, wariant prawdopodobny
Zmienna wnioskodawcy	3	3x	3	W analizie podstawowej wnioskodawcy wysoki <i>compliance</i> pacjentów i każdorazową zmianę igły podczas iniekcji
Scenariusz wnioskodawcy				
Scenariusz wnioskodawcy		Liczebność populacji	676 310	Szczegóły BIA wnioskodawcy
		skłonność do zmiany przyzwyczajeń (wiele--> raz)	79,3%	Wartość z ankiety PTD przełożonej przez wnioskodawcę
		Częstość zmiany igły na/dobę	3	W analizie podstawowej wnioskodawcy wysoki <i>compliance</i> pacjentów i każdorazową zmianę igły podczas iniekcji

Tabela 76. Zmienne pomocnicze uwzględnione w oszacowaniach Agencji.

Dane pomocnicze uwzględnione w oszacowaniach	Wartość
liczba dni w roku	365
liczba miesięcy w roku	12
liczba igieł w opakowaniu	100

Oszacowania własne Agencji przygotowano, ponieważ założenia wskazane przez wnioskodawcę w zakresie każdorazowej zmiany igły (3 igły/dzień) podczas iniekcji wydają się być przeszacowane i prawdopodobnie nie znajdują odzwierciedlenia w zachowaniach pacjentów, prawdopodobnym wariantem przyjętym przez Agencję jest wariant zakładający zmianę igły dwa razy dziennie, natomiast wariant minimalny to zmiana igły przez pacjenta raz dziennie. Według tego scenariusza pacjent będzie zmieniał igieł raz dziennie, Założenia o niemal 100% przestrzeganiu *compliance* związanego z każdorazowym zmienianiem igły przez pacjentów wydają się być nieprzystające do warunków polskich gdzie edukacja diabetologiczna jest na umiarkowanym poziomie. Jak wskazano powyżej prognozowane oszczędności związane ze zmniejszeniem kosztów leczenia ciężkich hipoglikemii są oparte na wątpliwej jakości materiale odowodowym.

Jako warianty założenia „skłonność do zakupu igieł” przyjęto dane z badania ankietowego PTD gdzie 80% (79,3%) pacjentów deklaruje gotowość do regularnej zmiany igieł i zaprzestanie ich wielokrotnego stosowania. W ankiecie PTD wskazano, że dla 60% pacjentów barierą z której wynika wielokrotne stosowanie igieł jest bariera finansowa, dlatego w oszacowaniach Agencji uwzględniono także ten paramter.

Wyniki poszczególnych oszacowań przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 77. Oszacowanie liczby zużywanych igieł przez pacjentów.

Liczba pacjentów	Wariant populacyjny	Zużycie dziennie, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:			Zużycie w ujęciu rocznym, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:			Zużycie w ujęciu miesięcznym, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:		
		1	2	3	1	2	3	1	2	3
536 314	2.1.									
446 365	2.2.									
353 967	2.3.									

Tabela 78. Oszacowanie liczby zużywanych opakowań (a 100 szt.) przez pacjentów.

Wariant populacyjny	Zużycie dziennie, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:			Zużycie w ujęciu rocznym, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:			Zużycie w ujęciu miesięcznym, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2.1.									
2.2.									
2.3.									

Tabela 79. Oszacowanie kosztu opakowań na podstawie CZN

Wariant populacyjny	Koszt dziennie, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:			Koszt w ujęciu rocznym, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:			Koszt w ujęciu miesięcznym, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2.1.									
2.2.									
2.3.									

Tabela 80. Oszacowanie kosztu opakowań – odpłatność NFZ.

Wariant populacyjny	Koszt dziennie, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:			Koszt w ujęciu rocznym, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:			Koszt w ujęciu miesięcznym, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2.1.									
2.2.									
2.3.									

Tabela 81. Oszacowanie kosztu opakowań – odpłatność pacjenta.

Wariant populacyjny	Koszt dziennie, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:			Koszt w ujęciu rocznym, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:			Koszt w ujęciu miesięcznym, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2.1.									
2.2.									
2.3.									

Tabela 82. Oszacowanie kosztu opakowań – perspektywa wspólna.

Wariant populacyjny	Koszt dziennie, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:			Koszt w ujęciu rocznym, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:			Koszt w ujęciu miesięcznym, przy częstotliwości zmiany igły/dobę:		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
2.1.									
2.2.									
2.3.									

Tabela 83. Podsumowanie założeń w scenariuszach (dale dla I roku refundacji)

Aspekt	Wnioskodawca	AOTMIT
Koszty związane z zakupem igieł		
Koszty unikniętych hipoglikemii		
Koszty obniżenia dawki zużytej insuliny		
Wpływ decyzji na budżet refundacyjny		
Wpływ decyzji na system ochrony zdrowia		

W tabeli powyżej przedstawiono podsumowanie przyjętych założeń w scenariuszu alternatywnym wskazanym przez Agencję. Należy podkreślić, iż w obliczeniach wskazanych przez wnioskodawcę nie zidentyfikowano błędów obliczeniowych, wątpliwości budzą przede wszystkim przyjęte założenia bazowe, dotyczące bilansu kosztów i przyszłych potencjalnych oszczędności, dlatego scenariusz alternatywny odpowiada realnym kosztom ponoszonym przez system.

6.3.3.3.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6.3.3.4. Informacje o cenach z rynku szpitalnego

Celem sprawdzenia jakie są koszty igieł w zakupach prowadzonych przez szpitalne w ramach postępowań przetargowych wystąpiono do wybranych 5 warszawskich szpitali z prośbą o informacje czy takie postępowania były prowadzone i jakie były ceny ewentualnych zakupów. Jednocześnie w celu ustalenia czy igły do wstrzykiwaczy automatycznych do iniekcji insuliny oraz GLP-1 są sprzedawane w ramach przetargów szpitalnych oraz jaka jest wielkość sprzedaży igieł BD na rynku szpitalnym wystąpiono do wnioskodawcy z ww. zapytaniem.

W dniu 14.06.2021 r. otrzymano odpowiedź potwierdzającą sprzedaż w ramach przetargów szpitalnych w Polsce. Wnioskodawca przedstawił także dane dotyczące rynku aptecznego oraz szpitalnego, które zostały przedstawione w tabeli poniżej.

[Redacted text block]

Tabela 84. Sprzedaż igieł BD Micro-Fine Plus GTIN: 0382903205189, GTIN: 0382903205172 na rynku aptecznym.

Rozmiar igieł	Ilość igieł			
	2018	2019	2020	2021
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Sprzedaż bezpośrednia w postępowaniu przetargowym za lata 2019–2020 [Redacted]

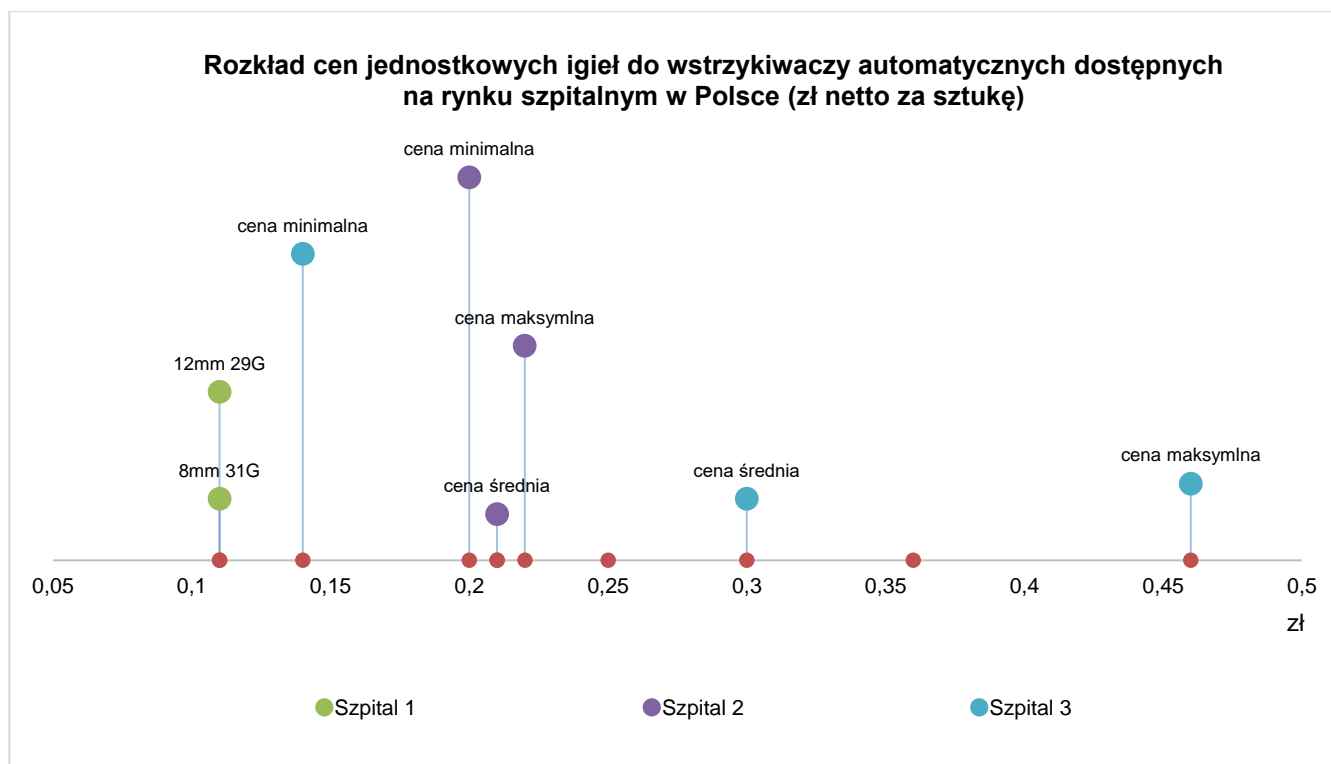
Tabela 85. Sprzedaż igieł BD Micro-Fine Plus GTIN: 0382903205189, GTIN: 0382903205172 na rynku szpitalnym.

Rozmiar igieł	Ilość igieł					
	2019	2020	najniższa	najwyższa	średnia	mediana

[Redacted content]

Jednocześnie w celu określenia przedziału cen jakie były oferowane w postępowaniach przetargowych mających na celu wyłonienie producenta/dystrybutora igieł do iniekcji insuliny lub GLP-1 prowadzonych przez szpitale, wystąpiono do 5 podmiotów z prośbą o wskazanie, czy takowe postępowania były prowadzone w ostatnich latach oraz jakie były ceny na rynku szpitalnym, tj. cena najniższa, najwyższa, średnia oraz mediana.

W odpowiedzi w dniach 11–14.06.2021 otrzymano 4 odpowiedzi, z czego jeden podmiot przyznał, iż nie prowadził takich postępowań (była to niereprezentatywna grupa). Zestawienie cen w przetargach przedstawiono na wykresie poniżej.



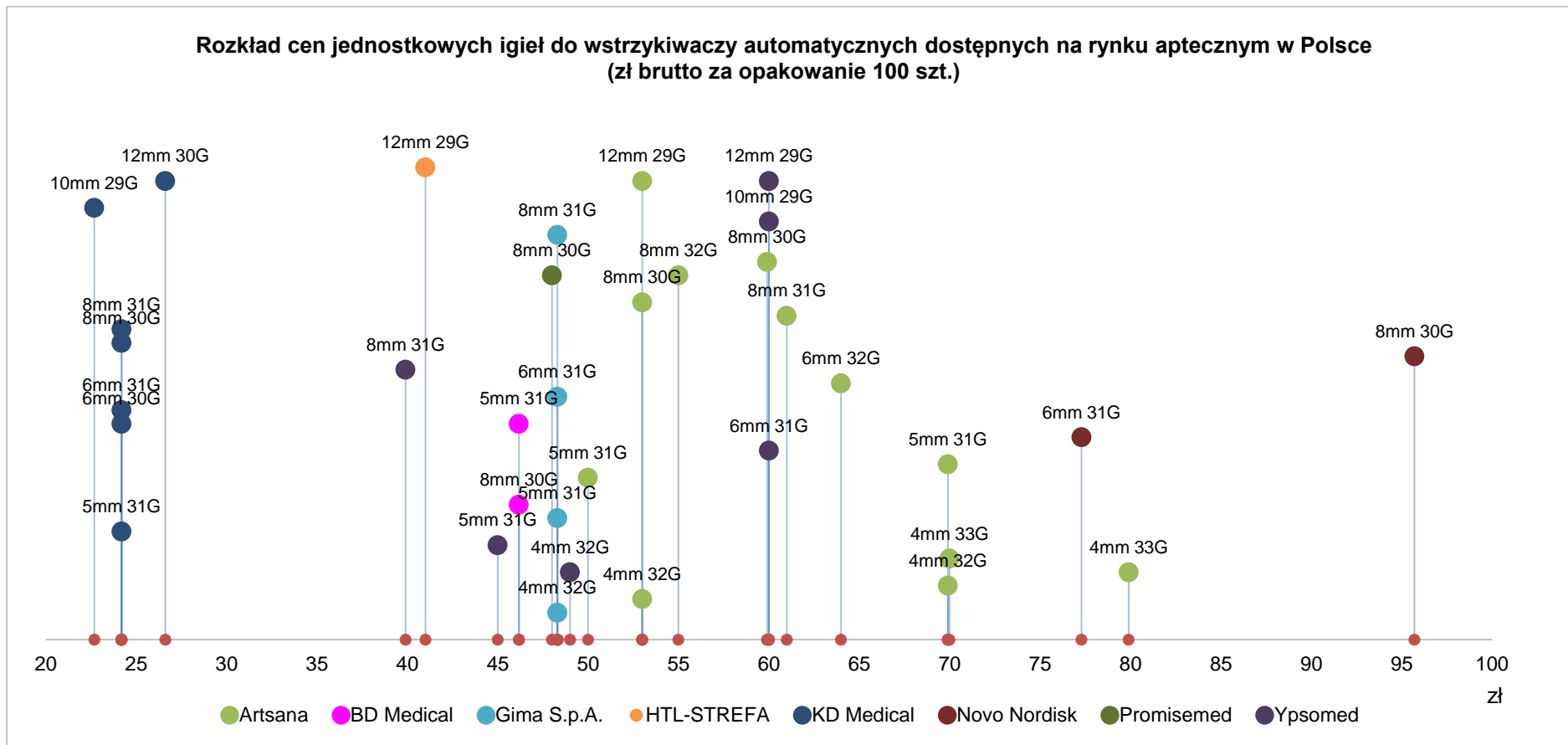
Rysunek 3. Ceny netto igieł do wstrzykiwaczy automatycznych uzyskane w postępowaniach przetargowych.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie informacji otrzymanych z wybranych warszawskich szpitali

[Redacted content]

6.3.3.5. **Informacje dotyczące cen na komercyjnym rynku aptecznym**

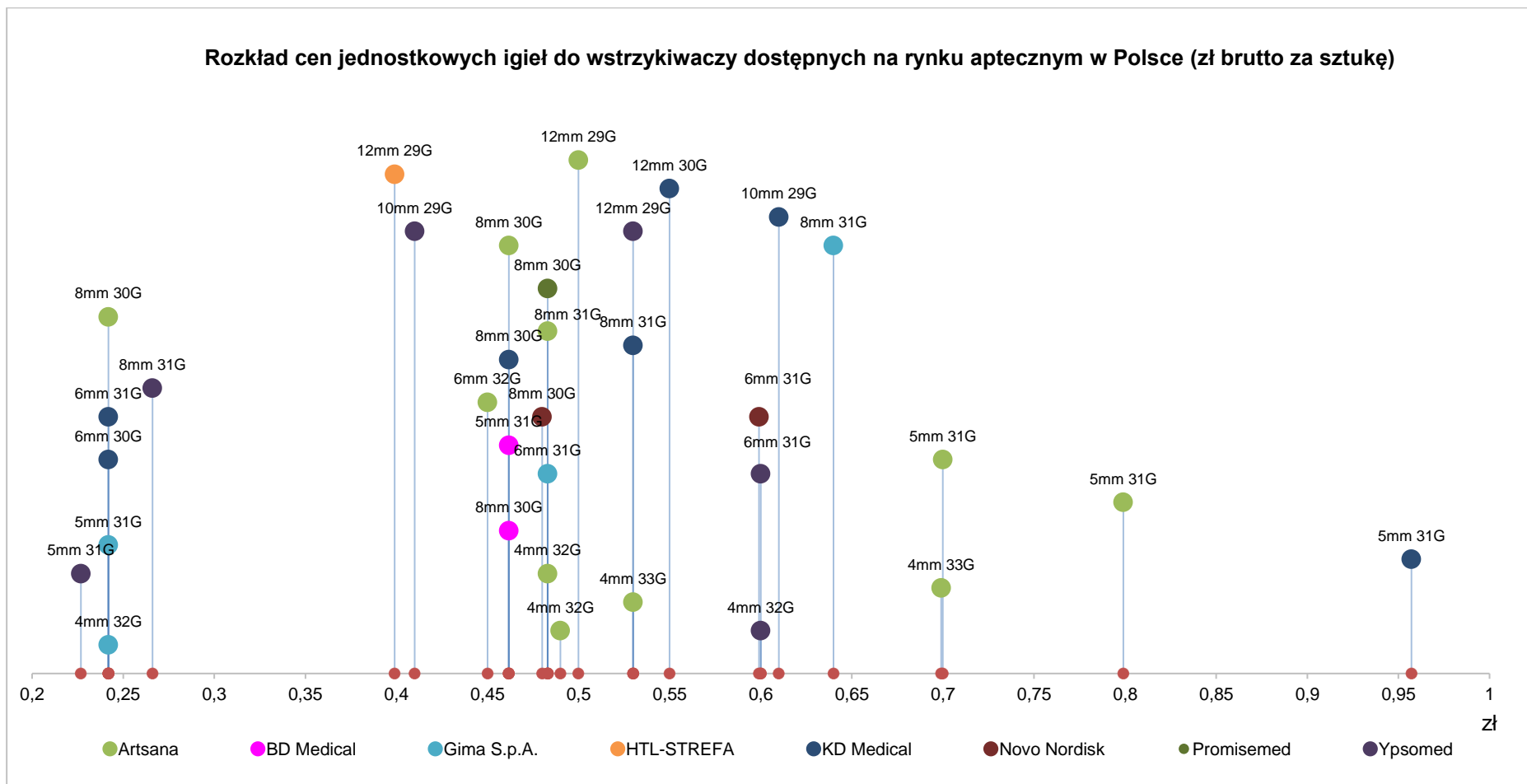
W przedłożonych analizach wnioskodawca przedstawił własne oszacowania cen igieł do iniekcji insuliny na komercyjnym rynku aptecznym. Analogiczne oszacowanie przeprowadzili Analitycy Agencji w dniach 4–5.05 2021 r. Dane dotyczące ceny za opakowanie igieł 100 szt. przedstawiono na poniższym wykresie.



