

Konstantinos Farsalinos, MD, MPH

Research Associate

University of Patras, Greece

University of West Attica, Greece

Tel: +306977454837

Email: [kfarsalinos@gmail.com](mailto:kfarsalinos@gmail.com)

**Title.** Comments for the proposed regulation on limiting nicotine content in pouches

### **Introduction – About me**

I am writing to you as a public health scientist, researcher, and cardiologist, deeply committed to advancing public health and promoting evidence-based policies for tobacco control. I have been following with great interest the ongoing evaluation of the legislative framework for tobacco control undertaken by the Danish authorities and as a researcher I wish to contribute to the current public consultation on Denmark's proposed regulations.

I am a physician, public health expert and researcher on tobacco harm reduction, focusing on alternative to smoking nicotine products. Since 2012, I have published more than 100 studies in international scientific journals, and have presented in more than 70 international conferences. My research has covered all relevant areas of tobacco harm reduction, including product safety, efficacy as smoking substitutes, clinical studies, population surveys (including analyses of the Eurobarometer and large US adult and youth population surveys), patterns of nicotine product use and policy evaluation and recommendations.

I was the handling editor and one of the authors of the first scientific book on electronic cigarettes published by Elsevier USA in 2016, author of a book chapter for a German book (two editions) about electronic cigarettes and author of a chapter in a textbook of toxicology. In November 2019, I was declared as a Highly Cited Researcher 2019 by Web of Science. This is a list of 6200 scientists (out of a total of 9 million researchers analyzed) who had the highest scientific impact worldwide in the past decade (2008-2018).

I have with no commercial or other vested interests in tobacco, tobacco harm reduction or the pharmaceutical industry and I do not work or provide services for any commercial entity. My CV is available here and my published studies are available on PubMed.

### **The Role of Nicotine Pouches in Tobacco Harm Reduction**

Nicotine pouches are a tobacco-free alternative that has gained global popularity, particularly among adult smokers seeking a safer, non-combustible option to quit smoking. Multiple studies have shown that nicotine pouches deliver nicotine without the harmful toxins produced by the combustion of tobacco. Therefore, they are significantly less harmful than smoking cigarettes.

In the context of Tobacco Harm Reduction (THR), products like nicotine pouches serve a vital role. The harm caused by smoking is largely related to the combustion of tobacco, which produces toxic chemicals that lead to serious health risks, including cancer, respiratory diseases, and cardiovascular

conditions. Nicotine, while addictive, is not a direct cause of these smoking-related diseases. Thus, providing smokers with alternative nicotine products, such as nicotine pouches, allows them to continue using nicotine without being exposed to the deadly toxins found in combustible tobacco.

The German Institute for Risk Assessment (Bundesinstitut für Risikobewertung - BfR) has also<sup>1</sup> published a comprehensive review in 2022, concluding that nicotine pouches significantly reduce health risks compared to cigarettes. The BfR has concluded that if you have this kind of harm minimization in mind, "*switching from cigarettes to nicotine pouches [...] represent a reduction in health risks for a person who smokes*". The BfR recommended that a nicotine pouch limit of 16.6mg per pouch would be safe and reasonable, aligning with nicotine delivery levels comparable to those experienced when smoking a cigarette.

### **The Impact of a 9mg Limit: A Risk to Public Health**

One of the primary concerns regarding the 9mg limit is that it does not align with the preferences of the majority of adult users of nicotine pouches. Research indicates that most users prefer nicotine strengths higher than 9mg per pouch. A market analysis shows that only 10% of users prefer nicotine pouches below 10mg, while the remaining 90% prefer pouches in the range of 10-20mg. By setting the limit at 9mg, Denmark risks making these products unsatisfactory to adult smokers, which could push them back to smoking cigarettes—a far more harmful alternative—or drive them to seek higher-strength products on the black market, where regulation and safety standards are lacking.

Several countries have already recognized the importance of maintaining higher nicotine limits for harm reduction products. The Belgian pharmaceutical authority (FAMHP) has stated that: "*based on the available data, and analogous with what the Tobacco Directive prescribes for e-cigarettes, the rule of thumb is that a pouch should contain no more than 20 mg.*"<sup>2</sup> Similarly, Sweden—a global leader in reducing smoking rates—has set a limit of 20mg/pouch and has achieved a smoking prevalence of just 5%, the lowest in Europe, partly due to the widespread availability of harm reduction products like snus and nicotine pouches.

Moreover, studies such as Mallock et al.<sup>3</sup> (2020) have found that nicotine pouches need to contain sufficient nicotine to reduce cravings and act as an effective smoking substitute. Mallock et al. highlighted that a nicotine limit of 16mg per pouch is both safe and effective in supporting smoking cessation. Importantly, nicotine delivery should be measured in mg per pouch, rather than mg/g, to make it easier for consumers to navigate the different strengths of the products.

### **Scientific Consensus: A Limit Safe and Effective**

Various authorities and scientific studies support a nicotine pouch limit in the range of 16-20mg per pouch. The BfR, as mentioned earlier, has recommended 16.6mg as the appropriate upper limit for nicotine pouches, based on its evaluation of health risks. This limit is supported by toxicological data, which show that nicotine blood levels achieved with this strength are comparable to those from smoking cigarettes. Other European countries, such as Finland, Hungary, Romania, and Slovakia, have

---

<sup>1</sup>Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Assessment of the health risk of nicotine pouches - Updated assessment from BfR no. 023/2022, 7 October 2022. (2022) <https://www.bfr.bund.de/cm/349/health-risk-assessment-of-nicotine-pouches.pdf>.

<sup>2</sup> FAMHP - Federal Agency for Medicines and Health Products. (2021) [https://www.famhp.be/en/news/nicotine\\_pouches\\_are\\_no\\_longer\\_considered\\_to\\_be\\_a\\_medicinal\\_product](https://www.famhp.be/en/news/nicotine_pouches_are_no_longer_considered_to_be_a_medicinal_product)

<sup>3</sup> Mallock N, Schulz T, Malke S, Drejack N, Laux P, Luch A. Levels of nicotine and tobacco-specific nitrosamines in oral nicotine pouches: Tobacco Control, 2022; 0:1–7.

also adopted limits between 16mg and 20mg per pouch, recognizing that these higher limits are both safe and effective for harm reduction.

In the UK, the British Standards Institution (BSI) has published safety and quality standards for nicotine pouches (PAS 8877:2022)<sup>4</sup>. These standards stipulate a maximum nicotine content of 20mg per pouch to ensure that the product is both safe and effective for adult users. Sweden's equivalent standard (SIS/TS 72:2024)<sup>5</sup> also allows for up to 20mg of nicotine per pouch, further solidifying the scientific consensus on this matter.

Lunell et al. (2020)<sup>6</sup> emphasized that the nicotine release from nicotine pouches is not directly proportional to their nicotine content or simply means is not a 1 to 1 being 17mg contents equals 17mg released and absorbed.

Factors such as pouch size, surface area, saliva penetration, and individual user habits influence the amount of nicotine released and absorbed, according to Azzopardi et al (2022)<sup>7</sup>. These variations highlight the importance of considering a range of factors when determining appropriate nicotine limits.

### **Nicotine is not carcinogenic and is generally of minimal risk.**

Electronic cigarettes and nicotine pouches contain nicotine of pharmaceutical purity, similar to approved nicotine replacement therapies. Nicotine replacement therapies have been approved from the US FDA and the UK MHRA for long term (even life-long) use if needed by a smoker to reduce or quit smoking and avoid relapse; this is relevant to nicotine pouches which, in reality, represent a commercial form of a nicotine replacement therapy. Contrary to popular belief, nicotine does not contribute significantly to smoking-related disease. Nicotine is not a carcinogen. In fact, a review of the chemistry of nicotine-containing harm reduction products (electronic cigarettes and heated tobacco products) found that the lifetime cancer risk is reduced by 97.6% to 99.6% compared to smoking<sup>8</sup>, while nicotine pouches have a risk (if any) similar to nicotine replacement therapies. This represents a tremendous benefit. For diseases other than cancer, nicotine has minimal (if any) effect on the initiation and propagation of atherosclerosis and heart disease<sup>9</sup>. Few years ago, a landmark study found that smokers who switch from smoking to electronic cigarette use show improvements in arterial function in just 4 weeks after making the switch<sup>10</sup>. Importantly, the same improvement was observed in those use nicotine containing and nicotine-free electronic cigarettes. It is known since the 1970s that "smokers smoke for nicotine but die from the tar"<sup>11</sup>. Nicotine may be necessary

---

<sup>4</sup> [PAS 8877:2022 | 28 Feb 2022 | BSI Knowledge \(bsigroup.com\)](#)

<sup>5</sup> [Standard - Nicotine-containing, tobacco-free oral products — Safety and quality related requirements SIS/TS 72:2024 - Swedish Institute for Standards, SIS](#)

<sup>6</sup> [Pharmacokinetic Comparison of a Novel Non-tobacco-Based Nicotine Pouch \(ZYN\) With Conventional, Tobacco-Based Swedish Snus and American Moist Snuff - PubMed \(nih.gov\)](#)

<sup>7</sup> [Chemical characterization of tobacco-free "modern" oral nicotine pouches and their position on the toxicant and risk continuums - PubMed \(nih.gov\)](#)

<sup>8</sup> Stephens WE. Comparing the cancer potencies of emissions from vapourised nicotine products including e-cigarettes with those of tobacco smoke. *Tob Control*. 2017 Aug 4. pii: tobaccocontrol-2017-053808. doi: 10.1136/tobaccocontrol-2017-053808.

<sup>9</sup> Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *J Am Coll Cardiol*. 2004 May 19;43(10):1731-7.

<sup>10</sup> George J, Hussain M, Vadiveloo T, Ireland S, Hopkinson P, Struthers AD, Donnan PT, Khan F, Lang CC. Cardiovascular Effects of Switching From Tobacco Cigarettes to Electronic Cigarettes. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Nov 13. pii: S0735-1097(19)38193-8. doi: 10.1016/j.jacc.2019.09.067.

<sup>11</sup> Russell MA. Low-tar medium-nicotine cigarettes: a new approach to safer smoking. *Br Med J*. 1976 Jun 12;1(6023):1430-1433.

for smokers in order to quit the harmful use of combustible tobacco cigarettes by transitioning to substantially less harmful nicotine products. Such a transition is expected to result in substantial health benefits, as long as smokers become aware that nicotine is not the reason for smoking-related disease and premature death.

### **The Risk of Illicit Trade and Misuse**

If Denmark sets the nicotine limit too low, there is a significant risk that users will turn to illicit, unregulated products to satisfy their nicotine needs. This is a scenario that Denmark should avoid, as it exposes users to unregulated products that may not meet safety or quality standards. Additionally, lower nicotine limits may encourage users to engage in risky behaviors, such as using multiple pouches simultaneously to achieve the desired nicotine effect. This would undermine the intended public health benefits of the regulation.

Countries like Sweden have successfully prevented the rise of illicit markets by setting reasonable nicotine limits and enforcing strict quality and safety standards. Denmark could benefit from adopting a similar approach to prevent the unintended consequences of pushing adult nicotine users towards illicit products.

### **Alignment with European Standards and Denmark's 2040 Smoke-Free Goals**

Denmark has set an ambitious target of achieving a smoke-free society by 2040. However, the proposed 9mg limit on nicotine pouches could hinder this progress by discouraging smokers from switching to safer alternatives. Sweden's success in reducing smoking rates is a model that Denmark could follow by allowing adult smokers access to effective harm reduction products like nicotine pouches with higher nicotine strengths. By aligning its regulations with countries like Sweden, Finland, and Belgium, Denmark would also help prevent regulatory disparities across Europe, which could create confusion among consumers and disrupt the internal market.

The European Union's Tobacco Products Directive (TPD) already sets a nicotine limit of 20mg/ml for e-cigarettes, recognizing that this level provides an effective alternative to smoking. Nicotine pouches, similarly, should have a nicotine content that is sufficient to meet the needs of adult users who are trying to quit smoking. Denmark's proposed 9mg limit falls short of this standard and could weaken the effectiveness of these products as harm reduction tools.

### **Recommendations for Denmark's Nicotine Pouch Regulations**

#### **1. Increase the Nicotine Limit to 20mg per Pouch**

Denmark should consider increasing the nicotine limit to at least 16.6mg per pouch or as in TPD to 20mg per pouch, consistent with the recommendations of the BfR and other European authorities. This would ensure that nicotine pouches remain a viable alternative for smokers who are trying to quit, while maintaining safety and public health protections.

#### **2. Focus on Youth Access Prevention**

Denmark already has strong measures in place to prevent youth access to nicotine products. Rather than restricting nicotine levels for adult users, the focus should be on tightening controls on youth sales and implementing strict penalties for violations. This would more effectively protect public health without compromising harm reduction efforts for adult smokers.

#### **3. Adopt an Evidence-Based Approach**

The regulation of nicotine pouches should be based on scientific evidence and real-world

data. The current research does not support a 9mg/pouch limit as an effective harm reduction strategy. A 20mg/pouch limit would better align with the scientific consensus and ensure that smokers have access to products that can help them quit smoking.

### **Conclusion**

Denmark has an opportunity to lead the way in tobacco harm reduction by adopting evidence-based regulations for nicotine pouches. The proposed 9mg limit is not supported by current research and would likely undermine Denmark's smoke-free ambitions by making nicotine pouches less effective for smokers seeking an alternative to cigarettes. A higher limit of 20mg per pouch, consistent with European standards, would be a more appropriate and scientifically justified approach. By aligning its policies with evidence and focusing on youth access prevention, Denmark can accelerate its progress toward a smoke-free society while protecting the health of adult smokers.

---

With respect,

Konstantinos Farsalinos, MD, MPH

## Anna Dunø Madsen

---

**Fra:** Krzysztof Łanda <kl@krislanda.eu>  
**Sendt:** 26. september 2024 14:10  
**Til:** DEP Sundhedsministeriet  
**Cc:** Camilla Friborg Madsen  
**Emne:** Udkast til bekendtgørelse om grænseværdier for nikotinindhold i tobakssurrogater  
Journal no: 2024 - 4511  
**Vedhæftede filer:** 2023-07-19 Opinia Krzysztofa Łandy dotycząca szaszetek nikotynowych NICOTINE  
POUCHES - wersja 2.0.pdf; Executive summary-2024-01-11.pdf

**[EKSTERN E-MAIL]** Denne e-mail er sendt fra en ekstern afsender.

Vær opmærksom på, at den kan indeholde links og vedhæftede dokumenter, som ikke er sikre, medmindre du stoler på afsenderen.

Dear Madams / Sirs,

My name is Krzysztof Landa, M.D. <https://www.linkedin.com/in/krzysztof-landa-%C5%82anda-03727515a/>

I would like to take part in the consultations. I fully agree with the statement that: Reducing the maximum nicotine content per pouch to 9 mg - which is in fact the lower end of actual users' personal preference (only 10%) - will result in the remaining 90% of current users being tempted back into smoking or actively resorting to the growing black market, not only in Denmark but across all the EU if this measure was generalized.

You may find my opinion on the nicotine pouches but also the executive summary of up-to-date systematic review on the main THR (tobacco harm reduction) methods. The executive summary is in English but unfortunately the opinion is in Polish only - but I am sure Google translation will manage well with translation to other languages.

Kind regards,

Krzysztof Łanda

## Streszczenie

## Executive summary

### SŁOWNIK SKRÓTÓW

### GLOSSARY OF ABBREVIATIONS

|     |  |     |                              |
|-----|--|-----|------------------------------|
| CC  | Papierosy konwencjonalne (ang. combustible cigarettes) | CC  | combustible cigarettes       |
| EC  | E-papierosy (ang. e-cigarettes)                        | EC  | e-cigarettes                 |
| HNB | Podgrzewacze tytoniu (ang. heat-not-burn)              | HNB | heat-not-burn                |
| THP | Oznaczenie techniczne podgrzewacza tytoniu GLO™        | THP | GLO™                         |
| THS | Oznaczenie techniczne podgrzewacza tytoniu IQOS™       | THS | IQOS™                        |
| NP  | Saszetki nikotynowe (ang. nicotine pouches)            | NP  | nicotine pouches             |
| NRT | Nikotynowa terapia zastępcza                           | NRT | Nicotine replacement therapy |
| SA  | Abstynencja (ang. smoking abstinence)                  | SA  | smoking abstinence           |
| IS  | Istotna statystycznie                                  | SS  | Statistically significant    |

### 1. WPROWADZENIE

### 1. INTRODUCTION

Systematyczny przegląd dowodów naukowych (ang. systematic review), przeprowadzony w kontekście zdefiniowanego zagadnienia badawczego, jest badaniem wtórnym (ang. secondary research) o najwyższym poziomie wiarygodności (IA, IB) [1], który w danym problemie badawczym można osiągnąć.

Celem przeglądu systematycznego jest dostarczenie, w odpowiedzi na pytanie badawcze, skrupulatnego podsumowania wszystkich dostępnych badań pierwotnych.

Przeгляд systematyczny dąży do zestawienia wszystkich dowodów, które spełniają określone na etapie protokołu badania kryteria kwalifikowalności [2].

Przeгляд systematyczny zapewnia minimalizację błędów wnioskowania poprzez zastosowanie wyraźnie określonych metod identyfikacji, ekstrakcji i syntezy danych naukowych [2].

A systematic review of scientific evidence, carried out in the context of a defined research topic, is secondary research with the highest level of reliability (IA, IB) [1], achievable within a specific research problem.

The purpose of a systematic review is to deliver, in response to a research question, a meticulous summary of all the available primary research in a given scope.

Systematic review seeks to collate all evidence that fits pre-specified eligibility criteria [2].

Systematic review aims to minimize bias by explicit, systematic methods of data identification, extraction, and synthesis [2].

Palenie tytoniu związane jest z rozwojem szeregu chorób nowotworowych, Smoking is associated with the development of various of cancers, respiratory chorób układu oddechowego (m.in. POChP) oraz układu krążenia, w diseases (e.g. COPD) and cardiovascular diseases, in particular ischemic heart szczególności choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i udaru mózgu [3]. disease, myocardial infarction, and stroke [3].

Uzależnienie od nikotyny oraz uwarunkowania społeczne powodują, że Nicotine addiction and social determinants cause significant percentage of znaczący odsetek palaczy konwencjonalnych papierosów nie jest w stanie conventional cigarette smokers unable to quit completely, regardless of the całkowicie zerwać z nałogiem, niezależnie od wdrażanych interwencji interventions implemented to support smoking cessation. wspierających rzucenie palenia.

Niezależnie od szkodliwego wpływu zdrowotnego, czynność (rytuał) of nicotine delivery is a widespread part of the socialization process, maintaining the attractiveness of dostarczania nikotyny jest rozpowszechnionym elementem procesu smoking. socjalizacji, utrzymując atrakcyjność palenia dla osób je podejmujących.

Utrzymujący się popyt na technologie dostarczania nikotyny, przy uznanej The recognized harmfulness of smoking, along with the continued demand for szkodliwości palenia, doprowadziły do opracowania i wprowadzenia na nicotine delivery technologies, has led to the development and marketing of rynek nowych technologii dostarczania użytkownikowi nikotyny o innovative technologies with the postulated reduced harmful health effects. postulowanym zredukowanym wpływie zdrowotnym.

Nowo wprowadzane technologie wykorzystują inne niż spalenie procesy fizyczne prowadzące do wytworzenia wdychanego aerozolu.

Newly introduced technologies use physical processes other than combustion to produce inhaled aerosol.

Niniejszy dokument stanowi streszczenie wyników z przeglądu The following document summarizes the results of a systematic review of the systematycznego dowodów naukowych w zakresie wpływu wybranych scientific evidence on the health effects of selected nicotine delivery methods metod dostarczania nikotyny, w porównaniu z konwencjonalnymi in comparison to conventional cigarettes (CC). papierosami (CC), na zdrowie regularnych użytkowników papierosów.

Kontekstem klinicznym badania jest ocena efektywności nowych technologii nicotine delivery technologies in a population of chronic, regular users of dostarczania nikotyny w populacji przewlekłych, regularnych użytkowników conventional tobacco products (CC), who have no intention to quit smoking, to konwencjonalnych wyrobów tytoniowych (CC), którzy nie wykazują intencji reduce the health harm associated with cigarette smoking. rzucenia palenia, celem redukcji szkód zdrowotnych związanych z paleniem papierosów.



Jest to kontekst spójny ze strategią redukcji szkód związanych z tytoniem (ang. tobacco harm reduction, THR) u palaczy, którzy nie wykazują intencji abstynencji od tytoniu, bez całkowitej abstynencji nikotynowej [4].

Kontekst kliniczny analizy w szczególności nie dotyczył efektywności alternatywnych metod dostarczania nikotyny jako wsparcia zerwania z przyzwyczajeniem do nikotyny.

Wnioski analizy nie odnoszą się do bezwzględnego bezpieczeństwa ocenianych metod u użytkowników niepalących – w szczególności elementem oceny nie było porównanie potencjału uzależniającego technologii nowych i klasycznych.

W ramach badania oceniano następujące interwencje: urządzenia wykorzystujące technologie podgrzewania tytoniu (ang. heat-not-burn, HNB; heated tobacco product, HTP), technologie wykorzystujące proces waporyzacji płynu e-papierosy (ang. e-cigarettes, EC), szaszetki nikotynowe (ang. nicotine pouches, NP).

W zakresie grupy technologicznej HNB ocena dotyczyła w szczególności grup produktowych GLO™ (British American Tobacco, BAT) i IQOS™ (Philip Morris International, PMI)

The context is consistent with the tobacco harm reduction (THR) strategy without total abstinence from nicotine, for smokers who show no intention of abstinence from tobacco [4].

In particular, the clinical context of the analysis does not address the efficacy of alternative nicotine delivery methods as a support in quitting nicotine addiction. The conclusions of the analysis do not refer to the absolute safety of the methods for non-smokers – in particular, the analysis does not refer to the addictive potential of the technologies.

The following interventions were evaluated in the study: heat-not-burn devices (HNBs), e-cigarette vaping (EC) technologies, nicotine pouches (NP).

Regarding the HNB technology group, the comparative assessment concerned the product groups GLO™ (British American Tobacco) and IQOS™ (Philip Morris International (PMI)).

**W ramach raportu, wpływ na zdrowie użytkowników nowych technologii (HNB, EC, NP) w porównaniu z konwencjonalnymi papierosami (CC) został analizowany względem 3 grup punktów końcowych (rodzajów efektów, torów oceny), mianowicie:**

- Narażenia użytkowników na szkodliwe i potencjalnie szkodliwe składniki chemiczne (ang. Harmful and Potentially Harmful Constituents, HPHC) znajdujące się w aerozolu produkowanym przez urządzenie. Surogatem narażenia jest zawartość HPHC oznaczona metodami analitycznymi w standardowo pobranych próbkach aerozolu,
- Narażenie użytkowników na HPHC, wyrażone jako stężenie biomarkerów narażenia na HPHC w płynach ustrojowych

**The impact of new technologies (HNB, EC, NP) in comparison to conventional cigarettes (CC) is analysed against 3 groups of endpoints (types of effects, assessment approaches), namely:**

- Level of Harmful and Potentially Harmful Constituents (HPHC) in the aerosol produced by the device, expressed as the HPHC's content in standardized aerosol samples.
- Concentration of HPHC exposure biomarkers in users' body fluids
- The impact of exposure on clinically relevant patient-oriented outcomes (POOs) and surrogates of clinically relevant endpoints.

użytkowników ekspozowanych na aerozol produkowany przez oceniane urządzenie,

- Wpływ narażenia na klinicznie istotne punkty końcowe (ang. patient oriented outcomes, POO) i surogaty klinicznie istotnych punktów końcowych odnoszące się do zdrowia użytkowników.

Prezentowane poniżej wyniki trzech torów oceny: emisji substancji szkodliwych, biomarkerów narażenia i klinicznie istotnych punktów końcowych (patient-oriented outcomes) są spójne. Wyniki potwierdzają występowanie zmniejszonego narażenia na substancje szkodliwe, ale także zmniejszenie częstości występowania większości istotnych punktów końcowych. Potwierdza to wniosek jakościowy dotyczący korzyści ze stosowania strategii THR. Wnioski oparte na analizach ilościowych wymagają modelowania w długim horyzoncie czasowym z uwagi na bardzo długi czas pomiędzy rozpoczęciem palenia konwencjonalnych papierosów, a występowaniem poważnych chorób odtytoniowych, który wynosi kilkadziesiąt lat. Trudno oczekiwać badań, których okres obserwacji wynosi 40, czy 60 lat, a przeprowadzony przegląd systematyczny potwierdza brak takich badań.

Odnalezione badania dla toru chemicznego oceny były przeprowadzone dla zawartości substancji szkodliwych w dymie tytoniowym w warunkach laboratoryjnych. Badania dla oceny biomarkerów i badania kliniczne były przeprowadzone w krótkim (kilka dni - kilka tygodni) lub średnim (kilka miesięcy - rzadko kilka lat) okresie obserwacji. Jednak wyniki wszystkich badań we wszystkich trzech torach oceny są spójne i pozwalają na wyciągnięcie wniosków jakościowych, które potwierdzają występowanie kontinuum narażenia oraz kontinuum ryzyka. Z uwagi na stosunkowo krótkie okresy obserwacji w badaniach nie można wyciągnąć wniosków ilościowych co do różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w kontinuum ryzyka – to wymaga modelowania i wielokierunkowej oceny DALY (ang. disability adjusted life years) w długim horyzoncie czasowym, co powinno być jednym z głównych celów kolejnego etapu projektu.

The results from the three assessment approaches outlined below—emission of harmful constituents, biomarkers, and clinically important endpoints (patient-oriented outcomes)—are consistent. They not only confirm a reduction in exposure to harmful substances but also indicate a decrease in the incidence of most clinically important endpoints. These findings support the qualitative conclusion regarding the benefits of Tobacco Harm Reduction (THR). However, drawing long-term quantitative conclusions without extensive modelling is challenging, given the significant time span (several decades) between the initiation of conventional cigarette smoking and the occurrence of serious tobacco-related diseases. Anticipating studies with observation periods spanning 40 to 60 years is difficult, and the systematic review confirms the lack of such studies.

The emission studies were conducted in laboratory settings. Biomarker assessment studies and clinical trials had relatively short (a few days to a few weeks) or medium (a few months to rarely a few years) follow-up periods. Despite these variations, the results from all studies across these three assessment approaches are consistent, allowing for qualitative conclusions. These conclusions support the existence of a continuum in tobacco product exposure and a risk continuum. However, due to the relatively short observation periods in these studies, drawing quantitative conclusions about the differences between the assessed interventions in the risk continuum is not feasible. This requires modelling and a multiparametric assessment of Disability Adjusted Life Years (DALYs) in the long term, which should be one of the primary objectives of the next project stage.

## 2. OCENA INTERWENCJI POD WZGLĘDEM POZIOMU EMISJI SUBSTANCJI SZKODLIWYCH

## 2. ASSESSMENT OF INTERVENTIONS IN TERMS OF THE LEVEL OF EMISSIONS OF HARMFUL CONSTITUENTS

### 2.1 SUBSTANCJE SZKODLIWE

Analizie poddano komplet substancji z reprezentatywnej listy substancji szkodliwych opracowanej przez FDA, poszerzony o substancje o klasie kancerogenności I, IA i IB zgodnie z klasyfikacją IARC. Powyższy zakres obejmował w szczególności komplet substancji znajdujących się na liście WHO TobReg, wskazanych przez WHO jako priorytet obniżenia zawartości w produktach tytoniowych.

Dym tytoniowy zawiera ponad 5000 substancji chemicznych [5].

Działając w ramach ustawy o prewencji i kontroli wyrobów tytoniowych (FSPTCA), FDA opracowała wyczerpującą listę 93 substancji chemicznych o działaniu szkodliwym lub potencjalnie szkodliwym na zdrowie użytkownika. Lista obejmowała w szczególności substancje o znanym lub potencjalnym działaniu kancerogennym, działaniu szkodliwym na układ oddechowy lub krążenia, zdrowie reprodukcyjne lub rozwój organizmu [6].

Dążąc do standaryzacji i zapewnienia powszechności raportowania składu aerozolu, FDA opracowała skróconą listę 18 substancji chemicznych stanowiących reprezentatywną próbę HPHC, obejmującą substancje z istotnych grup chemicznych, dla których powszechnie dostępne są metody analityczne [7].

Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC, WHO) opracowała monografię 546 substancji, z których 128 zakwalifikowała do grupy 1 (karcinogeny dla człowieka), 95 do grupy 2A (prawdopodobnie kancerogeny dla człowieka) i 323 o możliwym działaniu kancerogennym [8].

WHO zaleca dążenie do obniżenia w dymie generowanym podczas palenia papierosów poziomu 9 substancji, uznanych za krytyczne z perspektywy toksykologicznej oraz uznanych jako możliwe do obniżenia pod względem

### 2.1. HARMFUL CHEMICALS

A complete set of substances from the representative list of harmful substances developed by the FDA, extended to include substances of carcinogenicity class I, IA and IB according to the IARC classification, was analysed. This included the set of substances on the WHO TobReg list, indicated by the WHO as a priority for reducing the content in tobacco products.

Tobacco smoke contains more than 5000 chemicals [5].

Acting under the Tobacco Prevention and Control Act (FSPTCA), the FDA has established an exhaustive list of 93 constituents that are harmful or potentially harmful to the user's health. The list encompasses in particular substances with known or potential carcinogenic effects, adverse respiratory or cardiac effect, reproductive or developmental toxicants [6].

To standardize and ensure widespread aerosol reporting, FDA has developed a shortened list of 18 chemicals that constitute a representative sample of the HPHCs, representing several different chemical classes for which analytical methods are well established and widely available [7].

The International Agency for Research on Cancer (IARC, WHO) has developed monographs on 546 substances, of which 128 are classified as group 1 (carcinogenic to humans), 95 to group 2A (probably carcinogenic to humans) and 323 with possible carcinogenic effects [8].

The WHO recommends striving to reduce in smoke the levels of 9 substances that are considered toxicologically critical from perspective of heart and lung disease as well as cancer. and can be reduced. The most important criterion for selecting compounds for regulation is the direct toxicity evidence, but the toxicants were also compared by examining their hazard indices [9].

technicznym. Kryterium toksyczności uwzględniało bezwzględny potencjał toksyczny cząsteczki oraz zawartość substancji w aerozolu [9].

**Lista substancji poddanych analizie obejmowała substancje chemiczne z kilku grup chemicznych o różnicowanym spektrum toksyczności:**

- **nitrozaminy** (ang. Tobacco-specific nitrosamines, TSNAs) – NNN, NNK,
- **związki karbonylowe** (ang. carbonyls) - acetaldehyd, akroleina, formaldehyd, krotanaldehyd,
- **wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne** (ang. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs) - 2-AN, 4-ABP, benz[*a*]antracen, benzo[*a*]piren,
- **lotne związki organiczne** (ang. Volatile Organic Compounds, VOCs) - 1,3-butadien, akrylonitryl, benzen, izopren, o-toluidyna, toluen,
- **gazy** - amoniak, tlenek etylenu, tlenek węgla,
- **metale ciężkie** - arsen.

**The list of analysed compounds included chemicals from several groups with different spectrums of toxicity, namely:**

- **Tobacco-specific nitrosamines (TSNAs),**
- **Carbonyl Compounds,**
- **Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs)**
- **Volatile Organic Compounds (VOCs)**
- **Gases,**
- **Heavy Metals.**

| Kategoria chemiczna                        | Nazwa związku                | Toksyczność [6] <sup>1</sup> | IARC [8] <sup>2</sup> | FDA 2016 [7] | WHO TobReg 2008 [9] |
|--|------------------------------|------------------------------|-----------------------|--------------|---------------------|
| Nitrozaminy                                | NNN                          | CA                           | 1                     | TAK          | TAK                 |
|  | NNK                          | CA                           | 1                     | TAK          | TAK                 |
| Związki karbonylowe                        | Acetaldehyd                  | CA, RT, AD                   | 1B                    | TAK          | TAK                 |
|  | Akroleina                    | RT, CT                       | 2A                    | TAK          | TAK                 |
|  | Formaldehyd                  | CA, RT                       | 2A                    | TAK          | TAK                 |
|  | Krotanaldehyd                | CA                           | 2B                    | TAK          | TAK                 |
| Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczny | 2-Aminonafalen (2-AN)        | CA                           | 1                     | TAK          | TAK                 |
|  | 4-Aminobifenyl (4-ABP)       | CA                           | 1                     | TAK          | TAK                 |
|  | Benz[ <i>a</i> ]antracen     | CA, CT                       | 1B                    | TAK          | TAK                 |
|  | Benzo[ <i>a</i> ]piren (BaP) | CA                           | 1                     | TAK          | TAK                 |
| Lotne związki organiczne                   | 1,3-Butadien                 | CA, RT, RDT                  | 1                     | TAK          | TAK                 |
|  | Akrylonitryl                 | CA, RT                       | 2B                    | TAK          | TAK                 |
|  | Benzen                       | CA, CT, RDT                  | 1A                    | TAK          | TAK                 |
|  | Izopren                      | CA                           | 2B                    | TAK          | TAK                 |

| Chemical class                          | Name                          | Toxicity class [6] <sup>1</sup> | IARC [8] <sup>2</sup> | FDA 2016 [7] | WHO TobReg 2008 [9] |
|---|-------------------------------|---------------------------------|-----------------------|--------------|---------------------|
| Tobacco-specific nitrosamines (TSNAs)   | NNN                           | CA                              | 1                     | YES          | YES                 |
|   | NNK                           | CA                              | 1                     | YES          | YES                 |
| Carbonyl Compounds                      | Acetaldehyde                  | CA, RT, AD                      | 1B                    | YES          | YES                 |
|   | Acrolein                      | RT, CT                          | 2A                    | YES          | YES                 |
|   | Formaldehyde                  | CA, RT                          | 2A                    | YES          | YES                 |
|   | Crotonaldehyde                | CA                              | 2B                    | YES          | YES                 |
| Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) | 2-Aminonaphthalene (2-AN)     | CA                              | 1                     | YES          |                     |
|   | 4-Aminobiphenyl (4-ABP)       | CA                              | 1                     | YES          |                     |
|   | Benzo[ <i>a</i> ]antracene    | CA, CT                          | 1B                    |              |                     |
| Volatile Organic Compounds (VOCs)       | Benzo[ <i>a</i> ]pyrene (BaP) | CA                              | 1                     | YES          | YES                 |
|   | 1,3-Butadiene                 | CA, RT, RDT                     | 1                     | YES          | YES                 |
|   | Acrylonitrile                 | CA, RT                          | 2B                    | YES          | YES                 |

|                       |                     |             |    |     |     |
|-----------------------|---------------------|-------------|----|-----|-----|
|                       | o-Toluidyna (o-tol) | CA          | 1  |     |     |
|                       | Toluen              | RT, RDT     | 3  | TAK |     |
|                       | Amoniak             | RT          | NC | TAK |     |
| <b>Gazy</b>           | Tlenek etylenu      | CA, RT, RDT | 1  |     |     |
|                       | Tlenek węgla        | RDT         | NC | TAK | TAK |
| <b>Metale ciężkie</b> | Arsen               | CA, CT, RDT | 1  |     |     |

1. CA – Carcinogenic, RT – Respiratory toxicity, CT – Cardiovascular toxicity, RDT – Reproductive toxicity [6], 2. 1 – cancerogeny, 2 – prawdopodobnie cancerogeny, 3 – możliwie cancerogeny, A – wystarczająca ilość dowodów, B – ograniczona ilość dowodów [8].

|                     |                     |             |    |     |     |
|---------------------|---------------------|-------------|----|-----|-----|
|                     | Benzene             | CA, CT, RDT | 1A | YES | YES |
|                     | Isoprene            | CA          | 2B | YES |     |
|                     | o-Toluidine (o-tol) | CA          | 1  |     |     |
|                     | Toluene             | RT, RDT     | 3  | YES |     |
|                     | Ammonia             | RT          | NC | YES |     |
| <b>Gases</b>        | Ethylene oxide      | CA, RT, RDT | 1  |     |     |
|                     | Carbon monoxide     | RDT         | NC | YES | YES |
| <b>Heavy Metals</b> | Arsenic             | CA, CT, RDT | 1  |     |     |

1. CA – Carcinogenic, RT – Respiratory toxicity, CT – Cardiovascular toxicity, RDT – Reproductive toxicity [FDA established list], 2. 1 – Carcinogenic to humans, 2 – Probably carcinogenic to humans, 3 – Not classifiable as to its carcinogenicity to humans, A – sufficient evidence, B – Limited evidence [IARC]

## 2.2. DOWODY NAUKOWE

Do analizy włączono wszystkie odnalezione w bazach bibliograficznych publikacje, analizujące skład chemiczny aerozolu, opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat (2013-2023).

Zapewnia to obiektywność wnioskowania w kontekście istniejącego materiału dowodowego.

## 2.2 BODY OF EVIDENCE

The analysis included all publications found in bibliographic databases, analysing the chemical composition of aerosol, published in the last 10 years (2013-2023). This ensures the objectivity of the inference in the context of the available evidence.

W ramach przeglądu systematycznego (PS) odnaleziono i włączono do analizy 18 badań analizujących profil emisji analizowanych urządzeń.

- 10 badań dotyczyło oceny profilu emisji substancji HPHC w aerozolu HNB (w tym 1 publikacja prezentowała wyniki dla profilu emisji GLO™ a 10 publikacji dla IQOS™), w tym 5 badań niezależnych od producenta, dotyczących produktu IQOS.
- 6 badań dotyczyło oceny profilu emisji substancji HPHC w aerozolu EC, w tym 1 badanie niezależne od producenta.
- 15 z powyższych badań dokonywało oceny profilu emisji HPHC równoległe w aerozolu CC, w tym 5 badań niezależnych od producenta.
- 2 badania zidentyfikowane w ramach PS dotyczyły analizy składu szaretek nikotynowych.

A total of 18 studies analysing the emission profile of the devices were included in the systematic review.

- 10 studies concerned the assessment of the emission profile of HPHC substances in HNB aerosol (including 1 publication presenting results for the GLO™ emission profile and 10 publications for IQOS™), including 5 manufacturer-independent studies on the IQOS™ product.
- 6 studies assessed the emission profile of HPHC substances in EC aerosol, including 1 manufacturer-independent study.
- 15 of the above studies evaluated the HPHC emission profile in parallel in the CC aerosol, including 5 manufacturer-independent studies.
- 2 of the studies identified as part of the PS concerned the analysis of the composition of nicotine pouches.
- **The direction of inference was consistent, regardless of the study sponsor, the study country, nor did it change with the development of analytical methods in the years 2013-2023.**

- **Kierunek wnioskowania był spójny, niezależnie od sponsora badania, kraju badania ani nie uległ zmianie wraz z rozwojem metod analitycznych w latach 2013-2023.**
- Włączone badania były finansowane przez Swedish Match; Philip Morris International (PMI); British American Tobacco (BAT); Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan; Mayo Clinic, USA; National Cancer Institute (CCSG), USA; National Natural Science Foundation of China, China; All-Russian Scientific Research Institute of Tobacco, Makhorka and Tobacco Products, Russia; National Institute on Drug Abuse of the National Institutes of Health, USA; Center for Tobacco Products (FDA), USA.

### 2.3 WYNIKI OGÓLNE

**Skład i preparatyka wkładów oraz specyfika zachodzących w produktach procesów fizycznych determinują profil emisji substancji szkodliwych.**

Wkłady do podgrzewaczy zawierają rekonstruowany tytoń z dodatkiem glicerolu [10] natomiast papierosy zawierają mieszanke tytoniową zawierającą preparowane liście tytoniu – pocięte i nasycone lub wymieszane z dodatkami chemicznymi [11]. Analizowane wkłady do podgrzewaczy wykazywały istotnie zmniejszony poziom nitrozamin (TSNAs) przy porównywalnej ilości nikotyny w wyjściowym produkcie [12].

Profil emisji substancji szkodliwych w uwalnianym aerozolu determinowany jest specyfiką procesów fizycznych zachodzących w urządzeniu. Dominującymi procesami w konwencjonalnych papierosach jest spalanie i pyroliza wysokotemperaturowa, w podgrzewaczach tytoniu zachodzi ewaporacja i pyroliza w zakresie temperatur 250-350°C, natomiast w e-papierosach dominuje ewaporacja.

**Większość HPHC emitowanych podczas stosowania CC powstaje w procesach spalania i pirolizy wysokotemperaturowej (370-800°C).**

### 2.3 OVERALL RESULTS

**The composition and preparation of the tobacco sticks/cigarettes as well as the specificity of the physical processes taking place in the products determine the emission profile of harmful substances.**

HNB sticks contain reconstituted tobacco with added glycerol [10], while cigarettes contain a tobacco blend containing reconstituted tobacco leaves, either cut and saturated or mixed with chemical additives [11]. The analysed HNB sticks showed significantly reduced levels of nitrosamines (TSNAs) with comparable nicotine levels [12].

The emission profile of harmful substances in the aerosol is determined by the specificity of the physical processes taking place in the device. The dominant processes in conventional cigarettes are high-temperature combustion and pyrolysis, in tobacco heaters evaporation and pyrolysis occur in the temperature range of 250-350°C, while in e-cigarettes evaporation dominates.

**Most of the HPHCs emitted during the use of CC are produced by combustion and high-temperature pyrolysis processes (370-800°C).**

Fenole, aldehydy i ketony wydzielają się pomiędzy 167 a 500°C. Amoniak oraz CO, CO<sub>2</sub>, fenole, aldehydy, and ketones are emitted between 167 and 500 °C. Związki karbonylowe powstają już podczas nisko-temperaturowej pirolizy 300-350°C. Fenole powstają w wyniku depolimeryzacji celulozy w wyniku pirolizy w temperaturze ~400°C. CO i CO<sub>2</sub> są głównymi produktami gazowymi w temperaturach powyżej 500°C [13, 14]. Ammonia and carbonyl compounds are formed already during low-temperature pyrolysis of 300-350 °C. Phenols are formed by depolymerization of cellulose by pyrolysis at ~400°C. CO and CO<sub>2</sub> are the main gaseous products at temperatures of >500 °C [13, 14].

Lotne związki organiczne (VOCs), nitrozaminy (TSNAs), wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (PAHs) produkowane są głównie w procesie wysokotemperaturowej pirolizy węglowodorów i białek [14]. Volatile organic compounds (VOCs), nitrosamines (TSNAs), polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) are mainly produced by high-temperature pyrolysis of hydrocarbons and proteins [14].

**W przypadku urządzeń HNB proces spalania ma nieznaczny wpływ na profil emisji aerozolu**

Profil substancji emitowanych podczas pracy urządzeń HNB w środowisku beztlenowym (azot) oraz tlenowym (powietrze syntetyczne) nie różni się znacząco od siebie [10]. The profile of substances emitted during the operation of HNB devices in anaerobic (nitrogen) and aerobic (synthetic air) environments do not differ significantly from each other [10].

Poziom markerów spalania (CO, CO<sub>2</sub>, NO, NOx) w aerozolu THP1.0 był istotnie niższy (>97% redukcja) lub poniżej poziomu oznaczalności niż w aerozolu z 3R4F lub spalonego wkładu tytoniowego THP1.0 [15]. The level of combustion markers (CO, CO<sub>2</sub>, NO, NOx) in the THP1.0 aerosol was significantly lower (>97% reduction) or below the quantification level than in the aerosol from 3R4F or burnt THP1.0 tobacco stick [15].

**Zmiany technologiczne implementowane w urządzeniach HNB wpływają na zmianę profilu emisji, jednak w porównaniu z zawartością substancji w dymie CC wpływ tych zmian jest pomijalny - utrzymuje się stabilna redukcja emisji większości analizowanych substancji o ponad 90%.**

Poszczególne grupy produktowe HNB (GLO™, IQOS™) wykazują redukcję emisji większości analizowanych substancji o ponad 90%. Obserwowane różnice mają niepełne znaczenie kliniczne i mogą nie być stabilne wraz z wprowadzanymi zmianami technologicznymi. Individual product groups of HNB (GLO™, IQOS™) show a reduction in emissions of most of the analysed substances by more than 95%. The observed differences are of uncertain clinical significance and may not be stable with technological changes.

**For HNB equipment, the combustion process has a negligible impact on the aerosol emission profile.**

The profile of substances emitted during the operation of HNB devices in anaerobic (nitrogen) and aerobic (synthetic air) environments do not differ significantly from each other [10].

The level of combustion markers (CO, CO<sub>2</sub>, NO, NOx) in the THP1.0 aerosol was significantly lower (>97% reduction) or below the quantification level than in the aerosol from 3R4F or burnt THP1.0 tobacco stick [15].

**Technological changes taking place in HNB devices affect the emission profile, but in comparison with the content of substances in CC smoke, the impact of these changes is negligible - a stable reduction in emissions of most of the analysed substances by more than 95% is maintained.**

Individual product groups of HNB (GLO™, IQOS™) show a reduction in emissions of most of the analysed substances by more than 95%. The observed differences are of uncertain clinical significance and may not be stable with technological changes.

**FDA, USA wprowadziła procedurę oceny ryzyka zdrowotnego wyrobów tytoniowych i możliwość uzyskania specjalnych uprawnień marketingowych** **The FDA, USA has introduced a procedure for assessing the health risks of tobacco products and the possibility of obtaining special marketing**

dla produktów wykazujących modyfikację ryzyka szkód zdrowotnych i/lub modyfikację poziomu narażenia na substancje szkodliwe.

Nadanie przez FDA statusu wyrobu tytoniowego o zmodyfikowanym poziomie narażenia użytkownika na substancje szkodliwe, stanowi stwierdzenie faktu, że taki wyrób tytoniowy lub jego dym nie zawiera lub jest wolny od substancji lub zawiera obniżoną zawartość substancji lub powoduje zmniejszone narażenie na substancję znajdującą się w dymie tytoniowym.

FDA nadała grupie produktowej IQOS™ status produktu tytoniowego o zmodyfikowanym ryzyku w zakresie modyfikacji poziomu narażenia na substancje szkodliwe.

Wynik porównań pośrednich obejmujących materiał dowodowy wykorzystany przez FDA do oceny poziomu narażenia użytkownika na substancje szkodliwe nie pokazuje istotnych różnic pomiędzy technologiami IQOS™ i GLO™ w zakresie emisji analizowanych HPHC.

permissions for products that demonstrate modification of the risk of health harm and/or modification of the level of exposure to harmful substances.

The FDA's designation of a modified tobacco product for exposure to harmful substances poses a confirmation that the tobacco product or tobacco smoke contains no or reduced content of the substances or results in reduced exposure to a substance found in tobacco smoke.

The FDA has granted the IQOS™ product group the status of a modified risk tobacco product in terms of modification of the level of exposure to harmful substances.

The result of indirect comparisons involving the evidence used by the FDA to assess the user's level of exposure to harmful substances does not show any significant differences between IQOS™ and GLO™ technologies.

## 2.4 WYNIKI SZCZEGÓŁOWE – TECHNOLOGIE PRODUKUJĄCE AEROSZOL

**Nitrozaminy** (ang. Tobacco-specific nitrosamines, TSNAs)

Stanowią najbardziej istotną grupę związków kancerogennych w tytoniu oraz dymie tytoniowym. Są to naturalnie występujące w tytoniu związki, ich poziom wzrasta podczas przechowywania, fermentacji i przetwarzania tytoniu [16]. Obecność nitrozamin w dymie papierosów konwencjonalnych jest skutkiem procesu ewaporacji z tytoniu znajdującego się w papierosie oraz procesu piroksyntezy [16]. Obniżona obecność w aerozolu HNB związana jest z ewaporacją.

Kluczowe nitrozaminy to NNN (N'-nitrosornicotine) oraz NNNK (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone) kancerogeny 1 klasy wg IARC. NAB (N'-Nitrosoanabasin) oraz NAT (N'-nitrosoanatabine) – grupa 3 IARC nieuznawany za kancerogen, toksyczność po połknięciu, działanie drażniące [17, 18].

## 2.4 DETAILED RESULTS - AEROSOL TECHNOLOGIES

**Nitrosamines** (Tobacco-specific nitrosamines, TSNAs)

They are the most important group of carcinogenic compounds in tobacco and tobacco smoke. These are naturally occurring compounds in tobacco, and their levels increase during the storage, fermentation, and processing of tobacco [16]. Their presence in smoke is the result of evaporation and pyrosynthesis [16].

The key ones are NNN (N'-nitrosornicotine) and NNNK (4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone) classified as carcinogens of IARC class 1. NAB (N'-Nitrosoanabasin) and NAT (N'-nitrosoanatabine) – IARC group 3 not considered carcinogenic, ingestion toxicity, irritation [17, 18].

Their presence in CC smoke is linked with evaporation and pyrolysis, while the presence in HNB aerosol with evaporation.



Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z IS redukcją emisji NNK w porównaniu z CC – redukcja o 96% (95%; 97%).

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z IS redukcją emisji NNN w porównaniu z CC – redukcja o 93% (91%; 95%).

W przypadku EC, w badaniach pierwotnych poziom NNK oraz NNN był poniżej granicy oznaczalności. Można stwierdzić, że stosowanie technologii EC związane jest z całkowitą redukcją emisji tych związków w porównaniu z CC.

W analizowanych publikacjach TSNAs wykazywały ponad 92% redukcji, przy czym w ramach jednego badania poziom NAB był niższy o 70% w porównaniu do CC [14].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with 96% (95%; 97%) reduction of NNK emissions in comparison to CC.

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with 93% (91%; 95%) reduction of NNN emissions in comparison to CC.

In the case of EC in primary studies, the level of NNK and NNN was below the limit of quantification, it can be concluded that the use of EC technology is associated with a near total reduction in emissions of these compounds compared to CC.

In the analysed publications, TSNAs showed over 92% reduction, in one publication the NAB level was only 70% lower compared to CC. [14]

## Związki karbonylowe

Do tej grupy należą: **acetaldehyd, akroleina, formaldehyd** oraz **krotonaldehyd**. Narażenie na związki z tej grupy wiąże się z działaniem cytotoksycznym, rakotwórczym, drażniącym nabłonek, wystąpieniem rozedmy płuc oraz zapaleniem skóry.

- **Acetaldehyd** – klasa 1 IARC, działanie podrażniające komórki nabłonka dróg oddechowych oraz pęcherzyków płucnych, częsta ekspozycja wiąże się z ryzykiem rozwoju POChP [19-21].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z istotną redukcją emisji acetaldehydu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 86% (80%; 89%).

- **Akroleina** – klasa 2 IARC, ekspozycja wiąże się z ryzykiem wystąpienia cukrzycy [22], stwardnienia rozsianego, choroby Alzheimera [23], chorób układu sercowo-naczyniowego [24].

## Carbonyl compounds

This group includes acetaldehyde, acrolein, formaldehyde and crotonaldehyde. Exposure to compounds from this group is associated with cytotoxic, carcinogenic, epithelial irritants, emphysema, and dermatitis.

- **Acetaldehyde** - IARC Class 1, irritant to airway and alveolar epithelial cells, frequent exposure is associated with the risk of COPD [19-21].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of the HNB technology is associated with a significant reduction in acetaldehyde emissions compared to the CC technology group – a reduction of 86% (80%; 89%).

- **Acrolein** – IARC class 2, exposure is associated with the risk of diabetes [22], multiple sclerosis, Alzheimer's disease [23], cardiovascular disease [23].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z istotną redukcją emisji akroleiny w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 96% (93%; 97%).

- **Formaldehyd** – klasa 1 IARC, ekspozycja na opary formaldehydu skutkuje podrażnieniem lub oparzeniami skóry, oczu i górnych dróg oddechowych. Powoduje raka nosa i gardła [25].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z istotną redukcją emisji formaldehydu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 84% (74%; 90%).

- **Krotonaldehyd** – klasa 2B IARC, łączy się z DNA blokując działanie polimerazy, uniemożliwiając replikację DNA [26].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji krotonaldehydu w porównaniu z CC – redukcja o 95% (81%; 99%).

**Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne** (ang. Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)

Związki należące do tej grupy wykazują silne działanie rakotwórcze. Do PAHs należą m.in. 2-AN, 4-ABP, benz[*a*]antracen oraz benzo[*a*]piren. Stosowanie podgrzewaczy tytoniu wiąże się z IS, wysoką redukcją poziomu związków z grupy PAHs w aerozolu w porównaniu do papierosów konwencjonalnych, redukcja od 93% do 100% (poziom w aerozolu podgrzewaczy poniżej progu oznaczenia).

- **2-Aminonafalen (2-AN)** – klasa 1 IARC, silny kancerogen [8].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji 2-aminonafalenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 100% (100%; 100%).

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with a significant reduction in acrolein emissions compared to the CC technology group – a reduction of 96% (93%; 97%).

- **Formaldehyde** – IARC Class 1, exposure to formaldehyde fumes results in irritation or burns to the skin, eyes, and upper respiratory tract. It causes cancer of the nose and throat [25].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in formaldehyde emissions compared to the CC technology group – a reduction of 84% (74%; 90%).

- **Crotonaldehyde** – IARC class 2B, binds to DNA to block the action of polymerase, preventing DNA replication [26].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction of crotonaldehyde emissions compared to CC – a reduction of 95% (81%; 99%).

**Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)**

Compounds belonging to this group have a strong carcinogenic effect. PAHs include e.g. 2-AN, 4-ABP, benz[*a*]anthracene and benzo[*a*]pyrene. The use of HNB is associated with a high reduction in the level of PAHs in aerosol compared to conventional cigarettes, a reduction from 93% to 100% (the level in the aerosol of the heaters below the threshold of the marking).

- **2-Aminonaphthalene (2-AN)** - IARC Class 1, a potent carcinogen. [8]

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in 2-aminonaphthalene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 100% (100%; 100%).

- **4-Aminobifenyl (4-ABP)** – klasa 1 IARC, ekspozycja na 4ABP jest związana z występowaniem raka pęcherza [27].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji 4-aminobifenylu w porównaniu z CC – redukcja o 100% (99%; 100%), poziom tego związku w aerozolu generowanym przez HNB był poniżej poziomu oznaczalności.

- **Benz[*a*]antracen** – klasa 2B IARC, wpływ na rozwój raka płuc [28, 29]

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji benz[*a*]antracenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 93% (94%; 93%).

- **Benzo[*a*]piren (BaP)** – klasa 1 IARC, ekspozycja na benzo[*a*]piren wiąże się ze szkodliwymi efektami genotoksycznymi, ale także neurotoksycznymi, wydzielnicznymi, rozrodczymi i immunologicznymi [30].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji benzo[*a*]pirenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 96% (95%; 97%).

- **4-Aminobifenyl (4-ABP)** – IARC class 1, exposure to 4ABP is associated with the occurrence of bladder cancer [27]

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in 4-aminobiphenyl emissions compared to CC – a reduction of 100% (99%; 100%), the level of this compound in the aerosol generated by HNB was below the level of quantification.

- **Benz[*a*]anthracene** - IARC class 2B, effects on the development of lung cancer [28, 29]

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in benz[*a*]anthracene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 93% (94%; 93%).

- **Benzo[*a*]pyrene (BaP)** - IARC class 1, exposure to benzo[*a*]pyrene is associated with harmful genotoxic but also neurotoxic, secretory, reproductive, and immune effects. [30]

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction of benzo[*a*]pyrene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 96% (95%; 97%).

#### Lotne związki organiczne VOCs (Volatile organic compounds)

Do tej grupy należą (1,3-butadien, izopren, akrylonitryl, benzen, toluen, o-toluidyna) – związki z tej grupy wykazują działanie rakotwórcze, hematotoksyczne, neurotoksyczne, drażniące. Stosowanie podgrzewaczy tytoniu wiąże się z IS, wysoką redukcją poziomu związków z grupy VOCs w aerozolu w porównaniu do papierosów konwencjonalnych, redukcja od 99% do 100%.

#### Volatile organic compounds (VOCs)

This group includes (1,3-butadiene, isoprene, acrylonitrile, benzene, toluene, o-toluidine) – compounds from this group have carcinogenic, hematotoxic, neurotoxic and irritating effects. The use of HNB is associated with a high reduction in the level of VOCs in the aerosol compared to conventional cigarettes, a reduction from 99% to 100%.

- **1,3-butadiene** – IARC class 1, this substance is mutagenic and genotoxic, it can cause damage to the genetic material of somatic cells. [31]

- **1,3-butadien** – klasa 1 IARC, substancja ta jest mutagenna i genotoksyczna, może powodować uszkodzenia materiału genetycznego komórek somatycznych [31].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji 1,3-butadienu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 100% (99%; 100%).