Rysunek 4. Ceny igieł do wstrzykiwaczy automatycznych, cena za opakowanie a 100 szt., komercyjny rynek apteczny.

Źródło: opracowanie własne AOTMI/T na podstawie informacji z aptek internetowych 4–5.05.2021 r.

Ceny igieł na na rynku aptecznym, które Analitycy Angencji opracowali na podstawie z dostępnych aptek internetowych w dniach 04-05.05.20201 r., kształtowały się od 0,23 zł/szt (iYpsomed AG; 5mm 31G) po 0,96 zł/szt. (KD Medical; 5mm 31G).



Rysunek 5. Ceny igieł do wstrzykiwaczy automatycznych, cena za 1 szt., komercyjny rynek apteczny.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie informacji z aptek internetowych 4–5.05.2021 r.

6.3.3.6. Aspekty etyczne, społeczne, prawne, wpływ na organizację udzielania świadczeń

Zgodnie z wytycznymi HTA Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji „jeżeli decyzja w odniesieniu do finansowania rozważanej technologii może spowodować istotne wydatki pacjenta albo wykonano analizę wpływu na budżet z dodatkowej perspektywy, np. w przypadku gdy finansowanie technologii może spowodować istotne konsekwencje dla wydatków publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia, należy omówić wnioski wynikające z tych analiz, w tym istotne aspekty etyczne i społeczne”.

Wnioskodawca w przedłożonej analizie wpływu na budżet dokonał także takiej analizy, poniżej przedstawiono podsumowanie kluczowych aspektów według Analityków AOTMiT.

Tabela 86. Analiza SWOT wobec decyzji o refundacji ze środków publicznych igieł do penów do iniekcji insuliny lub agonistów GLP-1 – opracowanie własne.

Badany parametr	Komentarz
Rozważana decyzja	Pozytywna decyzja o finansowaniu ze środków publicznych igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) BD Micro-Fine Plus w populacji pacjentów z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1 w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę.
Mocne strony	<ul style="list-style-type: none"> Zabezpieczenie potrzeb pacjentów w igły do wstrzykiwaczy do insuliny i ich kompatybilność ocenianych wyrobów medycznych z większością wstrzykiwaczy dostępnych na rynku; Szansa na poprawę <i>compliance</i> w zakresie prawidłowego wykonywania procedury lepszą kontrolę choroby w szczególności dla pacjentów o niższych możliwościach finansowych Refundacja to uzupełnienie ważnego elementu insulinoterapii pacjentów chorujących na cukrzycę – wszystkie elementy insulinoterapii będą dostępne w aptece i refundowane
Słabe strony	<p>Ewentualna refundacja ze środków publicznych</p> <ul style="list-style-type: none"> Wprowadzenie ww. wyrobów medycznych do systemu refundacji aptecznej spowoduje „zamrożenie cen” i usunięcie mechanizmów bezpośredniej konkurencji rynkowej.
Szanse	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w ramach systemu refundacji mają zapewnione wszystkie elementy (zużywalne) niezbędne do procesu insulinoterapii będą leczeni zgodnie ze zaleceniami dot. iniekcji insuliny; Zmniejszenie ryzyka występowania powikłań związanych z nieprawidłową techniką iniekcji insuliny; Finansowanie zgodne z prawem pacjenta do świadczeń gwarantowanych Brak konieczności dokonania dedykowanych zmian w prawie/przepisach
Zagrożenia	<ul style="list-style-type: none"> Część pacjentów pomimo posiadania igieł jednorazowych nie będzie ich regularnie wymieniać (niski <i>compliance</i>) Ewentualna refundacja to prawdopodobnie dostęp do igieł tyko jednego producenta (dla pacjenta brak wyboru alternatywnych wyrobów medycznych w niższej cenie w ramach systemu refundacji) Możliwe nadużycia preskrypcyjne – istnieje ryzyko, iż wyroby medyczne mogłyby być przepisywane niezgodnie z wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym Zasadne jest dążenie do tego aby refundacja dotyczyła szerszej gamy produktów z grupy igieł do wstrzykiwaczy tak aby zapewnić konkurencję cenową w tym obszarze.

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przyszłych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) BD Micro-Fine Plus w populacji pacjentów z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1 w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę.

Należy jednak zaznaczyć, iż obecnie refundowane środków publicznych agoniści receptora GLP-1 (produkty lecznicze Ozempic oraz Trulicity) nie wymagają stosowania dodatkowych igieł. W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono populacji pacjentów stosujących refundowanych agonistów receptora GLP-1. Pacjentów przyjmujących nierefundowane ze środków publicznych inne leki z grupy agonistów receptora GLP-1 pominięto w analizie argumentując, iż takie leczenie jest stosunkowo drogie (500 zł/mies.) a taka populacja jest mało liczebna.

Oszacowania populacji docelowej dokonano na podstawie m.in. danych z raportu NFZ dotyczącego leczenia cukrzycy w którym uwzględniono pacjentów dorosłych i poniżej 18 r.ż stosujących insulinę, następnie od tej wartości odjęto populacją pacjentów dla której sprawozdawano świadczenia związane z założeniem i obsługą

pomy insulinowej w ramach świadczeń NFZ. Dostępna dane o refundacji pomp insulinowych wskazują, iż urządzenia takie są refundowane ze środków publicznych jedynie dla pacjentów do 26 r.ż. Według odnalezionych informacji koszt komercyjny zakupu pompy insulinowej waha się w przedziale od 6 tys. zł do ok. 18 tys. zł⁸ Założenie iż pacjenci stosujący pompy insulinowe nie będą korzystać z igieł do penów do iniekcji insuliny jest pewnym uproszczeniem przedłożonych analiz wnioskodawcy.

Liczebność populacji docelowej która będzie stosowała igły do iniekcji insuliny została oszacowana przez wnioskodawcę na poziomie 676,31 tys. pacjentów w 2021 roku oraz 682,63 tys. pacjentów w 2022 roku.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2021–2022. Wnioskuje się o refundację [redacted] na wykazie wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [redacted]

Wątpliwości analityków Agencji budzą przede wszystkim przyjęte przez wnioskodawcę oszacowania dotyczące leczenia ciężkich epizodów hipoglikemii które są nośnikiem kosztów w analizie ekonomicznej i wpływu na budżet.

Wnioskodawca w przedłożonej dokumentacji przedstawił informacje dotyczące kompatybilności igieł BD Micro-Fine Plus z wstrzykiwaczami automatycznymi. W celu sprawdzenia jak ewentualna pozytywna decyzja refundacyjna wpłynęłaby na zaspokojenie potrzeb diabetyków stosujących insuliny we wstrzyknięciu penami Analitycy dokonali weryfikacji ww. informacji. 93,7% zrefundowanych przez NFZ opakowań insuliny w okresie 2019–I poł. 2020 r. była stosowana we wstrzykiwaczach kompatybilnych z igłami BD Micro-Fine. Dla insuliny dla której podmiotem odpowiedzialnym była Polfa Tarchomin nie udało się ustalić jednoznacznych informacji o kompatybilności względem igieł BD Micro-Fine, rynek udziałów dla refundowanych insuliny Polfy Tarchomin w tym przedziale czasu oszacowano na 6,3%. Jednakże nie wyklucza się ewentualnego dopasowania igieł do penów dedykowanym insulinom Polfy Tarchomin. Ewentualna pozytywna decyzja o refundacji igieł BD MicroFine zapewni możliwość dostępu do igieł dla większości pacjentów korzystających z refundowanych insuliny do których stosuje się kompatybilne z igłami BD wstrzykiwacze automatyczne.

⁸ <https://diabetyk24.pl/blog-section/ile-kosztuje-pompa-insulinowa> (dostęp w dniu 11.06.2021)

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z podjęciem pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) BD Micro-Fine Plus w populacji pacjentów z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1 w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę.

Przedłożona analiza racjonalizacyjna zawiera propozycję rozwiązań, dzięki którym zostaną uwolnione środki publiczne. Wskazano, iż źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z refundacją igieł do wstrzykiwaczy mają być:

[Redacted text]

Ad.1.

[Redacted text]

[Redacted text]

Uwagi do zaproponowanych rozwiązań:

[Redacted text]

- [Redacted text]

Ad.2.

W celu wygospodarowania środków na refundację produktu leczniczego Wnioskodawca założył [Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Podsumowanie wyników przeprowadzonych przez wnioskodawcę obliczeń przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 87.

Lp.	Nazwa	Jednostka	Miejsce	Cena	Kwota	Wartość	
						Wzrost	Waga
1							
2							
3							
4							
5							
6							
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							
48							
49							
50							
51							
52							
53							
54							
55							
56							
57							
58							
59							
60							
61							
62							
63							
64							
65							
66							
67							
68							
69							
70							
71							
72							
73							
74							
75							
76							
77							
78							
79							
80							
81							
82							
83							
84							
85							
86							
87							
88							
89							
90							
91							
92							
93							
94							
95							
96							
97							
98							
99							
100							
101							
102							
103							
104							
105							
106							
107							
108							
109							
110							
111							
112							
113							
114							
115							
116							
117							
118							
119							
120							
121							
122							
123							
124							
125							
126							
127							
128							
129							
130							
131							
132							
133							
134							
135							
136							
137							
138							
139							
140							
141							
142							
143							
144							
145							
146							
147							
148							
149							
150							
151							
152							
153							
154							
155							
156							
157							
158							
159							
160							
161							
162							
163							
164							
165							
166							
167							
168							
169							
170							
171							
172							
173							
174							
175							
176							
177							
178							
179							
180							
181							
182							
183							
184							
185							
186							
187							
188							
189							
190							
191							
192							
193							
194							
195							
196							
197							
198							
199							
200							

Uwagi do zaproponowanych rozwiązań:

[Redacted content]

⁹ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-kwietnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2021-r>

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

8. Opinie eksperckie odnośnie wnioskowanej technologii


Wystąpiono o opinię do szesnastu ekspertów klinicznych, dwóch towarzystw naukowych i jednej organizacji pacjenckiej. Otrzymano sześć odpowiedzi, w tym od trzech ekspertów (żadnej od konsultanta diabetologii), od Polskiej Federacji Edukacji w Diabetologii i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego oraz Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków, które przedstawiono w tabelach poniżej.


Opinie eksperckie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny wyrobów medycznych.

Szczegółowe informacje dotyczące przedłożonych stanowisk zestawiono w tabelach poniżej.

Tabela 89. Argumenty za, przeciw i własne stanowisko odnośnie finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych na podstawie otrzymanych opinii ekspertów

Ekspert	Stanowisko odnośnie do finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych:			Kraje na świecie, w których wnioskowane wyroby medyczne są finansowane ze środków publicznych danego kraju
	argumenty za	argumenty przeciw	stanowisko własne	
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	<p>Powyższa technologia powinna być finansowana ze środków publicznych. Bez materiału medycznego, będącego przedmiotem wniosku nie jest możliwe podawanie leków: insuliny i/lub analogu GLP1 w warunkach domowych jak i szpitalnych. Brak możliwości podania w/w leków może doprowadzić do trwałego uszczerbku na zdrowiu a nawet śmierci pacjenta.</p> <p>Brak refundacji tego wyrobu medycznego prowadzi często do wielokrotnego stosowania starych materiałów medycznych, które nie powinny być już stosowane. Konsekwencją tego mogą być infekcje miejscowe (które u pacjentów z cukrzycą łatwo mogą ulec uogólnieniu i pogorszyć stan ogólny pacjenta lub nawet doprowadzić do jego śmierci) oraz trwałe zmiany w obrębie tkanki podskórnej (zaburzające wchłanianie się leku).</p> <p>Ponadto, niewłaściwe wykorzystanie materiałów medycznych wpływa ujemnie na kontrolę ilości podanego leku. Igła stosowana wielokrotnie może mieć zmniejszoną drożność i w konsekwencji ilość leku realnie podanego pacjentowi może być odmienna od zalecanej dawki. Może to pogorszyć wyrównanie cukrzycy i wpłynąć na rozwinięcie się jej powikłań, których leczenie jest bardzo obciążające dla systemu opieki zdrowotnej.</p> <p>Wreszcie wielokrotne używanie igieł do iniekcji prowadzi do ich stępienia, co skutkuje nasileniem dolegliwości bólowych podczas podawania leku. Pacjenci z cukrzycą, muszą wielokrotnie w ciągu doby dokonywać nakłuć powłoki skórnej – w związku z pomiarem glukozy czy podawaniem insuliny. Nasilenie dolegliwości bólowych wpływa na pogorszenie i tak już obniżonej jakości życia. Pacjenci chcąc oszczędzić sobie bólu</p>	–	W mojej opinii wspomniana we wniosku technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych. Uzasadnienie zostało przeze mnie podane w punkcie 1a	Nie mam danych na ten temat.

Ekspert	Stanowisko odnośnie do finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych:			Kraje na świecie, w których wnioskowane wyroby medyczne są finansowane ze środków publicznych danego kraju
	argumenty za	argumenty przeciw	stanowisko własne	
	rezygnują z pomiarów gl kemii, co wpływa nieuchronnie na pogorszenie wyrównania cukrzycy i rozwój jej pow kłań.			
Prof. dr hab. Jacek Różański Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych	hipoalergiczna, cienka stal nierdzewna, optymalny przepływ leku optymalna długość (5 lub 8 mm) bezbolesne wkłucie	Brak danych	Wnioskowane igły powinny być finansowane ze środków publicznych. Zapewniają nowoczesną, bezpieczną i przy tym komfortową terapię.	Refundowane w większości krajów wysokorozwiniętych.
Lek. Waldemar Gadziński Konsultant wojewódzki dla woj. kujawsko-pomorskiego w dziedzinie medycyny rodzinnej	<p>Cukrzyca stanowi rosnący problem zdrowotny, dotyczy 8-9% populacji. Uzyskanie prawidłowej kontroli gl kemii z wykorzystaniem analogów GLP-1 (a także inhibitorów SGL2) oraz w przypadku ich nieskuteczności także insuliny jest kluczowe dla redukcji m kro- i makro-angiopatycznych powikłań.</p> <p>Używanie jednorazowych igieł jest konieczne dla łatwego, bezbolesnego i skutecznego podawania insuliny i analogów GLP.</p> <p>Przyczynia się to do poprawy skuteczności leczenia, współpracy z pacjentem oraz redukuje ryzyko powikłań zarówno cukrzycy jak i samej iniekcji leku.</p> <p>Każdorazowa zmiana igły może przyczynić się do redukcji wystąpienia pow kłań skórnych o 18% i bólu podczas iniekcji o 79%. Przede wszystkim jednak zmniejsza ryzyko lipohipertrofii o 26%, a epizodów niewyjaśnionej hipoglikemii o 42%.</p> <p>Podobny problem dotyczy samokontroli gl kemii u pacjentów z cukrzycą – pacjenci unikają pomiarów lub wielokrotnie korzystają z tych samych igieł.</p>	Brak podstaw	<p>Obecnie większość pacjentów (do 90%) korzysta wielokrotnie z igieł do wstrzykiwaczy insuliny, co powoduje ból, lipodystrofię, włóknienie, zaburzenia przepływu i wchłaniania insuliny, szczególnie preparatów o stężeniu insuliny > 200j/ml, niechęć do stosowania insuliny oraz powtarzany w środowisku diabetyków fałszywych informacji o trudnej i bolesnej insulinoterapii co wzmaga fobię przed tym rodzajem leczenia. Głównym powodem takiego stanu jest czynnik ekonomiczny.</p> <p>Należy wprowadzić refundację igieł aby poprawić skuteczność insulinoterapii, współpracę pacjenta w czasie jej trwania, zredukować liczbę pow kłań i przyszłych kosztów leczenia cukrzycy wraz z jej pow kłaniami.</p> <p>Analogi GLP dostępne są w postaci jednorazowych wstrzykiwaczy wraz z igłami i tutaj ten problem nie występuje.</p>	<p>Wszystkie pozostałe kraje Unii Europejskiej.</p> <p>"Refundacja igieł do wstrzykiwaczy - korzyści ekonomiczne i kliniczne" – HTA Consulting*</p>
	<p>Brak refundacji uniemożliwia wielu chorym przestrzeganie zaleceń zmiany igieł, co może być powodem niekorzystnych następstw zdrowotnych.</p> <p>Wielokrotne stosowanie jednorazowych igieł skutkuje traumatyzacją skóry, sprzyja powstawaniu zmian troficznych, może być powodem niewyrównania metabolicznego cukrzycy (hiper- i hipoglikemii).</p>	Brak odpowiedzi	Finansowanie ze środków publicznych igieł dla chorych na cukrzycę wymagającej podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1 jest zasadne klinicznie, zwłaszcza w przypadku wielokrotnych wstrzyknięć insuliny.	W większości krajów Europy

Ekspert	Stanowisko odnośnie do finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych:			Kraje na świecie, w których wnioskowane wyroby medyczne są finansowane ze środków publicznych danego kraju
	argumenty za	argumenty przeciw	stanowisko własne	
Alicja Szewczyk Prezes Polskiej Federacji Edukacji w Diabetologii	Poprawia kontrolę gl kemii tj. obniża poziom HBA1C, zmniejsza ryzyko wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii i wahań gl kemii oraz zmniejsza dzienne zapotrzebowanie na insulinę , co przekłada się na oszczędności płatnika w zakresie kosztów leczenia tych zdarzeń i refundacji insulin, poprawia skuteczność leczenia pacjentów z cukrzycą.	Brak odpowiedzi	Jednokrotne użycie igieł prowadzi do zmniejszenia ryzyka rozwoju pow kłań poinsulinowych. Do najczęstszych powikłań zalicza się lipodystrofię i jej postaci: lipohipertrofię, lipoatrofię , amyloidozę. Należy weryfikować i doskonalić umiejętności pacjenta / opiekuna w zakresie techniki wykonania iniekcji, sposobu rotacji miejsc, wymiany igły. W profilaktyce poinsulinowych powikłań skórnych należy szczególnie pamiętać o rotacji obszarów i miejsc wstrzyknięć oraz zmianie igły. Prawidłowa technika iniekcji z użyciem wstrzykiwaczy typu pen jest jednym z czynników wpływających na wyrównanie glikemii i redukcję powikłań skórnych. Gwarantem skutecznej terapii jest zarówno dostęp do podstawowych wyrobów medycznych jak wskazane we wniosku technologie, jak również dostęp do zorganizowanej edukacji pacjenta.	Jak wskazują dane z badania przeprowadzonego w 2019 r. przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków (PSD), aż 71% chorych stosujących insulinoterapię używa tej samej igły nawet kilkunastokrotnie. 66% deklaruje, że robi to ze względów finansowych, gdyż po prostu nie stać ich na zakup potrzebnej liczby igieł. Polska pozostaje jednym z ostatnich państw w Europie – obok m.in. Bułgarii i Rumunii, w których nie są one refundowane.
	Igły do wstrzykiwaczy są wyrobem medycznym przeznaczonym do jednorazowego użytku, a co za tym idzie rekomendowana jest wymiana igły po każdej iniekcji. Tymczasem, jak wskazują wyniki ankiety przeprowadzonej przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków w 2019 roku, 90% pacjentów stosujących insulinoterapię używa tej samej igły do wstrzykiwacza więcej niż raz, a 71% robi to przynajmniej dziesięciokrotnie. Głównym powodem takiej decyzji jest, będąca efektem braku refundacji, konieczność samodzielnego zakupu igieł przez pacjenta. Bariera finansowa jest powodem rezygnacji z nabycia dla 66% osób z cukrzycą. Wielokrotne korzystanie z tej samej igły może doprowadzić do szeregu powikłań – począwszy od bólu i zasinienia w miejscu wkłucia, poprzez obniżenie skuteczności przyjmowanego leczenia, aż po wystąpienie stanu lipohipertrofii, czyli uszkodzenia i przerostu tkanki tłuszczowej. Lipohipertrofia	Dostęp do tak podstawowego wyrobu jak igła jest standardem w zamienionej większości państw europejskich, fundamentem skutecznie prowadzonego leczenia i ma niebagatelne znaczenie dla bezpieczeństwa i komfortu pacjenta. Nie znajdują powodów, dla których technologia ta nie powinna być finansowana ze środków publicznych.	Właściwa technika iniekcji i dostęp do niezbędnego sprzętu są równie ważnym elementem terapii diabetologicznej co dobór właściwego leku. Takim właśnie niezbędnym sprzętem jest igła do wstrzykiwacza, dostarczana pacjentowi w liczbie umożliwiającej jego każdorazową wymianę. Obecnie producenci dostarczają taką liczbę igieł, która umożliwia inicjację terapii, jednak jest skrajnie niewystarczająca na całym etapie prowadzonego leczenia. Potem pacjent jest zdany na samego siebie – resztę igieł musi kupić sam. Jednak dla wielu chorych taki wydatek stanowi zbyt duże obciążenie budżetu, ponieważ cukrzyca dotyka często osób starszych i cierpiących na wielochorobowość. Dlatego też decydują się oni na wielokrotne korzystanie z tej samej igły. Wyniki ankiety przeprowadzonej przez PSD w 2019 roku są w tym zakresie niezwykle alarmujące i dramatyczne – w aż 28% przypadków chory korzysta z tej samej igły	—


Ekspert	Stanowisko odnośnie do finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych:			Kraje na świecie, w których wnioskowane wyroby medyczne są finansowane ze środków publicznych danego kraju
	argumenty za	argumenty przeciw	stanowisko własne	
	<p>dotyka nawet 88% pacjentów, którzy wielokrotnie stosują tę samą igłę.</p> <p>Stosowanie igły jednokrotnie znacząco redukuje ryzyko wystąpienia lipohipertrofii i innych powikłań, co przekłada się na poprawę kontroli glikemii u pacjenta – a tym samym poprawę skuteczności leczenia.</p>		<p>przynajmniej 15 razy. Użycie tego samego sprzętu przynajmniej 10-krotnie deklaruje z kolei 15% osób. Jest to wbrew zasadom higieny i bezpieczeństwa (raz wykorzystana igła przestaje być sterylna), jak również wbrew polskim i międzynarodowym zaleceniom. 77% ankietowanych wskazuje, że objęcie igieł refundacją z całą pewnością przełożyłoby się na ich decyzję odnośnie jednokrotnego stosowania igieł.</p> <p>Należy przy tym wskazać na szereg powikłań, które są efektem wielokrotnego stosowania igieł do insulinoterapii – ból, zaczerwienie, sińce, czy też wystąpienie lipohipertrofii. Ta z kolei prowadzi do obniżenia skuteczności przyjmowanego leczenia, epizodów niewyjaśnionej hipoglikemii, wahań poziomu cukru we krwi oraz zwiększonego zużycia insuliny.</p> <p>Wymiana igły po każdej iniekcji znacząco zredukowałaby ryzyko występowania powikłań, w tym powikłań skórnych o 18%, bólu o 79%, epizodów niewyjaśnionej hipoglikemii o 42% i wreszcie lipohipertrofii o 28%.</p> <p>Poza znaczącym, pozytywnym wpływem na zdrowie, bezpieczeństwo, komfort i zarządzanie chorobą, zapewnienie dostępu do igieł do wstrzykiwaczy przełożyłoby się na ograniczenie wysokości środków publicznych przeznaczanych na leczenie powikłań (nawet o 82 mln zł), jak również przyniosło oszczędności z tytułu mniejszego zużycia insuliny na pacjenta w skali roku (o ok. 1,7 opakowania).</p> <p>(Źródło: <i>Raport HTA Consulting z 2020 roku</i>).</p> <p>Refundacja miałaby zatem pozytywny wpływ zarówno na sytuację pacjenta, jak również przyniosłaby oszczędności systemowi ochrony zdrowia. Dlatego też nie ulega wątpliwości, że technologia ta powinna być w naszym państwie refundowana.</p>	

Ekspert	Stanowisko odnośnie do finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych:			Kraje na świecie, w których wnioskowane wyroby medyczne są finansowane ze środków publicznych danego kraju
	argumenty za	argumenty przeciw	stanowisko własne	

Objaśnienia:

* - Eksperti w swoich stanowiskach jako bibliografię źródłową powoływali się na opracowanie, które zostało przygotowane przez wytwórcę analiz farmakoekonomicznych załączonych do przedmiotowego wniosku refundacyjnego, podlegającego niniejszej ocenie.

Tabela 90. Kompatybilność wnioskowanej technologii do obecnych na rynku wstrzykiwaczy na podstawie otrzymanych opinii ekspertów.

Ekspert	Determinanty, rekomendacje wyboru rozmiaru oraz długości igły do wstrzykiwaczy (źródło lub oszacowanie własne)	Modele, do których nie pasują wyroby medyczne
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Dobieranie długości i rozmiaru igły opiera się na podstawie doświadczenia własnego. Nie ma aktualnie rekomendacji na ten temat. Długość i rozmiar igły uzależnia się od grubości tkanki podskórnej oraz ogólnej budowy ciała pacjenta.	Nie mam danych na ten temat.
Prof. dr hab. Jacek Różański Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych	Rozmiar/długość igły jest determinowany przez indywidualne cechy osobnicze pacjenta, zwłaszcza wzrost, wagę.	(BMI) oraz grubość tkanki podskórnej.
Lek. Waldemar Gadziński Konsultant wojewódzki dla woj. kujawsko-pomorskiego w dziedzinie medycyny rodzinnej	Wybór rozmiaru igły zależy od jej długości oraz użytej technologii. Igły dłuższe 10-12mm wymagają grubszych ścianek zmniejszających ich średnicę: 29 Gx0,33 mm, igły krótsze 4-6mm mogą posiadać cienkie ścianki i większą średnicę — 32-33Gx0,2-0, 22 mm co zwiększa przepływ leku (obecnie jest to standard). Długość igły do podania podskórnego nie powinien być dłuższy niż grubość skóry która wynosi 1,25-3,25 mm i która nie zależy od płci, wieku i wagi. Z tego powodu igły o długości 4-5 mm i rozmiarze 32-33 są optymalne i rekomendowane. Igły długości 4-5 mm wkłuwamy pod kątem 90 stopni. Igły dłuższe >5 mm z uwagi na różną grubość tkanki podskórnej niosą ryzyko podania insuliny/GLP-1 zbyt głęboko, w tym do tkanki mięśniowej i wymagają wkłucia pod kątem 45 stopni lub ujmowania skóry w fałd co może sprawiać trudności podczas iniekcji w okolice inne niż skóra powłok brzucha. Podane wartości są oszacowaniem własnym na podstawie aktualnej wiedzy medycznej.	Spełnia normę EN ISO 11608-2:2012 — możliwe do zastosowania do wszystkich modeli wstrzykiwaczy.
	Wiek chorego, wielkość fałdu skórno, preferencje pacjentów. Aktualnie zalecane są igły dla dzieci i osób szczupłych 4, 5 i 6 mm oraz u dorosłych dochodzą igły 8 mm. Szacowanie własne.	Wstrzykiwacze bezigłowe, aktualnie system Injex 30 podający insulinę podskórnie pod ciśnieniem
Alicja Szewczyk Prezes Polskiej Federacji Edukacji w Diabetologii	Szewczyk A., Tobiasz-Kałkun N., Stefanowicz-Bielska A., Kobos E., Młynarczuk M., Kapuściok J., Michałowska J.: Practical Guidelines for Nursing and Midwifery Diabetes Care – 2020. A position of the Polish Federation for Education in Diabetology. Pielęgniarstwo XXI w., vol. (19), nr 3(72)/2020. DOI:https://doi.org/10.2478/pielxxiw-20200022 Według w/w rekomendacji niezależnie od wieku pacjenta i grubości tkanki podskórnej preferowane są igły 4mm, 5mm, 6 mm. System klasyfikacji dowodów z badań naukowych przyjęty w w/w rekomendacji jako C.	Omawiany produkt jest kompatybilny ze wstrzykiwaczami dostępnymi na rynku producentów.

Ekspert	Determinanty, rekomendacje wyboru rozmiaru oraz długości igły do wstrzykiwaczy (źródło lub oszacowanie własne)	Modele, do których nie pasują wyroby medyczne
[REDACTED]	Wobec faktu, że znaczna liczba pacjentów nie decyduje się na zakup dodatkowych igieł, wybór igły jest zasadniczo zdeterminowany tym, co otrzymają oni od producenta. Do niedawna praktyką producentów insuliny było dostarczanie darmowych igieł wyłącznie w jednym rozmiarze (8 mm). W efekcie tego, jak również niedostatecznej wiedzy, często pacjenci mylnie postrzegali tę właśnie długość jako optymalną. Jednakże ze względu na coraz większą świadomość dotyczącą ryzyka związanego z wykonaniem niepożądanego iniekcji domięśniowej (zamiast w tkankę podskórną) w efekcie użycia zbyt długiej igły, odchodzi się od tej praktyki na rzecz stosowania igieł krótszych (5 mm). Obecnie producenci insuliny coraz częściej decydują się na dostarczanie krótszych igieł. Są one także rekomendowane przez pielęgniarki diabetologiczne. Ta praktyka ma też wpływ na decyzje zakupowe pacjentów (tej grupy, która pozwala sobie na zakup dodatkowych igieł). Podane informacje to oszacowanie własne.	Oceniane wyroby medyczne są kompatybilne ze znamienitą większością najpopularniejszych penów różnych producentów. Refundacja igieł do wstrzykiwaczy zaspokoiliby potrzeby znacznej części spośród blisko 700 tys. pacjentów wykonujących iniekcje.

Tabela 91. Zapotrzebowanie na wnioskowaną technologię na podstawie otrzymanych opinii ekspertów.

Ekspert	Średnia dzienna liczba iniekcji insuliną/GLP-1 w zależności od typu cukrzycy (typ 1 i 2)	Miesięczne/roczne zapotrzebowanie na wyroby medyczne
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	W przypadku cukrzycy typu 1 i długotrwałej cukrzycy typu 2 średnia dzienna ilość iniekcji insuliny wynosi około 7. W przypadku rozpoczęcia insulinoterapii w skojarzeniu z lekami doustnymi u pacjentów z cukrzycą typu 2 – jest to 1 iniekcja insuliny dziennie. W przypadku analogów GLP-1, w zależności od typu, podawane są one 1 raz dziennie lub 1 raz w tygodniu.	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku cukrzycy typu 1 i długotrwałej cukrzycy typu 2 średnia ilość iniekcji insuliny wynosi ok. 210 miesięcznie/2557 rocznie • W przypadku rozpoczęcia insulinoterapii w skojarzeniu z lekami doustnymi u pacjentów z cukrzycą typu 2 – średnia ilość iniekcji insuliny wynosi ok. 30 iniekcji miesięcznie/365 rocznie • W przypadku analogów GLP-1 podawanych 1 raz dziennie – średnia ilość iniekcji wynosi ok. 30 miesięcznie/365 rocznie • W przypadku analogów GLP-1 podawanych 1 raz w tygodniu – średnia ilość iniekcji wynosi 4 miesięcznie/52 rocznie
Prof. dr hab. Jacek Różański Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych	Średnia dzienna liczba wstrzyknięć w cukrzycy insulinozależnej wynosi 4 (cztery).	Przy standardowej, intensywnej insulinoterapii – 120 szt./miesiąc
Lek. Waldemar Gadziński Konsultant wojewódzki dla woj. kujawsko-pomorskiego w dziedzinie medycyny rodzinnej	Cukrzyca t-1: 5 iniekcji dziennie insuliny Cukrzyca t-2: 3 iniekcje dziennie insuliny Opakowania wstrzykiwaczy analogów GLP zawierają igły w sprzedawanym zestawie.	Cukrzyca typ 2: 100 sztuk miesięcznie / 1200 rocznie Cukrzyca typ 1: 200 sztuk miesięcznie / 2400 rocznie
[REDACTED]	Cukrzyca typu 1 – rekomendowany model intensywnej insulinoterapii, jeżeli realizowany przy użyciu wstrzykiwaczy typu pen co najmniej 4 iniekcje Cukrzyca typu 2 – w zależności od modelu insulinoterapii, w przypadku wielokrotnych wstrzyknięć baza-bolus (4-5 iniekcji/dobę) przy modelu skojarzonym leki nie insuliny z 1 wstrzyknięciem insuliny bazowej (1 iniekcja/dobę), model z wykorzystaniem gotowych fabrycznych mieszanek insuliny (2-3 iniekcje/dobę). Agoniści receptora dla GLP-1 1 x dziennie lub 1 raz w tygodniu	Pacjent leczony metodą intensywnej insulinoterapii 120 igieł miesięcznie/ 1460 igieł rocznie.



Ekspert	Średnia dzienna liczba iniekcji insuliną/GLP-1 w zależności od typu cukrzycy (typ 1 i 2)	Miesięczne/roczne zapotrzebowanie na wyroby medyczne
Alicja Szewczyk Prezes Polskiej Federacji Edukacji w Diabetologii	Typ 1 – 6 razy dziennie/ 1 raz dziennie Typ 2 – 3 razy dziennie/ 1 raz w tygodniu	Zapotrzebowanie w zależności od ilości iniekcji na zleconą terapię – indywidualnie do włączonej terapii na 1 miesiąc.
	Liczba wstrzyknięć na dobę jest uzależniona zarówno od typu i zaawansowania choroby pacjenta, jak i prowadzonej terapii (w tym wybranego produktu) włączonej przez lekarza prowadzącego. Zastrzyki z insuliny można przyjmować od jednego razu do kilku (4-5 lub więcej) razy na dobę. Zastrzyk GLP-1 wykonuje się raz w tygodniu. Nie jestem w stanie podać precyzyjnych danych liczbowych odnośnie tego ilu pacjentów wykonuje zastrzyk jednokrotnie, ilu wielokrotnie.	Igły do wstrzykiwaczy są wyrobem medycznym przeznaczonym do jednorazowego użytku, a co za tym idzie rekomendowana jest wymiana igły po każdej iniekcji. Liczba wstrzyknięć na dobę jest uzależniona zarówno od typu i zaawansowania choroby pacjenta, jak i prowadzonej terapii (w tym wybranego produktu) włączonej przez lekarza prowadzącego. W związku z tym nie jest możliwe wskazanie średniego zapotrzebowania pacjenta na wskazany wyrób medyczny w skali miesiąca/roku.

Tabela 92. Odsetek pacjentów używający igły jednorazowe wielokrotnie i ich wpływ na efekty kliniczne na podstawie otrzymanych opinii ekspertów.

Ekspert	Średnia liczba użyć tej samej igły do wstrzykiwaczy przez pacjentów. Odsetek pacjentów używających igieł jednokrotnie	Wielokrotne używanie igieł ma wpływ na następujące efekty kliniczne (stopień ciężkości i ewentualne koszty leczenia): hipoglikemia, poziom Hb1A, lipohipertrofia, lipoatrofia, ból, inne powikłania, uwagi od Eksperta
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Niewiele ka ilość pacjentów używa igieł jednorazowo. Większość pacjentów wymienia igły w momencie gdy pojawia się ból w trakcie iniekcji (tj. po ich stępieniu), średnio co miesiąc.	Ekspert zaznaczył hipoglikemię, poziom Hb1Ac i inne powikłania jako ciężkie, które generują duże koszty leczenia. Do powikłań średnio-ciężkich zaznaczył lipohipertrofię, i lipoatrofię jako średnio-ciężkie i średniokosztowne leczenie i do lekkich zaznaczył ból i średnie koszty leczenia.
Prof. dr hab. Jacek Różański Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych	Brak danych	Wielokrotne stosowanie igieł jednorazowych nie wiąże się z niżej wymienionymi efektami klinicznymi. Może jednak nieść ryzyko powikłań infekcyjnych, w związku z utratą sterylności.
Lek. Waldemar Gadziński Konsultant wojewódzki dla woj. kujawsko-pomorskiego w dziedzinie medycyny rodzinnej	Jedynie 10-20% pacjentów używa igieł jednorazowo. Ponad 80% pacjentów używa igieł wielokrotnie, zarówno do wstrzykiwaczy insuliny/GLP jak i glukometrów.	Hipoglikemia, poziom Hb1A, lipohipertrofia, lipoatrofia, ból, unikanie leczenia (znaczący wpływ)
	Z badania ankietowego przeprowadzonego przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków wynika, że 90% pacjentów stosuje igłę więcej niż 1 raz, mimo, że na opakowaniu produktu podana jest informacja o produkcie jednorazowego użycia, a ponad 40% ankietowanych deklaruowało używanie igły 10 i więcej razy. Z praktyki klinicznej, większość pacjentów używa igły jednorazowej wielokrotnie (3–7 razy), Mniej niż 10% stosuje igłę, zgodnie z charakterystyką produktu, 1 raz.	Niedrożność igły i podanie niewłaściwej dawki insuliny z następstwem dekompensacji cukrzycy, stępią igła generuje ból przy iniekcji i traumatyzację tkanek, zwiększone ryzyko zakażenia, zmiany lipodystroficzne
Alicja Szewczyk	Średnia liczba użyć tej samej igły według badania przeprowadzonego w 2019 r. przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków (PSD) ponad 15 razy – 28% pacjentów; 28% 10-15 razy, 15% 5-10 razy, 29% 2-5 razy. 90% pacjentów używa jednej igły więcej niż 1 raz.	Według : Refundacja igieł do wstrzykiwaczy – korzyści kliniczne i ekonomiczne, HTA Consulting, Warszawa 2020. U nawet 88% występują powikłania związane z przerostem i uszkodzeniem tkanki podskórnej.