- **Izopren** – klasa 2B IARC, działa drażniąco na górne oddechowce, może powodować zapalenia błony śluzowej nosa, jest depresantem ośrodkowego układu nerwowego [32].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji izoprenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 100% (98%; 100%).

- **Akrylonitryl** – klasa 2 B IARC, udowodnione działanie neurotoksyczne. Astrocyty są szczególnie narażone na akumulację akrylonitrylu oraz wywołany nim stan zapalny [33], prowadzący do śmierci komórki [34]. W badaniach na zwierzętach wykazano działania rakotwórcze i neurotoksyczne akrylonitrylu, uszkodzenia wątroby i nerek a także układów pokarmowego i rozrodczego [35-38].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji akrylonitrylu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 100% (99%; 100%).

- **Benzen** – klasa 1 IARC, ekspozycja związana jest powstaniem nowotworów krwi takich jak białaczka czy chłoniak Hodgkina [39] oraz z rozwojem nowotworów złośliwych [40].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji benzenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 100% (99%; 100%).

- **Toluen** – klasa 3 IARC, ekspozycja na ten związek wpływa na układ neurologiczny, może powodować zaburzenie akcji serca [41].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in 1,3-butadiene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 100% (99%; 100%).

- **Isoprene** – class 2B IARC, irritating to the upper respiratory system, can cause inflammation of the nasal mucosa, is a central nervous system depressant [32].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in isoprene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 100% (98%; 100%).

- **Acrylonitrile** – IARC class 2 B, proven neurotoxic activity. Astrocytes are particularly vulnerable to acrylonitrile accumulation and inflammation [33], leading to cell death [34]. Animal studies have shown carcinogenicity and neurotoxicity of acrylonitrile, liver and kidney damage as well as digestive and reproductive systems [35-38].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in acrylonitrile emissions compared to the CC technology group – a reduction of 100% (99%; 100%).

- **Benzene** – IARC class 1, exposure is associated with the development of blood cancers such as leukemia or Hodgkin's lymphoma [39] and the development of malignant tumors [40].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction of benzene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 100% (99%; 100%).

- **Toluene** – IARC class 3, exposure to this compound affects the neurological system, can cause cardiac dysfunction [41].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji toluenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 99% (99%; 99%).

- **o-toluidyna** – klasa 1 IARC, prowadzi do rozwoju raka pęcherza moczowego [42].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji o-toluidyny w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 99% (99%; 100%).

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of the HNB technology is associated with an almost complete reduction in toluene emissions compared to the CC technology group – a reduction of 99% (99%; 99%).

- **o-toluidine** – IARC class 1, leads to the development of bladder cancer [42].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in o-toluidine emissions compared to the CC technology group – a reduction of 99% (99%; 100%).

## Gazy

Do tej grupy należą tlenek węgla, tlenek etylenu, amoniak. Są to substancje toksyczne dla układu krążenia, rakotwórcze, drażniące. Wyniki metaanaliz wskazują na wysoką redukcję zawartości tlenku węgla oraz tlenku etylenu w aerozolu emitowanym podczas stosowania podgrzewaczy w porównaniu do papierosów konwencjonalnych (99%-100% redukcji). Redukcja poziomu amoniaku w emitowanym aerozolu była IS oraz wynosiła 75% (63%; 83%).

- **Tlenek węgla** – nieklasyfikowany przez IARC, przez trwałe wiązanie z atomem żelaza hemoglobiny prowadzi do powstania methemoglobiny, która pozbawiona jest zdolności transportu tlenu. Do organów szczególnie narażonych na niedobór tlenu należą mózg i serce. [43]

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji poziomu tlenku węgla w porównaniu z CC – redukcja o 99% (98%; 99%).

- **Tlenek etylenu** – klasa 1 IARC, prowadzi do rozwoju białaczki, przewlekłe skutki narażenia na tlenek etylenu obejmują również toksyczność reprodukcyjną i neuropatię obwodową [44].

## Gases

This group includes carbon monoxide, ethylene oxide, ammonia. These are substances that are toxic to the circulatory system, carcinogenic, irritating. The results of meta-analyses indicate a high reduction in the content of carbon monoxide and ethylene oxide in the aerosol emitted during the use of scrubbing agents compared to conventional cigarettes (99-100% reduction). The reduction in ammonia levels in the emitted aerosol was IS and amounted to 75% (63%; 83%).

- **Carbon monoxide** – not classified by IARC, by permanently binding to the iron atom of hemoglobin leads to the formation of methemoglobin, which is deprived of the ability to transport oxygen. Organs particularly vulnerable to oxygen deprivation include the brain and heart. [43]

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in carbon monoxide emissions compared to CC – a reduction of 99% (98%; 99%).

- **Ethylene oxide** – IARC class 1, leads to the development of leukemia, chronic effects of ethylene oxide exposure also include reproductive toxicity and peripheral neuropathy [44].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z niemal całkowitą redukcją emisji tlenu w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 100% (99%; 100%).

- **Amoniak** – nieklasyfikowany przez IARC, po inhalacji powoduje oparzenia górnych dróg oddechowych, tachycyę, obrzęk oskrzeli i pęcherzyków płucnych, a także uszkodzenia układu oddechowego prowadzące wprost do niewydolności oddechowej [45].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z istotną redukcją emisji amoniaku w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 75% (63%; 83%).

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with an almost complete reduction in ethylene oxide emissions compared to the CC technology group – a reduction of 100% (99%; 100%).

- **Ammonia** – not classified by the IARC, when inhaled, causes burns of the upper respiratory tract, trachea, bronchial and alveolar edema, as well as damage to the respiratory system leading directly to respiratory failure [45].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with a significant reduction in ammonia emissions compared to the CC technology group – a reduction of 75% (63%; 83%).

### Metale ciężkie

Do tej grupy należy np. arsen wykazujący działanie rakotwórcze, nefrotoksyczne, neurotoksyczne oraz hematotoksyczne.

- **Arseen** – klasa 1 IARC, powoduje rozwój raka płuc oraz pęcherza moczowego [46].

Wynik metaanalizy badań bezpośrednich wskazuje, że stosowanie technologii HNB związane jest z istotną redukcją ekspozycji na arsen w porównaniu z grupą technologiczną CC – redukcja o 91% (90%; 93%).

### Heavy metals

Linked with carcinogenicity, nephrotoxicity, neurotoxicity and haemathotoxicity.

- **Arsenic** – IARC class 1, causes the development of lung and bladder cancer [46].

The result of the meta-analysis of direct studies indicates that the use of HNB technology is associated with a significant reduction in arsenic exposure compared to the CC technology group – a reduction of 91% (90%; 93%).

## 2.5 WYNIKI SZCZEGÓŁOWE – SASZETKI NIKOTYNOWE

Saszetki nikotynowe zawierają powyżej poziomu oznaczalności jedynie wybrane substancje związane z technologią wytwarzania produktu.

Zawartość nitrozamin (TSNAs) w saszetkach nikotynowych znajduje się poniżej progu oznaczalności (ang. limit of quantification, LOQ) co stanowi wynik analogiczny do produktów nikotynowej terapii zastępczej (NRT).

## 2.5 SPECIFIC RESULTS – NICOTINE POUCHES

Nicotine pouches contain above the level of quantification only selected substances related to the product's manufacturing technology.

The content of nitrosamines (TSNAs) in nicotine pouches is below the limit of quantification (LOQ), which is analogous to nicotine replacement therapy (NRT) products.

Zawartość wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych (PAHs) w szaszkach nikotynowych znajduje się poniżej LOQ, co stanowi wynik analogiczny do produktów nikotynowej terapii zastępczej (NRT).

Spśród analizowanych metali w szaszkach nikotynowych odnotowano zawartość powyżej progu oznaczalności chromu i niklu. Zawartość niklu była na poziomie porównywalnym lub niższym niż w NRT. Zawartość chromu była na poziomie niższym niż NRT.

Zawartość w szaszkach nikotynowych związków z grupy karbonylowych: krotanaldehydu, acetaldehydu, akroleiny znajduje się poniżej LOQ co stanowi wynik analogiczny do NRT (z wyjątkiem formy gumy o wyższym poziomie tej substancji). W produktach SNUS oznaczono zawartość acetaldehydu o rząd wielkości wyższą niż w analizowanej grupie.

W szaszkach nikotynowych zidentyfikowano poziom formaldehydu na poziomie porównywalnym z zawartością w SNUS, z wyjątkiem pojedynczego produktu grupy ZYN gdzie zawartość formaldehydu była istotnie wyższa. W produktach NRT nie zidentyfikowano zawartości formaldehydu powyżej LOQ.

W szaszkach nikotynowych ZYN (substancja nie była analizowana w grupie produktowej LYFT) odnotowano zawartość amoniaku powyżej LOQ. Zawartość amoniaku w produkcji była o rząd wielkości wyższa niż w NRT w postaci gumy. Jednocześnie zawartość amoniaku w szaszkach nikotynowych była o 2 rzędy wielkości niższa niż w produktach SNUS.

The content of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in nicotine pouches is below LOQ, which is analogous to nicotine replacement therapy (NRT) products.

Among the metals analyzed, the nicotine pouches contained chromium and nickel above the threshold of quantification. The nickel content was at a level comparable to or lower than that of NRT. The chromium content was lower than NRT.

The content of carbonyl compounds in nicotine pouches: crotonaldehyde, acetaldehyde, acrolein is below LOQ, which is the same result as NRT (except for the form of rubber with a higher level of this substance). The content of acetaldehyde was determined in SNUS products by an order of magnitude higher than in the analyzed group. The level of formaldehyde in nicotine pouches was identified at a level comparable to that in SNUS, with the exception of a single product from the ZYN group, where the formaldehyde content was significantly higher. No formaldehyde content above LOQ has been identified in NRT products.

ZYN nicotine pouches (not analyzed in the LYFT product group) had ammonia content above LOQ. The ammonia content of the product was an order of magnitude higher than that of NRT in the form of rubber. At the same time, the ammonia content of nicotine pouches was two orders of magnitude lower than that of SNUS products.

**W przypadku wykorzystywania naturalnej nikotyny obecne mogą być zanieczyszczenia pochodzące z procesu izolacji nikotyny. [47]** **When natural nicotine is used, contaminants from the nicotine isolation process may be present. [47]**

## 2.6 OGRANICZENIA

Dla substancji Polon 210, chlorek winylu, aflatoksyna B1 nie odnaleziono danych pierwotnych pozwalających na przeprowadzenie wnioskowania.

W aerozolu generowanym przez e-papierosy zawartość większości powszechnie znanych i uznawanych za szkodliwe związków emitowanych

## 2.6 LIMITATIONS

For the substance Polonium 210, vinyl chloride, Aflatoxin B1, no primary data were found that would allow for an inference.

In the aerosol generated by e-cigarettes, the content of most of the commonly known and considered harmful compounds emitted during cigarette smoking is

podczas palenia papierosów jest poniżej progu oznaczalności. Nośnik aerozolu e-papierosów w większości tworzy woda oraz gliceryna i/lub glikol propylenowy. Wdychanie tych związków niesie z sobą nieznany wpływ na układ oddechowy.

Analiza nie dotyczyła płynów do e-papierosów stosowanych jako występujące do samodzielnego uzupełniania urządzeń ani wyciągów z innych materiałów (zawierających np. THC).

below the threshold of quantification. The aerosol carrier of e-cigarettes is mostly made up of water and glycerin and/or propylene glycol. Inhalation of these compounds has unknown effects on the respiratory system.

The analysis did not apply to e-cigarette liquids used for self-refilling devices or extracts from other materials (containing, for example THC).

### 3. OCENA WPŁYWU INTERWENCJI NA POZIOM BIOMARKERÓW NAJISTOTNIEJSZYCH HPHC

#### 3.1 BIOMARKERY NARAŻENIA

Analizie poddano biomarkery ekspozycji na kluczowe substancje szkodliwe obecne w dymie tytoniowym.

Poziom biomarkerów narażenia – w przypadku substancji o potwierdzonym związku z rozwojem określonych stanów zdrowotnych - może być traktowany jako surogat (zastępczy punkt końcowy) spodziewanego długookresowego wpływu ocenianej technologii na zdrowie użytkownika.

Aby dana substancja chemiczna została uznana za użyteczny biomarker powinna spełniać określone kryteria:

- okres półtrwania biomarkera musi być na tyle długi, aby po ekspozycji na substancję chemiczną zawartą w aerozolu tytoniowym lub tytoniu jej poziom utrzymywał się w płynie ustrojowym,
- okres półtrwania biomarkera nie może także być zbyt długi, gdyż wówczas spadek jego poziomu jest niezależny od przyjmowanej dawki substancji toksycznej,
- powinien być specyficzny dla danej substancji toksycznej, tj. nie powinno być wielu innych źródeł tej substancji,
- powinny być to substancje, które przenikają do płynów ustrojowych,
- dostępność metod analitycznych umożliwiających analizę poziomu biomarkera

### 3. ASSESSMENT OF THE IMPACT OF THE INTERVENTION ON THE LEVEL OF BIOMARKERS OF THE MOST IMPORTANT HARMFUL TOBACCO SUBSTANCES

#### 3.1. BIOMARKERS OF EXPOSURE

Biomarkers of exposure to the most important harmful substances present in tobacco smoke were analysed.

The level of exposure biomarkers - in the case of substances with a confirmed relationship with the development of specific health conditions - can be treated as a surrogate of the expected long-term impact of the assessed technology on the user's health.

For a chemical substance to be considered a useful biomarker, it should meet certain criteria:

- the half-life of the biomarker must be long enough to maintain its level in the body fluid after exposure to chemicals contained in tobacco aerosol or tobacco,
- the half-life of the biomarker cannot be too long, because then the decrease in its level is independent of the dose of the toxic substance taken,
- it must be specific to a given toxic substance, i.e. there should not be many other sources of this substance,
- these should be substances that penetrate body fluids,
- availability of analytical methods enabling analysis of the biomarker level



- powinien umożliwiać rozróżnienie pomiędzy użytkownikami papierosów a osobami niepalącymi, a także pomiędzy użytkownikami, którzy zaprzestali palenia lub zamienili papierosy na inną technologię dostarczania nikotyny, oraz wykazywać ilościową korelację z wielkością wchłoniętej dawki substancji szkodliwej. [48]
- they should make it possible to distinguish between cigarette users and non-smokers, as well as between users who have stopped smoking or replaced cigarettes with another nicotine delivery technology and show a quantitative correlation with the amount of absorbed dose of a harmful or potentially harmful substance.

**Lista substancji poddanych analizie obejmowała następujące biomarkery narażenia na związki chemiczne z kilku grup chemicznych o zróżnicowanym spektrum toksyczności:**

- **nitrozaminy** (ang. Tobacco-specific nitrosamines, TSNAs) – Całkowita NNN, Całkowity NNAL
- **związki karbonylowe** (ang. carbonyls) – 3-HPMA, HMPMA,
- **wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne** (ang. Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, PAHs) - 2-AN, 4-ABP, 3-OH-B[a]P, 1-OHP
- **lotne związki organiczne** (ang. Volatile Organic Compounds, VOCs) – MHBMA, CYMA, S-PMA, o-TOL, S-BMA,
- **gazy** – COHb, HEMA.

**The list of analysed substances included the following biomarkers of exposure (BoE) to chemical compounds from several chemical groups with different spectrum of toxicity:**

- **Tobacco-specific nitrosamines (TSNAs) BoE** – Total NNN, Total NNAL
- **Carbonyl compounds BoE** – 3-HPMA, HMPMA,
- **Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs) BoE** - 2-AN, 4-ABP, 3-OH-B[a]P, 1-OHP
- **Volatile Organic Compounds (VOCs) BoE** – MHBMA, CYMA, S-PMA, o-TOL, S-BMA,
- **Gases BoE** – COHb, HEMA.

| Kategoria chemiczna                        | Nazwa związku w aerozolu | Biomarker narażenia                        | Akromin        | Uwzględniono w analizie      |
|--|--------------------------|--|----------------|------------------------------|
| Nitrozaminy                                | NNN                      | Całkowity NNN                              | Całkowita NNN  | Tak                          |
|  | NNK                      | Całkowity NNAL                             | Całkowity NNAL | Tak                          |
| Związki karbonylowe                        | Acetaldehyd              | -  | -              | Brak biomarkera <sup>1</sup> |
|  | Akroleina                | Kwas 3-hydroksypropylomerkaptoowy          | 3-HPMA         | Tak                          |
|  | Formaldehyd              | -  | -              | Brak biomarkera <sup>1</sup> |
|  | Krotonaldehyd            | Kwas 3-hydroksy-1-metylopropylomerkaptoowy | HMPMA          | Tak                          |
| Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne | 2-Aminonaftalen (2-AN)   | 2-Aminonaftalen                            | 2AN            | Tak                          |
|  | 4-Aminobifenyl (4-ABP)   | 4-Aminobifenyl                             | 4-ABP          | Tak                          |

| Chemical class                        | Name                      | Biomarker of Exposure (BoE)              | Akromin    | Included                                      |
|---------------------------------------|---------------------------|--|------------|---|
| Tobacco-specific nitrosamines (TSNAs) | NNN                       | Total NNN                                | Total NNN  | Yes   |
|                                       | NNK                       | Total NNAL                               | Total NNAL | Yes   |
| Carbonyl Compounds                    | Acetaldehyde              | -  | -          | Lack of an appropriate biomarker <sup>1</sup> |
|                                       | Acrolein                  | 3-hydroxypropylmercapturic acid          | 3-HPMA     | Yes   |
|                                       | Formaldehyde              | -  | -          | Lack of an appropriate biomarker <sup>1</sup> |
|                                       | Crotonaldehyde            | 3-hydroxy-1-methylpropylmercapturic acid | HMPMA      | Yes   |
| Polycyclic Aromatic                   | 2-Aminonaphthalene (2-AN) | 2-Aminonaphthalene                       | 2AN        | Yes   |

|                     |   |                              |
|---------------------|---|------------------------------|
| Benz[a]antracen     | -                                       | Brak biomarkera <sup>2</sup> |
| Benzo[a]piren (BaP) | 3-hydroksy-benzo(a)piren                | 3-OH-B[a]P<br>Tak            |
| Piren               | 1-hydroksypiren                         | 1-OHP<br>Tak                 |
| 1,3-Butadien        | Kwas 3-monohydroksybutenylomerkapturowy | MHBMA<br>Tak                 |
| Akrylonitryl        | N-Acetyl-S-(2-cyanoetylo)-L-cysteina    | CYMA<br>Tak                  |
| Benzen              | Kwas S-fenylomerkapturowy               | S-PMA<br>Tak                 |
| Izopren             | -                                       | Brak biomarkera <sup>3</sup> |
| o-Toluidyna (o-tol) | o-toluidyna                             | o-TOL<br>Tak                 |
| Toluen              | N-Acetyl-S-benzyl-cysteina              | S-BMA<br>Tak                 |
| Amoniak             | -                                       | Brak biomarkera <sup>4</sup> |
| Tlenek etylenu      | N-Acetyl-S-(2-hydroksyetylo)-L-cysteina | HEMA<br>Tak                  |
| Tlenek węgla        | karboksyhemoglobina                     | COHb<br>Tak                  |
| Arsen               | Arsen                                   | As<br>Nie znaleziono danych  |

1. Acetaldehyd oraz formaldehyd tworzą addukty DNA, których oznaczenie wymaga zaawansowanych metod laboratoryjnych, nie są powszechnie oznaczane.

2. Benz[a]antracen ma 3 możliwe do oznaczenia metabolity: 1-Hydroksybenz[a]antracene (1-BAA), 3-Hydroksybenz[a]antracene (3-BAA), 9-Hydroksybenz[a]antracene (9-BAA) ([49]).  
 Odnaleziono badania nie uwzględniały pomiaru tych biomarkerów, nie są one rutynowo badane.

3. Jako obiecujący biomarker testuje się obecnie N-acetyl-S-(4-hydroxy-2-methyl-2-buten-1-yl)-L-cysteine (IPMA3), nie jest on jeszcze rutynowo oznaczany w moczu [50].

4. Prosty związek chemiczny nie posiada biomarkera.

|  |                          |                                       |   |
|--|--------------------------|---------------------------------------|---|
| <b>Hydrocarbons (PAHs)</b>               | 4- Aminobiphenyl (4-ABP) | 4-ABP                                 | Yes   |
|  | Benz[a]antracene         | -                                     | Lack of an appropriate biomarker <sup>2</sup> |
|  | Benzo[a]pyrene (BaP)     | 3-hydroxy-benzo(a)pyrene              | Yes   |
|  | Pyrene                   | 1-hydroxypyrene                       | Yes   |
|  | 1,3-Butadiene            | 3-monohydroxy-butenylmercapturic acid | Yes   |
| <b>Volatile Organic Compounds (VOCs)</b> | Acrylonitrile            | N-Acetyl-S-(2-cyanoethyl)-L-cysteine  | Yes   |
|  | Benzene                  | S-phenylmercapturic acid              | Yes   |
|  | Isoprene                 | -                                     | Lack of an appropriate biomarker <sup>3</sup> |
|  | o-Toluidine (o-tol)      | o-Toluidine                           | Yes   |
|  | Toluene                  | N-Acetyl-S-benzyl-cysteine            | Tak   |
| <b>Gases</b>                             | Ammonia                  | -                                     | Lack of an appropriate biomarker <sup>4</sup> |
|  | Ethylene oxide           | N-Acetyl-S-(2-hydroxyetyl)-L-cysteine | Yes   |
|  | Carbon monoxide          | Carboxyhemoglobin                     | Yes   |
| <b>Heavy metals</b>                      | Arsenic                  | As                                    | No data found                                 |

1. Acetaldehyde and formaldehyde form DNA adducts, the determination of which requires advanced laboratory methods, and are not commonly determined.

2. Benz[a]antracene transforms into 3 metabolites: 1-hydroxybenz[a]antracene (1-BAA), 3-hydroxybenz[a]antracene (3-BAA), 9-hydroxybenz[a]antracene (9-BAA) [45], which are not routinely studied.

3. N-acetyl-S-(4-hydroxy-2-methyl-2-buten-1-yl)-L-cysteine (IPMA3) is a promising biomarker of izopren, it is not yet routinely measured in urine [46].

4. A simple chemical compound does not have a connected biomarker.

### 3.2. DOWODY NAUKOWE

### 3.2 BODY OF EVIDENCE

Do analizy włączono wszystkie odnalezione w bazach bibliograficznych publikacje, analizujące biomarkery narażenia u osób stosujących technologie dostarczania nikotyny, opublikowane w ciągu ostatnich 10 lat (2013-2023).

The analysis included all publications found in bibliographic databases, analysing biomarkers of exposure in people, which used nicotine delivery technologies, published in the last 10 years (2013-2023).

Zapewnia to obiektywność wnioskowania w kontekście dostępnego materiału dowodowego.

This ensures the objectivity of the inference in the context of the available evidence.

**W ramach przeglądu systematycznego (PS) odnaleziono i włączono do analizy 36 publikacji analizujących poziom biomarkerów u osób stosujących technologie dostarczania nikotyny.**

**A total of 36 publications analysing the level of exposure biomarkers associated with the use of nicotine delivery technologies were found and included in the systematic literature review (SLR).**

25 badań stanowiły badania interwencyjne, natomiast 8 badań było badaniami nieinterwencyjnymi.

25 studies were interventional studies, while 8 studies were non-interventional studies.

**W analizowanych publikacjach przedstawiono wyniki z 34 badań klinicznych**

**The included publications presented results from 34 clinical trials.**

- 27 badań dotyczyło poziomów biomarkerów narażenia po stosowaniu CC
- 10 badań dotyczyło poziomów biomarkerów narażenia po stosowaniu EC
- 17 badań dotyczyło poziomów biomarkerów narażenia po stosowaniu HNB
- 2 badania dotyczyły poziomów biomarkerów narażenia po stosowaniu NP
- 16 badań uwzględniło ocenę biomarkerów narażenia po okresie abstynencji od produktów tytoniowych oraz nikotynowych (SA).
- Okres stosowania interwencji w analizowanych publikacjach wyniósł od 7 dni do roku. W ramach niektórych badań pomiar poziomu biomarkerów odbywał się w kilku punktach czasowych.

- 27 studies examined exposure biomarker levels following CC use.
- 10 studies examined exposure biomarker levels following EC use.
- 17 studies examined exposure biomarker levels following HNB use.
- 2 studies examined exposure biomarker levels following NP use.
- 16 studies included the assessment of biomarkers of exposure after a period of abstinence from tobacco and nicotine products (SA).
- The duration of intervention in the analysed studies ranged from 7 days to a year. Some studies reported measuring of biomarker levels at several time points.

### 3.3 WYNIKI OGÓLNE

### 3.3 OVERALL RESULTS

Badania o krótkim okresie obserwacji prowadzone były w środowisku kontrolowanym – w badaniach tych odnotowywano numerycznie większe spadki w poziomach biomarkerów narażenia w grupach stosujących analizowane interwencje na niż w badaniach długoterminowych prowadzonych w warunkach ambulatoryjnych.

Short-term studies were conducted in a controlled environment - in these studies, numerically greater decreases in the levels of exposure biomarkers were recorded in groups using the analysed interventions than in long-term studies conducted in ambulatory settings.

Stosowanie opcjonalnych technologii dostarczania nikotyny (HNB, EC, NP) wiązało się z IS obniżeniem poziomu analizowanych biomarkerów narażenia na substancje szkodliwe obecne w dymie tytoniowym.

The use of alternative nicotine delivery technologies (HNB, EC, NP) was associated with a reduction in the level of analysed biomarkers of exposure to harmful substances present in tobacco smoke.

### 3.4 WYNIKI SZCZEGÓŁOWE

**Biomarkery narażenia na nitrozaminy** (ang. Tobacco-specific nitrosamines, TSNAs)

*Całkowita NNN*

- Zmiany poziomu punktu końcowego NNN były przedstawione w 21 badaniach. W 9 badaniach porównywano poziomy NNN między CC i IQOS™. Badanie Yuki 2022 porównuje poziom NNN między użytkownikami produktów GLO™ i IQOS w odniesieniu do CC.
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB oraz EC stosowane zamiast CC obniżają IS stężenie całkowitej NNN w moczu w 7 dniu stosowania interwencji, a różnice wynoszą odpowiednio 74,82% (60,64%; 89,01%) oraz 87,87% (50,43%; 125,32%). Stosowanie czasowej SA było związane z obniżeniem poziomu całkowitej NNN o 101,33% (85,08%; 175,59%).

*Całkowity NNAL*

NNAL jest metabolitem NNK, jest to specyficzny dla tytoniu biomarker narażenia z okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym 10–18 dni [51].

- Poziom NNAL u użytkowników produktów dostarczających nikotynę był raportowany w 23 publikacjach. W 9 badaniach porównywano poziomy NNAL pomiędzy użytkownikami CC i IQOS. Produkty z linii GLO™ oceniano w 3 badaniach. Badanie Yuki (2022) dostarcza porównania poziomu NNAL między użytkownikami produktów GLO™ i IQOS w odniesieniu do palaczy CC [52].
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB, EC oraz NP stosowane zamiast CC w sposób istotny obniżają stężenie NNAL w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio 50,26% (43,98%; 56,55%), 63,25% (45,36%; 81,15%)

### 3.4 DETAILED RESULTS

**Biomarkers of exposure to tobacco-specific nitrosamines (TSNAs)**

*Total NNN*

- Changes in the level of total NNN were reported in 21 clinical trials. Nine studies compared total NNN urinary levels between CC and IQOS™ users. The Yuki 2022 study compares the level of NNN between users of GLO™ and IQOS™ products in relation to CC.
- The results of the network meta-analysis indicate that HNB and EC used instead of CC reduce statistically significantly the concentration of total NNN in urine on the 7th day of the intervention, and the differences are 74.82% (60.64%; 89.01%), 87.87%, respectively. (50.43%; 125.32%). Temporary SA was associated with a reduction in the level of total NNN by 101.33% (85.08%; 175.59%).

*Total NNAL*

NNAL is a metabolite of NNK, a tobacco-specific exposure biomarker with an elimination half-life of 10–18 days [51].