Ekspert	Średnia liczba użyc tej samej igły do wstrzykiwaczy przez pacjentów. Odsetek pacjentów używających igieł jednokrotnie	Wielokrotne używanie igieł ma wpływ na następujące efekty kliniczne (stopień ciężkości i ewentualne koszty leczenia): hipoglikemia, poziom Hb1A, lipohipertrofia, lipoatrofia, ból, inne powikłania, uwagi od Eksperta
Prezes Polskiej Federacji Edukacji w Diabetologii		
	<p>Jak wynika z ankiety przeprowadzonej w 2019 roku przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków, igłę po każdej iniekcji wymienia zaledwie 10% pacjentów. Wśród pozostałych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 29% osób używa jej od 2 do 5 razy, • 28% pomiędzy 5 a 10 razy, • 15% od 10 do 15 razy. • 28% osób wykonuje iniekcję tą samą igłą ponad 15-krotnie. 	<p>Ze względu na pogarszanie się właściwości fizycznych igły po każdym wstrzyknięciu, jej wielokrotne stosowanie może powodować szereg konsekwencji dla zdrowia pacjenta. W tym miejscu należy wymienić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ból, krwawienia, zasinienie w miejscu iniekcji; • Wystąpienie lipohipertrofii (przerost i uszkodzenie tkanki tłuszczowej). <p>Lipohipertrofia dotyka nawet 88% pacjentów stosujących kilkakrotnie tę samą igłę. Jej najpoważniejszymi konsekwencjami są: zmniejszenie skuteczności leczenia, występowanie epizodów niewyjaśnionej hipoglikemii oraz szkodliwe dla zdrowia wahania poziomu cukru. Prowadzi to również do zwiększonego zużycia insuliny. Należy również pamiętać, że 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.</p>

Tabela 93 Technologie obecnie stosowane w Polsce, skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego i istotność wnioskowanej technologii na podstawie otrzymanych opinii ekspertów.



Ekspert	Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej	Technologie obecne stosowane w Polsce a) najtańsza, b) najskuteczniejsza, c) rekomendowana	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	Istotność wnioskowanej technologii: ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	<p>cukrzyca, choroby układu krążenia, zapobieganie otyłości</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Według zaleceń PTD 2021 analogi GLP1 (obok inhibitorów SGLT2) są wskazane w skojarzeniu metforminą (lub w mono terapii, w przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji metforminy), u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz: udokumentowaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową i/lub skurczową niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek i/lub przy współistnieniu wielu</p>	<p>a) nie posiadam danych na ten temat, b) nie posiadam danych na ten temat, c) nie ma rekomendacji dotyczących tego zagadnienia. Stosowane są wyroby medyczne pasujące do danego urządzenia i rekomendowane przez jego producentów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon • niezdolność do samodzielnej egzystencji • niezdolność do pracy • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • obniżenie jakości życia <p><u>Uzasadnienie:</u> Materiały medyczne będące przedmiotem wniosku umożliwiają podawanie insuliny - leku niezbędnego we wszystkich przypadkach cukrzycy typu 1, zaawansowanych etapach cukrzycy typu 2 oraz w terapii</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi <p><u>Uzasadnienie:</u> Wyrób medyczny, którego dotyczy wniosek jest niezbędny w codziennym życiu. Umożliwia zastosowanie insuliny (leku ratującego życie) oraz analogu GLP1 (leku zmniejszającego ryzyko sercowo-naczyniowe, redukującego ryzyko powikłań cukrzycy oraz</p>

Ekspert	Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej	Technologie obecne stosowane w Polsce a) najtańsza, b) najskuteczniejsza, c) rekomendowana	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	Istotność wnioskowanej technologii: ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
	czynników ryzyka sercowo-naczyniowego.		czasowej cukrzycy typu 2 (w sytuacjach szczególnych jak np. zawał, udar, ciężka infekcja). Analogi GLP1 są lekami zmniejszającymi ryzyko sercowo-naczyniowe i poprawiającymi w tym mechanizmie długość i jakość życia pacjentów. Leki te dodatkowo wpływają na zmniejszenie masy ciała, przyczyniając się do redukcji powikłań cukrzycy.	wpływającego na zmniejszenie masy ciała).
Prof. dr hab. Jacek Różański Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych	cukrzyca	a) duży asortyment na rynku. minimalne ceny rzędu kilkunastu złotych za 100 szt., b) skuteczność zbliżona, c) brak rekomendacji.	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon • niezdolność do samodzielnej egzystencji • niezdolność do pracy • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • obniżenie jakości życia 	<ul style="list-style-type: none"> • ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
Lek. Waldemar Gadziński Konsultant wojewódzki dla woj. kujawsko-pomorskiego w dziedzinie medycyny rodzinnej	cukrzyca	a) najtańsze: Insupen 32Gx4mm – 49,99 zł, b) najskuteczniejsze: Clickfine DiamondTip 33G mm x 4 mm – 60,00 zł, c) rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce: Insupen 32Gx4mm – 49,59 zł.	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon • niezdolność do samodzielnej egzystencji • niezdolność do pracy • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • obniżenie jakości życia 	<ul style="list-style-type: none"> • zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
	cukrzyca	a) technologia wskazana w formularzu wg mojej wiedzy jest wiodącym rozwiązaniem ceny są zbliżone w przypadku innych np. NovoFine czy Insupen b) technologia wskazana w formularzu wg mojej wiedzy jest wiodącym rozwiązaniem c) w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce: w przedmiotowej sprawie technologia wskazana w formularzu wg mojej wiedzy	<ul style="list-style-type: none"> • przedwczesny zgon • niezdolność do samodzielnej egzystencji • niezdolność do pracy • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba • obniżenie jakości życia 	<ul style="list-style-type: none"> • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość <p><u>Uzasadnienie:</u> Nie ma dowodów naukowych, aby wnioskowana technologia ratowała życie, ale poprawia komfort życia i czyni bezpieczniejszą terapię iniekcyjną</p>

Ekspert	Zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej	Technologie obecne stosowane w Polsce a) najtańsza, b) najskuteczniejsza, c) rekomendowana	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	Istotność wnioskowanej technologii: ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia, ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia, zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi, poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość
		jest rekomendowana w Zaleceniach opracowanych przez Polską Federację Edukacji Diabetologicznej	<u>Uzasadnienie:</u> Cukrzyca jest chorobą przewlekłą będącą często przyczyną niezdolności do pracy, obniżającą jakość życia, u chorych, u których rozwijają się przewlekłe powikłania schorzenia prowadzą one do kalectwa i przedwczesnej śmierci. Kluczowe znaczenie w prowadzonej przez pacjenta terapii iniekcyjnej ma przestrzeganie zasad prawidłowej techniki iniekcji podskórnej.	
Alicja Szewczyk Prezes Polskiej Federacji Edukacji w Diabetologii	cukrzyca <u>Uzasadnienie:</u> Skuteczność leczenia w cukrzycy zależy nie tylko od właściwego preparatu ale również od prawidłowej techniki podawania. Jeżeli będzie to preparat w iniekcji podskórnej, wówczas ważna jest: wymiana igły po iniekcji, rotacja miejsca wkłucia.	a) nie ma porównania b) nie ma porównania c) <i>Szewczyk A., Tobiasz-Kałkun N., Stefanowicz-Bielska A., Kobos E., Młynarczuk M., Kapuściok J., Michałowska J.: Practical Guidelines for Nursing and Midwifery Diabetes Care – 2020. A position of the Polish Federation for Education in Diabetology. Pielęgniarstwo XXI w., vol. (19), nr 3(72)/2020. DOI: https://doi.org/10.2478/pielxxiw-20200022, Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. Clin.Diabetol 2021; 10, 1. DOI: 10.5603/DK.2021.0001</i>	<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, • obniżenie jakości życia. <u>Uzasadnienie:</u> Wielokrotne użycie tej samej igły ze względu na pogorszenie się jej właściwości fizycznych z każdym wkłuciem, może powodować: ból, krwawienie, siniaki, zakażenia miejscowe, przerosty i uszkodzenie tkanki tłuszczowej tzw. lipohipertrofię.	<ul style="list-style-type: none"> • poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość <u>Uzasadnienie:</u> Zmiana igły może przyczynić się do redukcji bólu podczas iniekcji, do redukcji lipohipertrofii, do redukcji niewyjaśnionej hipoglikemii.

Tabela 94 Mocne i słabe strony wnioskowanych wyrobów medycznych na podstawie otrzymanych opinii ekspertów

Ekspert	Mocne strony wnioskowanych wyrobów medycznych	Słabe strony wnioskowanych wyrobów medycznych
Prof. dr hab. Andrzej Lewiński Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii	Wyroby medyczne, których dotyczy wniosek umożliwiają podawanie leków niezbędnych w cukrzycy typu 1 i zaawansowanych postaciach cukrzycy typu 2, zmniejszających ryzyko powikłań cukrzycy, redukujących masę ciała oraz ryzyko sercowo-naczyniowe. Wyroby medyczne, których dotyczy wniosek, są łatwe w użyciu.	Wyroby medyczne, których dotyczy wniosek wymagają częstej zmiany (optymalnie są to wyroby jednorazowe)
Prof. dr hab. Jacek Różański	<ul style="list-style-type: none"> • optymalny efekt kliniczny • wysoki komfort stosowania 	Cena w granicach 50–60 zł za terapię miesięczną, przy docelowej populacji około 3 mln osób [koszt jednej igły – 0,3 do 0,5 zł]

Ekspert	Mocne strony wnioskowanych wyrobów medycznych	Słabe strony wnioskowanych wyrobów medycznych
Konsultant Krajowy w dziedzinie chorób wewnętrznych		
Lek. Waldemar Gadziński Konsultant Wojewódzki dla województwa kujawsko-pomorskiego w dziedzinie medycyny rodzinnej	Wysoka jakość zgodna z obecnym standardem : cienkie igły o dużym przepływie, optymalna długość i kształt ostrza, zastosowanie lubrykantu zmniejszającego opór podczas wkłucia, opakowania 100 sztuk.	Wnioskowany produkt 0382903205172 – igły 30Gx0,3mmx8mm są zbyt długie
	Uniwersalne igły do wstrzykiwaczy dostępnych w Polsce (dopasowanie i kompatybilność) tj. niezależnie od stosowanej insuliny i pena, użycie igieł BD Micro-Fine™ Plus zapewnia prawidłowe funkcjonowanie wstrzykiwacza (tj. brak wycieków, łatwe nakręcanie i odkręcanie igły) oraz podanie właściwej dawki insuliny. Wysoka jakość związana z użyciem najwyższej jakości stali do produkcji igieł zapewnia ich super ostrość i wysoką wytrzymałość. Trój-płaszczyznowe ostrze zaprojektowano tak, aby zredukować odczucie bólu podczas wkłucia, a pokrycie igieł cienką warstwą smaru (której skład i metoda nakładania stanowią chronioną własność firmy BD) pozwala na redukcję siły wymaganej do wykonania iniekcji, dzięki czemu znacząco wzrasta jej komfort.	brak odpowiedzi
Alicja Szewczyk Prezes Polskiej Federacji Edukacji w Diabetologii	Omawiany produkt jest kompatybilny ze wstrzykiwaczami producentów dostępnych na rynku polskim	brak odpowiedzi
	<ul style="list-style-type: none"> • kompatybilność produktu ze znamienitą większością wstrzykiwaczy dostępnych na rynku, • istotny wpływ wyrobu na skuteczność leczenia cukrzycy, • nie jest to technologia zaawansowana, w związku z czym jej koszt nie jest wysoki, • każdorazowa wymiana wyrobu pozwala na poprawę jakości życia chorego oraz redukuje ryzyko wystąpienia powikłań, • oszczędności dla systemu ochrony zdrowia wskutek mniejszego zużycia insuliny na pacjenta, jak również mniejsze koszty leczenia powikłań. 	nie znajduję

Podsumowanie

1. Wszyscy eksperci są zgodni co do potrzeby finansowania igieł do wstrzykiwaczy automatycznych ze środków publicznych. Uzasadniają, iż użycie jednorazowych igieł jest bezbolesnym sposobem iniekcji podskórnej. Wielokrotne użycie tej samej igły może doprowadzić do wystąpienia powikłań skórnych, takich jak lipohipertrofia, która z kolei prowadzi do obniżenia skuteczności przyjmowanego leczenia, epizodów niewyjaśnionej hipoglikemii, wahań poziomu cukru we krwi. Pięciu na sześciu ekspertów wskazuje, że brak refundacji uniemożliwia wielu chorym przestrzeganie zaleceń zmiany igieł, a jeden z nich wspomina jedynie o tym, że gwarancją skutecznej terapii jest dostęp do podstawowych wyrobów medycznych. W jednej z odpowiedzi stwierdzono, że analogi GLP dostępne są w postaci jednorazowych wstrzykiwaczy wraz z igłami. W większości krajów wysokorozwiniętych wnioskowane wyroby medyczne są finansowane ze środków publicznych.
2. Wskazane przez konsultantów i prezesów towarzystw optymalne igły do wstrzykiwaczy według oszacowań własnych na podstawie aktualnej wiedzy medycznej to: długość 4–5 mm i rozmiar 32–33 G. Inna osoba podała, że igły dla dzieci i osób szczupłych powinny wynosić 4, 5 i 6 mm, a u dorosłych igły – 8 mm. Kolejny ekspert wskazał, że właściwa długość igieł to 5 mm. Dwóch konsultantów napisało, że rozmiar/długość igły jest determinowany przez indywidualne cechy pacjenta, zwłaszcza wzrost, wagę; grubości tkanki podskórnej oraz ogólnej budowy ciała. Według rekomendacji Practical Guidelines for Nursing and Midwifery Diabetes Care – 2020. A position of the Polish Federation for Education in Diabetology niezależnie od wieku pacjenta i grubości tkanki podskórnej preferowane są igły 4mm, 5mm, 6 mm.

Odnosząc się do powyższego, tylko wnioskowane igły BD Micro-Fine™ Plus (kod GTIN: 0382903205189) o kaniuli o wymiarach 0,25 x 5 mm (średnica x długość) spełniają przedstawione przez ekspertów parametry.

Według opinii eksperta, modelem, do którego nie pasują igły BD Micro-Fine™ Plus są to wstrzykiwacze bezigłowe, system Injex 30 podający insulinę podskórnie pod ciśnieniem. Dwóch ekspertów ocenia analizowany wyrób medyczny jako kompatybilny z większością najpopularniejszych penów różnych producentów. Jeden wskazuje, że pasują do wszystkich spełniających normę EN ISO 11608-2:2012.

3. Pacjent z cukrzycą insulinozależną średnio dziennie wykonuje 4 iniekcje. Diabetycy z cukrzycą typu 1 przyjmują insulinę ok. 5 razy na dobę, diabetycy z cukrzycą typu 2 – 3 razy na dobę lub 1 raz na tydzień. Ponadto jeden z ekspertów zaznacza, że w przypadku cukrzycy typu 1 i długotrwałej cukrzycy typu 2 średnia dzienna ilość iniekcji insuliny wynosi około 7, a w przypadku rozpoczynania insulinoterapii w skojarzeniu z lekami doustnymi u pacjentów z cukrzycą typu 2 – jest to 1 iniekcja insuliny dziennie. Inny ekspert wskazuje, że nie jest w stanie podać precyzyjnych danych liczbowych ze względu na indywidualne podejście do pacjenta. W przypadku zastrzyku GLP-1 dwóch ekspertów podało, że wykonuje się go raz w tygodniu. Jeden konsultant wskazał, że opakowania wstrzykiwaczy analogów GLP zawierają igły w sprzedawanym zestawie.

Na pytanie jakie jest miesięczne/roczne zapotrzebowanie na igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD Micro-Fine Plus udzielono czterech odpowiedzi. Po pierwsze, pacjent leczony metodą intensywnej insulinoterapii używa 120 igieł miesięcznie / 1460 igieł rocznie. Po drugie przy cukrzycy typ 2 dokonuje iniekcji 100 razy / miesięcznie, czyli 1200 rocznie, a przy cukrzycy typu 1 – 200 razy miesięcznie, tj. 2400 rocznie. Trzeci rodzaj odpowiedzi sugeruje, że liczba wstrzyknięć na dobę jest uzależniona zarówno od typu, zaawansowania choroby pacjenta, jak i prowadzonej terapii (w tym wybranego produktu). Według kolejnego eksperta w przypadku cukrzycy typu 1 i długotrwałej cukrzycy typu 2 średnia ilość iniekcji insuliny wynosi ok. 210 miesięcznie/2 557 rocznie. Gdy pacjent rozpoczyna insulinoterapię w skojarzeniu z lekami doustnymi u pacjentów z cukrzycą typu 2 – średnia ilość iniekcji insuliny wynosi ok. 30 razy miesięcznie/365 rocznie. W przypadku analogów GLP-1 podawanych 1 raz dziennie – średnia ilość iniekcji wynosi ok. 30 miesięcznie/365 rocznie, a jeśli diabetyk przyjmuje analogi GLP-1 podawane są one 1 raz w tygodniu - średnia ilość iniekcji wynosi 4 miesięcznie/52 rocznie.

4. Według opinii większości ekspertów (czterech na sześciu) 10% pacjentów używa igieł jednorazowych jeden raz. Jeden z konsultantów podał, że niewielka ilość pacjentów używa igieł jednorazowo. Większość pacjentów wymienia igły w momencie gdy pojawia się ból w trakcie iniekcji (tj. po ich stąpieniu), średnio co miesiąc. Trzech ekspertów przytoczyło wyniki ankiety przeprowadzonej w 2019 r. przez Polskie Stowarzyszenie Diabetyków, z których wynika, że: 29% diabetyków wykonuje iniekcję tą samą igłą od 2 do 5 razy, 28% – pomiędzy 5 a 10 razy, 15% – od 10 do 15 razy, a 28% – ponad 15-krotnie. Jeden z ekspertów podał, że 10-20% pacjentów używa igieł jednorazowo, a ponad 80% – igieł wielokrotnie. Jeden konsultant nie udzielił odpowiedzi na pytanie.

Dwóch ekspertów zaznaczyło wszystkie efekty kliniczne, przy czym jeden z nich zaznaczył hipoglikemię, poziom Hb1Ac i inne powikłania jako ciężkie, które generują duże koszty leczenia. Do powikłań średnio-ciężkich zaznaczył lipohipertrofię, i lipoartrofię jako średnio-ciężkie i średniokosztowne leczenie i do lekkich zaznaczył ból i średnie koszty leczenia. W uwagach własnych eksperci dodali, że wielokrotne stosowanie igieł jednorazowych nie wiąże się z wyżej wymienionymi efektami klinicznymi, ale może nieść ryzyko powikłań infekcyjnych, w związku z utratą sterylności. Wymieniono również niedrożność igły i podanie niewłaściwej dawki insuliny powodującej dekomensację cukrzycy, stępienie igły co generuje ból przy iniekcji i traumatyzację tkanek, zwiększa ryzyko zmian lipodystroficznych (u 88% pacjentów występują powikłania związane z przerostem i uszkodzeniem tkanki podskórnej).