- The level of urinary total NNAL in nicotine delivery products users was reported in 23 studies. Nine studies compared total NNAL levels in urine between CC and IQOS™ users. The level of total NNAL urinary biomarker associated with use of GLO™ were evaluated in 3 studies. Yuki (2022) presents NNAL levels comparison between GLO™ and IQOS™ users in relation to CC smokers [52].
- The result of the network meta-analysis indicate that HNB, EC and NP used instead of CC significantly reduce the urinary concentration of total NNAL, and the differences are 50.26% (43.98%; 56.55%), 63.25% (45.36%; 81.15%) and 64.84% (29.73%; 99.96%). Temporary abstinence

oraz 64,84% (29,73%; 99,96%). Stosowanie czasowej SA było związane z obniżeniem poziomu NNAL o 63,44% (55,46%; 71,43%).

(SA) was associated with a reduction in the total NNAL urinary level by 63.44% (55.46%; 71.43%).

### **Biomarkery narażenia na związki karbonylowe**

#### **3-HPMA**

- Zmiany poziomu 3-HPMA w moczu osób korzystających z analizowanych interwencji były przedmiotem 22 włączonych do analizy badań.
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB, EC oraz NP stosowane zamiast CC w sposób istotny przyczyniają się do obniżenia stężenia 3-HPMA w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio 64% (56%; 73%), 83% (63%; 103%) i 76% (44%; 107%).
- Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z SA co do zdolności EC i NP do obniżania stężenia 3-HPMA w moczu

#### **HMPMA**

- Zmiany w poziomie HMPMA w moczu osób stosujących analizowane interwencje były raportowane w 13 odnalezionych badaniach.
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB, EC oraz NP stosowane zamiast palenia CC w sposób IS przyczyniają się do obniżenia poziomu HMPMA w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio 68% (57%; 79%), 76% (51%; 101%), 75% (49%; 101%).
- Nie stwierdzono IS różnic z SA co do zdolności HNB, EC oraz NP do obniżania stężenia HMPMA w moczu.

### **Biomarkers of exposure to carbonyl compounds**

#### **3-HPMA**

- Changes in the level of 3-HPMA in the urine of people using analysed interventions were reported by 22 studies.
- The result of the network meta-analysis indicate that HNB, EC and NP used instead of CC, significantly reduce the urinary concentration of 3-HPMA, and the differences are 64% (56%; 73%), 83% (63%; 103%), and 76% (44%; 107%), respectively.
- There were no statistically significant differences with SA in the ability of EC and NP to reduce urinary 3-HPMA concentration.

#### **HMPMA**

- Changes in the level of urinary HMPMA in people using the analysed interventions were reported by 13 studies.
- The result of network meta-analysis indicates that HNB, EC and NP used instead of smoking CC, were associated with a significant reduction in urinary HMPMA levels, and the differences are 68% (57%; 79%), 76% (51%; 101%), 75% (49%; 101%), respectively.
- There were no statistically significant differences with SA in the ability of HNB, EC and NP to reduce the concentration of HMPMA in urine.

### **Biomarkery narażenia na wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (ang. Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)**

#### **2-AN**

- Zmiany poziomu 2-AN w moczu osób korzystających z analizowanych technologii dostarczenia do organizmu nikotyny były przedmiotem 18 włączonych do analizy badań.

### **Biomarkers of exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs)**

#### **2-AN**

- Changes in the level of urinary 2-AN in people using the analysed nicotine delivery technologies were the subject of 18 studies included in the analysis.
- The result of the network meta-analysis indicate that HNB, EC and NP used instead of CC significantly reduce the concentration of 2-AN in urine, the

- Wynik meta-analizy sieciowej wskazuje, że stosowanie HNB, EC oraz NP zamiast CC w sposób istotny związane jest z obniżeniem stężenia 2-AN w moczu, różnica wynosi odpowiednio 88% (83%; 93%), 92% (78%; 100%) i 86% (51%; 120%).
- 4-ABP**
- Zmiany poziomu 4-ABP w moczu osób korzystających z analizowanych technologii dostarczania do organizmu nikotyny były przedmiotem 16 włączonych do analizy badań.
  - Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB, EC oraz NP, stosowane zamiast CC w sposób istotny związane są z obniżeniem stężenia 4-ABP w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio 82% (78%; 86%), 89% (77%; 101%) i 82% (68%; 96%).
  - Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z SA co do zdolności HNB, EC i NP do obniżania stężenia 4-ABP w moczu.
- 3-OH-B[a]P**
- Zmiany poziomu 3-OH-B[a]P w moczu osób korzystających z analizowanych interwencji były raportowane w 13 odnalezionych badaniach.
  - Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że stosowanie HNB zamiast CC związane jest z redukcją poziomu 3-OH-B[a]P w moczu o 65% (60%; 69%). Na podstawie uzyskanych wyników nie stwierdzono IS różnic w potencjalne HNB oraz abstynencji (SA) do obniżenia poziomu 3-OH-B[a]P w moczu – mean difference wynosi -0,05 (-0,11; 0,01).
- 1-OHP**
- Zmiany poziomu 1-OHP w moczu osób korzystających z analizowanych technologii dostarczania do organizmu nikotyny były przedmiotem 19 włączonych do analizy badań.
  - Wynik meta-analizy sieciowej wskazuje, że stosowanie HNB oraz EC zamiast CC w sposób istotny związane jest z obniżeniem stężenia 1-OHP w moczu, różnica wynosi odpowiednio 55% (48%; 66%) i 58% (35%; 81%).
- 4-ABP**
- Changes in the level of 4-ABP in the urine of people using the analyzed nicotine delivery technologies were the subject of 16 studies.
  - The result of the network meta-analysis indicates that HNB, EC and NP, used instead of CC, significantly reduce the concentration of 4-ABP in urine, and the differences are 82% (78%; 86%), 89% (77%; 101%), and 82% (68%; 96%) respectively
  - There were no statistically significant differences with SA in the ability of HNB, EC and NP to reduce urinary 4-ABP concentration.
- 3-OH-B[a]P**
- Changes in the urinary 3-OH-B[a]P level in people using the analysed interventions were reported by 13 studies.
  - The result of the network meta-analysis indicates that the use of HNB instead of CC is associated with a reduction in urinary 3-OH-B[a]P level by 65% (60%; 69%). Based on the obtained results, no statistically significant differences were found in the potential of HNB and abstinence (SA) to reduce the level of 3-OH-B[a]P in urine - the mean difference is -0.05 (-0.11; 0.01).
- 1-OHP**
- Changes in the level of 1-OHP in the urine of people using the analysed nicotine delivery technologies were the subject of 19 studies.
  - The result of the network meta-analysis indicates that HNB and EC technologies, used instead of CC, significantly reduce the concentration of 1-OHP in urine, the difference is 55% (48%; 66%) and 58% (35%; 81%), respectively.
  - In the short observation period, the level of reduction in 1-OHP concentration is similar to SA, and the difference is not statistically significantly different in relation to the effect obtained by abstinence from nicotine products (SA).

- W krótkim okresie obserwacji poziom obniżenia stężenia 1-OHP jest zbliżony do pełnej abstinencji, a różnica nie jest istotnie statystycznie różna w stosunku do efektu uzyskiwanego dzięki abstinencji od wyrobów nikotynowych.

### **Biomarkery narażenia na lotne związki organiczne VOCs (Volatile organic compounds)**

#### *MHBMA*

- Zmiany poziomu MHBMA w moczu osób korzystających z analizowanych technologii dostarczenia do organizmu nikotyny były przedmiotem 14 włączonych do analizy badań. W 10 badaniach mierzono poziom MHBMA po 7 dniach od zmiany stosowanej technologii dostarczenia nikotyny z papierosów konwencjonalnych na HNB. W 2 badaniach porównywano bezpośrednio poziom MHBMA między użytkownikami produktów z grupy GLO™ i IQOS™.
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że stosowanie HNB, EC oraz NP zamiast CC w sposób istotny obniża stężenie MHBMA w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio 89% (81%; 97%), 91% (74%; 108%) i 88% (59%; 116%).
- Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z SA co do zdolności HNB, EC i NP do obniżania stężenia MHBMA w moczu.

#### *CYMA*

- Zmiany poziomu CYMA w moczu osób korzystających z analizowanych technologii dostarczenia do organizmu nikotyny były przedmiotem 14 włączonych do analizy badań.
- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że stosowanie HNB oraz EC zamiast CC w sposób istotny obniża stężenie CYMA w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio -83% (-88%; -77%) i -87% (-98%; -76%).
- Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z SA co do zdolności HNB i EC do obniżania stężenia CYMA w moczu.

#### *S-PMA*

### **Biomarkers of exposure to volatile organic compounds (VOCs)**

#### *MHBMA*

- Changes in the urinary MHBMA levels in people using the analysed interventions were the subject of 14 studies. In 10 studies, MHBMA levels were measured 7 days after changing the nicotine delivery technology from conventional cigarettes to HNB. Two studies directly compared urinary MHBMA levels between users of GLO™ and IQOS™ products.
- The result of the network meta-analysis indicate that HNB, EC and NP, used instead of CC, significantly reduce the concentration of MHBMA in urine, and the differences are 89% (81%; 97%), 91% (74%; 108%), and 88% (59%; 116%), respectively
- There were no statistically significant differences with SA in the ability of HNB, EC and NP to reduce urinary MHBMA concentrations.

#### *CYMA*

- Changes in the urinary levels of CYMA in f people using the analysed interventions were the subject of 14 studies.
- The result of the network meta-analysis indicate that HNB and EC used instead of CC significantly reduce the concentration of CYMA in urine, and the differences are -83% (-88%; -77%) and -87% (-98%; -76%), respectively. ). However, there are no significant differences between HNB and EC; MD: -0.04 (-0.16; 0.07)
- No statistically significant differences were found between SA and HNB nor SA and EC in the ability to reduce urinary CYMA concentrations.

#### *S-PMA*

- Zmiany poziomu S-PMA w moczu osób korzystających z analizowanych technologii dostarczania do organizmu nikotyny były przedmiotem 21 włączonych do analizy badań.

- Wyniki metaanalizy sieciowej wskazują, że stosowanie HNB, EC oraz NP zamiast CC w sposób istotny obniża stężenie S-PMA w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio 95% (-100%; -91%), 106% (-119%; 93%) i 89% (-118%; -61%).

- Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z SA co do zdolności HNB, EC i NP do obniżania stężenia S-PMA w moczu.

#### *o-TOL*

- Zidentyfikowano łącznie 17 badań raportujących poziom o-TOL w moczu użytkowników produktów tytoniowych. W 15 badaniach zmierzono zmianę poziomu o-TOL w okresie 7 dni, w 8 badaniach okres 14 dni, w 7 badań okres obserwacji wynosił między 90 a 360 dni.

- Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB stosowane zamiast CC w sposób istotny związane jest z obniżeniem stężenia o-TOL w moczu, a różnice wynoszą odpowiednio -55% (-61%; -48%).

- W jednym badaniu po zmianie stosowanej technologii z CC na EC zanotowano spadek poziomu o-TOL o 84,21% [53].

#### *S-BMA*

- Zidentyfikowano 3 badania raportujących poziom S-BMA u osób stosujących analizowane interwencje.

- Wynik analizy jednego badania wskazywał na 15 obniżenie poziomu S-BMA u osób stosujących HNB zamiast CC, poziom był obniżony o 16% (11%; 21%). U osób z ramienia SA obserwowano podobny względny poziom obniżenia S-BMA w moczu - o 16% (10%; 23%). [54]

- Poziom S-BMA, biomarkera narażenia na toluen nie był raportowany w niektórych badaniach np. w badaniu opublikowanym przez Haziza (2020) wskazano, że ze względu na brak różnic w poziomie S-BMA

- Changes in the level of S-PMA in the urine of people using the analysed nicotine delivery technologies were the subject of 21 studies included in the analysis.

- The results of the network meta-analysis indicate that HNB, EC and NP used instead of CC significantly reduce the concentration of S-PMA in urine, and the differences are 95% (-100%; -91%), 106% (-119%; 93%) and 89% (-118%; -61%), respectively.

- In terms of the ability to reduce the urinary S-PMA level, there were no statistically significant differences between abstinence (SA) and the analysed interventions (HNB, EC, NP).

#### *o-TOL*

- A total of 17 studies reporting urinary o-TOL levels in tobacco product users were identified. In 15 studies, the change in o-TOL levels was measured over a period of 7 days, in 8 studies over a period of 14 days, and in 7 studies the observation period ranged from 90 to 360 days.

- The result of the network meta-analysis indicate that HNB used instead of CC significantly reduces the concentration of o-TOL in urine, and the differences are -55% (-61%; -48%), respectively.

Based on one study switching from CC to EC resulted in decrease in the level of o-TOL by 84.21% [53].

#### *S-BMA*

- 3 studies reported urinary S-BMA levels in people using the analysed interventions.

- The result of the analysis of one study indicated statistically significant reduction of urinary S-BMA levels in people who switched from CC to HNB, the level was reduced by 16% (11%; 21%). In the SA arm, a similar relative level of reduction in S-BMA levels in urine was observed - reduction by 16% (10%; 23%). [54]



pomiędzy analizowanymi ramionami (THS, CC oraz SA) nie podano wyników dla poziomu tego biomarkera [51].

- The level of S-BMA, a biomarker of exposure to toluene, was not reported in some studies, e.g. in the study published by Haziza (2020) it was indicated that due to the lack of differences in the level of S-BMA between the analysed arms (THS, CC and SA), the level of this biomarker was not reported [51].

### **Biomarkery narażenia na gazy**

#### *HEMA*

- Zidentyfikowano 17 badań raportujących poziom HEMA w moczu w trakcie stosowania analizowanych interwencji  
Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że zmiana z CC na HNB, EC lub NP związana jest z IS obniżeniem poziomu HEMA w moczu, różnice wynoszą odpowiednio 54% (48%; 59%), 55% (39%; 70%) oraz 62% (39%; 86%). Nie stwierdzono IS różnic z ramieniem stosującym abstynencję (SA) a analizowanymi interwencjami w względnym obniżeniu poziomu HEMA w moczu.

#### *COHb*

- W 17 badaniach raportowano poziom karboksyhemoglobiny we krwi u osób stosujących analizowane interwencje. W 10 badaniach porównywano poziom karboksyhemoglobiny we krwi u osób po zmianie z palenia papierosów na produkty z grupy HNB. W 6 badaniach mierzono poziom karboksyhemoglobiny u osób po zmianie z CC na EC.  
Wynik metaanalizy sieciowej wskazuje, że HNB, EC oraz NP stosowane zamiast CC w sposób istotny obniżają stężenie COHb, a różnice wynoszą odpowiednio -63% (-72%; -55%), -79% (-103%; -56%) i -60% (-83%; -36%).  
Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic z SA co do zdolności HNB EC i NP do obniżania stężenia COHb.

### **Biomarkery ekspozycji na gazy**

#### *HEMA*

- 17 studies reporting HEMA levels in urine during the analysed interventions were identified in SLR.  
• The result of the network meta-analysis indicates that switching from CC to HNB, EC or NP is associated with statistically significant reduction in the level of urinary HEMA, the differences are 54% (48%; 59%), 55% (39%; 70%) and 62% (39%; 86%), respectively. There were no statistically significant differences between the abstinence (SA) arm and the analysed interventions in the relative reduction of urinary HEMA levels.

#### *COHb*

- 17 studies reported blood carboxyhemoglobin levels in people receiving analysed interventions. 10 studies compared the level of carboxyhemoglobin in the blood after switching from smoking CC to HNB. 6 studies measured carboxyhemoglobin levels in people after switching from CC to EC.  
• The result of the network meta-analysis indicates that HNB, EC and NP used instead of CC significantly reduce the concentration of COHb, and the differences are -63% (-72%; -55%), -79% (-103%; -56%), and -60% (-83%; -36%), respectively.  
• In terms of the ability to reduce the COHb level, there were no statistically significant differences between abstinence (SA) and the analysed interventions (HNB, EC, NP).

### **3.6 OGRANICZENIA**

### **3.6 LIMITATIONS**

Nie dla wszystkich analizowanych HPHC istnieją substancje, które mogą spełniać rolę ich biomarkera. Wynika to z charakteru substancji oraz procesu metabolizmu, któremu podlegają w organizmie. Proste związki jak acetaldehyd czy formaldehyd tworzą addukty DNA, trudne do analizy. Niektóre substancje są metabolizowane do prostszych związków chemicznych których nie można bezpośrednio powiązać z ekspozycją na substancję lub grupę substancji.

W badaniach o dłuższym okresie obserwacji (3 miesiące do 1 roku) spada stopień stosowania się pacjentów do protokołu badania klinicznego (compliance). Zmianie podlega zarówno częstość wykorzystania urządzeń, jak też zwiększa się stosowanie przez użytkowników kilku technologii równocześnie (ang. dual users). Przyczynia się to do utrudnionego wnioskowania o izolowanym wpływie ocenianej interwencji.

#### **4. OCENA PORÓWNYWANYCH INTERWENCJI W ZAKRESIE BEZPOŚREDNIEGO WPLYWU NA ZDROWIE UŻYTKOWNIKÓW**

##### **4.1 PROBLEM ZDROWOTNY**

**Palenie tytoniu związane jest z rozwojem chorób nowotworowych, szeregu chorób układu oddechowego (m.in. POChP) oraz układu krążenia (w szczególności choroby niedokrwiennej serca, zawału serca i udaru mózgu).**

Brak jest wyników badań klinicznych odnoszących się bezpośrednio do wpływu nowych technologii na zapadalność na choroby nowotworowe oraz na śmiertelność (ang. mortality). Związane jest to z faktem podejmowania użytkowania nowych technologii w przeważającej mierze przez ludzi młodych o niskim poziomie ryzyka podstawowego, ograniczonym do kilku lat dostępnym okres obserwacji oraz dynamiką rozwoju chorób związanych z dymem papierosowym zwykle wyrażaną w dziesiątkach lat od początku użytkowania [3].

#### **4. ASSESSMENT OF INTERVENTIONS IN TERMS OF DIRECT IMPACT ON USERS' HEALTH**

##### **4.1 HEALTH PROBLEM**

**Tobacco smoking is associated with the development of cancer, a number of diseases of the respiratory system (including COPD) and the cardiovascular system (in particular ischemic heart disease, heart attack and stroke).**

There are no results of clinical trials directly relating to the impact of new technologies on the incidence of cancer and mortality. This is due to the fact that new technologies are used mainly by young people with a low level of basic risk, limited observation period to a few years and the dynamics of development of diseases related to cigarette smoke, usually expressed in decades from the beginning of use [3].

**Palenie tytoniu związane jest z rozwojem szeregu chorób układu oddechowego w szczególności przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP), obejmującą komponentę zapalną przewlekłego zapalenia oskrzeli oraz uszkodzenie struktury pęcherzyków płucnych.**

Ocena wpływu interwencji na czynność układu oddechowego może być dokonywana z wykorzystaniem:

- istotnych klinicznie punktów końcowych np. częstość zaostrzeń POChP, częstość występowania chorób układu oddechowego,
- postrzeganych przez pacjenta symptomów dysfunkcji układu oddechowego np. kaszel, świszczenie, duszność,
- mierników funkcji układu oddechowego, w szczególności FEV1 (nasilona pierwszo-sekundowa objętość wydechu, ang. forced expiratory volume in 1<sup>st</sup> second).

**Palenie tytoniu (CC) związane jest z rozwojem szeregu chorób układu krążenia w szczególności choroby niedokrwiennej serca, zawału serca, udaru mózgu.**

Ocena wpływu interwencji na czynność układu krążenia może być dokonywana z wykorzystaniem:

- istotnych klinicznie punktów końcowych np. częstość występowania chorób układu krążenia,
- mierników funkcji układu krążenia np. SBP (ciśnienie skurczowe, ang. systolic blood pressure), DBP (ciśnienie rozkurczowe, ang. diastolic blood pressure), PWV (prędkość fali tętna, ang. pulse wave velocity), HR (częstotliwość tętna, ang. heart rate).

**Ocena wpływu interwencji na zdrowie może być dokonywana z wykorzystaniem wskaźników:**

**Tobacco smoking is associated with the development of a number of respiratory diseases, in particular chronic obstructive pulmonary disease (COPD), which includes the inflammatory component of chronic bronchitis and damage to the structure of the pulmonary alveoli.**

The impact of an intervention on respiratory function can be evaluated through:

- clinically important endpoints, e.g. frequency of COPD exacerbations, incidence of respiratory diseases,
- symptoms of respiratory dysfunction perceived by the patient, e.g. cough, wheezing, shortness of breath,
- measures of respiratory function, in particular FEV1 (forced expiratory volume in 1 second).

**Tobacco smoking (CC) is associated with the development of a number of cardiovascular diseases, in particular ischemic heart disease, heart attack and stroke.**

The impact of an intervention on cardiovascular function may be assessed with:

- clinically important endpoints, e.g. incidence of cardiovascular diseases,
- measures of circulatory system functions, e.g. SBP (systolic blood pressure), DBP (diastolic blood pressure), PWV (pulse wave velocity), HR (heart rate).

**The impact of interventions on health may be assessed using indicators:**

- **oxidative stress** - 8-epi-PGF2 $\alpha$ , MDA (malondialdehyde), protein carbonyls

- **stresu oksydacyjnego** - 8-epi-PGF2 $\alpha$ , MDA (malondialdehyde), białka karbonylowane (ang. protein carbonyls)
- **metabolizmu lipidów** - HDL-cholesterol
- **dysfunkcji śródbłonnka naczyniowego** - s-ICAM-1 (soluble intracellular adhesion molecule)
- **stanu zapalnego** - WBCC (liczba białych krwinek, ang. white blood cell count)

- **lipid metabolism** - HDL-cholesterol
- **vascular endothelial dysfunction** - s-ICAM-1 (soluble intracellular adhesion molecule)
- **inflammation** - WBCC (white blood cell count)

#### 4.2 DOWODY NAUKOWE

#### 4.2 BODY OF EVIDENCE

W oparciu o protokół badania, przeprowadzono przegląd systematyczny (PS) identyfikujący publikacje raportujące wyniki badań oceniających wpływ wybranych technologii dostarczania nikotyny: EC, HNB (z uwzględnieniem linii produktowych IQOS™ i GLO™) oraz CC.

Based on a study protocol a systematic literature review (SLR) was conducted aiming at identification of studies assessing the impact of selected nicotine delivery technologies: EC, HNB (including the IQOS™ and GLO™ product lines) and CC on health.

W ramach PS zidentyfikowano 38 publikacji, raportujących wyniki 36 badań klinicznych.

The SLR found 38 publications reporting the results of 36 clinical trials.

- Spośród 24 badań eksperymentalnych 10 spełniało kryteria RCT i ocenia wpływ interwencji w krótkim okresie obserwacji 1 miesiąc – 12 miesięcy.
- 14 badań ocenia wpływ pojedynczego zastosowania interwencji, 11 o konstrukcji cross-over i 3 w grupach równoległych.
- Włączono do analizy 9 badań obserwacyjnych (8 przekrojowych, 1 longitudinalne).
- Jedno badanie kliniczne analizuje wpływ produktu GLO™, większość materiału dowodowego dotyczyła wpływu technologii EC.

- Of the 24 experimental studies, 10 met the criteria for an RCT and assessed the impact of the intervention over a short observation period of 1 month - 12 months.
- 14 studies assessed the impact of a single use of the intervention, 11 in a cross-over design and 3 in parallel groups.
- 9 observational studies were included in the analysis (8 cross-sectional, 1 longitudinal).
- One clinical trial examines the effects of GLO™, most of the evidence focused on the effects of EC technology.

#### 4.3 WYNIKI SZCZEGÓŁOWE W ZAKRESIE WPŁYWU NA FUNKCJONOWANIE UKŁADU ODDECHOWEGO

#### 4.3 DETAILED RESULTS - IMPACT ON THE FUNCTION OF THE RESPIRATORY SYSTEM

Wyniki badań w zakresie wpływu technologii na wartość parametru nasilonej pierwszo-sekundowej objętości wydechowej (FEV1)

Results regarding the impact of technology on the FEV1 value

Wartość średniej FEV1 w ramieniu CC analizowanych badań ulega obniżeniu w okresie obserwacji. Wartość w ramieniu abstynencji (SA) pozostaje stabilna w okresie obserwacji. Zmiana średniej w grupach EC oraz THP jest zbliżona do ramienia abstynencji.

The mean FEV1 value in the CC arm of the analysed studies decreased during the observation period. The value in the abstinence arm (SA) remained stable during the observation period. The mean change in the EC and THP groups is similar to the abstinence arm.

Meta-analiza wyników 6 RCT w okresie obserwacji 90 dni wskazuje, że przejście na opcjonalne technologie dostarczania nikotyny z CC, związane jest z IS zwiększeniem FEV1%.

A meta-analysis of the results of 6 RCTs over a 90-day observation period indicates that switching to optional CC nicotine delivery technologies is associated with an IS increase in FEV1%.

Wyniki pojedynczych RCT dla technologii IQOS™ i GLO™ w 180 dniu obserwacji wskazują, że ich zastosowanie związane jest z IS różnicą na korzyść interwencji w zakresie zmiany FEV1%.

The results of single RCTs comparing switching from CC to IQOS™ or GLO™ indicate that on day 180 of observation their use is associated with a statistically significant increase in FEV1%.

Meta-analiza wyników 3 RCT w okresie obserwacji 180 dni wskazuje, że przejście na opcjonalne technologie dostarczania nikotyny (HNB, EC) z CC, związane jest z IS różnicą na korzyść interwencji w zakresie zmiany FEV1%.

A meta-analysis of the results of 3 RCTs over a 180-day observation period indicates that switching to optional nicotine delivery technologies (HNB, EC) with CC is associated with a statistically significant increase of FEV1%.

Wynik pojedynczego RCT dla technologii GLO™ w 360 dniu obserwacji wskazuje, że zastosowanie GLO™ zamiast CC związane jest z IS różnicą na korzyść GLO™ w zakresie zmiany FEV1%.

The result of a single RCT for GLO™ at 360 day of observation indicates that the use of GLO™ instead of CC is associated with a statistically significant increase in FEV1%.

Użytkownicy HNB (NTV) od co najmniej 3 miesięcy mieli IS większą natężoną objętość wydechu pierwszosekundową (FEV1%) w porównaniu do grupy palącej papierosy konwencjonalne<sup>1</sup> [55].

HNB (NTV) users for at least 3 months had higher forced expiratory volume in one second (FEV1%) compared to the group smoking conventional cigarettes [55]

W populacji osób z ponad 20-letnią historią palenia CC, wyłączni użytkownicy HNB (NTV) (>3 miesiące) mieli poziom FEV1% oraz wskaźnika FEV1/FVC IS wyższy niż osoby kontynuujące palenie CC<sup>2</sup> [55].

In a population of people with more than 20 years of CC smoking history, exclusive HNB (NTV) users (>3 months) had FEV1% and FEV1/FVC IS ratio levels higher than those who continued CC smoking [55]

---

### **Wyniki badań populacyjnych w zakresie związku interwencji Results of cross-sectional studies regarding the relationship between z występowaniem chorób i objawów ze strony układu oddechowego. interventions and the occurrence of respiratory diseases and symptoms.**

<sup>1</sup> Badanie przekrojowe, Populacja: Japonia, 2019, uczestnicy badania: 459 osób w wieku 21-65 lat 55. Sakaguchi, C., et al., *Differences in Levels of Biomarkers of Potential Harm Among Users of a Heat-Not-Burn Tobacco Product, Cigarette Smokers, and Never-Smokers in Japan: A Post-Marketing Observational Study*. Nicotine Tob Res, 2021. **23**(7): p. 1143-1152.

<sup>2</sup> Badanie przekrojowe, Populacja: Japonia, 2019, subpopulacja: 168 osób z ponad 20-letnią historią palenia CC (obecni oraz byli palacze) 55. Ibid.

## UWAGA

Ze względu na konstrukcję badania – badanie przekrojowe (cross-sectional) możliwości wyciągania wniosków przyczynowo-skutkowych są ograniczone. Możliwe jest wystąpienie błędów wynikające z braku reprezentatywności próby.

W badaniach przekrojowych populacji USA<sup>3</sup> oraz Szwecji<sup>4</sup> osoby stosujące CC mają istotnie wyższą częstość występowania **objawów ze strony układu oddechowego** (OR od 2,09 do 3,30) w porównaniu z osobami niepalącymi [56]. Podwyższona częstość dotyczy osób palących CC, byłych palaczy oraz użytkowników dwóch technologii jednocześnie (DUAL=CC+EC) [57].

Osoby stosujące CC mają IS wyższe ryzyko rozwinięcia **chorób układu oddechowego** w porównaniu do populacji niepalącej (OR=2,56; p<0,001), w tym w zakresie dla POChP (OR=5,79; p=0,008)<sup>5</sup> [58].