5. Wszyscy, do których skierowano pytanie o zastosowanie wnioskowanej technologii medycznej zgodnie odpowiedzieli, że jest to cukrzyca. Jedna osoba dodatkowo zaznaczyła choroby układu krążenia i zapobieganie otyłości. Odnośnie najtańszej technologii obecnie stosowanej w Polsce jeden ekspert podał Insupen 32Gx4mm (49,99 zł), zdaniem innych - na rynku krajowym jest duży asortyment (minimalne ceny rzędu kilku, kilkunastu złotych za 100 szt.), technologia wskazana w formularzu jest wiodącym rozwiązaniem, ceny są zbliżone w przypadku innych np. NovoFine czy Insupen. Dwóch ekspertów nie odpowiedziało na to pytanie, ani na pytanie dotyczące najskuteczniejszej technologii stosowanej w Polsce. Jeden z ekspertów za najskuteczniejsze igły do wstrzykiwaczy wskazał na Clickfine DiamondTip 33G mm x 4 mm (60,00 zł). Zdaniem innego eksperta igły BD Micro-Fine™ Plus są wiodącym rozwiązaniem w Polsce.

Czterech na pięciu ekspertów uważa, że skutkiem następstw cukrzycy jest: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia, czterech na pięciu ekspertów zaznaczyło wszystkie odpowiedzi. Jeden ekspert zaznaczył dwie odpowiedzi przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. Uzasadniając tym, że wielokrotne użycie tej samej igły, może powodować: ból, krwawienie, siniaki, zakażenia miejscowe, przerosty i uszkodzenie tkanki tłuszczowej.

Czterech na pięciu ekspertów oceniło wnioskowaną technologię jako poprawiającą jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Dwóch na pięciu ekspertów uważa, że jest to technologia ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia. Jeden konsultant twierdzi, że zapobiega przedwczesnemu zgonowi. Uzasadniając zastosowanie igieł BD Micro-Fine Plus jako technologii umożliwiającej zastosowanie insuliny (leku ratującego życie) oraz analogu GLP1 (leku zmniejszającego ryzyko sercowo naczyniowe, redukującego ryzyko powikłań cukrzycy oraz wpływającego na zmniejszenie masy ciała), przyczynia się do redukcji bólu podczas iniekcji, do redukcji lipohipertrofii, do redukcji niewyjaśnionej hipoglikemii. Według innej wypowiedzi nie ma dowodów naukowych, aby wnioskowana technologia ratowała życie, ale poprawia komfort życia i czyni terapię iniekcyjną bezpieczniejszą.

6. Do mocnych stron stosowania igieł BD Micro-Fine Plus należy zaliczyć, to iż są one: łatwe w użyciu, zapewniają optymalny efekt kliniczny, wysoki komfort stosowania (trój-płaszczyznowe ostrze zaprojektowano tak, aby zredukować odczucie bólu podczas wkłucia). Przyczyniają się do podania właściwej dawki insuliny i zapewniają wysoką jakość zgodną z obecnym standardem. Są kompatybilne ze wstrzykiwaczami producentów dostępnych na rynku polskim. Tworzą oszczędności dla systemu ochrony zdrowia wskutek mniejszego zużycia insuliny na pacjenta, jak również zmniejszają koszty leczenia powikłań. Redukują ryzyko powikłań sercowo-naczyniowych. Wśród słabych stron stosowania wnioskowanej technologii eksperci wymienili, że igły 30Gx0,3mmx8mm są zbyt długie, wymagają częstej zmiany (wyrób jednorazowy) i koszt jednej igły waha się od 0,3 do 0,5 zł. Połowa ekspertów nie podało słabych stron wnioskowanych wyrobów medycznych.

9. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

10. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania 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,

we wskazaniu: *cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1*, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Europa:
 - Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>;
 - Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
 - Walia – <http://www.awmsg.org/>;
 - Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
 - Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
 - Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
 - Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>;
- Australia – <http://www.health.gov.au/>;
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.05.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: needle, nadel, aiguilles, insulin needles, insulinnadeln, aiguilles à insuline, BD Micro-Fine, BD, Becton Dickinson. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianych wyrobów medycznych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 95. Rekomendacje refundacyjne dla wyrobu medycznego BD Micro-Fine™ Plus

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie	Ocena
NICE (Wielka Brytania)	cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1	Brak informacji	bd
SMC (Szkocja)	cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1	Brak informacji	bd
AWMSG (Walia)	cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1	Brak informacji	bd
NCPE (Irlandia)	cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1	Brak informacji	bd
CADTH (Kanada)	cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1	Brak informacji	bd
HAS (Francja)	cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1	Brak informacji	bd
ZiN (Holandia)	cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1	Brak informacji	bd
Gemeinsamer Bundes-ausschuss (Niemcy)	cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1	Brak informacji	bd
Australian Government – Department of Health (Australia)	cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1	Brak informacji	bd
New Zealand Government – Pharmac (Nowa Zelandia)	cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1	Brak informacji	bd

Objaśnienia:

AWMSG – All Wales Medicines Strategy Group; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; HAS – Haute Autorite de la Sante; NCPE – National Centre for Pharmacoeconomics; NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence; SMC – Scottish Medicines Consortium; ZiN – Zorginstituut Nederland

11.1.2. Warunki objęcia refundacją w innych państwach – pogłębiona analiza Agencji

W celu odnalezienia informacji dotyczących rozwiązań organizacyjnych i refundacyjnych przyjętych w innych krajach, w aspekcie finansowania igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus w dniach 4–5.05.2021 r. dokonano wyszukiwania wolnotekstowego w ogólnodostępnych wyszukiwarkach internetowych (w tym <https://www.google.com>), za pomocą odpowiednich słów kluczowych (needle, igła, igle, inzulinové ihly, agulhas, jehly, drug tariff, BD Micro-Fine) oraz na poniższych stronach internetowych:

- <https://www.gov.uk/>; www.nhs.uk (Wielka Brytania);
- <https://www.santepubliquefrance.fr/>; <https://www.has-sante.fr/> (Francja);
- <https://www.rijksoverheid.nl/ministeries/ministerie-van-volksgezondheid-welzijn-en-sport> (Niderlandy);
- <http://www.mbsonline.gov.au/>; <http://www.sahealth.sa.gov.au/> (Australia);
- <https://www.admin.ch/opc/de/classified-compilation/19950275/201910010000/832.112.31.pdf> (Szwajcaria);
- <https://www.riigiteataja.ee/akt/122122015054> (Estonia);
- <https://e-seimas.lrs.lt/portal/documentSearch/lt> (Litwa);
- <https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/popis-ugovorenih-zdravstvenih-partnera-usluga/> (Chorwacja);
- <https://www.health.gov.sk/?zkszm> (Słowacja);
- <https://nyemetoder.no/> (Norwegia).

W ramach wyszukiwania odnaleziono informacje dotyczące wnioskowanych wyrobów medycznych w 5 krajach: Chorwacja, Czechy, Portugalia, Słowacja, Wielka Brytania. W ramach opisu uwzględniono również nieodnalezione w ramach powyższego wyszukiwania informacje dotyczące aktualnego statusu refundacyjnego w krajach europejskich.

Tabela 97. Warunki objęcia refundacją igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus 30G (0,30mm x 8 mm) i 31G (0,25mm x 5 mm) w krajach europejskich.

Kraj			Uwagi / Komentarz Agencji
Austria			Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Belgia			Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Bułgaria			Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Chorwacja			<ul style="list-style-type: none"> • Igły do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus znajdują się w wykazie produktów medycznych, podstawowa lista pomocy ortopedycznych i innych, poz. 1195, w dystrybucji przyszpitalnej (hospitalija trgovina). • Wykaz wyrobów zawiera ogółem 12 pozycji w kategorii rodzajowej „Igły do wstrzykiwaczy do terapii cukrzycy” skorelowanych z ich 12 producentami/dystrybutorami. • W 100% refundacja – regulacja za pomocą limitu ilościowego: osobom ubezpieczonym przysługują m.in. BD Micro-Fine Plus pen igła 30G (0,30mm x 8 mm); BD Micro-Fine Plus pen igła 31G (0,25mm x 5 mm) tzn. na jedną dawkę dobową insuliny lub inną podskórną terapię cukrzycową przysługuje 100 sztuk na 3 miesiące. Ubezpieczonemu, który przyjmuje dwie dobowe dawki insuliny lub inną terapię podskórną w cukrzycy przysługuje 200 sztuk przez 3 miesiące, a ubezpieczonemu, który przyjmuje trzy lub więcej dobowych dawek insuliny lub inną terapię podskórną w cukrzycy przysługuje maksymalnie 300 sztuk na 3 miesiące.

Kraj			Uwagi / Komentarz Agencji
			<p>Źródła:</p> <p>https://hzzo.hr/sites/default/files/inline-files/Osnovna%20lista%20ortopedskih%20i%20druqih%20pomaga-la-%20stupa%20na%20snagu%2027-2-2021_0.xls</p>
Cypr	■	■	<p>Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.</p> <p>Źródła:</p> <p>https://www.gesy.org.cy/sites/Sites?d=Desktop&locale=en_US&lookupost=en-us/&lookuppage=hiopharmaceuticalcarefaq</p>
Czechy	■	■	<ul style="list-style-type: none"> Igły do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus znajdują się w Wykazie Cen i Refundacji Wyrobów Medycznych – (zwany „Wykazem ZP”) poz. 2293 i 2294 Wykaz ZP zawiera ogółem 44 pozycje, skorelowanych z ich 9 producentami /dystrybutorami. W 100% refundacja – Państwowy Instytut Kontroli Leków zgodnie z § 39t ust. 1 ustawy nr 48/1997 Dz. o Publicznym Ubezpieczeniu Zdrowotnym z późniejszymi zmianami (zwany „ZoVZP”) publikuje Wykaz Cen i Refundacji Wyrobów Medycznych (zwany „Wykazem ZP”). Wykaz ZP wystawiany jest zawsze 20 dnia miesiąca kalendarzowego i obowiązuje przez kolejny miesiąc kalendarzowy. Wykaz ZP zawiera pełną listę wyrobów medycznych przepisanych na bonie opłaconym z powszechnego ubezpieczenia zdrowotnego, wraz z ich maksymalnymi cenami oraz wysokością i warunkami płatności w tym przypadku BD Micro-Fine Plus igła 8 mm – 30G cienkościenna i BD Micro-Fine Plus igła 5 mm - 31G cienkościenna. <p>Źródła:</p> <p>https://www.sukl.cz/sukl/seznam-cen-a-uhrad-zp-hrazenych-na-poukaz-k-1-5-2021 https://www.sukl.cz/file/95812_1_1</p>
Dania	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Estonia	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Finlandia	■	■	<p>Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.</p> <p>Źródła:</p> <p>https://www.julkari.fi/handle/10024/140837</p>
Francja	■	■	<p>Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.</p> <p>Źródła:</p> <p>https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/729249/document/lpp-07042021.pdf https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/1932296814561288</p>
Grecja	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Hiszpania	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Holandia	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Irlandia	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Islandia	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Liechtenstein	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Litwa	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Luksemburg	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Łotwa	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.

Kraj			Uwagi / Komentarz Agencji
Malta	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Niemcy	■	■	<ul style="list-style-type: none"> Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł BD. Odnaleziono informacje nt. refundacji plastikowych strzykawek do insuliny zintegrowanych z igłami BD Micro-Fine Plus, ale o innych rozmiarach niż wskazane we wniosku. <p>Źródła: https://hilfsmittel.gkv-spitzenverband.de/HimiWeb/hmvAnzeigen_input.action</p>
Norwegia	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Portugalia	■	■	<ul style="list-style-type: none"> Igły do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus znajdują się w wykazie wyrobów medycznych objętych systemem refundacji, przewidzianym w Rozporządzeniu nr 35/2016 z dnia 1 marca w dotychczasowym brzmieniu, Urządzenia Medyczne do Kontroli Cukrzycy (Ostatnia aktualizacja 05.01.2021) poz. 18 i 20. Wykaz wyrobów zawiera ogółem 41 pozycji skorelowanych z ich 7 producentami. Refundacja w 100%. <p>Źródła: https://www.infarmed.pt/web/infarmed/entidades/dispositivos-medicos/avaliacao-de-tecnologias-de-saude/comparticipacao-de-dispositivos-medicos https://dre.pt/application/conteudo/73736736</p>
Rumunia	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Słowacja	■	■	<ul style="list-style-type: none"> Igły do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus znajdują się w wykazie wyrobów medycznych objętych systemem refundacji, poz. 1581 i 1582. Wykaz wyrobów zawiera ogółem 34 pozycje dotyczące igieł do wstrzykiwaczy. Refundacja w 100%. <p>Źródła: https://www.health.gov.sk/Clanok?zkzp-20210</p>
Słowenia	■	■	<ul style="list-style-type: none"> Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł BD. Odnaleziono informacje nt. refundacji igieł do wstrzykiwaczy znajdujących się w wykazie rejestru kodów, warunków zdrowotnych i innych warunków, zezwoleń, procedur i norm cenowych – obowiązujących od 16 maja 2021 r. w podkategorii II. Urządzenia medyczne do podawania insuliny poz. 257. <p>Źródła: https://www.zzzs.si/?id=126&detail=DFDC914987E44E2AC1257353003EC73A</p>
Szwajcaria	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Szwecja	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Węgry	■	■	Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.
Wielka Brytania	■	■	<ul style="list-style-type: none"> Igły do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus znajdują się w <i>Przedmiotowej zmianie taryfy lekowej maj 2021 r.</i> Wykaz zawiera ogółem 45 pozycji igieł do wstrzykiwaczy. Nie odnaleziono informacji dot. w jakim procencie ww. igły są refundowane. <p>Źródła: https://www.nhsbsa.nhs.uk/pharmacies-gp-practices-and-appliance-contractors/drug-tariff</p>
Włochy	■	■	<p>Nie odnaleziono dedykowanych informacji dot. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.</p> <p>Źródła: Klasyfikacja generalna: http://www.salute.gov.it/portale/temi/p2_4.jsp?lingua=italiano&area=dispositivi-medici Poszczególne regiony:</p>

Kraj	[Redacted]		Uwagi / Komentarz Agencji
	[Redacted]	[Redacted]	
			https://www.regione.calabria.it/website/portaltemplates/view/view.cfm?15722 https://www.sabes.it/it/dispositivi-per-diabetici.asp

Objaśnienia:

kraje o zbliżonym do Polski PKB – [Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Podsumowanie

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12 kwietnia 2021 r. (znak: PLR.4500.1792.2020.JKB, PLR.4500.1793.2020.JKB) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT w trybie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2021 poz. 523) w przedmiocie objęcia refundacją wyrobów medycznych:

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

we wskazaniu: cukrzyca wymagająca podawania insuliny lub agonistów receptora GLP-1.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym wnioskowane wyroby medyczne, w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, mają być wydawane w aptece na receptę [REDAKTOWANE]. Wnioskowane jest utworzenie nowej grupy limitowej.

Proponowana cena zbytu netto dla powyższych wyrobów medycznych to:

[REDAKTOWANE]

Obecnie wnioskowana technologia medyczna nie jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu w Polsce.

Problem zdrowotny

Cukrzyca należy do grupy chorób metabolicznych o wieloczynnikowej etiologii charakteryzująca się hiperglikemią wynikającą z defektu wydzielania i/lub działania insuliny. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z uszkodzeniem, zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów, zwłaszcza oczu, nerek, nerwów, serca i naczyń krwionośnych. Ze względu na przyczynę i przebieg choroby, można wyróżnić: cukrzycę typu 1, typu 2, cukrzycę ciężarnych, inne specyficzne typy cukrzycy oraz cukrzycę w ciąży.

Szacuje się, że w Polsce ponad 3 mln osób dorosłych choruje na cukrzycę (około 8% ludności Polski). Na cukrzycę typu 1 choruje 6 400 dzieci w wieku 0–14 lat oraz ok. 180 000 osób powyżej 14. r.ż. Dane NFZ wskazują, iż insulinoterapię stosuje ok. 675,7 tys. pacjentów z cukrzycą, w tym 14,3 tys. z typem 1 i 661,4 tys. z typem 2.

Alternatywne technologie medyczne

Komparator wybrany przez Wnioskodawcę to nieprawidłowe (wielokrotne) wykorzystywanie igieł do wstrzykiwaczy insulinowych/GLP-1. Igły do penów są aktualnie opcją niefinansowaną ze środków publicznych w docelowej populacji. Ok. 90% pacjentów wykorzystuje tę samą igłę więcej niż 1 raz, a 71% ponad 5 razy, co stanowi powszechną praktykę większości polskich pacjentów chorych na cukrzycę. Wybór komparatora Analitycy uznali za zasadny.

Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego

Do opracowania włączono łącznie 12 dokumentów z lat 2012–2021 zawierających wytyczne praktyki klinicznej dla pacjentów chorych na cukrzycę: ADA 2021, NICE 2020, PTD 2021, PFED 2020, EADSG 2019, ASPED 2018, FIT Indian 2017, ISMP 2017, FIT UK 2017, Mayo Clinic 2016, ADEA 2015 oraz FIT Irleand 2012.

Analizowane wytyczne rekomendują stosowanie krótszych igieł do penów (4–6 mm) zarówno dla dzieci, jak i dorosłych, stosujących insulinoterapię w cukrzycy. Wszystkie wytyczne wskazują, iż zmiana igły na nową powinna nastąpić po każdej iniekcji, aby obniżyć prawdopodobieństwo wystąpienia lipohipertrofii oraz zakażeń, a także aby zmniejszyć doznania bólowe przy wkłuciu. Wybrane wytyczne (EADSG 2017), mimo iż rekomendują jednorazowe stosowanie igieł, to z uwagi na fakt, iż pacjenci praktykują wielokrotne użycie igieł, sugerują, aby nie przekraczać użycia jednej igły więcej niż 5 razy.

- Amerykańskie wytyczne **ADA 2021** wskazują, że iniekcje wykonywane tą samą igłą mogą powodować ból, oraz że poprawna technika aplikacji insuliny jest warunkiem uzyskania pełnych korzyści z insulinoterapii u pacjentów z cukrzycą.