Przejdźcie z palenia CC na EC wiaże się ze zmniejszonym ryzykiem rozwoju chorób układu oddechowego (OR=0,58) w stosunku do osób kontynuujących palenie CC<sup>5</sup> [58].

Wyniki badań populacyjnych w zakresie wpływu EC na występowanie chorób i objawów ze strony układu oddechowego nie są spójne w zakresie IS wyników, pokazując:

- w badaniu w Szwecji u osób stosujących EC (CCA) częstość wystąpienia jakiegokolwiek symptomu układu oddechowego nie różniła się IS od częstości w populacji osób niepalących<sup>4</sup> [57],

<sup>3</sup> Badanie przekrojowe, Populacja USA, 2014-2015, PATH Fala 2 (Population Assessment of Tobacco and Health). Liczba respondentów 28 362 dorosłych.56. Li, D., et al., *Association of smoking and electronic cigarette use with wheezing and related respiratory symptoms in adults: cross-sectional results from the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study, wave 2*. Tob Control, 2020. **29**(2): p. 140-147.

<sup>4</sup> Badanie przekrojowe, Populacja: Szwecja, 2016, OLIN (Obstructive Lung Disease in Northern Sweden) oraz WSAS (West Sweden Asthma Study), Liczba respondentów: 30 272 dorosłych.57. Hedman, L., et al., *Association of Electronic Cigarette Use With Smoking Habits, Demographic Factors, and Respiratory Symptoms*. JAMA Network Open, 2018. **1**(3): p. e180789.

<sup>5</sup> Badanie przekrojowe; longitudinalne: Populacja USA, 2013-2016, PATH Fala 1-3 (Population Assessment of Tobacco and Health), Liczba respondentów 19 475 dorosłych. 58. Bhatta, D.N. and S.A. Glantz, *Association of E-Cigarette Use With Respiratory Disease Among Adults: A Longitudinal Analysis*. Am J Prev Med, 2020. **58**(2): p. 182-190.

## CAUTION

Due to the structure of the study - a cross-sectional study - the possibilities of drawing cause-and-effect conclusions are limited.

An error may occur due to the lack of representativeness of the sample

In cross-sectional studies of the US and Swedish populations, CC users have a significantly higher incidence of respiratory symptoms (OR from 2.09 to 3.30) compared to non-smokers [56]. The increased frequency concerns people who smoke CC, former smokers and users of two technologies at the same time (DUAL=CC+EC) [57].

People using CC have a higher risk of developing respiratory diseases compared to the non-smoking population (OR=2.56; p<0.001), including COPD (OR=5.79; p=0.008) [58].

Switching from smoking CC to EC is associated with a reduced risk of developing respiratory diseases (OR = 0.58) compared to people who continue smoking CC<sup>5</sup> [58].

The results of population studies regarding the impact of EC on the occurrence of respiratory diseases and symptoms are not consistent in terms of IS results, showing:

- in a study in Sweden in people using EC (CCA), the incidence of any respiratory symptom did not differ IS from the incidence in the population of non-smokers [57],

- wyniki badania w USA wskazują, że u użytkowników EC ryzyko wystąpienia świszczącego oddechu i powiązanych objawów ze strony układu oddechowego było zwiększone w porównaniu z osobami niepalącymi (OR od 1,37 do 1,78)<sup>3</sup> [56],
- wyniki badania w USA wskazują, że używanie EC jest niezależnym czynnikiem ryzyka wystąpienia chorób układu oddechowego (OR=1,29; p=0,026) w stosunku do osób niepalących. Nie wykazano IS zwiększonego ryzyka dla rozwoju POChP<sup>5</sup> [58].

- the results of a study in the USA indicate that EC users had an increased risk of wheezing and related respiratory symptoms compared to non-smokers (OR from 1.37 to 1.78) [56],

- the results of a study in the USA indicate that EC use is an independent risk factor for respiratory diseases (OR=1.29; p=0.026) compared to non-smokers. IS has not been shown to increase the risk of developing COPD [58].

#### 4.3 WYNIKI SZCZEGÓŁOWE W ZAKRESIE WPŁYWU NA FUNKCJONOWANIE UKŁADU KRAŻENIA

#### 4.3 DETAILED RESULTS – IMPACT ON THE FUNCTION OF CARDIOVASCULAR SYSTEM

Wyniki badań populacyjnych w zakresie wpływu technologii na występowanie chorób układu sercowo-naczyniowego.

##### UWAGA

Ze względu na konstrukcję badania – badanie przekrojowe (cross-sectional) możliwości wyciągania wniosków przyczynowo-skutkowych są ograniczone. Możliwe wystąpienie błędów wynikające z braku reprezentatywności próby.

##### CAUTION

Due to the design of the study - a cross-sectional study - drawing cause-and-effect conclusions is limited. Possible error resulting from sample selection (non-representative sample).

##### **Zawał serca**

- Osoby palące CC mają IS wyższą częstość występowania zawału serca w porównaniu do osób niepalących. Wyniki są spójne dla dwóch badań na podstawie danych z NHIS odpowiednio (OR=2,72 [CI: 2,29; 3,24])<sup>6</sup> oraz (OR=3,13 [CI: 2,63; 3,73])<sup>7</sup> [59, 60].

##### **Myocardial infarction**

- CC smokers have a higher incidence of heart attack compared to non-smokers. The results are consistent for the two studies based on NHIS data, respectively (OR=2.72 [CI: 2.29, 3.24]) and (OR=3.13 [CI: 2.63, 3.73]) [59, 60].

<sup>6</sup> Badanie przekrojowe, Populacja: USA, 2014, 2016, The National Health Interview Surveys, NHIS, Respondenci: 66 900 osób ≥18 lat. 59. Alzahrani, T., et al., *Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction*. Ibid.2018. 55(4): p. 455-461.

<sup>7</sup> Badanie przekrojowe, Populacja: USA, 2016, 2017, The National Health Interview Surveys (NHIS), Respondenci: 59 770 osób ≥18 lat. 60. Farsalinos, K.E., et al., *Is e-cigarette use associated with coronary heart disease and myocardial infarction? Insights from the 2016 and 2017 National Health Interview Surveys*. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019. 10: p. 204062231987741.

- Osoby stosujące EC mają wyższą częstość występowania zawału serca w porównaniu do osób niepalących, jednak badania nie są spójne pod względem IS wyniku. W analizie opartej o dane z lat 2014, 2016<sup>6</sup> szansa wystąpienia zawału serca wynosi OR=1,79 [CI: 1,20; 2,66] w porównaniu do osób niepalących. Natomiast w analizie opartej o dane z lat 2016, 2017<sup>7</sup> wynik nie był IS (OR=1,35 [CI: 0,80; 2,27]) [59, 60].
- EC users have a higher incidence of heart attack compared to non-smokers, but studies are not consistent in terms of IS outcome. In the analysis based on data from 2014 and 2016, the chance of having a heart attack is OR=1.79 [CI: 1.20; 2.66] compared to non-smokers. However, in the analysis based on data from 2016 and 2017, the result was not IS (OR = 1.35 [CI: 0.80; 2.27]) [59, 60].

### **Choroba niedokrwienna serca**

- Osoby palące CC mają IS wyższą częstość występowania choroby niedokrwiennej serca (OR=1,73 [CI: 1,46; 2,05]) w porównaniu do osób niepalących<sup>7</sup> [60].
- Osoby stosujące EC nie mają IS wyższej częstości występowania choroby niedokrwiennej serca (OR=1,31 [CI: 0,79; 2,17]) do osób niepalących<sup>7</sup> [60].

### **Występowanie udaru**

- Osoby palące CC mają IS wyższą częstość występowania udaru (OR=2,54 [CI: 1,16; 5,56]) w porównaniu do osób niepalących<sup>8</sup> [61].
- Osoby stosujące EC mają porównywalną częstość występowania udaru (OR=0,69 [CI: 0,34; 1,42]) do osób niepalących<sup>8</sup> [61].
- Osoby stosujące EC mają IS niższą częstość występowania udaru (OR=0,43 [CI: 0,20; 0,93]) w porównaniu do palących CC<sup>8</sup> [61].

### **Ischemic heart disease**

- CC smokers have a higher incidence of coronary heart disease (OR=1.73 [CI: 1.46, 2.05]) compared to non-smokers [60].
- EC users do not have a higher incidence of coronary heart disease (OR=1.31 [CI: 0.79, 2.17]) than non-smokers [60].

### **Incidence of stroke**

- CC smokers have an IS higher incidence of stroke (OR=2.54 [CI: 1.16, 5.56]) compared to non-smokers [61].
- EC users have a comparable incidence of stroke (OR=0.69 [CI: 0.34, 1.42]) to non-smokers [61].
- EC users have a lower incidence of stroke (OR= 0.43 [CI: 0.20, 0.93]) compared to CC users [61].

## **Wyniki badań populacyjnych w zakresie wpływu technologii na parametry funkcjonowania układu sercowo-naczyniowego.**

## **Results of population studies on the impact of technologies on the parameters of cardiovascular functioning.**

<sup>8</sup> Badanie przekrojowe, Populacja: USA, 2016, 2017, Behavior Risk Factor Surveillance System (BRFSS), Respondenci: 161 529 osób 18-44 lat. 61. Parekh, T., S. Pemmasani, and R. Desai, *Risk of Stroke With E-Cigarette and Combustible Cigarette Use in Young Adults*. Am J Prev Med, 2020. **58**(3): p. 446-452.



### Wskaźnik wzmocnienia tętna (Aix)

- Palenie CC w porównaniu do abstinencji od wyrobów tytoniowych i nikotynowych wiąże się z IS podwyższoną wartością wskaźnika wzmocnienia (Aix) ( $p=0,003$ ) [62].
- Stosowanie EC (DUAL) oraz CC nie wiąże się z IS różnicą w zakresie wpływu na wartość wskaźnika wzmocnienia (Aix) [62].

### Augmentation index (Aix)

- CC smoking compared to abstinence is associated with an increased value of the Augmentation Index (Aix) ( $p=0.003$ ) [62].
- The use of EC (DUAL) and CC is not associated with IS difference in terms of the effect on the value of the augmentation index (Aix) [62].

## 4.3 WYNIKI SZCZEGÓŁOWE W ZAKRESIE WPŁYWU NA MIERNIKI STANU ZDROWIA

### Wskaźniki stresu oksydacyjnego

W ramach odnalezionych badań klinicznych oceniano wpływ interwencji na zmianę stężenia 8-epi-PGF<sub>2</sub>, Malondialdehydu (MDA) oraz białek karbonylowanych (ang. *protein carbonyls*, PC).

**Włączone badania kliniczne są spójne w zakresie obserwowanego obniżenia stężenia biomarkerów stresu oksydacyjnego po wdrożeniu przez palaczy CC opcjonalnych technologii dostarczania nikotyny (EC, HNB).**

Przejsie na stosowanie opcjonalnych technologii dostarczania nikotyny (EC/HNB) wiąże się z obniżeniem poziomu biomarkera **8-epi-PGF<sub>2</sub>** w porównaniu do kontynuacji palenia CC w 90 dniu stosowania technologii (ROM = 0,94 (0,89; 0,98)), zmiana utrzymuje się w całym okresie obserwacji (180, 360 dni). Zmiana stężenia wskaźnika w ramieniu (EC/HNB) była nieistotnie różna od zmiany w ramieniu abstynencji.

W okresie obserwacji 1 miesiąca w ramieniu EC i HNB zaobserwowano odpowiednio redukcję poziomu **malondialdehydu (MDA)** o odpowiednio 9,8 i 17,2%. W badaniu RCT średnia różnica zmiany poziomu **MDA** w 4 miesiącu obserwacji w ramieniu EC w porównaniu do CC wyniosła 26,4% ( $p=0,035$ ).

W okresie obserwacji 1 miesiąca w zaobserwowano redukcję poziomu **białek karbonylowanych (PC)** w ramieniu HNB o 42,7% (MD -49,5%  $p<0,05$ ).

## 4.3 DETAILED RESULTS ON HEALTH MEASURES IMPACT

### Indicators of oxidative stress

Included clinical trials evaluated the effect of the intervention on altering the concentration of 8-epi-PGF<sub>2</sub>, Malondialdehyde (MDA) and protein carbonylated (PC).

**The included clinical trials are consistent in terms of the observed reduction in oxidative stress biomarkers after the implementation of optional nicotine delivery technologies (EC, HNB) by CC smokers.**

Switching to EC/HNB instead of CC continuation is associated with a reduction of the 8-epi-PGF<sub>2</sub> on day 90 - ROM = 0.94 (0.89, 0.98)). The change was maintained throughout the follow-up period (day 180 and 360). The change in the EC/HNB arm does not significantly differ from the change in the abstinence arm.

During the 1-month follow-up, reductions in malondialdehyde (MDA) levels of 9.8% and 17.2%, respectively, were observed in the EC and HNB arms. In RCT, the mean difference in MDA change in month 4 in the EC arm as compared to CC equaled 26.4% ( $p=0.035$ ).

During the 1-month follow-up period, a 42.7% reduction of carbonylated proteins (PC) was observed in the HNB arm (MD -49.5%  $p<0.05$ ).

### **Wskaźniki gospodarki lipidowej**

Przejsie na stosowanie opcjonalnych technologii dostarczania nikotyny (EC/HNB) wiąże się z podwyższeniem poziomu cholesterolu HDL w porównaniu do kontynuacji palenia CC w 90 i 180 dniu stosowania technologii - ROM 1,07 (1,03; 1,10). Zmiana stężenia wskaźnika w ramieniu (EC/HNB) była nieistotnie różna od zmiany w ramieniu abstynencji.

Jedne badanie raportujące zmianę dla wdrożenia technologii HNB w 360 dniu obserwacji nie wykazało IS różnicy względem CC – na uwagę zasługuje istotny wzrost HDL zaobserwowany w ramieniu CC.

### **Lipid metabolism**

Switching to EC/HNB instead CC continuation is associated with an increase in HDL cholesterol levels on day 90 and 180 of using the technology - ROM 1.07 (1.03, 1.10). The change observed in the EC/HNB arm is not significantly different from the change in the abstinence arm.

The only study reporting a change for the implementation of HNB technology on day 360 showed no IS difference versus CC – noteworthy is the significant increase in HDL observed in the CC arm, which can't be reasonably explained.

### **Wskaźniki dysfunkcji śródłbionka naczyń krwionośnych**

Wdrożenie EC/HNB zamiast CC wiązało się z postępującym w czasie spadkiem biomarkera s-ICAM-1 – ROM 0,93 (0,87; 0,99) i 0,87 (0,78; 0,97) odpowiednio w okresie obserwacji 90 i 180 dni. Brak IS różnic między ramieniem EC/HNB i abstynencją w 90 dniu obserwacji.

Jedno badanie raportujące wpływ wdrożenia HNB w 360 dniu obserwacji wskazuje na 15% (5%;24) redukcję s-ICAM-1.

### **Vascular endothelial dysfunction**

Switching to EC/HNB instead of CC continuation is associated with a progressive decrease of the s-ICAM-1: ROM 0.93 (0.87, 0.99) and 0.87 (0.78, 0.97) on day 90 and 180 of the follow-up, respectively. No IS differences was observed between the EC/HNB arm and abstinence on day 90 of follow-up.

The only study reporting the impact of implementing HNB on the 360th day of follow-up, indicates 15% (5%; 24%) reduction of s-ICAM-1.

### **Wskaźnik aktywacji płytek krwi**

Przejsie na stosowanie opcjonalnych technologii dostarczania nikotyny (EC/HNB) wiąże się z obniżeniem poziomu wskaźnika 11-DTX-B2 w porównaniu do kontynuacji palenia CC w 30 dniu stosowania technologii, zmiana utrzymuje się w całym okresie obserwacji (90, 180, 360 dni).

### **Platelet Activation Rate**

Switching to EC/HNB instead of CC continuation is associated with a reduction of 11-DTX-B2 on day 30. The change is maintained throughout the follow-up period (90, 180, 360 days).

## BIBLIOGRAFIA

1. AOTMiT, *Wytyczne oceny technologii medycznych, in Wersja 3.0*, A.O.T.M.i. Taryfikacji, Editor. 2016.
2. Higgins JPT, T.J., Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4 (updated August 2023)*. 2023, Cochrane.
3. in *The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General*. 2004: Atlanta (GA).
4. Simonavicius, E., et al., *Heat-not-burn tobacco products: a systematic literature review*. *Tob Control*, 2019. **28**(5): p. 582-594.
5. Soleimani, F., et al., *Content of toxic components of cigarette, cigarette smoke vs cigarette butts: A comprehensive systematic review*. *Sci Total Environ*, 2022. **813**: p. 152667.
6. FDA, *Harmful and Potentially Harmful Constituents in Tobacco Products and Tobacco Smoke; Established List*. 2012.
7. FDA, *Harmful and Potentially Harmful Constituents" in Tobacco Products as Used in Section 904(e) of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act (Revised)*. 2016 [cited 2023; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/TobaccoProducts/Labeling/RulesRegulationsGuidance/UCM241352.pdf>].
8. WHO, *IARC Monographs on the identification of carcinogenic hazard to humans*. International Agency for Research on Cancer.
9. Burns, D.M., et al., *Mandated lowering of toxicants in cigarette smoke: a description of the World Health Organization TobReg proposal*. *Tob Control*, 2008. **17**(2): p. 132-41.
10. Cozzani, V., et al., *An experimental investigation into the operation of an electrically heated tobacco system*. *Thermochimica Acta*, 2020. **684**: p. 178475.
11. Greenhalgh EM, S., MM and Winstanley, MH. *Tobacco in Australia. Facts & Issues*. 2023 [cited 2023 16-10-2023]; Available from: <https://www.tobaccoinaustralia.org.au/chapter-12-tobacco-products/12-8-construction-of-cigarettes-and-cigarette-filters>.
12. Bekki, K., et al., *Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes*. *J uoeh*, 2017. **39**(3): p. 201-207.
13. Liu, B., Li, Y.-M., Wu, S.-B., Li, Y.-H., Deng, S.-S., and Xia, Z.-L., *Pyrolysis characteristic of tobacco stem studied by Py-GC/MS, TG-FTIR, and TG-MS*. *BioRes*, 2013. **8**(1): p. 220-230.
14. Li, X., et al., *Chemical Analysis and Simulated Pyrolysis of Tobacco Heating System 2.2 Compared to Conventional Cigarettes*. *Nicotine Tob Res*, 2019. **21**(1): p. 111-118.
15. Eaton, D., et al., *Assessment of tobacco heating product THP1.0. Part 2: Product design, operation and thermophysical characterisation*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2018. **93**: p. 4-13.
16. Edwards, S.H., et al., *Tobacco-Specific Nitrosamines in the Tobacco and Mainstream Smoke of U.S. Commercial Cigarettes*. *Chem Res Toxicol*, 2017. **30**(2): p. 540-551.
17. *PubChem: N'-Nitrosoanabasine*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/14335>.
18. *PubChem: N-Nitrosoanatabine*.
19. Sinharoy, P., et al., *Environmental Aldehyde Sources and the Health Implications of Exposure*. *Adv Exp Med Biol*, 2019. **1193**: p. 35-52.
20. Tulen, C.B.M., et al., *Disruption of the Molecular Regulation of Mitochondrial Metabolism in Airway and Lung Epithelial Cells by Cigarette Smoke: Are Aldehydes the Culprit? Cells*, 2023. **12**(2).

21. Houghton, A.M., M. Mouded, and S.D. Shapiro, *Common origins of lung cancer and COPD*. *Nat Med*, 2008. **14**(10): p. 1023-4.
22. Feroe, A.G., R. Attanasio, and F. Scinicariello, *Acrolein metabolites, diabetes and insulin resistance*. *Environ Res*, 2016. **148**: p. 1-6.
23. Sanotra, M.R., et al., *Acrolein adducts and responding autoantibodies correlate with metabolic disturbance in Alzheimer's disease*. *Alzheimers Res Ther*, 2023. **15**(1): p. 115.
24. Moghe, A., et al., *Molecular mechanisms of acrolein toxicity: relevance to human disease*. *Toxicol Sci*, 2015. **143**(2): p. 242-55.
25. LoPachin, R.M. and T. Gavin, *Molecular mechanisms of aldehyde toxicity: a chemical perspective*. *Chem Res Toxicol*, 2014. **27**(7): p. 1081-91.
26. Sanchez, A.B., et al., *Detection of DNA Adduct Formation in Rat Lungs by a Micro-HPLC/MS/MS Approach*. *Methods Mol Biol*, 2021. **2279**: p. 225-239.
27. Seyler, T.H. and J.T. Bernert, *Analysis of 4-aminobiphenyl in smoker's and nonsmoker's urine by tandem mass spectrometry*. *Biomarkers*, 2011. **16**(3): p. 212-21.
28. Bostrom, C.E., et al., *Cancer risk assessment, indicators, and guidelines for polycyclic aromatic hydrocarbons in the ambient air*. *Environ Health Perspect*, 2002. **110 Suppl 3**(Suppl 3): p. 451-88.
29. Holme, J.A., et al., *Lung cancer associated with combustion particles and fine particulate matter (PM(2.5)) - The roles of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and the aryl hydrocarbon receptor (Ahr)*. *Biochem Pharmacol*, 2023. **216**: p. 115801.
30. *PubChem: Benzo[a]pyrene*. [cited 2023; Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2336>].
31. *PubChem: 1,3-butadiene*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7845>.
32. *PubChem: Isoprene*. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6557>.
33. Watcharait, P., et al., *Acrylonitrile induced apoptosis via oxidative stress in neuroblastoma SH-SY5Y cell*. *J Appl Toxicol*, 2010. **30**(7): p. 649-55.
34. Yang, B., et al., *Acute acrylonitrile exposure inhibits endogenous H(2)S biosynthesis in rat brain and liver: The role of CBS/3-MPST-H(2)S pathway in its astrocytic toxicity*. *Toxicology*, 2021. **451**: p. 152685.
35. Tarsikh, M.M., L.G. Klimatskaya, and S.I. Kolesnikov, *Pathogenesis of neurotoxicity of acrylates acrylonitrile and acrylamide: from cell to organism*. *Bull Exp Biol Med*, 2013. **155**(4): p. 451-3.
36. Nakagawa, Y., et al., *In vivo comet assay of acrylonitrile, 9-aminoacridine hydrochloride monohydrate and ethanol in rats*. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*, 2015. **786-788**: p. 104-13.
37. Hobbs, C.A., et al., *Genotoxicity of styrene-acrylonitrile trimer in brain, liver, and blood cells of weanling F344 rats*. *Environ Mol Mutagen*, 2012. **53**(3): p. 227-38.
38. Ghanayem, B.I., et al., *Acrylonitrile is a multisite carcinogen in male and female B6C3F1 mice*. *Toxicol Sci*, 2002. **68**(1): p. 59-68.
39. Yoon, J.H., W.S. Kwak, and Y.S. Ahn, *A brief review of relationship between occupational benzene exposure and hematopoietic cancer*. *Ann Occup Environ Med*, 2018. **30**: p. 33.
40. Guo, H., S. Ahn, and L. Zhang, *Benzene-associated immunosuppression and chronic inflammation in humans: a systematic review*. *Occup Environ Med*, 2020.
41. Adefegha, S.A., B.M. Okeke, and G. Oboh, *Antioxidant properties of eugenol, butylated hydroxyanisole, and butylated hydroxyl toluene with key biomolecules relevant to Alzheimer's diseases-In vitro*. *J Food Biochem*, 2021. **45**(3): p. e13276.
42. Yokota, Y., et al., *o-Toluidine metabolism and effects in the urinary bladder of humanized-liver mice*. *Toxicology*, 2023. **488**: p. 153483.

43. PubChem: Carbon monoxide. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/281>.
44. LaDou J, H.R., *Current Occupational & Environmental Medicine*. Vol. 5th Ed. 2014, New York.
45. Yamamoto, T., et al., *Effect of Heating Temperature on Ammonia Emission in the Mainstream Aerosols from Heated Tobacco Products*. *Toxics*, 2022. **10**(10).
46. Rao, C.V., et al., *Biological effects and epidemiological consequences of arsenic exposure, and reagents that can ameliorate arsenic damage in vivo*. *Oncotarget*, 2017. **8**(34): p. 57605-57621.
47. Luch, N.M.T.S.M.N.D.P.L.A., *Levels of nicotine and tobacco-specific nitrosamines in oral nicotine pouches*. *Tobacco Control*, 2022.
48. Chang, C.M., et al., *Biomarkers of Tobacco Exposure: Summary of an FDA-Sponsored Public Workshop*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. **26**(3): p. 291-302.
49. Li, Z., et al., *Concentration and profile of 22 urinary polycyclic aromatic hydrocarbon metabolites in the US population*. *Environ Res*, 2008. **107**(3): p. 320-31.
50. Alwis, K.U., et al., *Measuring urinary N-acetyl-S-(4-hydroxy-2-methyl-2-buten-1-yl)-L-cysteine (IPMA3) as a potential biomarker of isoprene exposure*. *Anal Chim Acta*, 2016. **941**: p. 61-66.
51. Haziza, C., et al., *Reduction in Exposure to Selected Harmful and Potentially Harmful Constituents Approaching Those Observed Upon Smoking Abstinence in Smokers Switching to the Menthol Tobacco Heating System 2.2 for 3 Months (Part 1)*. *Nicotine Tob Res*, 2020. **22**(4): p. 539-548.
52. Yuki, D., et al., *Assessment of the exposure to selected smoke constituents in adult smokers using in-market heated tobacco products: a randomized, controlled study*. *Sci Rep*, 2022. **12**(1): p. 18167.
53. McEwan, M., et al., *A randomized controlled study in healthy participants to explore the exposure continuum when smokers switch to a tobacco heating product or an E-cigarette relative to cessation*. *Toxicol Rep*, 2021. **8**: p. 994-1001.
54. Haziza, C., et al., *Assessment of the reduction in levels of exposure to harmful and potentially harmful constituents in Japanese subjects using a novel tobacco heating system compared with conventional cigarettes and smoking abstinence: A randomized controlled study in confinement*. *Regul Toxicol Pharmacol*, 2016. **81**: p. 489-499.
55. Sakaguchi, C., et al., *Differences in Levels of Biomarkers of Potential Harm Among Users of a Heat-Not-Burn Tobacco Product, Cigarette Smokers, and Never-Smokers in Japan: A Post-Marketing Observational Study*. *Nicotine Tob Res*, 2021. **23**(7): p. 1143-1152.
56. Li, D., et al., *Association of smoking and electronic cigarette use with wheezing and related respiratory symptoms in adults: cross-sectional results from the Population Assessment of Tobacco and Health (PATH) study, wave 2*. *Tob Control*, 2020. **29**(2): p. 140-147.
57. Hedman, L., et al., *Association of Electronic Cigarette Use With Smoking Habits, Demographic Factors, and Respiratory Symptoms*. *JAMA Netw Open*, 2018. **1**(3): p. e180789.
58. Bhatta, D.N. and S.A. Glantz, *Association of E-Cigarette Use With Respiratory Disease Among Adults: A Longitudinal Analysis*. *Am J Prev Med*, 2020. **58**(2): p. 182-190.
59. Alzahrani, T., et al., *Association Between Electronic Cigarette Use and Myocardial Infarction*. *Am J Prev Med*, 2018. **55**(4): p. 455-461.
60. Farsalinos, K.E., et al., *Is e-cigarette use associated with coronary heart disease and myocardial infarction? Insights from the 2016 and 2017 National Health Interview Surveys*. *Ther Adv Chronic Dis*, 2019. **10**: p. 2040622319877741.

61. Parekh, T., S. Pemmasani, and R. Desai, *Risk of Stroke With E-Cigarette and Combustible Cigarette Use in Young Adults*. *Am J Prev Med*, 2020. **58**(3): p. 446–452.
62. Fetterman, J.L., et al., *Alterations in Vascular Function Associated With the Use of Combustible and Electronic Cigarettes*. *J Am Heart Assoc*, 2020. **9**(9): p. e014570.



leki i technologie medyczne -  

---

opinie Krzysztofa Łandy



Warszawa, 17 lipca 2023 r.

## Opinia

**dotycząca doustnych produktów z nikotyną bez zawartości tytoniu  
tzw. saszetek nikotynowych (beztyniowe woreczki nikotynowe,  
*nicotine pouches*) wykorzystywanych w strategii Tobacco Harm  
Reduction (THR)**

Wersja 2.0

Autor: Lek. Krzysztof Łanda

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.