- Zalecenia **PTD 2021** w insulinoterapii rekomendują korzystanie z igieł do penów o długości ≤6mm. Wytyczne nie odnoszą się do wielokrotnego stosowania igieł ani nie informują o jego negatywnych skutkach.
- Dokument **NICE 2020** dotyczący chorych na cukrzycę typu 1 zaleca zaproponowanie pacjentom różnej długości igieł. Wytyczne nie odnoszą się do kwestii stosowania igieł więcej niż raz.
- Wytyczne **PFED 2020** rekomendują stosowanie igieł krótkich (4–6 mm) niezależnie od wieku pacjenta i grubości tkanki podskórnej. Wskazują, iż prawidłowa technika podawania insuliny jest jednym z czynników mających wpływ na zmniejszenie powikłań skórnych, a także na prawidłową glikemię.
- Wytyczne **EADSG 2019** rekomendują stosowanie igieł 4 mm do wstrzykiwaczy oraz 6 mm do strzykawek. Zalecają używanie nowej igły do każdej iniekcji, jednakże z racji, iż ponowne użycie igieł jest stosowane przez wielu pacjentów, sugerują, aby ponowne użycie igły ograniczyć do 5 razy. Jednakże w dokumencie podkreślono, że wielokrotne używanie igieł zwiększa ryzyko lipodystrofii, a cienka końcówka igły może tępić się, a nawet ułamać pozostawiając odłamek w ciele.
- Autorzy wytycznych **ASPED 2018** dotyczących dzieci i młodzieży chorujących na cukrzycę zalecają stosowanie igły o długości 4 mm jako najbezpieczniejszej, niezależnie od wieku, płci czy BMI pacjenta. Dopuszczalne są również igły o długości 5 mm w wybranych przypadkach. Wytyczne odradzają używanie igieł więcej niż jeden raz ze względu na ryzyko uszkodzenia tkanki i rozwoju lipohipertrofii. Istnieje także ryzyko dostania się powietrza do komory insulinowej, powodującej w konsekwencji niedokładność dozowania leku.
- **FIT UK 2017** zaleca stosowanie igieł o długości 4 mm, a w wybranych przypadkach o długości 5 mm. Należy zniechęcać pacjentów do wielokrotnego używania igły, ponieważ taka praktyka może prowadzić do zwiększenia odczuć bólowych, krwawienia oraz lipohipertrofii.
- Dokument **FIT Indian 2017** podsumowuje zalecenia dotyczące technik podawania insuliny. Zaleca on stosowanie 4 mm igieł do wstrzykiwaczy oraz 6 mm igieł do strzykawek, tak u dzieci, jak i dorosłych. Nie zaleca natomiast używania tej samej igły więcej niż jeden raz. Iniekcje wcześniej użytą igłą powodują utratę sterylności igły oraz zwiększają ryzyko wystąpienia lipohipertrofii. Zdecydowanie nie zaleca się ponownego użycia igły przez osoby z obniżoną odpornością.
- **ISMP 2017** informują, iż igły o długości 4–6 mm są skuteczne do podskórnych wstrzyknięć insuliny u osób dorosłych, bez względu na BMI. Wytyczne podkreślają, że wstrzykiwacze powinny być stosowane przez jednego pacjenta z użyciem nowej igły do każdorazowej iniekcji insuliny.
- Dokument **Mayo Clinic 2016** został opracowany przez 183 ekspertów ds. cukrzycy podczas Forum for Injection Technique and Therapy: Expert Recommendations (FITTER) w 2015 roku we Włoszech. Ze względu na bezpieczeństwo i skuteczność rekomendowane są najkrótsze igły (4 mm dla wstrzykiwaczy i 6 mm dla strzykawek), które powinny być pierwszym wyborem dla wszystkich pacjentów. Igły należy zmieniać każdorazowo. Zaleca się również zmianę miejsc iniekcji, aby obniżyć ryzyko wystąpienia lipohipertrofii.
- Australijskie wytyczne **ADEA 2015** rekomendują igły do wstrzykiwaczy o długościach 4, 5 i 6 mm dla dzieci i dorosłych. Wskazują również na potrzebę usunięcia igły z urządzenia po każdorazowej iniekcji, a następnie jej utylizacji, a do kolejnego wstrzyknięcia założenia nowej igły. Używanie nowych igieł może zmniejszyć wystąpienie lipodystrofii, a także pozwala uniknąć zakażeń, przedostaniu się powietrza do urządzenia i niedokładności kolejnej dawki.
- **FIT Ireland 2012** zdecydowanie zaleca stosowanie nowej igły do każdej iniekcji. Rekomendowane są również igły o najkrótszej długości (4–6 mm) oraz o jak najmniejszej średnicy. Niezalecane natomiast są igły ≥8 mm, nawet dla osób otyłych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z AK wnioskodawcy „celem analizy klinicznej była ocena wpływu jednokrotnego stosowania igieł 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.” Dodatkowo wnioskodawca przeprowadził przegląd dodatkowy, którego celem było zbadanie wpływu lipohipertrofii na powikłania metaboliczne.

Do głównego przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono ogółem 26 badań pierwotnych (eksperymentalne i RWD) opisanych w 39 publikacjach oraz 1 badanie wtórne opisane w 1 publikacji. Włączone prace obejmowały pacjentów z cukrzycą i miały na celu ocenę ryzyka powikłań klinicznych związanych z wielokrotnym użyciem igieł do wstrzykiwaczy, ocenę wpływu wielokrotnego użycia igieł do wstrzykiwaczy na ich

kształt oraz odczucie bólu i dyskomfortu pacjenta, a także ocenę techniki iniekcji lub ocenę rozpowszechnienia i/lub czynników ryzyka występowania lipodystrofii. W odniesieniu do populacji wnioskodawca włączył badania, w których pacjentów z cukrzycą leczono przede wszystkim insuliną. Natomiast jedynie w dwóch badaniach niski odsetek pacjentów otrzymywał leki z grupy GLP-1, przy czym nie raportowano w nich odrębnych wyników.

Powyższe badania porównywały stosowanie jednokrotne igieł jednorazowych (interwencja) z wielokrotnym stosowaniem (komparator) igieł do wstrzykiwaczy automatycznych stosowanych w insulinoterapii lub leczeniu agonistami GLP-1. Pomimo wyjściowego kryterium, iż interwencją jest stosowanie jednokrotne igieł BD Micro-Fine Plus o rozmiarach 5 mm x 0,25 mm (31G) oraz 8 mm x 0,30 mm (30G), to wnioskodawca z uwagi na ograniczoną dostępność badań dedykowanych ocenianej interwencji w analizie klinicznej uwzględnił badania, w których stosowano igły przeznaczone do jednorazowego użycia różnych producentów o dowolnych parametrach (długość, grubość). W większości włączonych badań jednorazowe stosowanie igły definiowano jako jej zmianę po każdym użyciu, jednakże w wielu badaniach RWD jednorazowe stosowanie igieł określano jako: jednokrotne wykorzystanie igieł uznawano za stosowanie tej samej igły do ≤5 razy (6 badań) lub nie dłużej niż 1 dzień (1 badanie). Co do zasady, we włączonych badaniach wielokrotne stosowanie igieł definiowano jako użycie tej samej igły więcej niż 1 raz, z wyjątkiem siedmiu włączonych publikacji.

Wyniki przeglądu głównego AKL wskazują, iż jednokrotne używanie igieł do wstrzykiwaczy / penów insulinowych istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko występowania powikłań związanych z iniekcjami w insulinoterapii, w tym lipohipertrofii mogącej mieć wpływ na ryzyko powstania innych powikłań, takich jak: epizody hipoglikemii czy wahania poziomu glikemii. Wyniki ww. przeglądu wskazują, iż:

- Z metaanalizy 16 badań obserwacyjnych wynika, iż u pacjentów z cukrzycą poddanych insulinoterapii jednokrotne stosowanie igieł do penów w porównaniu do ich wielokrotnego użycia było związane z mniejszym o około 26% ryzykiem rozwoju lipohipertrofii stwierdzanej w badaniu palpacyjnym i wzrokowym (8 397 pacjentów, RR=0,74 [95%CI 0,65; 0,85], $p < 0,0001$, $I^2 = 73\%$). W badaniu Gentile 2020, w którym badano wpływ krotności użycia igieł na występowanie lipohipertrofii potwierdzonej ultrasonograficznie, raportowano 96% i.s. redukcję ryzyka wystąpienia lipohipertrofii u pacjentów z T2DM stosujących igły do wstrzykiwaczy jednokrotnie w porównaniu do pacjentów stosujących igły wielokrotnie (RR=0,04 [95%CI 0,03; 0,07], $p=0,0001$).
- Badanie Tosun 2019 wykazało o 18% i.s. mniejsze ryzyko wystąpienia powikłań skórnych u pacjentów stosujących igły jeden raz (RR = 0,82 [95%CI 0,72; 0,93]; NNT = 7 [4; 16], $p = 0,001$).
- W badaniu Misnikova 2011, ból przy iniekcji raportowano istotnie statystycznie rzadziej u pacjentów jednokrotnie używających igieł w porównaniu do stosowania tej samej igły przez 4 dni (RR = 0,24 [95%CI 0,06; 0,89], NNT = 3 [2,6]), jak również przez 7 dni (RR = 0,21 [95%CI 0,06; 0,79], NNT = 2 [2; 4]).
- W badaniu Blanco 2013 odnotowano, iż jednokrotne użycie igieł związane było z mniejszym o 42% ryzykiem wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii (RR = 0,58 [95%CI 0,42; 0,82]).
- Badanie Blanco 2013 nie raportowało istotnych statystycznie różnic w ilości dobowej dawki insuliny w grupach pacjentów stosujących igły jednorazowo oraz wielorazowo (MD = -3,00 [95%CI -8,15; 2,15] $p = NS$).
- Publikacja Blanco 2013 raportowała o 24% i.s. mniejsze ryzyko występowania wahań poziomu glikemii u pacjentów używających igieł do penów jednorazowo (RR = 0,76 [95%CI 0,58; 1,01]).
- Wpływ krotności użytkowania igieł na poziom HbA1c oceniano w dwóch badaniach De Conink 2010 i Ji 2014, w których nie stwierdzono i.s. różnic między pacjentami stosującymi igły jednokrotnie a pacjentami stosującymi igły wielokrotnie (podano wyłącznie wartości p).

Wyniki przeglądu dodatkowego wnioskodawcy, które wykorzystano później w modelu AE, wskazały, iż:

- Metaanaliza 13 badań obserwacyjnych, w których lipohipertrofię identyfikowano metodą palpacyjno-wzrokową, wykazała i.s. zwiększenie średniej dobowej dawki insuliny u pacjentów z lipohipertrofią w porównaniu do pacjentów bez lipohipertrofii (10 743 pacjentów, MD=6,38 [95%CI 3,38; 10,33], $p < 0,0001$, $I^2 = 90\%$);
- W badaniu Gentile 2020, w którym lipohipertrofię oceniano ultrasonograficznie, obserwowano i.s. wyższą średnią dobową dawkę insuliny u pacjentów z lipohipertrofią w porównaniu do pacjentów bez lipohipertrofii (odpowiednio: 54,9 vs 42,3 IU/dzień, MD=12,60 [95%CI 11,54; 13,66], $p=0,001$).
- Metaanaliza sześciu badań obserwacyjnych w których lipohipertrofię identyfikowano metodą palpacyjno-wzrokową, wykazała ponad 2,5-krotne ryzyko wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii u pacjentów, u których wystąpiła lipohipertrofia w porównaniu do pacjentów bez lipohipertrofii (1 742 pacjentów, RR=2,52 [95%CI 1,45; 4,36], $p < 0,0001$, $I^2 = 91\%$).

- W badaniu Gentile 2020, w którym lipohipertrofię oceniano ultrasonograficznie, odnotowano i.s. zwiększone ryzyko niewyjaśnionych hipoglikemii (RR=3,87 [95%CI 3,27; 4,59], p=0,0001) u pacjentów z lipohipertrofią w porównaniu do pacjentów bez lipohipertrofii.

W przeglądzie systematycznym Zabaleta-del-Olmo 2016 istotne statystycznie wyniki metaanaliz uzyskano dla punktów końcowych przemawiające na korzyść jednorazowego stosowania igieł wobec wielorazowego ich użytkowania:

- występowanie lipohipertrofii – 5 badań z lat 2007–2014 (5 176 pacjentów, RD=0,16 [0,05; 0,28], p=0,006, I²=87%;
- występowanie bólu – 2 badania z lat 1986–2011, 165 pacjentów, RD=0,24 [0,06; 0,43], p=0,01, I²=0%.

Należy w tym miejscu zauważyć, iż do metaanalizy włączono badania sprzed 1990 r., kiedy nie było wynalezionych wstrzykiwaczy do insuliny typu pen.

W toku przeglądu systematycznego Agencji, przeprowadzonego po dacie ostatniego wyszukiwania wnioskodawcy, zidentyfikowano dodatkowe 3 badania obserwacyjne, których wyniki przedstawiono poniżej:

- We wszystkich włączonych badaniach (Gentile 2021, Luo 2021, Thewijtcharoen 2020) obecność lipohipertrofii oceniano wzrokowo i palpacyjnie, następnie potwierdzone badaniem ultrasonograficznym.
- W badaniach Luo 2021 i Gentile 2021 wykazano, iż wielokrotne stosowanie igieł i.s. zwiększa szansę wystąpienia lipohipertrofii w porównaniu do jednokrotnego stosowania igieł (odpowiednio: OR=6,46 [95%CI 2,99; 13,93], p< 0,0001 i OR= 2,83 [95%CI 1,99; 4,02], p< 0,0001).
- Dodatkowo w badaniu Luo 2021 oceniano wpływ wielokrotnego i jednokrotnego używania igieł na lipohipertrofię kliniczną i subkliniczną (utajoną). Autorzy badania wykazali w przypadku stosowania igieł jednorazowo istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia lipohipertrofii klinicznej (OR=2,09 [95%CI 1,31; 3,354], p=0,0021), natomiast wyniki dla lipohipertrofii subklinicznej były nieistotne statystycznie.
- W badaniu Gentile 2021 oceniano wpływ lipohipertrofii na ryzyko wystąpienia hipoglikemii oraz wahań poziomu glikemii. Wykazano natomiast istotny statystycznie wpływ lipohipertrofii na występowanie epizodów hipoglikemii (OR=4,64 [95%CI 3,29; 6,54], p < 0,0001), jak i na pojawianie się wahań poziomu glikemii (OR=3,29 [95%CI 2,45; 4,42], p < 0,0001).

Jako podstawowe ograniczenia przedmiotowej analizy należy wskazać:

1. wobec badania Blanco 2013 w kontekście wpływu krotności stosowania igieł na wystąpienie hipoglikemii:

- Wnioskodawca w oparciu o zliczenia przedstawione w badaniu Blanco 2013 przedstawił obliczenia własne w zakresie ryzyka względnego (RR) i NNT dla następujących układów – krotność użycia igły vs: (1) wystąpienie lipohipertrofii – wynik zawarty w metaanalizie, (2) ryzyko niewyjaśnionej hipoglikemii – samodzielny wynik użyty w modelu ekonomicznym, oraz (3) wahania poziomu glikemii. Dla krotność użycia igły vs dobową dawkę insuliny (DDI) – samodzielny wynik użyty w modelu ekonomicznym – obliczono różnicę średnich (MD). Z uwagi na typ badania – przekrojowe – oszacowanie wskaźników RR, przy nieutrzymaniu założenia o chorobach rzadkich, jest niepoprawne.
- Obliczone przez wnioskodawcę dla układu krotność użycia igły vs. ryzyko niewyjaśnionej hipoglikemii RR= 0,58 [0,42; 0,82] wskazuje na i.s. 42% redukcję ryzyka względnego wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą, którzy zmieniają igłę po każdym użyciu.

Na podstawie tak przedstawionej wartości RR nie można powiedzieć, że jednokrotne stosowanie igieł było niezależnym od innych czynnikiem zmniejszającym ryzyko wystąpienia niewyjaśnionej hipoglikemii. Przy kalkulacji RR nie zostały wzięte pod uwagę inne czynniki mogące ten związek modyfikować. W oparciu o dane z publikacji możliwe jest tylko przeprowadzenie analizy jednoczynnikowej lub opisowej kolejno pomiędzy zmiennymi reprezentowanymi przez zliczenia oraz pozostałymi. Przeprowadzenia analizy wieloczynnikowej wymagałoby dostępu do danych wejściowych, którymi posługiwali się autorzy badania.

- Brak punktu odniesienia w postaci innych publikacji sprawia, iż wyniki z pojedynczego badania Blanco 2013 są niewystarczającym dowodem w kontekście przenoszenia wnioskowania na populację generalną. Tym samym proces decyzyjny może zostać obciążony słabym materiałem dowodowym i prowadzić do podjęcia błędnych decyzji. Badanie Blanco 2013 dostarcza bowiem jedynie pojedynczego dowodu na istnienie relacji jednoczynnikowej będącej przedmiotem zainteresowania w badanej populacji pacjentów, natomiast dowodów, czy taka zależność rzeczywiście istnieje w populacji generalnej powinna dostarczyć synteza wyników z wielu badań ze zbliżonego obszaru.

2. wobec wyników metaanalizy badającej związek między krotnością użycia igieł a wystąpieniem lipohipertrofii ocenianej palpacyjnie i wzrokowo:

- Wnioskodawca dla badań przekrojowych obliczył wartości RR, pomimo tego, iż wartości RR nie da się uzyskać dla tego typu badań, ponieważ nie mamy informacji na temat zapadalności. Jedyną sytuacją, w której możliwe jest przeliczenie OR na RR są choroby o rzadkim występowaniu. Właściwym w tym przypadku powinna być kalkulacja ilorazu szans (OR) lub miar odpowiednich dla tego typu badań, stąd nie posiadamy odpowiedniego materiału dowodowego pozwalających na wnioskowanie o związkach przyczynowo-skutkowych. Mianowicie przeliczenie w tym przypadku OR na RR będzie skutkowało obciążeniem wyniku.
- W odniesieniu do zauważalnej heterogeniczności wyników ($I^2=73%$ dla metaanalizy podstawowej), wskazującej na dużą niejednorodność badań, nie przeprowadzono pogłębionych analiz identyfikujących w jaki sposób poszczególne badania wpływają na wynik metaanalizy. Wnioskodawca nie przedstawił też analizy obciążeń wyniku końcowego używając stosownych do tego narzędzi.
- Biorąc pod uwagę powyższe, w odniesieniu do przedstawionej metaanalizy głównej, należałoby przeprowadzić pogłębioną analizę wrażliwości, która dostarczyłaby większej informacji odnośnie wpływu poszczególnych badań na oszacowanie metaanalizy, poprzez:
 - wnikliwą rewizję poszczególnych badań w zakresie metodyki, konstrukcji i celów badawczych:
 - w których RR wykazywał odmienny trend niż w większości włączonych badań – w niniejszej metaanalizie włączono 3 badania, dla których RR był wyższy niż 1 (Cunningham 2013, Gupta 2018, Shetty 2018);
 - badań, co do których istnieją posiadamy dowody jakoby mogły być obciążone;
 - podzielenie badań pod kątem regionu geograficznego, z którego pochodziła badana populacja – szczególnie wynik dotyczący populacji europejskiej, jako najbardziej zbliżonej do populacji docelowej, powinien zostać szczegółowo zbadany;
 - wykluczenie badań:
 - w których badano małe próby pacjentów (Cunningham 2013, Gupta 2018, Shetty 2018);
 - w których przeważał typ 1 cukrzycy, co sugeruje z definicji większą częstość wkluczeń niż u pacjentów z typem 2;
 - zbadanie wpływu czasu trwania choroby oraz długości insulinoterapii;
 - uwzględnienie różnic wiekowych pacjentów;
 - uwzględnienie proporcji osób dorosłych w badaniach.