## I. O autorze opinii:

**Krzysztof Łanda, lekarz**

Prezes HTA Formedis i Założyciel Fundacji Watch Health Care

[KL@krislanda.eu](mailto:KL@krislanda.eu)

Obecnie pełni funkcję Przewodniczącego Komisji Zdrowia Business Centre Club (BCC). Jest też Prezesem firmy MedInvest Scanner sp. z o.o. zajmującej się doradztwem w zakresie wyceny i refundacji, due diligence w zakresie oceny portfolio firm z zakresu Life Science i oceną innowacyjności technologii medycznych jeszcze przed dopuszczeniem do obrotu. 2017-2018 był konsultantem w DBSE oraz członkiem międzynarodowego Zespołu Prawa Farmaceutycznego i Ochrony Zdrowia Dentons. W latach 2015-2017, Krzysztof Łanda, jako wiceminister zdrowia był odpowiedzialny za politykę lekową, refundację oraz ustalanie urzędowych cen zbytu leków i wyrobów medycznych, mapowanie potrzeb zdrowotnych, inwestycje w opiece zdrowotnej, wycenę świadczeń zdrowotnych oraz koszyk świadczeń gwarantowanych. Przed objęciem funkcji wiceministra zdrowia, Krzysztof Łanda był Prezesem HTA Audit, firmy zajmującej się oceną jakości raportów oceny technologii medycznych (HTA; Health Technology Assessment) kierowanych do władz i instytucji publicznych oraz prezesem Watch Health Care Foundation. W latach 2010-2011 pełnił funkcję Prezesa CEESTAHC Central & Eastern European Society of Technology Assessment in Health Care. W latach 2006-2007 był Dyrektorem Departamentu Gospodarki Lekami w NFZ. W 2004 roku Krzysztof został wybrany do zarządu Health Technology Assessment International (HTAi) i piastował to stanowisko do 2007 r. W latach 2010-2012 oraz 2006-2008 Krzysztof Łanda prowadził szkolenia w Serbii, w Kazachstanie i na Ukrainie z zakresu EBM, HTA, EBHC. Był również liderem zespołu Banku Światowego, którego celem było wprowadzenie w Serbii zasad EBHC.

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

## II. SPIS TREŚCI

|      |   |    |
|------|---|----|
| I.   | O autorze opinii:.....  | 3  |
| II.  | SPIS TREŚCI .....   | 4  |
|      | PODSUMOWANIE .....  | 7  |
|      | PODSUMOWANIE cd. ....   | 8  |
|      | PODSUMOWANIE cd. ....   | 9  |
| III. | WPROWADZENIE .....  | 10 |
|      | A. zakres opinii.....   | 10 |
|      | B. Cel opinii.....  | 10 |
|      | C. Tytoń.....   | 11 |
|      | D. Nikotyna .....   | 13 |
|      | 1. Fizjologiczne działanie nikotyny .....   | 16 |
|      | 2. Uzależnienie od nikotyny (nikotynizm) .....                                      | 17 |
|      | E. Toksyny dymu tytoniowego .....   | 18 |
|      | 1. Nitrozoaminy specyficzne dla tytoniu (TSNA, tobacco-specific nitrosamines) ..... | 19 |
|      | 2. Tlenek węgla.....  | 20 |
|      | 3. Inne związki .....   | 20 |
|      | F. Choroby związane z paleniem tytoniu .....  | 21 |
|      | 1. Nowotwory.....   | 21 |
|      | 2. Choroby układu krążenia.....   | 22 |
|      | 3. Choroby płuc .....   | 22 |
|      | 4. Inne schorzenia .....  | 22 |
| IV.  | SASZETKI NIKOTYNOWE (NPS; NICOTINE POUCHES) .....                                   | 23 |

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

|      |  |    |
|------|--|----|
| A.   | Definicja i stosowanie.....  | 23 |
| B.   | Najważniejsza różnica dotycząca saszetek i NTZ.....                        | 24 |
| C.   | Skład saszetek nikotynowych .....  | 24 |
| D.   | Biodostępność nikotyny w saszetkach w porównaniu do papierosów.....        | 26 |
| E.   | Wnioski z badań produktów na rynku niemieckim .....                        | 29 |
| F.   | Stężenie nikotyny w saszetkach a toksyczność ostra dla nikotyny .....      | 30 |
| G.   | Tobacco harm reduction - THR.....  | 31 |
| H.   | Saszetki w skali kontinuum ryzyka .....                                    | 33 |
| I.   | Aromaty w saszetkach.....  | 36 |
| V.   | WPŁYW NA ZDROWIE JEDNOSTKI .....   | 38 |
| A.   | Zysk zdrowotny w stosunku do palenia papierosów.....                       | 38 |
| B.   | Profil bezpieczeństwa saszetek nikotynowych.....                           | 39 |
| 1.   | Ryzyko zatrucia ostrego.....   | 39 |
| 2.   | Przewlekłe działania niepożądane saszetek .....                            | 41 |
| VI.  | WPŁYW POPULACYJNY – ASPEKTY PRAWNE I ZAGADNIENIA ZDROWIA PUBLICZNEGO ..... | 42 |
| A.   | Szwecja .....  | 42 |
| B.   | Finlandia .....  | 44 |
| C.   | UK .....   | 45 |
| D.   | USA .....  | 48 |
| E.   | Niemcy.....  | 49 |
| F.   | Inne przykładowe kraje .....   | 51 |
| VII. | EKONOMIKA ZDROWIA I WPŁYW NA SYSTEMY OPIEKI ZDROWOTNEJ.....                | 52 |
| A.   | Świat .....  | 52 |
| B.   | Polska.....  | 55 |

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.



|       |   |    |
|-------|---|----|
| C.    | Rola saszetek nikotynowych w strategii THR .....  | 57 |
| 1.    | DALY vs QALY .....  | 57 |
| 2.    | Ocena korzyści zdrowotnych .....  | 58 |
| 3.    | Ocena ekonomiczna – wpływ na system opieki zdrowotnej oraz perspektywa społeczna ..     | 59 |
| VIII. | Saszetki – produkty konsumenckie czy produkty lecznicze – wybrane argumenty prawne..... | 64 |
| IX.   | WNIOSKI KOŃCOWE .....   | 66 |
| X.    | TABELA SKRÓTÓW .....  | 70 |

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

## PODSUMOWANIE

- W ostatnich latach na rynku pojawiły się nowe produkty, które nie zawierają tytoniu w woreczkach, ale sole nikotyny, składniki nieaktywne, aromaty i inne dodatki. Niniejsza opinia dotyczy wyłącznie stosowania produktów z nikotyną o czystości farmakopealnej w woreczkach – w treści opinii stosowana jest dla nich nazwa „saszetki nikotynowe” (nicotine pouches, NPS). Celem opinii jest uproszczona ocena wpływu saszetek na zdrowie jednostki, zdrowie publiczne i ekonomikę zdrowia w ramach i na podstawie przeglądu niesystematycznego doniesień naukowych oraz rozwiązań prawnych.
- Nikotyna nie jest kancerogenna, chociaż może hamować apoptozę. Nikotyna nie jest mutagenna oraz nie powoduje chorób odtytoniowych. Nie ma dowodów wskazujących na to, że nikotyna jest czynnikiem rakotwórczym. Udowodnione działanie rakotwórcze wykazują nitrozoaminy – związki powstające w wyniku palenia tytoniu. Uzależnienie od nikotyny (nikotynizm) jest chorobą ujętą w międzynarodowej klasyfikacji chorób.
- Stężenia nitrozamin w saszetkach z nikotyną powinny znajdować się poniżej granicy wykrywalności, co jest możliwe przy zastosowaniu do ich produkcji nikotyny o czystości farmakopealnej. Zaleca się standaryzację i kontrolę jakości produktów dostępnych na rynku w Polsce.
- Od NTZ (NRT - nicotine replacement therapy, NTZ – nikotynowa terapia zastępcza) odróżnia saszetki przede wszystkim cel stosowania – saszetki przeznaczone są dla osób, które nie chcą zerwać z nałogiem nikotynowym i stosują nikotynę w celach rekreacyjnych. NPS nie są produktami leczniczymi.
- Maksymalne stężenie nikotyny w osoczu po zastosowaniu saszetki określono między 9,0 do 11,5 ng/mL lub 11,9 do 18,4 ng/mL (w zależności od deklarowanej mocy, czyli ilości mg nikotyny) i było porównywalne ze stężeniem nikotyny osiąganym po wypaleniu papierosa (10-13,9 ng/mL lub 16,3-20 ng/mL). Proponuje się określenie limitu nikotyny na 20 mg/g saszetki, co odpowiada ilości dostępnej nikotyny z papierosa. Produkty na rynku niemieckim zawierały szeroki zakres zawartości nikotyny w saszetkach (od 0 do 47,5 mg/saszetkę, przy najczęściej oferowanym 20 mg/saszetkę).

## PODSUMOWANIE cd.

- Każda forma konsumpcji nikotyny stanowi wzrost ryzyka zdrowotnego dla osób, które wcześniej ani nie paliły, ani też nie zażywały nikotyny w inny sposób. To istotny czynnik ograniczający rozpoczynanie rekreacyjnego stosowania produktów z nikotyną. Produkty zawierające nikotynę powinny być rozpatrywane w trójwymiarowej przestrzeni znaczeniowej, która informuje o minimalizacji szkód, pozwala planować badania, politykę i praktykę regulacyjną. W tej przestrzeni porządkować i porównywać różne wyroby tytoniowe i nikotynowe. Klasy produktów zawierających nikotynę (np. łatwopalne vs. niepalne; o wysokiej lub niskiej zawartości nitrozoaminy; o szybkim lub powolnym dostarczaniu nikotyny; aromatyzowane czy smakowe lub bez aromatu i bez smaku itp.) można porównać pod względem bezpieczeństwa, atrakcyjności i wpływu na używanie tytoniu. Przepisy i inicjatywy polityczne powinny być dostosowane tak, aby mniej szkodliwe produkty mogły konkurować z paleniem zwykłych papierosów, a ostatecznie całkowicie je zastąpić jako sposób używania nikotyny przez tych dorosłych, którzy chcą nikotyny używać.
- Beztytoniowe woreczki nikotynowe mają miejsce na samym końcu kontinuum ryzyka, a więc są to produkty o znikomym ryzyku. Ich profil ryzyka jest praktycznie identyczny z produktami NTZ.
- Jednym z kluczowych aspektów zachęcających palaczy do przejścia na mniej szkodliwe produkty nowatorskie i rzucenie palenia jest ich smak i zapach. Wydaje się, że dyskusje w Europie mogą zostać zdominowane przez stanowiska ortodoksyjnych przeciwników stosowania produktów nikotynowych, wbrew racjonalnym regulacjom przyjętym przez takie kraje jak Szwecja czy UK (patrz dalej). Wydaje się, że podnoszenie akcyzy, jak też ograniczanie stosowania aromatów w produktach THR będzie miało odwrotny efekt do pożądanego społecznie, z perspektywy zdrowia publicznego. Jeśli produkty THR, a w szczególności saszetki, które zawierają nikotynę o farmakologicznej czystości, zmniejszają negatywne, indywidualne i społeczne skutki palenia papierosów, to polityka fiskalna i regulacje prawne powinny zachęcać palaczy tytoniu do przechodzenia na produkty THR. Wysoka akcyza i ograniczenie stosowania aromatów w produktach THR (w szczególności w saszetkach zawierających czystą nikotynę) będzie prowadzić do wysokiej konsumpcji zwykłych papierosów, ze wszystkimi tego negatywnymi skutkami.

## PODSUMOWANIE cd.

- Odnotowano kilka przypadków zatrucia spowodowanego nadużyciem saszetek nikotynowych, ale żaden przebieg zatrucia nie był ciężki.
- Długoterminowe badania kancerogenezy spowodowanej saszetkami zawierającymi farmakologicznie czystą nikotyną i bez jakichkolwiek związków toksycznych dymu tytoniowego są pozbawione sensu. Jeśli saszetki nie zawierają związków rakotwórczych a nikotyna wchłaniana jest w jamie ustnej, to saszetki nie mogą wywołać nowotworów płuc. Saszetki beznikotynowe powodują mniej podrażnień i są łagodniejsze dla błony śluzowej jamy ustnej niż produkty zawierające tytoń.
- W Szwecji, dzięki zastosowaniu strategii redukcji szkód (w tym zastępowaniu tradycyjnych wyrobów tytoniowych woreczkami nikotynowymi i e-papierosami) liczba palaczy spadła do najniższego poziomu w Europie - 5,6% (2022). Również w Szwecji wykazano, że osoby używające snusu nie są bardziej skłonne do rozpoczęcia palenia papierosów. Wręcz przeciwnie, palacze papierosów, którzy zaczynają używać snusu, są bardziej skłonni do zaprzestania palenia papierosów.
- W Finlandii zaproponowano następujące regulacje NPS: wymagania dotyczące zezwoleń na sprzedaż NPS podobne do zezwoleń na sprzedaż wyrobów tytoniowych; maksymalna zawartość nikotyny w saszetce (nicotine cap) wynosi 20 mg/saszetkę); dozwolone tylko „smaki dla dorosłych”; akcyza wspólna i odpowiadająca generowanemu ryzyku.
- W UK: „Rząd musi ułatwiać dostęp do różnych już dostępnych bezpieczniejszych alternatywnych produktów nikotynowych, takich jak saszetki nikotynowe, maksymalizując ich wartość, aby pomóc palaczom rzucić palenie, bez stwarzania nowych zagrożeń dla młodych ludzi.”
- Podobnie jak jest to planowane w Finlandii, obciążenie akcyzą powinno zależeć o umiejscowienia produktu na skali kontinuum ryzyka, gdzie zwykłe papierosy powinny być obłożone najwyższym podatkiem, a saszetki najniższym. Chodzi o to, żeby zniechęcać konsumentów do palenia zwykłych papierosów i zachęcać do przechodzenia na mniej szkodliwe produkty zawierające nikotynę. Można się wtedy w ciągu kilku lat spodziewać takich samych korzyści zdrowotnych i efektów społecznych, jak w Szwecji.

### III. WPROWADZENIE

#### A. ZAKRES OPINII

W Szwecji i niektórych innych krajach tytoń jest sprzedawany w małych saszetkach, które są umieszczane między górną wargą a dziąsłami. Produkty te są również często aromatyzowane. W Szwecji ta forma tytoniu nazywa się „snus” i ma długą tradycję rekreacyjnego stosowania w tym kraju. W UE sprzedaż snusu jest zabroniona, właśnie z wyjątkiem Szwecji. W USA, dostępne są podobne produkty, które są zwykle określane, jako „snuff”, chociaż nie są technicznie identyczne ze snusem. Niniejsza opinia nie dotyczy ani snusów, ani snuff.

**W ostatnich latach na rynku pojawiły się nowe produkty, które nie zawierają tytoniu w woreczkach, ale sole nikotyny, składniki nieaktywne, aromaty i inne dodatki. Niniejsza opinia dotyczy wyłącznie stosowania produktów z nikotyną o czystości farmakopealnej w woreczkach – stosowana będzie dla nich nazwa „saszetki nikotynowe” (nicotine pouches, NPS).**

#### B. CEL OPINII

Celem opinii jest ogólna ocena saszetek nikotynowych w kontinuum ryzyka, jako jednego z produktów strategii redukcji szkód związanych ze stosowaniem produktów dostarczających nikotynę w celach rekreacyjnych (THR, tobacco harm reduction), w tym ocena wpływu saszetek na zdrowie jednostki, zdrowie publiczne i ekonomikę zdrowia w ramach i na podstawie niesystematycznego przeglądu doniesień naukowych oraz rozwiązań prawnych.

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.



## C. TYTOŃ<sup>1</sup>

Podstawowym surowcem nikotyny jest roślina tytoniu, mająca ok. 60 odmian, uprawianych we wszystkich zakątkach świata. Należy do botanicznej rodziny Nicotiana. Jako pierwsi tytoniu używali Indianie z Ameryki Północnej. Według mitów i legend roślina ta była darem bogów, obok kukurydzy i ziemniaków.<sup>2</sup> Do Europy przywędrowała wraz z Krzysztofem Kolumbem po odkrywczych wyprawach do Nowego Świata. Początkowo tytoń był palony w fajkach, żuty, lub mielony i używany w formie tabaczkii.<sup>3,4</sup> Palenie tytoniu w postaci papierosów wzrosło gwałtownie po I wojnie światowej, a po II wojnie światowej palenie papierosów przez mężczyzn było normą. W krajach rozwiniętych np. w Wielkiej Brytanii, czy w USA prawie 80% mężczyzn było codziennymi palaczami papierosów. Przed wojną w Polsce zwyczaj palenia tytoniu nie był powszechny.

Po wojnie spożycie papierosów gwałtownie wzrosło i Polska na początku lat siedemdziesiątych należała do krajów o najwyższej konsumpcji tytoniu na świecie.<sup>5</sup> Według Eurostatu w 2019 r. 18,4% osób w wieku 15 lat i starszych w UE paliło codziennie. Wśród państw członkowskich UE w 2019 r. odsetek osób palących codziennie wahał się od 6,4% w Szwecji i 9,9% w Finlandii do 23,6% w Grecji i 28,7% w Bułgarii. Obecnie Polska wciąż znajduje się wśród krajów o wysokim odsetku palaczy tytoniu.<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> Alkoholizm i Narkomania, Tom 14, Nr 3, ss. 323-340; Prace poglądowe i monografie; DIAGNOSTYKA, MECHANIZM UZALEŻNIENIA I METODY LECZENIA UZALEŻNIENIA OD NIKOTYNY; Jerzy Samochowiec et al.

<sup>2</sup> Rosenhan D.L., Seligman M.E.P.: Psychopatologia t II, Polskie Towarzystwa Psychologiczne, Warszawa 1994.

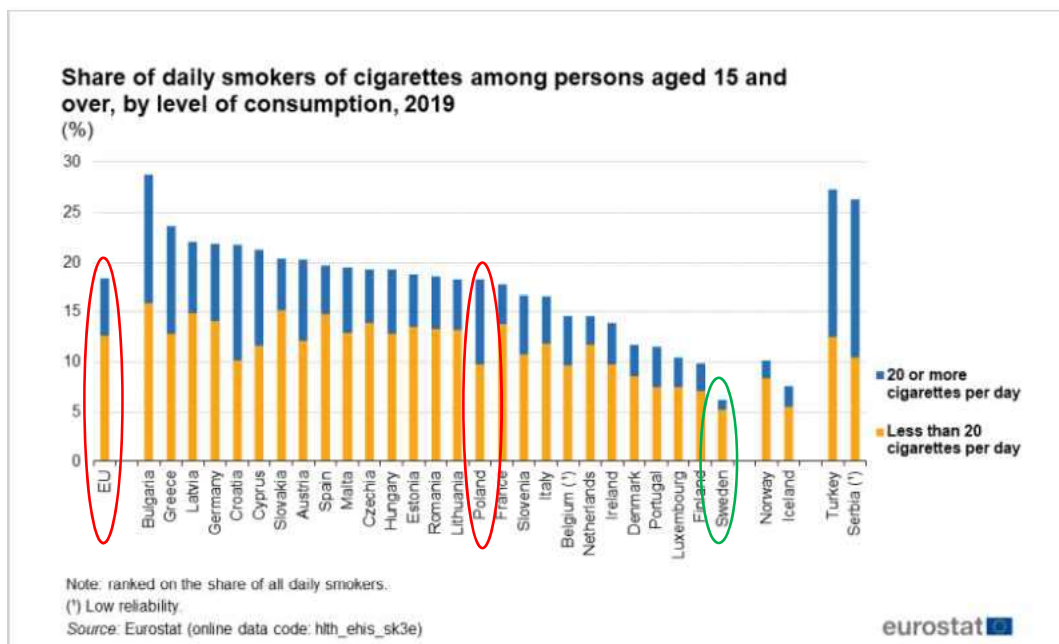
<sup>3</sup> Jańczak G., Kiejna A.: Nałóg nikotynowy a problematyka zdrowotna ze szczególnym uwzględnieniem zdrowia psychicznego. Psychiatria Polska 1998, I, 87-102.

<sup>4</sup> Rosenhan D.L., Seligman M.E.P.: Psychopatologia t II, Polskie Towarzystwa Psychologiczne, Warszawa 1994.

<sup>5</sup> Zatoński W.: Leczenie uzależnienia od tytoniu. Rola lekarza. Centrum Onkologii - Instytut im M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1993.

<sup>6</sup> [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Tobacco\\_consumption\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Tobacco_consumption_statistics)

Według raportu EUROBAROMETRU z 2021 r. odsetek palących w Polsce w wynosił 26%.<sup>7</sup> Raport PAN ze stycznia 2023 podaje, że odsetek dorosłych palaczy tytoniu w Polsce wynosi 28,8%.<sup>8</sup> Co do raportu PAN, to nie ma innych źródeł, które potwierdzałyby tak wysoki odsetek osób palących – dane te należy traktować z dużą niepewnością.



<sup>7</sup> <https://ec.europa.eu/commfrontoffice/publicopinion/index.cfm/survey/getsurveydetail/instruments/special/surveyky/2240>

<sup>8</sup> [https://pan.pl/wp-content/uploads/2023/03/PolskieZdrowie2.0\\_II.3\\_REDUKCJA-UZYWANIA-TYTONIU-I-INNYCH-PRODUKTOW-ZAWIERAJACYCH-NIKOTYNE-SZCZEGOLNIE-WSROD-MLODEGO-POKOL.pdf](https://pan.pl/wp-content/uploads/2023/03/PolskieZdrowie2.0_II.3_REDUKCJA-UZYWANIA-TYTONIU-I-INNYCH-PRODUKTOW-ZAWIERAJACYCH-NIKOTYNE-SZCZEGOLNIE-WSROD-MLODEGO-POKOL.pdf)

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

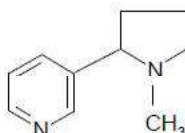
## D. NIKOTYNA

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólna charakterystyka nikotyny (ACGIH 2001; Patty's... 2001; HSDB 2003; ICSC: 0519 1997; Sax's... 2000; Poradnik... 1974; *Welzbacher* 1998; The Merck... 2001):

- nazwa zwyczajowa
- nazwa chemiczna
- wzór sumaryczny
- wzór strukturalny

nikotyna  
nicotine  
 $C_{10}H_{14}N_2$



- numer CAS
- numer UN/NA
- numer RTECS
- EU EINECS/ELINCS
- numer indeksowy
- synonimy:

54-11-5  
1654  
QS 5250000  
200-193-3  
614-001-00-4

- preparaty handlowe:

1-metylo-2(3-pirydylo)pirolidyna, 3-(1-metylo-2-pirolidynylo)pirydyna, 3-(*N*-metylopirolidyno)pirydyna, 3-pirydylo-*N*-metylopirolidyna, beta-pirydylo-alfa-*N*-metylopirolidyna, DL-tetra-hydronikotyryna, (S)-3-(1-metylopirolidyn-2-ylo)pirydyna, 1-3-(1-metylo-2-pirolilo)pirydyna, 1-nikotyna i 3-(tetrahydro-1-metylopirolilo-2-yl)-pirydyna  
Black Leaf 40, Coswell No 597, Destruxol Orchid Spray, Emo-nik, ENT 3424, Flux MAAG, Fumetobac, Habitrol, Mach-Nic, Niagara P.A. Dust, Nicocide, Nicobate, Nicoderm CQ, Nicodust, Nico-fume, Nicotine-liquid, Nicotine-solid, Nicotine-alkaloid, L-Nicotine, S-Nicotine, Nicopatch, Nicotinell, Ortho N-4 dust, Ortho N-5 dust, RCRA Waste Number P075, Tendust, Tabazur i XL All Insecticide.

### Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne nikotyny (ACGIH 2001; Patty's... 2001; HSDB 2003; ICSC: 0519 1997; Sax's... 2000; Poradnik... 1974; *Welzbacher* 1998; The Merck... 2001):

|                           |  |
|---------------------------|--|
| - wygląd                  | higroskopijna, oleista ciecz, bezbarwna lub bladożółta, ciemniejąca na powietrzu i w świetle, o ostrym, palącym smaku; substancja czysta jest prawie bez zapachu, po ogrzaniu czuć słaby zapach ryb (pirydyny) |
| - masa cząsteczkowa       | 162,23   |
| - próg zapachu            | czysta nikotyna jest bezwonna, ale za próg zapachu przyjmuje się zwykle stężenie w roztworze wodnym równe $3 \cdot 10^{-3}$ g/dm <sup>3</sup> (po ogrzaniu), (HSDB 2003)                                       |
| - temperatura wrzenia     | 247 °C (760 mmHg; ciśn. 1013 hPa)  |
| - temperatura topnienia   | -80 °C   |
| - temperatura zapłonu     | 95 °C  |
| - temperatura samozapłonu | 240 °C   |

Nikotyna jest metabolizowana głównie przez enzymy wątrobowe CYP2A6, UDP-glukuronozylotransfeazę (UGT) i flawinę zawierającą monooksygenazę (FMO). Oprócz czynników genetycznych, na metabolizm nikotyny wpływa dieta i posiłek, wiek, płeć, stosowanie preparatów hormonalnych zawierających estrogeny, ciąża i choroby nerek, stosowane leki i palenie tytoniu. W przypadku nikotyny obserwuje się znaczne różnice rasowe/etniczne metabolizmu, na które prawdopodobnie wpływają zarówno czynniki genetyczne, jak i środowiskowe. Najszerszym stosowanym biomarkerem spożycia nikotyny jest kotynina, której poziom można mierzyć we krwi, moczu, ślinie, włosach lub w paznokciach. Obecnie za optymalny punkt odcięcia dla kotyniny w osoczu, aby odróżnić palaczy od osób niepalących w ogólnej populacji USA przyjmuje się poziom 3 ng ml<sup>-1</sup>.<sup>9</sup>

Nikotyna dobrze wchłania się przez drogi oddechowe, przewód pokarmowy i skórę. Największe stężenia nikotyny stwierdzono w mózgu, nerkach, błonie śluzowej żołądka, rdzeniu nadnerczy, błonie śluzowej nosa i śliniankach. Nikotyna wiąże się z białkami osocza w 5-20% i przenika przez łożysko oraz do mleka matek karmiących. W trakcie metabolizmu nikotyna może ulegać: C-oksydacji, demetylacji

<sup>9</sup> Benowitz, N.L., J. Hukkanen, and P. Jacob, 3rd, Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. *Handb Exp Pharmacol*, 2009(192): p. 29-60.

połączonej z C-oksydacją, N-oksydacji oraz N-metylacji. Jej głównymi metabolitami są: kotynina i nikotyno-1'-N-tlenek. Nikotyna i jej metabolity są szybko wydalane przez nerki.<sup>10</sup>

**Amerykańska Narodowa Akademia Nauki, Inżynierii i Medycyny w 2018 roku stwierdziła, że nie ma dowodów wskazujących na to, że nikotyna jest czynnikiem rakotwórczym.<sup>11</sup> Nikotyna nie jest kancerogenna, chociaż może hamować apoptozę i nie jest mutagenna w teście Ames (współczynnik prawdopodobieństwa 0,9626, 0,9133, odpowiednio)<sup>12</sup> oraz nie powoduje chorób odtytoniowych.<sup>13,14</sup>**

---

<sup>10</sup> Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2007, nr 2(52), s. 121-154; prof. dr hab. JADWIGA A. SZYMAŃSKA et al.; Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Nikotyna. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego.

<sup>11</sup> Shahab L, Goniewicz ML, Blount BC, Brown J, McNeill A, Alwis KU, Feng J, Wang L, West R. Nicotine, Carcinogen, and Toxin Exposure in Long-Term E-Cigarette and Nicotine Replacement Therapy Users: A Cross-sectional Study. *Ann Intern Med.* 2017 Mar 21;166(6):390-400. doi: 10.7326/M16-1107. Epub 2017 Feb 7. PMID: 28166548; PMCID: PMC5362067.

<sup>12</sup> Jacqueline Miller-Holt, Irene Baskerville-Abraham, Masanori Sakimura, Toshiro Fukushima, Andrea Puglisi, Jeremie Gafner, In vitro evaluation of mutagenic, cytotoxic, genotoxic and oral irritation potential of nicotine pouch products, *Toxicology Reports*, Volume 9, 2022, Pages 1316-1324, ISSN 2214-7500, <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.06.008>.