3. wobec metaanalizy, której celem było zbadanie wpływu lipohipertrofii na powikłania metaboliczne:

W przypadku metaanaliz dotyczących wpływu lipohipertrofii na: dobową dawkę insuliny (dane ciągłe), oraz ryzyko wystąpienia hipoglikemii, których wyniki włączono następnie do modelu ekonomicznego, oszacowany wskaźnik heterogeniczności I^2 (odpowiednio: 97% i 90%) dostarcza dowodów na niejednorodność badań włączonych do metaanalizy. Należy zaznaczyć, że dla dodatkowych metaanaliz, w tym powyższych, wnioskodawca nie przeprowadził analiz moderatorowych podgrup, które wskazałyby źródła niejednorodności wpływające na wynik końcowy.

- Podobnie jak w metaanalizie dotyczącej wpływu krotności stosowania igieł, również i w tym przypadku wnioskodawca dla badań przekrojowych obliczył wartości RR, pomimo tego, iż wartości RR nie da się uzyskać dla tego typu badań, ponieważ nie mamy informacji na temat zapadalności. Jedyną sytuacją, w której możliwe jest przeliczenie OR na RR są choroby o rzadkim występowaniu. Właściwym w tym przypadku powinna być kalkulacja ilorazu szans (OR) lub miar odpowiednich dla tego typu badań, stąd nie posiadamy odpowiedniego materiału dowodowego pozwalających na wnioskowanie o związkach przyczynowo-skutkowych. Mianowicie przeliczenie w tym przypadku OR na RR będzie skutkowało obciążeniem wyniku.

Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

W ramach analizy klinicznej Wnioskodawca dokonał poszerzonej oceny profilu bezpieczeństwa igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine®. Przeszukano strony internetowe urzędów i agencji ds. Leków (URPL, EMA, FDA). Na stronach internetowych ww. agencji wnioskodawca nie odnalazł żadnych alertów bezpieczeństwa związanych z bezpieczeństwem stosowania wnioskowanej interwencji, tj. igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus.

Jednakże, na stronie FDA odnaleziono 1 ogólny komunikat dotyczący bezpieczeństwa stosowania igieł do wstrzykiwaczy, skierowany zarówno do pacjentów i ich opiekunów, jak i do personelu medycznego. W komunikacie podkreślono, że w przypadku stosowania wielodawkowych wstrzykiwaczy, za każdym razem należy użyć nowej igły do podania insuliny. Opisywano przypadki pacjentów, którzy przed wstrzyknięciem insuliny nie zdejmowali wewnętrznej osłonki igły, co uniemożliwiało podskórne podanie insuliny i w konsekwencji związane było z występowaniem epizodów hiperglikemii, w tym również śmiertelnych. Pacjenci mogą mieć problemy z prawidłową techniką iniekcji, zwłaszcza przy zmianie jednego rodzaju igieł na inny. FDA zaleca pacjentom, aby przy każdym rozpoczynaniu nowego opakowania igieł sprawdzili, czy nowy typ igły jest taki sam jak stosowany dotychczas, a w przypadku wątpliwości co do prawidłowego użycia igły skontaktowali się z lekarzem lub farmaceutą. Agencja również przypominała o konieczności edukacji pacjentów w zakresie użycia igieł i prawidłowej techniki iniekcji, a także potencjalnego ryzyka związanego z niedokładnym dawkowaniem insuliny.

Analicy Agencji dokonali własnych wyszukiwań dotyczących bezpieczeństwa igieł do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine® Plus na stronach internetowych urzędów i agencji ds. Leków (URPL, EMA, FDA), a także wykonano wyszukiwanie wolnotekstowe. Nie odnaleziono dodatkowych komunikatów związanych z bezpieczeństwem ocenianych igieł.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem przygotowanej przez wnioskodawcę analizy ekonomicznej była „ocena opłacalności finansowania igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) BD Micro-Fine Plus w populacji pacjentów z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1 w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę”. Przedstawiono analizę użyteczności kosztów, w której porównano jednokrotne stosowanie igieł do iniekcji insuliny z komparatorem, którym jest wielokrotne stosowanie tej samej igły związane z aktualnym brakiem refundacji ze środków publicznych, w rocznym horyzoncie czasowym z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej NFZ+pacjent. Wnioskodawca przedstawił model drzewa decyzyjnego.

W analizie ekonomicznej wnioskodawcy autorzy pomijają populację pacjentów stosujących analogi GLP-1 stwierdzając, że obecnie refundowane analogi GLP-1 (refundowane na dzień złożenia wniosku produkty lecznicze Trulicity oraz Ozempic) dostępne są w postaci zestawu zawierającego dedykowane igły. W stosunku do innych obecnych na rynku i nierefundowanych ze środków publicznych agonistów receptora GLP-1 wskazują, iż z uwagi na koszty stosowania ok 500 zł/m-c można przyjąć, że nie są stosowane przez liczną grupę pacjentów i tym samym pomijają koszty z związane z tą terapią. Pominięcie w analizie ekonomicznej analogów GLP-1 jest pewnym uproszczeniem analizy, które może rzutować na wyliczone oszacowania.

Przedstawione przez wnioskodawcę wyniki oszacowań analizy ekonomicznej są zdaniem Agencji obciążone niepewnością ze względu na przyjęte dane kliniczne (wyniki z publikacji Blanco 2013) odnośnie do których analitycy Agencji przedstawili szereg ograniczeń.

Oszacowana wartość współczynnika ICUR w perspektywie NFZ wynosi [redacted]

Oszacowana wartość współczynnika ICUR w perspektywie wspólnej (NFZ+pacjent) wynosi [redacted]

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej, oszacowana przez Wnioskodawcę wartości progowe ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progou¹⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

- z perspektywy NFZ – [redacted]
- z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent) – [redacted]

¹⁰ 155 514 zł/QALY – próg aktualny na dzień złożenia wniosku refundacyjnego.

Ponadto wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. W związku z faktem, iż oceniane w niniejszym opracowaniu igły BD Micro-Fine Plus są wyrobem medycznym, w opinii Analityków nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, tym samym odstąpiono od przedstawienia tych oszacowań wnioskodawcy. Efekty zdrowotne przedstawione w analizach wnioskodawcy oparte są na niskiej jakości materiale dowodowym, tj. pojedyncze dowody związane z ryzykiem występowania hipoglikemii w wyniku występowania lipohipertrofii (publikacja Blanco 2013), odnośnie do których Agencja przedstawiła szereg wątpliwości metodologicznych.

Z uwagi na wskazane powyżej ograniczenia w zakresie danych wejściowych do modelu m.in. uwagi do publikacji Blanco 2013 oraz założenia dotyczące hipoglikemii, Analitycy Agencji zdecydowali się usunięcie kosztów leczenia ciężkich hipoglikemii jako nośnika kosztów w przedłożonym modelu, co skutkowało zmniejszeniem różnic inkrementalnych pomiędzy analizowanymi interwencjami w oszacowanym efekcie zdrowotnym (

Analitycy Agencji przedstawili oszacowania własne ceny progowej, które były wynikiem obliczeń przy zmianie parametrów wejściowych do modelu. Ceny progowe ze względu na ekstremalną wrażliwość na jeden parametr (duża niepewność względem efektu zdrowotnego) obciążone są bardzo dużą niepewnością oszacowania. Wyniki ceny progowej wahały się w przedziale dla scenariusza głównego tzw. metaanaliza oraz wobec scenariusza wrażliwości, tzw. Blanco 2013.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było określenie przyszłych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych igieł do wstrzykiwaczy automatycznych (penów) BD Micro-Fine Plus w populacji pacjentów z cukrzycą, stosujących insulinę lub agonistów receptora GLP-1 w ramach wykazu otwartego wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę.

Liczebność populacji docelowej która będzie stosowała igły do iniekcji insuliny została oszacowana przez wnioskodawcę na poziomie 676,31 tys. pacjentów w 2021 roku oraz 682,63 tys. pacjentów w 2022 roku. W analizach wnioskodawcy nie uwzględniono populacji pacjentów stosujących refundowanych agonistów receptora GLP-1.

W analizie uwzględniono 2-letni horyzont czasowy obejmujący lata 2021–2022. Wnioskuje się o refundację na wykazie wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej.

Wyniki analizy podstawowej wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją igieł BD MicroFine Plus wiązać się będzie ze wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych w I oraz II roku refundacji.

Opinie eksperckie

Wystąpiono o opinię do szesnastu ekspertów klinicznych, dwóch towarzystw naukowych i jednej organizacji pacjenckiej. Otrzymano sześć odpowiedzi, w tym od trzech ekspertów, od Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków, Polskiej Federacji Edukacji w Diabetologii i Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego.

Ankietowani eksperci kliniczni są zgodni co do potrzeby finansowania igieł BD Micro-Fine Plus do wstrzykiwaczy ze środków publicznych. W ich opinii jednorazowe używanie igieł może poprawić skuteczność przyjmowanego leczenia oraz zmniejszyć ryzyko bolesnych iniekcji i powikłań skórnych.

W mocnych stronach ocenianych igieł eksperci wymieniają: wysoką jakość produktu, kompatybilność z większością wstrzykiwaczy dostępnych na rynku polskim, łatwość stosowania, zapewnienie optymalnego efektu klinicznego. Eksperti wskazują również, iż refundacja igieł może mieć wpływ na oszczędności dla systemu ochrony zdrowia wskutek mniejszego zużycia insuliny na pacjenta, jak również zmniejszenia kosztów leczenia powikłań. Jako słabość wnioskowanej technologii eksperci wskazują jej cenę, która waha się od 0,3 do 0,5 zł za 1 sztukę. Jeden z ekspertów podkreślił, że wnioskowane igły w rozmiarze 30Gx0,3mmx8mm są zbyt długie dla pacjentów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach europejskich agencji HTA i instytucji działających w ochronie zdrowia, a także na stronach Kanady, Australii i Nowej Zelandii. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ocenianych wyrobów medycznych.

Uwagi dodatkowe

Aspekty etyczne, społeczne i prawne. W obecnym systemie refundacji w Polsce dla pacjentów dostępne są insuliny oraz paski do glukometrów. Brak jest refundacji części jednorazowych (igieł) niezbędnych do iniekcji insuliny. Wyniki ankiety przeprowadzonej przez Polskiego Towarzystwo Diabetyków wskazują na kwestię niskiej świadomości pacjentów odnośnie do wpływu prawidłowego przeprowadzania procedury wstrzyknięć na ogólną efektywność i bezpieczeństwo procesu farmakoterapii. Docelowo należy dążyć do podniesienia współczynnika *compliance* wśród pacjentów w zakresie prowadzenia poprawnej insulinoterapii co jest zgodne z obowiązującymi wytycznymi Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. Jednym ze sposobu wpływu na poziom *compliance* może być udostępnienie igieł do iniekcji insuliny lub analogów receptora GLP-1 w systemie refundacji.

Kompatybilność igieł do obecnych na rynku wstrzykiwaczy. Wnioskodawca w przedłożonej dokumentacji przedstawił informacje dotyczące kompatybilności igieł BD Micro-Fine Plus z wstrzykiwaczami automatycznymi. W celu sprawdzenia jak ewentualna pozytywna decyzja refundacyjna wpłynęłaby na zaspokojenie potrzeb diabetyków stosujących insuliny we wstrzyknięciu penami, Analitycy dokonali weryfikacji ww. informacji. Co najmniej 93,7% zrefundowanych przez NFZ opakowań insuliny w okresie 2019-I poł.2020 r. była stosowana we wstrzykiwaczach kompatybilnych z igłami BD Micro-Fine. Dla insuliny dla której podmiotem odpowiedzialnym była Polfa Tarchomin nie zdołano ustalić jednoznacznych informacji o kompatybilności względem igieł BD Micro-Fine, rynek udziałów dla refundowanych insuliny Polfy Tarchomin w tym przedziale czasu oszacowano na 6,3%. Jednakże nie wyklucza się ewentualnego dopasowania igieł do penów dedykowanym insulinom Polfy Tarchomin. Ewentualna pozytywna decyzja o refundacji igieł BD Micro-Fine zapewni możliwość dostępu do igieł dla większości pacjentów korzystających z refundowanych insuliny, do których stosuje się kompatybilne z igłami BD peny.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 98. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami.

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
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) <u>Wyjaśnienie:</u> Wnioskodawca nie przedstawił odnalezionych komunikatów/notek bezpieczeństwa ani informacji o przeprowadzonym wyszukiwaniu i braku odnalezienia ww. dokumentów dotyczących stosowania technologii wnioskowanej.	TAK	Uzupełniono.
Przedłożone analizy nie zawierają innych źródeł informacji zawartych w analizach, tj. niektórych źródeł danych określonych jako dostarczone od zamawiającego (§ 8 pkt 2 Rozporządzenia) <u>Wyjaśnienie:</u> 1. Analiza Problemu Decyzyjnego dołączonej do wniosku o objęcie refundacją, rozdział 9. Bibliografia: a. 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] b. pozycja nr 17. Informacja o liczebności pacjentów stosujących preparaty insuliny [Dane dostarczone przez Zamawiającego]. c. pozycja nr 25. Igły do wstrzykiwaczy BD Micro-Fine Plus – opis produktu. [Materiały dostarczone przez Zamawiającego]. 2. Analiza kliniczna dołączona do wniosku o objęcie refundacją, rozdział 11. Bibliografia: a. pozycja nr 50. Survey on the usage of pen needles. Data analysis [Dane dostarczone przez Zamawiającego]. b. pozycja nr 60. ITQ 2015 Summary Tables [dane dostarczone przez Zamawiającego].	TAK	Przedstawiono wyjaśnienie dot. określonych materiałów bibliograficznych. Przedłożono materiały źródłowe.
Przedłożone analizy nie zawierają danych bibliograficznych wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczny identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji (§ 8 pkt 1 Rozporządzenia) <u>Wyjaśnienie:</u> 1. Analiza Problemu Decyzyjnego dołączona do wniosku o objęcie refundacją rozdział 9. Bibliografia: pozycja nr 11 Polskie Towarzystwo 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_1/\$file/452_20190717_1.pdf	TAK/NIE	Przedstawiono wyjaśnienie dot. braku przekazania szczegółowych danych wymienionego materiału źródłowego.
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 omińnięcie 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. Biorąc pod uwagę powyższe, proszę o zaimplementowanie ww. uwag do dedykowanych analiz oraz modeli, tak aby zaktualizowane wersje były zgodne z założeniami i wynikami przedstawianymi w modelach farmakoekonomicznych.	NIE	Wnioskodawca przedstawił polemikę z ww. zarzutem.

14. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie dotyczy.

15. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Al Ajlouni 2015** Al Ajlouni M, Abujbara M, Batiha A, Ajlouni K. (2015) Prevalence of Lipohypertrophy and Associated Risk Factors in Insulin-Treated Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 13(2):e20776.
- Al Hayek 2016** Al Hayek AA, Robert AA, Braham RB, Al Dawish MA. (2016) Frequency of Lipohypertrophy and Associated Risk Factors in Young Patients with Type 1 Diabetes: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Ther.* 7(2):259–267.
- Al Jaber 2020** AlJaber AN, Sales I, Almigbal TH, Wajid S, Batais MA. (2020) The prevalence of lipohypertrophy and its associated factors among Saudi patients with type 2 diabetes mellitus. *J. Taibah Univ. Med. Sci.*S165836122030041X.
- Angamo 2013** Angamo MT, Melese BH, Ayen WY. Determinants of glycemic control among insulin treated diabetic patients in Southwest Ethiopia: hospital based cross sectional study. *PLoS One.* 2013 Apr 19;8(4):e61759. doi: 10.1371/journal.pone.0061759. PMID: 23620789; PMCID: PMC3631159.
- Aziz 1984** Aziz S. Recurrent use of disposable syringe-needle units in diabetic children. *Diabetes Care.* 1984 Mar-Apr;7(2):118-20. doi: 10.2337/diacare.7.2.118. PMID: 6734379.
- Barola 2018** Barola A, Tiwari P, Bhansali A, Grover S, Dayal D. (2018) Insulin-Related Lipohypertrophy: Lipogenic Action or Tissue Trauma? *Front. Endocrinol.* 9:1–8.
- Baruah 2017** Baruah M, Kalra S, Bose S, Deka J. (2017) An audit of insulin usage and insulin injection practices in a large Indian cohort. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 21(3):443.
- Blanco 2013** Blanco M, Hernández MT, Strauss KW, Amaya M. (2013) Prevalence and risk factors of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. *Diabetes Metab.* 39(5):445–453. 1
- Bosquet 1986** Bosquet F, Grimaldi A, Pennaforte S, Blumberg-Tick J, Thervet F. Innocuité de la réutilisation limitée du matériel d'injection chez les diabétiques insulino-traités [Innocuousness of the limited reuse of injection materials by insulin-dependent diabetics]. *Ann Endocrinol (Paris).* 1986;47(2):124-7. French. PMID: 3541775.
- Castro 2007** Castro Adel R, Grossi SA. Reutilização de seringas descartáveis no domicílio de crianças e adolescentes com diabetes mellitus [Reuse of discarded syringes in residences of children and teenagers with diabetes mellitus]. *Rev Esc Enferm USP.* 2007 Jun;41(2):187-95. Portuguese. doi: 10.1590/s0080-62342007000200003. PMID: 17722383.
- Chandran 2015a** Chandran A, DiMario S, Hirsch L, Li Q, Sun Z, Ji L, Qin G, Wei S, Liu J, Luan L, Chapman R, Inocencio T. (2015) Economic and patient burden of Lipohypertrophy in Chinese patients with Diabetes. *Value Health* 18(3):A51.
- Chlup 1990** Chlup R, Marsálek E, Bruns W. A prospective study of the hazards of multiple use of disposable syringes and needles in intensified insulin therapy. *Diabet Med.* 1990 Aug;7(7):624-7. doi: 10.1111/j.1464-5491.1990.tb01461.x. PMID: 2146071.
- Collins 1983** Collins BJ, Richardson SG, Spence BK, Hunter J, Nelson JK. Safety of reusing disposable plastic insulin syringes. *Lancet.* 1983 Mar 12;1(8324):559-61. doi: 10.1016/s0140-6736(83)92812-x. PMID: 6131258.
- Crouch 1979** Crouch M, Jones A, Kleinbeck E, Reece E, Bessman AN. Reuse of disposable syringe-needle units in the diabetic patient. *Diabetes Care.* 1979 Sep-Oct;2(5):418-20. doi: 10.2337/diacare.2.5.418. PMID: 510141.
- Cunningham 2013** Cunningham MT, McKenna M. (2013) Lipohypertrophy in insulin-treated diabetes: Prevalence and associated risk factors. *17(9):4.*
- De Coninck 2010** Coninck CD, Frid A, Gaspar R, Hicks D, Hirsch L, Kreugel G, Liersch J, Letondeur C, Sauvanet J-P, Tubiana N, Strauss K. (2010) Results and analysis of the 2008–2009 Insulin Injection Technique Questionnaire survey. *J. Diabetes* 2(3):168–179.
- Długaszek 2015** Długaszek M, Krywult A, Daszyk A, Dziadzio K, Gacek A, Zygmund K, Gąsior A, Strojek K. (2015) Lipohypertrophy – undervalued (important) cutaneous complication of insulin therapy in diabetic patients. *Clin. Diabetol.* 4(3):104–109.