<sup>13</sup> Akyl D, Özkara A, Erdoğan SF, Eren Y, Konuk M, Sağlam E. Micronucleus assay in human lymphocytes after exposure to alloxym sodium herbicide in vitro. *Cytotechnology.* 2015 Dec;67(6):1059-66. doi: 10.1007/s10616-014-9746-8. Epub 2014 Jul 14. PMID: 25017922; PMCID: PMC4628922.

<sup>14</sup> Sanner T, Grimsrud TK. Nicotine: Carcinogenicity and Effects on Response to Cancer Treatment - A Review. *Front Oncol.* 2015 Aug 31;5:196. doi: 10.3389/fonc.2015.00196. PMID: 26380225; PMCID: PMC4553893.

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

Nikotyna nie wykazuje działania mutagennego, ale jest substancją genotoksyczna (wymiana chromatyd siostrzanych i aberracje chromosomowe) oraz fetotoksyczna. **Udowodnione działanie rakotwórcze wykazują nitrozoaminy – związki powstające w wyniku palenia tytoniu (NNN i NNK).**<sup>15</sup>

#### 1. Fizjologiczne działanie nikotyny<sup>16</sup>

Nikotyna stymuluje nikotynowe receptory acetylocholinowe występujące zarówno w ośrodkowym układzie nerwowym, jak również w autonomicznym układzie nerwowym. Dlatego też ekspozycja na nikotynę (w zależności od dawki) wywołuje szereg reakcji w organizmie. Między innymi powoduje wzrost ciśnienia krwi i przyspieszenie akcji serca. Objawy łagodnego zatrucia obejmują nudności i wymioty, w przypadku większego narażenia dochodzą do tego objawy takie jak biegunka, zwiększony ślinotok i spowolnienie bicia serca. Ciężkie zatrucia mogą charakteryzować się drgawkami i depresją oddechową.<sup>17</sup>

Profil działania nikotyny zmienia się ze stymulującego na uspokajający wraz ze wzrostem dawki, a mechanizm jej działania jest wypadkową pobudzania nAChRs powodujących aktywację komórek nerwowych i uwrażliwienia przekąźnictwa współczulnego. Ważną ceną farmakologiczną nikotyny jest szybki rozwój tolerancji na jej działania niepożądane. W mózgu nikotyna w małych dawkach jest wyraźnie stymulantem, pośredniczy w szybkiej transmisji synaptycznej i pozytywnie moduluje szereg

---

<sup>15</sup> Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy 2007, nr 2(52), s. 121-154; prof. dr hab. JADWIGA A. SZYMAŃSKA et al.; Uniwersytet Medyczny w Łodzi; Nikotyna. Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego.

<sup>16</sup> Beztytoniowe woreczki nikotynowe – ocena bezpieczeństwa używania, farmakokinetyka i rekomendowane stężenie nikotyny; Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak; Wydział Nauk Farmaceutycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Sosnowiec 2023-02-26.

<sup>17</sup> Chapter 5 - Nicotine, in The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General, U.S.D.o.H.a.H. Services, Editor. 2014. p. 1081.

funkcji poznawczych. W efekcie poprawia uwagę, uczenie się, pobudzenie, sprawność motoryczną, ułatwia funkcje pamięciowe oraz zmniejsza drażliwość i lęk.<sup>18, 19</sup>

## 2. Uzależnienie od nikotyny (nikotynizm)

**Uzależnienie od nikotyny (nikotynizm) jest chorobą ujętą w międzynarodowej klasyfikacji chorób (nr kodu ICD XI: 6C4A.2).** Nikotynizm prowadzi na poziomie jednostek i całych zbiorowości do poważnych i głównie negatywnych konsekwencji:

- zdrowotnych,
- ekonomicznych i finansowych oraz
- społecznych.

Nikotynizm jest uzależnieniem fizycznym oraz psychicznym i jako taki został szczegółowo opisany już w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD 10. Wyróżnia ona 6 kryteriów. Spełnianie zaledwie 3 z nich wystarczy, by móc orzec nikotynizm, czyli uzależnienie od nikotyny.

- Głód nikotynowy – silna potrzeba zapalenia papierosa;
- Fizjologiczne objawy wchodzące w skład zespołu odstawienia nikotyny, takie jak drażliwość, agresja, lęklivość, problemy z koncentracją, osłabienie, senność itd., w sytuacji niemożności zapalenia papierosa;
- Potrzeba przyjmowania coraz większych dawek nikotyny, aby osiągnąć ten sam pułap satysfakcji z palenia papierosów;
- Utrata kontroli nad zachowaniami dotyczącymi palenia papierosów (na przykład niekontrolowane zwiększenie liczby wypalanych papierosów);

---

<sup>18</sup> Alhowail A. Molecular insights into the benefits of nicotine on memory and cognition (Review). Mol Med Rep. 2021 Jun;23(6):398. doi: 10.3892/mmr.2021.12037. Epub 2021 Mar 31. PMID: 33786606; PMCID: PMC8025477.

<sup>19</sup> Prof. dr hab. n. med. Halina Car; Opinia o innowacyjności dotycząca bezpiecznej zawartości nikotyny w saszetkach nikotynowych; Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

- Zaniedbywanie innych aktywności z powodu palenia (na przykład rezygnacja z wysiłku fizycznego, osłabienie wyników w sporcie czy nauce itd.);
- Palenie mimo świadomości negatywnych konsekwencji zdrowotnych i społecznych.

Palenie tytoniu jest nałogiem wywołanym przez dwa podstawowe, wzajemnie oddziałujące na siebie uzależnienia: farmakologiczne uzależnienie od nikotyny oraz uzależnienie behawioralne. Uzależnienie farmakologiczne od nikotyny jest związane z koniecznością utrzymania odpowiednich jej stężeń w surowicy krwi, podczas gdy uzależnienie behawioralne jest złożone i zależy od czynników psychologicznych, środowiskowych, kulturowych i społecznych. W jego powstaniu podnosi się również wagę systemu wartości osobistych oraz rodzinnych.

Palenie papierosa jest rodzajem suchej destylacji środka roślinnego zawartego w nim. W czasie palenia ok. 30% nikotyny jest wciągana głównym strumieniem do jamy ustnej i dalej do płuc, pozostała część ulega spaleni. W związku z tym do krwi może przedostać się 0,5-3 mg nikotyny z jednego papierosa, w zależności od sposobu palenia tj. "zaciągania się". Obecnie wiadomo, że jednorazowe, szybkie wstrzyknięcie człowiekowi 50-75 mg winianu nikotyny wywołałoby natychmiastową śmierć. Taka dawka może znajdować się nawet w jednym papierosie, nikt jednak nie umiera z powodu wypalenia jednego papierosa, ponieważ w czasie palenia wchłania się tylko 1-2 mg nikotyny, a reszta ulega spaleni. Ponadto nikotyna jest szybko metabolizowana, unieczynniana w wątrobie i wydalana z moczem. Po ok. 2 godzinach od chwili wypalenia 3 papierosów 90% wchłoniętej nikotyny rozkłada się lub wydala.<sup>20</sup>

## E. TOKSYNY DYMU TYTONIOWEGO

Wg różnych źródeł, w dymie tytoniowym znajduje się od 5000 do ponad 8000 związków chemicznych. Głównymi składnikami dymu tytoniowego (w 85% masy dymu) są azot, tlen i dwutlenek węgla.

---

<sup>20</sup> Alkoholizm i Narkomania, Tom 14, Nr 3, ss. 323-340; Prace poglądowe i monografie; DIAGNOSTYKA, MECHANIZM UZALEŻNIENIA I METODY LECZENIA UZALEŻNIENIA OD NIKOTYNY; Jerzy Samochowiec et al.



## 1. Nitrozoaminy specyficzne dla tytoniu (TSNA, tobacco-specific nitrosamines)<sup>21</sup>

Nitrozoaminy specyficzne dla tytoniu (TSNA) to organiczne związki powstałe w trakcie fermentacji tytoniu z nikotyny i alkaloidów ubocznych tytoniu - nor-nikotyny, anatabiny i anabazyny. Wyroby tytoniowe, w szczególności klasyczne papierosy, lecz również niektóre tytonie stosowane doustnie, zawierają znaczne ilości TSNA. Przykładowo dwie główne nitrozoaminy - NNN (N'-nitrozonornikotyna) i NNK (4-(metylonitrozamino)-1-(3-pirydylo)-1-butanon) w niespalonym tytoniu pochodzącym z papierosów występują w ilości około 1900 ng NNN i 530 ng NNK na papierosa.<sup>22,23</sup>

Badania pod tym kątem przeprowadził Niemiecki Federalny Instytut ds. Oceny Ryzyka (BfR).<sup>24</sup> TSNA wykryto w ponad połowie analizowanych szaszetek nikotynowych. Najwyższe ustalone zawartości wynosiły 13 ng na szaszetkę dla NNN, przy 5,4 ng na szaszetkę dla NNK. A więc odpowiednio 146 i 98 razy mniej niż w tytoniu. Uwzględniając fakt, że TSNA może powstawać również w sposób endogenny w przewodzie pokarmowym, co opisano np. dla NNN w ślinie<sup>25</sup>, w rzeczywistości poziom tych związków może być jeszcze niższy. Nie znaleziono TSNA w drugiej połowie badanych szaszetek nikotynowych, a więc uniknięcie nitrozoamin jest technologicznie możliwe – niestety nie ma obecnie konieczności oznaczania szaszetek, które zawierają TSNA. Jest to szczególnie istotne ponieważ w przypadku NNN i

---

<sup>21</sup> Beztytoniowe woreczki nikotynowe – ocena bezpieczeństwa używania, farmakokinetyka i rekomendowane stężenie nikotyny; Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak; Wydział Nauk Farmaceutycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Sosnowiec 2023-02-26.

<sup>22</sup> Bekki, K., et al., Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes. J uoeh, 2017. 39(3): p. 201-207.

<sup>23</sup> Beztytoniowe woreczki nikotynowe – ocena bezpieczeństwa używania, farmakokinetyka i rekomendowane stężenie nikotyny; Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak; Wydział Nauk Farmaceutycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Sosnowiec 2023-02-26.

<sup>24</sup> Gesundheitliche Bewertung von Nikotinbeutel (Nikotinpouches) : Aktualisierte Stellungnahme Nr. 023/2022 des BfR vom 7. Oktober 2022

<sup>25</sup> Bustamante, G., et al., Presence of the Carcinogen N'-Nitrosornicotine in Saliva of E-cigarette Users. Chem Res Toxicol, 2018. 31(8): p. 731-738

NNK mamy do czynienia z genotoksycznymi czynnikami rakotwórczymi, dla których nie można zdefiniować wartości progowej. Dlatego **stężenia TSNA w saszetkach z nikotyną powinny znajdować się poniżej granicy wykrywalności**, co zanotowano w powyższym badaniu dla połowy badanych produktów. Uzyskane wyniki jednoznacznie dowodzą, że do saszetek nikotynowych powinna być stosowana nikotyna o czystości farmakopealnej, takiej jaką stosuje się w środkach nikotynowej terapii zastępczej (NTZ).

## 2. Tlenek węgla

Tlenek węgla łączy się na trwałe z hemoglobina (Hb) w krwinkach czerwonych w karboksyhemoglobinę, która nie przenosi tlenu (poziom karboksyhemoglobiny u osób niepalących wynosi około 1%, u umiarkowanych palaczy około 5%, do 15% u osób wypalających duże ilości tytoniu, co oznacza że około 1/7 hemoglobiny jest niezdolna do transportu tlenu).

## 3. Inne związki<sup>26</sup>

- faza cząstek stałych
  - smoła – czyli agregat cząstek dymu tytoniowego pozbawiony nikotyny i wilgoci – działanie karcynogenne
  - wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne – działanie karcynogenne
  - fenol i krezol – działanie karcynogenne i drażniące drogi oddechowe
  - β-naftyloamina – działanie karcynogenne
  - N-nitrozonornikotyna – działanie karcynogenne
  - benzo-a-piren – działanie karcynogenne
  - metale śladowe o działaniu karcynogennym
    - nikiel
    - arsen
    - polon 210
  - indol i karbazol będące akceleratorami nowotworowymi
  - katechol będący kokarcynogenem
- faza gazowa
  - substancje o działaniu karcynogennym:
    - nitrozoaminy

---

<sup>26</sup> [https://pl.wikipedia.org/wiki/Dym\\_tytoniowy](https://pl.wikipedia.org/wiki/Dym_tytoniowy)

- hydrazyna
- chlorek winylu
- substancje o działaniu drażniącym i toksycznym na nabłonek rzęskowy układu oddechowego
  - cyjanowodór
  - aldehyd octowy
  - akroleina
  - amoniak
  - formaldehyd
  - tlenki azotu

## F. CHOROBY ZWIĄZANE Z PALENIEM TYTONIU

Palenie tytoniu negatywnie oddziałuje na wszystkie narządy człowieka. Może powodować nieuleczalne choroby układu oddechowego, takie jak przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP), rozedmę, astmę, czy zwiększać ryzyko występowania szeregu nowotworów złośliwych, m.in. raka płuca, krtani, części ustnej gardła. Palenie tytoniu obciąża również serce i układ krwionośny zwiększając m.in. ryzyko wystąpienia choroby niedokrwiennej serca.<sup>27</sup>

### 1. Nowotwory

Wykazano, że palenie tytoniu może być przyczyną rozwoju co najmniej 13 różnych nowotworów złośliwych (m.in.: raka płuca, raka krtani, raka pęcherza, czy raka żołądka). Szacuje się, że palenie tytoniu odpowiada za około 20 do 25% przypadków nowotworów złośliwych na świecie.<sup>28</sup>

Silny związek przyczynowo-skutkowy obserwuje się dla nowotworów złośliwych: płuca, krtani, gardła, przełyku, jamy ustnej, miedniczek nerkowych, pęcherza moczowego, trzustki i wielu innych.

---

<sup>27</sup> Warszawa, lipiec 2021; Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia; Departament Analiz i Innowacji; ISBN: 978-83-956980-5-7; w ramach współpracy NFZ z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym recenzji raportu dokonała prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem.

<sup>28</sup> Warszawa, lipiec 2021; Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia; Departament Analiz i Innowacji; ISBN: 978-83-956980-5-7; w ramach współpracy NFZ z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym recenzji raportu dokonała prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem.

## 2. Choroby układu krążenia

Palenie tytoniu zwiększa ryzyko zachorowania na choroby układu krążenia, takie jak: choroba wieńcowa serca, zespół płucno-sercowy, degeneracja mięszu sercowego, nadciśnienie, miażdżyca, tętniak aorty, choroby obwodowego układu naczyniowego (łącznie z chorobą Burgera), choroba naczyń mózgowych.

## 3. Choroby płuc

Zwiększa się również ryzyko zachorowania na inne schorzenia, takie jak: przewlekłe zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc, astma oskrzelowa.

## 4. Inne schorzenia

Palenie tytoniu może wywołać także inne choroby takie jak: choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, katarakta, tytoniowy niedosłuch i niedowidzenie, zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, paradontoza, osteoporoza, choroba Crohna.

Palenie tytoniu ma związek z takimi problemami zdrowotnymi, jak: mniejsza płodność, niższa waga urodzeniowa noworodków, zespół nagłej śmierci noworodka - nikotyna przenika przez łożysko do krążenia płodowego.

## IV. SASZETKI NIKOTYNOWE (NPS; NICOTINE POUCHES)

### A. DEFINICJA I STOSOWANIE

**Saszetki nikotynowe (NPS; nicotine pouches) to z definicji rekreacyjna forma przyjmowania nikotyny, nie zawierająca szkodliwych substancji pochodzących z tytoniu. Używanie NP jest jedną ze strategii ograniczania szkód wyrządzanych przez tytoń (THR, tobacco harm reduction).<sup>29</sup>**

Saszetki nikotynowe to nowe, beztytoniowe produkty zawierające nikotynę w proszku sole i materiały wypełniające.<sup>30</sup> Podczas używania saszetek nikotynowych nikotyna jest wchłaniana głównie przez błony śluzowe jamy ustnej. Woreczki nikotynowe umieszczone są między górną wargą a dziąsłem na okres do 30 minut, a następnie należy je wyjąć. Saszetek nie należy połykać.<sup>31</sup>

NPS są w stanie dostarczyć do organizmu taką samą dawkę nikotyny co papierosy i inne formy wyrobów tytoniowych. Co istotne, w porównaniu do papierosów saszetki uwalniają nikotynę dłużej a maksymalne stężenie nikotyny w osoczu osób używających NPS jest niższe niż u palaczy. Generalnie papierosy szybciej zaspakajają głód nikotynowy.<sup>32</sup>

Badani w Szwecji stosowali średnio 8,6 saszetek nikotynowych dziennie. W innym badaniu na 550 respondentach w czterech krajach europejskich (Dania, Niemcy, Szwecja i Szwajcaria) przeprowadzono ankiety internetowe. We wszystkich krajach większość uczestników używała doustnych saszetek

---

<sup>29</sup> Arkadiusz Dobosz; Jagiellońskie Centrum Innowacji; „Systematyczny przegląd literatury nt. beztytoniowych, doustnych woreczków nikotynowych”.

<sup>30</sup> Health risk assessment of nicotine pouches; Updated BfR (The German Federal Institute for Risk Assessment) Opinion no. 023/2022, 7 October 2022; <https://doi.org/10.17590/20220204-105615>

<sup>31</sup> Health risk assessment of nicotine pouches; Updated BfR (The German Federal Institute for Risk Assessment) Opinion no. 023/2022, 7 October 2022; <https://doi.org/10.17590/20220204-105615>

<sup>32</sup> Beztytoniowe woreczki nikotynowe – ocena bezpieczeństwa używania, farmakokinetyka i rekomendowane stężenie nikotyny; Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak; Wydział Nauk Farmaceutycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Sosnowiec 2023-02-26.

nikotynowych przez 12 miesięcy lub krócej. Większość stosowała saszetki przez 10 do 20 minut, a 15% do 25% respondentów używała saszetek przez 20 do 30 minut. Dłuższe używanie saszetek nikotynowych odnotowano w Szwecji. Woreczki zawierające 6-15 mg nikotyny były najczęściej używane we wszystkich krajach, natomiast saszetki 11-15 mg w Szwecji i Danii. Średnia we wszystkich krajach wynosiła 1-5 torebek, natomiast więcej 6-10 torebek w Szwecji i Danii. Najpopularniejszym smakiem był mentol, a następnie aromaty owocowe.<sup>33</sup>

## B. NAJWAŻNIEJSZA RÓŻNICA DOTYCZĄCA SASZETEK I NTZ

Od NTZ (NRT - nicotine replacement therapy, NTZ – nikotynowa terapia zastępcza) odróżnia saszetki przede wszystkim cel stosowania – saszetki przeznaczone są dla osób, które nie chcą zerwać z nałogiem nikotynowym, ale mają stanowić dla takich ludzi mniej szkodliwą alternatywę, zwłaszcza w porównaniu do palenia papierosów czy cygar. W dalszej części opracowania przedstawiono i omówiono wiele innych cech, które różnią NPS od NTZ.

Warto pokreślić, że transdermalne NTZ są ukierunkowane na osiągnięcie stężenia nikotyny w osoczu w dolnym zakresie uzyskiwanych po wypaleniu jednego papierosa (10-20 ng/mL).<sup>34</sup>

## C. SKŁAD SASZETEK NIKOTYNOWYCH<sup>35</sup>

Woreczki nikotynowe składają się z saszetki celulozowej, soli nikotynowej (dobrze oczyszczona pochodząca z tytoniu, o czystości farmaceutycznej), środka granulującego, wypełniaczy i stabilizatorów

---

<sup>33</sup> Prasad, K., et al., Assessing consumer use and behaviour patterns of oral nicotine pouches in a multi-country study. *International Journal of Scientific Reports*, 2022. 8(6).

<sup>34</sup> Linakis MW, Rower JE, Roberts JK, Miller EI, Wilkins DG, Sherwin CMT. Population pharmacokinetic model of transdermal nicotine delivered from a matrix-type patch. *Br J Clin Pharmacol*. 2017 Dec;83(12):2709-2717. doi: 10.1111/bcp.13393. Epub 2017 Sep 6. PMID: 28771779; PMCID: PMC5698581.

<sup>35</sup> Prof. dr hab. n. med. Halina Car; Ocena badań oraz opracowań na temat redukcji ryzyka związanego ze stosowaniem alternatywnych wyrobów nikotynowych: papierosy elektroniczne oraz woreczki nikotynowe.

(mikrokryształiczna celuloza, maltitol, guma arabska, hydroksypropyloceluloza), substancji równoważących pH (węglan sodu i wodorowęglan sodu), substancji słodzących (acesulfam K) oraz aromatów spożywczych. Wymienione składniki woreczków nikotynowych oprócz nikotyny są stosowane w produktach spożywczych i muszą być jakości spożywczej lub farmaceutycznej. Materiały opakowaniowe (np. włóknina woreczka) mające kontakt ze składnikami, muszą spełniać wymagania odnoszące się do produktów przeznaczonych do kontaktu ze środkami spożywczymi. Do wytwarzania woreczków nikotynowych nie stosuje się składników: rakotwórczych, mutagennych i o toksyczności reprodukcyjnej ujętych w wykazach Globalnego Zharmonizowanego Systemu Klasyfikacji i Oznakowania Chemikaliów (GHS), rakotwórczych sklasyfikowanych przez Międzynarodową Agencję Badań nad Rakiem (IARC) lub ujętych w Narodowym Programie Toksykologicznym Stanów Zjednoczonych (NTP); niepożądanych z toksykologicznego punktu widzenia (zanieczyszczenia), które mogą być naturalnie obecne w składnikach woreczków, ale nie powinny być składnikiem samym w sobie. Wszystkie składniki zastosowane w produkcji woreczków powinny też podlegać ocenie ryzyka toksykologicznego i wykazać bezpieczeństwo przy rozsądnym i przewidywalnym użyciu produktu. Ponadto, powinna też być informacja o obecności w wyrobie gotowym określonych substancji/produktów, które mogą powodować alergie pokarmowe lub nietolerancje spełniające kryteria klasyfikacji GHS i/lub CLP (Chemiczna Klasyfikacja, Oznakowania i Pakowania<sup>36</sup>).

Maksymalna całkowita ilość nikotyny zwyczajowo wynosi 20 mg w przeliczeniu na jeden materiał eksploatacyjny.<sup>37</sup> W celu określenia dopuszczalnego toksykologicznie poziomu stosowania materiałów, producent zobowiązany jest do wykonania oceny ryzyka toksykologicznego (TRA) zastosowanych materiałów oraz określenia zagrożenia związanego z wszelkimi niepożądanymi składnikami. TRA ocenia prawdopodobne narażenie konsumenta, biorąc pod uwagę zarówno czas trwania, jak i miejsce stosowania produktu, w oparciu o rozsądne i przewidywalne zastosowanie produktu.<sup>38</sup>

---

<sup>36</sup> Technical Specification SIS/TS 72:2020

<sup>37</sup> <https://www.en-standard.eu/pas-8877-2022-tobacco-free-oral-nicotine-pouches-composition-manufacture-and-testing-specification/>

<sup>38</sup> The British Standards Institution 2022

#### D. BIODOSTĘPNOŚĆ NIKOTYNY W SASZETKACH W PORÓWNANIU DO PAPIEROSÓW<sup>39</sup>

Zawartość nikotyny w większości dostępnych saszetek jest podawana jako całkowita zawartość, w zakresie od 1,79 mg do 47,5 mg na saszetkę.<sup>40</sup> **Na podstawie europejskich przepisów dotyczących środków spożywczych saszetki z nikotyną nie są produktami spożywczymi, bowiem przekraczają ostrą dawkę referencyjną (ARfD) dla nikotyny zawartej w żywności, która wynosi 0,0008 mg/kg (EFSA).**<sup>41</sup>

Saszetki (podobnie jak NTZ) są buforowane do pH zasadowego celem ułatwienia wchłaniania nikotyny, które jest wolniejsze i stopniowe w porównaniu do palenia tytoniu.<sup>42</sup> Większość nikotyny jest uwalniana w ciągu pierwszych 20 minut.<sup>43</sup> **Powolny wzrost stężenia nikotyny we krwi, a zwłaszcza w mózgu, powoduje, że NTZ charakteryzuje niska skłonność do nadużywania.**<sup>44</sup> Po podaniu saszetek zawierających 20 mg lub mniej nikotyny, alkaloid ten wchłania się przez błonę śluzową jamy ustnej i osiąga maksymalne stężenie we krwi w czasie (Tmax) ok. 30-60 min.<sup>45</sup> Czas ten jest znacznie dłuższy

---

<sup>39</sup> Prof. dr hab. n. med. Halina Car; Opinia o innowacyjności dotycząca bezpiecznej zawartości nikotyny w saszetkach nikotynowych; Uniwersytet Medyczny w Białymstoku.

<sup>40</sup> Mallock N, Schulz T, Malke S, et al. Levels of nicotine and tobacco-specific nitrosamines in oral nicotine pouches. Tobacco Control Published Online First: 05 August 2022. doi: 10.1136/tc-2022-057280

<sup>41</sup> EFSA STATEMENT. Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms (Question No EFSA-Q-2009-00527); Issued on 07 May 2009.

<sup>42</sup> Pickworth WB, Rosenberry ZR, Gold W, Koszowski B. Nicotine Absorption from Smokeless Tobacco Modified to Adjust pH. J Addict Res Ther. 2014 Apr;5(3):1000184. doi: 10.4172/2155-6105.1000184. PMID: 25530912; PMCID: PMC4271311.

<sup>43</sup> Health risk assessment of nicotine pouches; Updated BfR (The German Federal Institute for Risk Assessment) Opinion no. 023/2022, 7 October 2022; <https://doi.org/10.17590/20220204-105615>

<sup>44</sup> West R. The multiple facets of cigarette addiction and what they mean for encouraging and helping smokers to stop. COPD. 2009 Aug;6(4):277-83. doi: 10.1080/15412550903049181. PMID: 19811387.

<sup>45</sup> McEwan M, Azzopardi D, Gale N, Camacho OM, Hardie G, Fearon IM, Murphy J. A Randomised Study to Investigate the Nicotine Pharmacokinetics of Oral Nicotine Pouches and a Combustible Cigarette. Eur J Drug



niż T-max=7 min. po wypaleniu papierosa. Wchłanianie nikotyny z saszetek zawierających 30 mg nikotyny, w ciągu pierwszych pięciu minut było porównywalne z paleniem papierosów, a szybki początek wchłaniania nikotyny jest uważany za istotny czynnik uzależniającego działania nikotyny.<sup>46</sup> Długi T-max i powolne obniżanie stężenia nikotyny we krwi przez 2 godziny lub dłużej po stosowaniu doustnych preparatów zawierających nikotynę ma zasadnicze znaczenie w łagodzeniu objawów zespołu odstawienia tytoniu.

Poziomy nikotyny w osoczu pacjentów w przypadku zastosowania saszetek z nikotyną w porównaniu z wypaleniem papierosa okazały się być niższe, a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wolniejszy (C-max papieros: 11,6 ng/ml vs. #2: 5,2 ng/ml,  $p < 0,0001$ ; #3: 7,9 ng/ml,  $p < 0,0003$ ) (T-max papieros: 8,6 min vs #2: 26 min; #3: 22 min).<sup>47</sup>

**Ponadto, ok. 58% dostępność biologiczna nikotyny, np. gdy zawartość nikotyny wynosi 20 mg w saszetce to stężenie nikotyny w osoczu wynosi 11,6 ng/mL, wynika z procesów kinetycznych, bowiem nikotyna w znacznej części jest połykana i podlega metabolizmowi pierwszego przejścia w wątrobie przed osiągnięciem krążenia systemowego. Biodostępność nikotyny z różnych produktów NTZ czy snusu jest porównywalna do saszetek i w zależności od produktu, również do papierosów.<sup>48</sup> Maksymalne stężenie nikotyny w osoczu po zastosowaniu saszetki określono między 9,0 do**

---

Metab Pharmacokinet. 2022 Mar;47(2):211-221. doi: 10.1007/s13318-021-00742-9. Epub 2021 Dec 18. PMID: 34923602; PMCID: PMC8917032.