Badania pierwotne i wtórne

- Frid 2016a** Frid AH, Hirsch LJ, Menchior AR, Morel DR, Strauss KW. (2016) Worldwide Injection Technique Questionnaire Study: Injecting Complications and the Role of the Professional. *Mayo Clin. Proc.* 91(9):1224–1230.
- Frid 2016b** 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.
- Gentile 2019** Gentile S, Strollo F, Satta E, Della Corte T, Romano C, Guarino G, On behalf of Nefrocenter Research Study Group: Nephrologists D Nurses. (2019) Insulin-Related Lipohypertrophy in Hemodialyzed Diabetic People: a Multicenter Observational Study and a Methodological Approach. *Diabetes Ther.* 10(4):1423–1433.
- Gentile 2020** The AMD-OSDI Study Group on Injection Techniques and Nefrocenter Research & Nyx Start-up Study Group, Gentile S, Guarino G, Corte TD, Marino G, Fusco A, Corigliano G, Colarusso S, Piscopo M, Improta MR, Corigliano M, Martedì E, Oliva D, Russo V, Simonetti R, i in. (2020) Insulin-Induced Skin Lipohypertrophy in Type 2 Diabetes: a Multicenter Regional Survey in Southern Italy. *Diabetes Ther.* 11(9):2001–2017.
- Gentile 2021a** Gentile S, Guarino G, Della Corte T, Marino G, Satta E, Romano C, Alfrone C, Lmberti C, Strollo F; AMD-OSDI Study Group. Bruising: A Neglected, Though Patient-Relevant Complication of Insulin Injections Coming to Light from a Real-Life Nationwide Survey. *Diabetes Ther.* 2021 Apr;12(4):1143-1157. doi: 10.1007/s13300-021-01026-w. Epub 2021 Mar 9. PMID: 33687646; PMCID: PMC7994491.
- Gupta 2018** Gupta SS, Gupta KS, Gathe SS, Bamrah P, Gupta SS. (2018) Clinical Implications of Lipohypertrophy Among People with Type 1 Diabetes in India. *Diabetes Technol. Ther.* 20(7):483–491.
- Hajheydari 2011** Hajheydari Z, Kashi Z, Akha O, Bose S. (2011) Frequency of lipodystrophy induced by recombinant human insulin. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 15:1196–1201.
- Hauner 1996** Hauner H, Stockamp B, Haastert B. (1996) Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients and predisposing factors. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes* 104(02):106–110.
- Hirsch 2015** Hirsch L, Ji L, Sun Z. (2015) Lipohypertrophy-prevalence, risk factors, and clinical characteristics of insulinrequiring patients in China. *Diabetes Technol. Ther.* 17:A57–A58.
- Hodge 1980** Hodge RH, Krøngaard L, Sande MA, Kaiser DL. Multiple Use of Disposable Insulin Syringe-Needle Units. *JAMA.* 1980;244(3):266–267. doi:10.1001/jama.1980.03310030042024
- Islam 1990** Islam MS, Ali SM. Multiple reuse of disposable insulin syringes in hospital. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* 1990 Dec;16(2):58-61. PMID: 2096812.
- Ji 2014** 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.
- Ji 2015** Li Q, Ji L, Sun Z, Qin G, Hirsch L, Wei Z. (2015) Relationship of pen needle reimbursement (PNR) to health resource utilization (HRU) and costs in Chinese diabetes (DM) patients. *Diabetes* 64:A352.
- Ji 2017** Ji L, Sun Z, Li Q, Qin G, Wei Z, Liu J, Chandran AB, Hirsch LJ. (2017) Lipohypertrophy in China: Prevalence, Risk Factors, Insulin Consumption, and Clinical Impact. *Diabetes Technol. Ther.* 19(1):61–67.
- Ji 2018** Ji L, Chandran A, Inocencio TJ, Sun Z, Li Q, Qin G, Wei Z, DiMario S, Chapman RH. (2018) The association between insurance coverage for insulin pen needles and healthcare resource utilization among insulindependent patients with diabetes in China. *BMC Health Serv. Res.* 18(1):300.
- Luo 2021** Luo D, Shi Y, Zhu M, Wang H, Yan D, Yu J, Ji J, Liu X, Fan B, Xu Y, Zhang M, He W, Xu J, Yang T. Subclinical lipohypertrophy--Easily ignored complications of insulin therapy. *J Diabetes Complications.* 2021 Mar;35(3):107806. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107806. Epub 2020 Nov 26. PMID: 33280982.
- Misnikova 2009** Misnikova IV, Dreval AV, Gubkina VA, Rusanova EV. (2009) Risk of repeated use of needles for insulin pen needle in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 52(Suppl1):S550.

Badania pierwotne i wtórne

- Misnikova 2011** Misnikova IV, Dreval AV, Gubkina VA, Rusanova EV. (2011) The Risks of Repeated Use of Insulin Pen Needles in Patients with Diabetes Mellitus. *J. Diabetol.* 2(1):2.
- Nasser 2017** Nasser J, Hammad F, Omran A. (2017) Lipohypertrophy among insulin-treated patients. *Bahrain Med. Bull.* 39(3):146–149.
- Oli 1982** Oli JM, Gughani HC, Ojiegbe GC. Multiple use of ordinary disposable syringes for insulin injections. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;284(6311):236. doi:10.1136/bmj.284.6311.236
- Omar 2011** Omar MA, El-Kafoury AA, El-Araby RI. (2011) Lipohypertrophy in children and adolescents with type 1 diabetes and the associated factors. *BMC Res. Notes* 4(1):290.
- Panamonta 1989** Panamonta O, Tuchinda C, Angsusingha K, Punnakanta L, Hongsiriwan S. Reuse of disposable insulin syringes and needles in diabetic children. *J Med Assoc Thai.* 1989 Jun;72(6):314-6. PMID: 2674318.
- Poteet 1987** Poteet GW, Reinert B, Ptak HE. Outcome of multiple usage of disposable syringes in the insulin-requiring diabetic. *Nurs Res.* 1987 Nov-Dec;36(6):350-2. PMID: 3313291.
- Pozzuoli 2018** Pozzuoli GM, Laudato M, Barone M, Crisci F, Pozzuoli B. (2018) Errors in insulin treatment management and risk of lipohypertrophy. *Acta Diabetol.* 55(1):67–73.
- Puder 2005** Puder JJ, Atar M, Muller B, Pavan M, Keller U. (2005) Using insulin pen needles up to five times does not affect needle tip shape nor increase pain intensity. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 67(2):119–123.
- Saez de Ibarra 1998** Saez de Ibarra L, Gallego F. (1998) Factors related to lipohypertrophy in insulin-treated diabetic patients: role of educational intervention. *Pract. Diabetes Int.* 15(1):9–11.
- Schmeisl 2009** Schmeisl G-W, Drobinski E. (2009) Association between Injection Technique, Blood Glucose Excursions and Lipohypertrophy. *Diabetes Stoffwechs. Herz* 18:251–258.
- Schuler 1992** Schuler G, Pelz K, Kerp L. Is the reuse of needles for insulin injection systems associated with a higher risk of cutaneous complications? *Diabetes Res Clin Pract.* 1992 Jun;16(3):209-12. doi: 10.1016/0168-8227(92)90119-c. PMID: 1425141.
- Shetty 2018** Shetty Z, Ps L, Kulkarni S, Budyal S, Oak M. (2018) Screening of Lipohypertrophy (LH) in type 1 and type 2 diabetes patients and factors influencing this condition. *Endocrinol. Int. J.* 6(5):309–312.
- Stepanas 1982** Stepanas TV, Turley H, Tuohy EA. Reuse of disposable insulin syringes. *Med J Aust.* 1982 Apr 3;1(7):311-3. doi: 10.5694/j.1326-5377.1982.tb132320.x. PMID: 6806586.
- Strathclyde 1983** Disposable or non-disposable syringes and needles for diabetics? Strathclyde Diabetic Group. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1983;286(6362):369-370. doi:10.1136/bmj.286.6362.369
- Strauss 2002** Strauss K, Gols HD, Hannel I, Partanen T-M, Frid A. (2002) A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes. *Pract. Diabetes Int.* 19(3):71–76.
- Strauss 2013** Strauss K, Blanco M, Hernández MT, Amaya M. (2013) Prevalence, risk factors and estimated costs of lipohypertrophy in insulin-injecting patients with diabetes. 62:A317.
- Stollo 2019** Stollo F, Guarino G, Armentano V. (2016) Unexplained hypoglycaemia and large glycaemic variability: skin lipohypertrophy as a predictive sign. *Diabetes Res.* 2(1):24–32.
- Sun 2015a** Sun Z, Li Q, Hirsch L, Wei Z, Liu J. (2015) Lipohypertrophy: Prevalence, risk factors, clinical characteristics, and economic burden of insulin-requiring patients in China. *Diabetologia* 58:S438–S439.
- Sun 2015b** Sun Z, Ji L, Li Q, Qin G, Hirsch L, Wei Z. (2015) Insulin-related costs associated with injection-related lipohypertrophy (LH) in chinese diabetes (DM) patients. *Diabetes* 64:A357.
- Surucu 2018** Arda Sürücü H, OKurArslan H. (2018) Lipohypertrophy in Individuals with Type 2 Diabetes: Prevalence and Risk Factors. *J. Caring Sci.* 7(2):67–74.
- Tao 2014** Tao L, Chandran A, Hirsch L, Wei Z, Wang D, Ji L. (2014) Design & methods for study of prevalence, risk factors and economic burden of insulin injection-related lipohypertrophy in China. *Value Health* 17:A741– A742.
- Thewjitcharoen 2020** Thewjitcharoen Y, Prasartkaew H, Tongsumrit P, Wongjom S, Boonchoo C, Butadej S, Nakasatien S, Karndumri K, Veerasomboonsin V, Krittiyawong S, Himathongkam T.

Badania pierwotne i wtórne

- Prevalence, Risk Factors, and Clinical Characteristics of Lipodystrophy in Insulin-Treated Patients with Diabetes: An Old Problem in a New Era of Modern Insulin. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020 Nov 26;13:4609-4620. doi: 10.2147/DMSO.S282926. PMID: 33273836; PMCID: PMC7705266.
- Thomas 1989** Thomas DR, Fischer RG, Nicholas WC, Beghe C, Hatten KW, Thomas JN. Disposable insulin syringe reuse and aseptic practices in diabetic patients. *J Gen Intern Med.* 1989 Mar-Apr;4(2):97-100. doi: 10.1007/BF02602347. PMID: 2651607.
- Tosun 2019** Tosun B, Cinar FI, Topcu Z, Masatoglu B, Ozen N, Bagcivan G, Kilic O, Demirci C, Altunbas A, Sonmez A. (2019) Do patients with diabetes use the insulin pen properly? *Afr. Health Sci.* 19(1):1628–1637.
- van Munster 2014** Munster HE van, Sande CP van de, Voorhoeve PG, Velden JA van A der. (2014) Dermatological complications of insulin therapy in children with type 1 diabetes. *Eur. Diabetes Nurs.* 11(3):79–84.
- Vardar 2007** Vardar B, Kızılcı S. (2007) Incidence of lipohypertrophy in diabetic patients and a study of influencing factors. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 77(2):231–236
- Zabaleta-del-Olmo 2016** Zabaleta-del-Olmo E, Vlachó B, Jodar-Fernández L, Urpí-Fernández A-M, Lumillo-Gutiérrez I, Agudo-Ugena J, Morros-Pedrós 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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- ADA 2021** American Diabetes Association, 2021. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care* 2021 Jan; 44 (Supplement 1): S226-S232. https://care.diabetesjournals.org/content/44/Supplement_1
- ADEA 2015** Australian Diabetes Educators Association (ADEA). Clinical Guiding Principles for Subcutaneous Injection Technique. Canberra: 2015
- ASPED 2018** Alyaarubi, S., 2018. Middle East and North Africa Insulin Delivery Recommendations For Children and Young Adults. http://n2.medgress.com/doc/ASPED/FITTER_Final.pdf
- EADSG 2019** Bahendeka S, Kaushik R, Swai AB, Otieno F, Bajaj S, Kalra S, Bavuma CM, Karigire C., 2019. EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management. *Diabetes Ther.* 2019 Apr;10(2):341-366. doi: 10.1007/s13300-019-0574-x. Epub 2019 Feb 27. PMID: 30815830; PMCID: PMC6437255.
- FIT Indie 2017** Forum for Injection Technique India: Tandon N, Kalra S, Balhara YP, Baruah MP, Chadha M, Chandalia HB, et al., 2017. Forum for injection technique and therapy expert recommendations, India: The Indian recommendations for best practice in insulin injection technique, 2017. *Indian J Endocr Metab* 2017; 21:600-17.
- ISMP 2017** Institute for Safe Medication Practices, 2017. ISMP Guidelines for Optimizing Safe Subcutaneous Insulin Use in Adults, 2017. <https://www.ismp.org/guidelines/subcutaneous-insulin>.
- NICE 2020** National Institute for Health and Care Excellence, 2020. Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management 2015, updated 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng17/resources/type-1-diabetes-in-adults-diagnosis-and-management-pdf-1837276469701>
- PFED 2020** Szewczyk A., Tobiasz-Kalkun N., Stefanowicz-Bielska A., Kobos E., Młynarczuk M., Kapuściok J., Michałowska J., 2020. Practical Guidelines for Nursing and Midwifery Diabetes Care – 2020. A position of the Polish Federation for Education in Diabetology. *Pielęgniarstwo XXI w.*, vol. (19), nr 3(72)/2020. DOI: <https://doi.org/10.2478/pielxxiw-2020-0022>
- PTD 2021** Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, 2020. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol* 2020; 9, 1. DOI: 10.5603/DK.2020.0001.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

FIT UK 2017	Forum for Injection Technique United Kingdom, 2017. Diabetes Care In The UK: The UK Injection and Infusion Technique Recommendations 4th Edition, 2017. http://fit4diabetes.com/united-kingdom/
FIT Ireland 2012	Forum for Injection Technique, Ireland, 2012. Diabetes Care in Ireland. The First Irish Injection Technique Recommendations. FIT Ireland 2012. https://www.fit4diabetes.com/files/9413/5876/6815/FIT_Recommendations_Ireland.pdf
Mayo Clinic 2016	Anders H. Frid, MD; Gillian Kreugel et al. New Insulin Delivery Recommendations. Mayo Clin Proc. 2016;91(9):1231-1255. https://www.mayoclinicproceedings.org/action/showPdf?pii=S0025-6196%2816%2930321-4

Pozostałe publikacje

Sieradzki i Płaczkiewicz-Jankowska 2020	Sieradzki J., Płaczkiewicz-Jankowska E., 2020. Cukrzyca. https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.13.1
AWA OT.4330.19.2020	Analiza weryfikacyjna Agencji. Wniosek o objęcie refundacją leku Tresiba (insulina degludec) we wskazaniu: cukrzyca typu I u dorosłych, młodzieży i dzieci powyżej 1. roku życia; Cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z HbA1c $\geq 8\%$ oraz cukrzyca typu 2 u pacjentów leczonych insuliną NPH od co najmniej 6 miesięcy i z udokumentowanymi nawracającymi epizodami ciężkiej lub nocnej hipoglikemii oraz cukrzyca o znanej przyczynie (zgodnie z definicją wg WHO)
BD MICRO-FINE PLUS RMZ klasyfikowanie wyrobów medycznych 2010	Opis produktu Igły do wstrzykiwaczy BD MICRO-FINE PLUS Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 5 listopada 2010 r. w sprawie sposobu klasyfikowania wyrobów medycznych (Dz.U. z 2010 r. nr 215, poz.1416)
Raport IOZ 2018	Kalbarczyk WP, et al. Cukrzyca. Gdzie jesteśmy? Dokąd zmierzamy? Raport Instytutu Ochrony Zdrowia. Warszawa 2018. https://www.ioz.org.pl/raporty https://e2368fae-89c4-422c-b5c6-1d7220f21c82.filesusr.com/ugd/e91ac2_fc0a3c8757704a1a86fb820cc28c340a.pdf
Szczeklik 2018	Sieradzki J.: Cukrzyca. w: Gajewski P. (red.), i.in.: Interna Szczeklika 2018, Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018.
AE 2020	Analiza ekonomiczna dla wyrobów medycznych: „Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD micro-fine plus”. Wersja 2.0, ██████████ ██████████ Kraków, 07.12.2020.
Jankowski 2011	Jankowski M, Bała MM, Płaczkiewicz-Jankowska E, Topór-Mądry R, Mejza F, Jaeschke R, Sieradzki J, Gajewski P. (2011) Specialty outpatient care of diabetic patients in Poland - are we far from treatment targets? Rationale, design, and preliminary results of the OPTIMO study. Pol. Arch. Med. Wewn. 121(11)
NFZ o zdrowiu. Cukrzyca.	NFZ o zdrowiu. Cukrzyca. Warszawa, listopad 2019 Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Strategii https://ezdrowie.gov.pl/5608 (31.05.2021)
Sieradzki 2006	Sieradzki J, Grzeszczak W, Karnafel W, Wierusz-Wysocka B, Manikowski A, Szymoński T. (2006) Badanie PolDiab Część I. Analiza leczenia cukrzycy w Polsce. Diabetologia Praktyczna 7(1)

16. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED], Analiza problemu decyzyjnego dla wyrobów medycznych: „Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD micro-fine plus”. Wersja 2.0, Kraków, 05.03.2020;
- Zał. 2. [REDACTED], Analiza kliniczna dla wyrobów medycznych: „Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD micro-fine plus”. Wersja 2.0, Kraków, 21.09.2020;
- Zał. 3. [REDACTED], Analiza ekonomiczna dla wyrobów medycznych: „Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD micro-fine plus”. Wersja 2.0, Kraków, 07.12.2020;
- Zał. 4. [REDACTED] Analiza wpływu na budżet dla wyrobów medycznych: „Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD micro-fine plus”. Wersja 2.0, Kraków, 07.12.2020;
- Zał. 5. [REDACTED], Analiza racjonalizacyjna dla wyrobów medycznych: „Igły do wstrzykiwaczy insulinowych i/lub agonistów receptora GLP-1 BD micro-fine plus”. Wersja 2.0, Kraków, 07.12.2020;
- Zał. 6. [REDACTED] odpowiedź na wezwanie do uzupełnienia niezgodności w analizach HTA, 27.05.2021 r.