<sup>46</sup> Azzopardi, D., Ebajemito, J., McEwan, M. et al. A randomised study to assess the nicotine pharmacokinetics of an oral nicotine pouch and two nicotine replacement therapy products. *Sci Rep* 12, 6949 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10544-x>

<sup>47</sup> Chapman F, McDermott S, Rudd K, et al. A randomised, open-label, cross-over clinical study to evaluate the pharmacokinetic, pharmacodynamic and safety and tolerability profiles of tobacco-free oral nicotine pouches relative to cigarettes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2022;239(9):2931-2943. doi:10.1007/s00213-022-06178-6

<sup>48</sup> Lunell E, Fagerström K, Hughes J, Pendrill R. Pharmacokinetic Comparison of a Novel Non-tobacco-Based Nicotine Pouch (ZYN) With Conventional, Tobacco-Based Swedish Snus and American Moist Snuff. *Nicotine Tob Res*. 2020 Oct 8;22(10):1757-1763. doi: 10.1093/ntr/ntaa068. PMID: 32319528.

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

**11,5 ng/mL lub 11,9-18,4 ng/mL (w zależności od deklarowanej mocy, czyli ilości mg nikotyny) i było porównywalne ze stężeniem nikotyny osiąganym po wypaleniu papierosa (10-13,9 ng/mL lub 16,3-20 ng/mL).** Uzyskane zakresy stężeń nikotyny nie są toksyczne przyjmując wg Bodganika<sup>49</sup> i Woolfa<sup>50</sup>, że stężenie toksyczne nikotyny równie jest 10 000 ng/mL. Ponadto wskaźnik największej dawki, w przypadku której nie obserwuje się działań niepożądanych (NOAEL), wynosi na nikotyny 1,14 mg/kg/dzień, a wskaźnik najmniejszej dawki, w przypadku której obserwuje się działania niepożądane (LOAEL), wynosi 4,56 mg/kg/dzień.<sup>51,52</sup> Szacunkowa toksyczność ostra nikotyny dla człowieka przy narażeniu drogą pokarmową wynosi 5 mg/kg masy ciała. Obowiązująca Europejska Dyrektywa Klasyfikacji, Oznakowania i Pakowania (CLP) określa stężenia nikotyny w systemie GHS (Globalnie Zharmonizowany System Klasyfikacji i Oznakowania Chemikaliów) powyżej 2,5 mg/g GHS07 jako szkodliwe, a stężenie nikotyny powyżej 16,7 mg/g jako toksyczne. Z tego powodu Mallock et al. sugeruje określenie limitu nikotyny na 16,6 mg/g saszetki. **Określenie limitu nikotyny na 20 mg/g saszetki odpowiadałoby ilości dostępnej nikotyny z papierosa.**

Niemiecki BfR obliczył, że stężenie nikotyny od 16,7 mg na gram wkładu klasyfikuje saszetkę nikotynową do czwartej kategorii zagrożenia zgodnie z przepisami dotyczącymi chemikaliów.<sup>53</sup>

---

<sup>49</sup> Bogdanik T.; Toksykologia kliniczna. 1988, Warszawa, PZWL.

<sup>50</sup> Woolf A, Burkhart K, Caraccio T, Litovitz T. Self-poisoning among adults using multiple transdermal nicotine patches. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1996;34(6):691-8. doi: 10.3109/15563659609013830. PMID: 8941198.

<sup>51</sup> Lindgren, M., Molander, L., Verbaan, C. et al. Electroencephalographic effects of intravenous nicotine – a dose-response study. *Psychopharmacology* 145, 342–350 (1999). <https://doi.org/10.1007/s002130051067>.

<sup>52</sup> EFSA STATEMENT. Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms (Question No EFSA-Q-2009-00527); Issued on 07 May 2009.

<sup>53</sup> Health risk assessment of nicotine pouches; Updated BfR (The German Federal Institute for Risk Assessment) Opinion no. 023/2022, 7 October 2022; <https://doi.org/10.17590/20220204-105615>

## E. WNIOSKI Z BADAŃ PRODUKTÓW NA RYNKU NIEMIECKIM<sup>54</sup>

Poniższe wnioski dotyczą badań farmakokinetycznych przeprowadzonych przez Federalny Instytut Oceny ds. Oceny Ryzyka (BfR) we współpracy z Przychodnią ds. Uzależnień od Tytoniu przy Uniwersytecie Ludwika i Maksymiliana w Monachium.<sup>5</sup>

Podstawowy problem, jaki postanowiono rozwiązać, wiązał się z **szerokim zakresem zawartości nikotyny w saszetkach (od 0 do 47,5 mg/saszetkę przy najczęściej oferowanym 20 mg/saszetkę)** na niemieckim rynku konsumenckim. W związku z tym podejrzewano, że produkty o wyższych dawkach nikotyny mogą również prowadzić do znacznie wyższych stężeń nikotyny we krwi. Dlatego określono farmakokinetykę wchłaniania i wydalania nikotyny podczas stosowania saszetek z nikotyną i papierosów w grupie 15 ochotników używających saszetek o stężeniach: bez nikotyny, 6 mg nikotyny, 20 mg nikotyny lub 30 mg nikotyny przez 20 minut oraz wypalających papierosa.

Stwierdzono, że wchłanianie nikotyny jedynie z saszetek zawierających 30 mg nikotyny, w ciągu pierwszych pięciu minut było porównywalne z konsumpcją papierosów. Natomiast dla wszystkich pozostałych, w tym dla stężenia 20 mg było niższe. Jest to istotne ponieważ szybki początek wchłaniania nikotyny jest uważany za istotny czynnik uzależniającego działania papierosów.<sup>55</sup> Oznacza to, że szybkie wchłanianie nikotyny z saszetki o wysokiej jej zawartości, w tym badaniu 30 mg, wskazywałoby na działanie uzależniające. Ale taki efekt nie obejmowałoby pozostałych badanych saszetek, w tym tych o stężeniu 20 mg. W badaniu nie stwierdzono liniowego związku między zawartością nikotyny w saszetce a stężeniem nikotyny we krwi.

W 44 zakupionych NPS stwierdzono różnice zarówno pod względem ilości uwolnionej nikotyny w stosunku do całkowitej zawartości nikotyny w saszetce, jak również pod względem szybkości jej

---

<sup>54</sup> Beztytoniowe woreczki nikotynowe – ocena bezpieczeństwa używania, farmakokinetyka i rekomendowane stężenie nikotyny; Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak; Wydział Nauk Farmaceutycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Sosnowiec 2023-02-26.

<sup>55</sup> Henningfield, J.E., et al., Higher levels of nicotine in arterial than in venous blood after cigarette smoking. Drug Alcohol Depend, 1993. 33(1): p. 23-9.

uwalniania. Z czterech próbek ponad 70% zawartej nikotyny zostało uwolnione w ciągu pierwszych 5 minut. Siedem innych próbek natomiast uwolniło mniej niż 60% zawartej w nich nikotyny w ciągu pierwszych 10 minut. Podsumowując, na podstawie uzyskanych wyników można stwierdzić, że znaczna część saszetek nikotynowych uwolniła większość (> 80 %) swojej zawartości nikotyny w okresie obserwowanym w trakcie badania czyli w ciągu pierwszych 20 minut.

## F. STĘŻENIE NIKOTYNY W SASZETKACH A TOKSYCZNOŚĆ OSTRA DLA NIKOTYNY<sup>56</sup>

W oparciu o hipotezę, że stężenia nikotyny we krwi w przypadku porównywalnego zachowania w trakcie uwalniania produktów są bezpośrednio zależne od dawki w saszetkach z nikotyną, na podstawie danych dotyczących produktu 30 mg/g, obliczono jakie stężenie we krwi byłoby osiągalne przy porównywalnie dobrze przyswajalnym produkcie 16,6 mg/g. Jest to wartość zdefiniowana przez Federalny Instytut ds. Oceny Ryzyka jako górna granica możliwa do zastosowania ze względu na toksyczność ostrą nikotyny. Przeprowadzone obliczenia wskazały na stężenie nikotyny we krwi wynoszące 16,2 ng/ml. Stężenie to jest porównywalne ze stężeniem we krwi osiąganym po konsumpcji papierosa.

Powyższa ocena została dokonana w oparciu o dane Komitetu ds. Oceny Ryzyka ECHA, który określił szacunkową wartość toksyczności ostrej na poziomie 5 mg nikotyny/kg masy ciała na podstawie różnych badań przeprowadzonych na zwierzętach i przy uwzględnieniu doustnej toksyczności dla człowieka. Biorąc te wartości do wzorów podanych w rozporządzeniu CLP (*Classification, Labelling and Packaging*) dla saszetek z nikotyną otrzymano stężenie wynoszące 16,7 mg/g na saszetkę. Przy stężeniu 16,6 mg/g na saszetkę produkt zostałby zaklasyfikowany na mocy prawa chemicznego do kategorii zagrożenia 4 (najniższej) i nie musiałby być oznakowany czaszką i piszczelami. Należy pamiętać, że obliczeń dokonano dla 20 minutowego użycia dawki wynoszącej 16,7 mg. Tymczasem czasy używania podawane w piśmiennictwie mieszczą się w przedziale od 5 do 60 minut, co oczywiście

---

<sup>56</sup> Beztytoniowe woreczki nikotynowe – ocena bezpieczeństwa używania, farmakokinetyka i rekomendowane stężenie nikotyny; Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak; Wydział Nauk Farmaceutycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Sosnowiec 2023-02-26.

wpływa na przyjętą dawkę. Ostatnio ankieta przeprowadzona wśród konsumentów wykazała, że większość używa swoich saszetek nikotynowych w przedziale od 5 do 20 minut.<sup>57</sup> Oznacza to, że dla krótszego niż 20 minut używania saszetek dawka nikotyny dostarczona do organizmu będzie niższa.

Biorąc pod uwagę stosunkowo ostrożne założenia związane z toksycznością ostrą nikotyny (przyjęto bowiem dolną granicę szacowanego zakresu 0,5–1 g spożytej nikotyny powodującego zgon, co opowiada doustnemu LD50 wynoszącemu 6,5–13 mg/kg masy ciała)<sup>58</sup> można sądzić, że górne stężenie nikotyny w saszetce powinno być określone na wyższym poziomie a mianowicie 20 mg/g. Czyli wartości, która wielokrotnie w tych badaniach stanowiła wartość graniczną testowanych NPS, przy których nie obserwowano negatywnych efektów porównywalnych z obserwowanymi po wypaleniu papierosa. **Z wcześniejszych doświadczeń związanych z paleniem papierosów jak i używaniem e-papierosów jednoznacznie wynika, że brak satysfakcji wynikający ze zbyt niskiej dawki nikotyny powoduje zachowania kompensacyjne tzn. następują częstsze i głębsze zaciągnięcia co skutkuje zwiększeniem inhalowanych związków toksycznych/rakotwórczych.**<sup>59</sup> W przypadku NPS znane są przypadki podwójnego używania saszetek, co potencjalnie może być powodem przekroczenia dawki przyjmowanej z papierosa konwencjonalnego.

## G. TOBACCO HARM REDUCTION - THR

**Każda forma konsumpcji nikotyny stanowi wzrost ryzyka zdrowotnego dla osób, które wcześniej ani nie paliły, ani też nie zażywały nikotyny w inny sposób.** Ta maksyma powinna przyświecać wszystkim osobom działającym w obszarze Tobacco Control. Nie może ona jednak przysłaniać obecności

---

<sup>57</sup> Prasad, K., et al., Assessing consumer use and behaviour patterns of oral nicotine pouches in a multi-country study. *International Journal of Scientific Reports*, 2022. 8(6).

<sup>58</sup> Mayer, B., How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Archives of Toxicology*, 2014. 88(1): p. 5-7.

<sup>59</sup> Kosmider L, et al. Compensatory Puffing With Lower Nicotine Concentration E-liquids Increases Carbonyl Exposure in E-cigarette Aerosols. *Nicotine Tob Res.* 2018;20(8):998-1003.

ogromnej populacji osób palących papierosy, które stosując dotychczasowe środki wspomagające zaprzestania palenia zalecane przez środowisko medyczne, nie potrafią pozbyć się nałogu.<sup>60</sup>

**Produkty zawierające nikotynę powinny być rozpatrywane w trójwymiarowej przestrzeni znaczeniowej, która informuje o minimalizacji szkód, pozwala planować badania, politykę i praktykę regulacyjną. W tej przestrzeni porządkować i porównywać różne wyroby tytoniowe i nikotynowe. Klasy produktów zawierających nikotynę (np. łatwopalne vs. niepalne; o wysokiej lub niskiej zawartości nitrozoaminy; o szybkim lub powolnym dostarczaniu nikotyny; aromatyzowane czy smakowe lub bez aromatu i bez smaku itp.) można porównać pod względem bezpieczeństwa, atrakcyjności i wpływu na używanie tytoniu.** Jednym z wyzwań jest wskazanie tych produktów, które mają największy potencjał by zastąpić palenie papierosów i pozwolą jak największej liczbie obecnych użytkowników nikotyny przenieść się w trzech omawianych wymiarach do miejsca, które minimalizuje szkody netto i maksymalizuje korzyści netto. **Przepisy i inicjatywy polityczne powinny być dostosowane tak, aby mniej szkodliwe produkty mogły konkurować z paleniem zwykłych papierosów, a ostatecznie całkowicie je zastąpić jako sposób używania nikotyny przez tych dorosłych, którzy chcą nikotyny używać.**<sup>61</sup>

Znaczenie zmian mocy dla szkodliwych skutków wyrobów tytoniowych lub nikotynowych dyskutowane są już od jakiegoś czasu. Celem takich dyskusji jest stworzenie możliwości palaczy przechodzących na produkty nikotynowe, które zawierają lub uwalniają mniejsze stężenie substancji szkodliwych

---

<sup>60</sup> Beztytoniowe woreczki nikotynowe – ocena bezpieczeństwa używania, farmakokinetyka i rekomendowane stężenie nikotyny; Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak; Wydział Nauk Farmaceutycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Sosnowiec 2023-02-26.

<sup>61</sup> Abrams, D.B., et al., Harm Minimization and Tobacco Control: Reframing Societal Views of Nicotine Use to Rapidly Save Lives. *Annu Rev Public Health*, 2018. 39: p. 193-213.

substancje.<sup>62,63</sup> Model ten został następnie rozwinięty przez Abramsa.<sup>64</sup> Kontinuum minimalizacji szkód opisane przez autorów zakłada, że produkty zawierające nikotynę nie są tak samo szkodliwe, ale ich szkodliwość waha się od bardzo niskiego poziomu (np. saszetki nikotynowe) do bardzo wysokiego poziomu (zwykłe papierosy). Najbardziej szkodliwe są zwykłe papierosy, których spożycie uważa się za odpowiedzialne za przedwczesną śmierć około 127 tys. tylko w Niemczech i tylko w jednym roku. Szwedzki snus jest znacznie mniej niebezpieczny. Z drugiej jednak strony porównanie między osobami niepalącymi i nieużywającymi nikotyny w ogóle wskazuje na zwiększone zagrożenie dla zdrowia użytkowników snusu. Dowody na zwiększone ryzyko zostały dostarczone przez zagregowaną analizę ośmiu badań kohortowych, które wykazały zwiększoną śmiertelność użytkowników snusu w Szwecji.<sup>65</sup> Przerzucenie się z papierosów na saszetki z nikotyną może oznaczać zmniejszenie zagrożeń zdrowotnych osoby palącej. Oprócz konieczności dalszych badań, zaleca się kontrolę jakości i standaryzację produktów w wyniku działań regulacyjnych – to przyczyni się do minimalizacji zagrożeń dla użytkowników saszetek nikotynowych.<sup>66</sup>

## H. SASZETKI W SKALI KONTINUUM RYZYKA

**Bezytoniowe woreczki nikotynowe mają miejsce na samym końcu kontinuum ryzyka, a więc są to produkty o znikomym ryzyku.** Ich profil ryzyka jest praktycznie identyczny z produktami nikotynowej

---

<sup>62</sup> McNeill, A. and M.R. Munafò, Reducing harm from tobacco use. *J Psychopharmacol*, 2013. 27(1): p. 13-8.

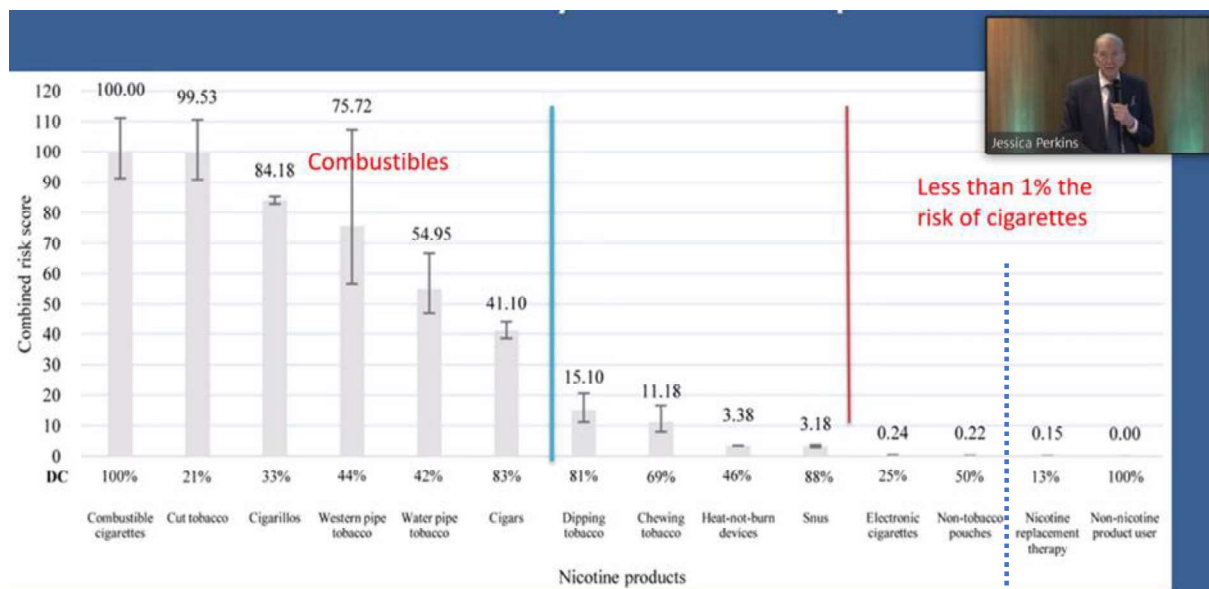
<sup>63</sup> Nutt, D.J., et al., Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. *Eur Addict Res*, 2014. 20(5): p. 218-25.

<sup>64</sup> Abrams, D.B., et al., Harm Minimization and Tobacco Control: Reframing Societal Views of Nicotine Use to Rapidly Save Lives. *Annu Rev Public Health*, 2018. 39: p. 193-213

<sup>65</sup> Byhamre, M.L., et al., Swedish snus use is associated with mortality: a pooled analysis of eight prospective studies. *Int J Epidemiol*, 2021. 49(6): p. 2041-2050.

<sup>66</sup> Health risk assessment of nicotine pouches; Updated BfR (The German Federal Institute for Risk Assessment) Opinion no. 023/2022, 7 October 2022; <https://doi.org/10.17590/20220204-105615>

terapii zastępczej, co pokazuje poniższa rycina zaprezentowana przez prof. Karla Fagerstöma.<sup>67</sup> Poniżej na rycinie autor opinii dodał linię przerywaną, która oddziela produkty lecznicze od produktów rekreacyjnych.



Uzyskane wyniki wskazują, że NP należy umieścić pomiędzy szwedzkim snusem i NTZ w skali kontinuum ryzyka. Zbadano zawartość toksyn w NPS i porównano tę zawartość oraz szacunkowe wartości narażenia w wyniku konsumpcji saszetek nikotynowych z innymi produktami dostarczającymi nikotynę. W porównaniu ze snusem, NP miały niższy poziom 10 HPHC (harmful and potentially harmful constituents) i porównywalne/niewykrywalne poziomy kolejnych 13. We wszystkich kategoriach produktów NP i NTZ miały najlepszy profil toksyczności i charakteryzowały się najniższym szacunkowym stopniem narażenia na działanie substancji toksycznych. Na podstawie aktualnej analizy składu chemicznego i szacunkowego narażenia na substancje toksyczne, stosowanie **NPS wydaje się narażać użytkowników na niższe poziomy toksycznych związków niż szwedzki snus, o którym wiadomo, że**

<sup>67</sup> Beztytoniowe woreczki nikotynowe – ocena bezpieczeństwa używania, farmakokinetyka i rekomendowane stężenie nikotyny; Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak; Wydział Nauk Farmaceutycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Sosnowiec 2023-02-26.

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.



powoduje mniejsze szkody niż te związane z paleniem tytoniu. Na podstawie badania można stwierdzić, że NPS powinny być umieszczone blisko NTZ na kontinuum ryzyka, chociaż potrzebne będą dalsze badania (w tym badania kliniczne), aby to potwierdzić. Poniżej lista substancji toksycznych, na których narażenie badano.<sup>68</sup>

**Table 1.** Harmful and potentially harmful constituents analyzed and summary of analytical methods used for NPs, snus and NRTs.

| Analyte   | Method code                              | Brief description  |
|---|--|--|
| Nicotine  | Health Canada method: T-301 <sup>a</sup> | Nicotine was extracted from the products with alkaline methanol under ultrasonication. The liquid extract was then filtered and diluted prior to quantification by LC-MS. Quantification was performed against a 5-point standard curve and by using deuterated nicotine as internal standard.             |
| Metals: Cadmium, chromium, nickel, arsenic, lead                | EN ISO 17294-2:2016/EN 13805:2014        | The products were digested in microwave oven with a mix of nitric acid, hydrochloric acid and hydrochloric peroxide, followed by detection and quantification of metals by ICP-MS.   |
| Mercury   | EN 16277:2012                            | Mercury was extracted by digestion, according to Annex D of EN16277:2012, with a mix of nitric acid, hydrochloric acid, hydrochloric peroxide. Detection and quantification were by CV-AFS.  |
| TSNAs: NAB, NAT, NNK, NNN                                       | In-house LW0A0                           | TSNAs were extracted from the products with ethylacetate in presence of d-labelled specific internal standards, followed by detection and quantification by HPLC-MS/MS.  |
| Benzo(a)pyrene  | In-house LW0R7                           | Benzo(a)pyrene extraction was performed with methanol, in presence of a d-labelled specific internal standard, followed by detection and quantification by HPLC-FLD.   |
| NDMA  | In-house LP061                           | NDMA was extracted with ethylacetate in presence of specific internal standard, followed by detection and quantification with HPLC-MS/MS.  |
| Nitrite   | In-house LW091                           | Nitrite was extracted in water, derivatised with sulfanilamide and n-acetylenehydrazinehydrochloride and analyzed as a red complex at 540 nm.  |
| Carbonyls: Formaldehyde, acetaldehyde, crotonaldehyde, acrolein | CORESTA CRM-86                           | Carbonyls were analyzed according to CORESTA CRM-86. Extraction and derivatisation occurred in a two-phase system consisting of aqueous buffer and isohexane, using DNPH as the derivatising agent in the presence of specific internal standards, followed by detection and quantification on UPLC-MS/MS. |
| Aflatoxins: B1, B2, G1, G2                                      | EN 14123 (mod)                           | Aflatoxins were extracted and transferred to a phosphate buffer saline and cleaned with monoclonal antibody affinity column. After elution from the column the aflatoxins were post-derivatised followed by detection and quantification on HPLC-FLD.  |
| Ochratoxin A  | NMKL 143                                 | Ochratoxin was extracted with a mix of acetonitrile and water, followed by a concentration step on a preparative column based on monoclonal antibody technology. The eluate is subsequently analyzed by LC-FLD.  |
| 1,3-Butadiene and benzene                                       | In-house HS-GC-MS                        | 1,3-Butadiene and benzene were analyzed using headspace GC-MS.   |

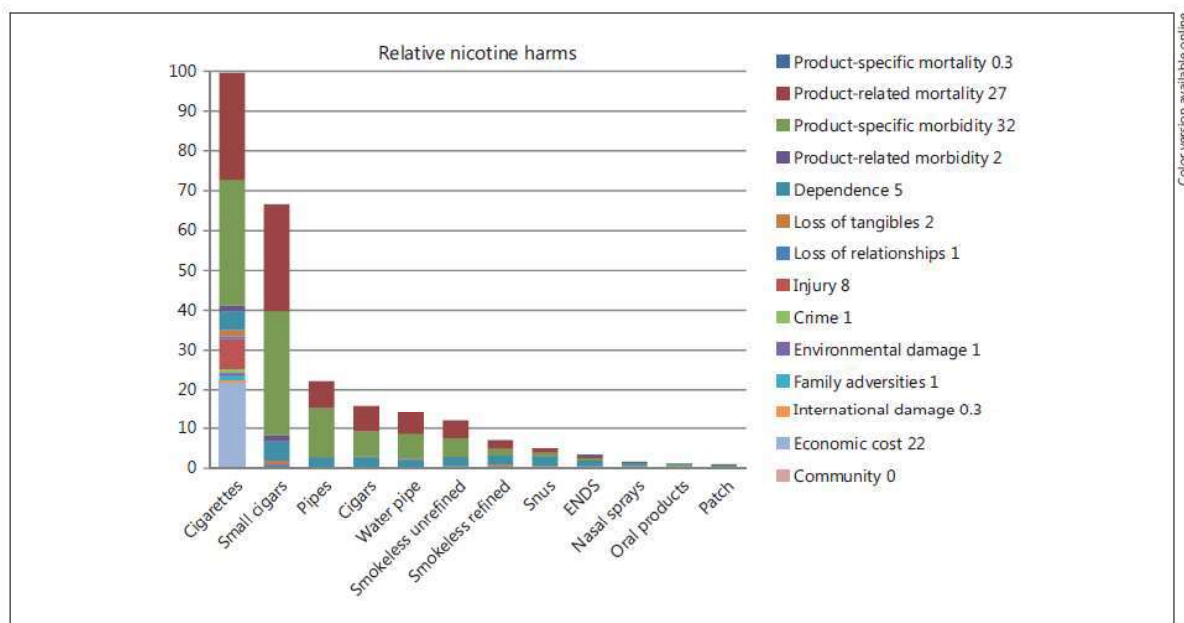
<sup>a</sup>Deviations to method T-301 include determination with LC-MS instead of GC-MS and addition of the internal standard during final dilution.

Abbreviations: CORESTA: Cooperation Center for Scientific Research Relative to Tobacco; CRM: CORESTA recommended method; CV-AFS: cold vapor atomic fluorescence spectroscopy; DNPH: 2,4-Dinitrophenylhydrazine; FDA: US Food and Drug Administration; GC-MS: gas chromatography-mass spectrometry; HPLC-FLD: high-performance liquid chromatography with fluorescence detection; HPLC-MS/MS: HPLC with mass spectrometry; HS-GC-MS: Headspace GC-MS; ICP-MS: inductively coupled plasma MS; LC-FLD: liquid chromatography with fluorescence detection; NAB: N-nitrosoanabasine; NAT: N-nitrosoanatabine; NDMA: N-Nitrosodimethylamine; NNK: 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone; NNN: N-nitrosornicotine; TSNA: tobacco-specific nitrosamines; UPLC-MS/MS: ultraperformance liquid chromatography-tandem MS.

<sup>68</sup> Chemical characterization of tobacco-free “modern” oral nicotine pouches and their position on the toxicant and risk continuums David Azzopardi, Chuan Liu and James Murphy Research and Development, British American Tobacco (Investments) Limited, Southampton, UK; DRUG AND CHEMICAL TOXICOLOGY 2022, VOL. 45, NO. 5, 2246–2254; <https://doi.org/10.1080/01480545.2021.1925691>

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

Podobne wnioski wyciągnięto już w 2014 r. na podstawie MCDA – wykres poniżej.<sup>69</sup> Trzeba podkreślić, że analiza dotyczyła produktów obecnych wówczas na rynku – dziś wiadomo, że nowoczesne saszetki nikotynowe są bezpieczniejsze niż snus.



**Fig. 2.** Overall weighted scores for each of the products. Cigarettes, with an overall harm score of 99.6, are judged to be most harmful, and followed by small cigars at 67. The heights of the coloured portions indicate the part scores on each of the criteria. Product-related mortality, the upper dark red sections, are substantial contribu-

tors to those two products, and they also contribute moderately to cigars, pipes, water pipes, and smokeless unrefined. The numbers in the legend show the normalized weights on the criteria. Higher weights mean larger differences that matter between most and least harmful products on each criterion.

## I. AROMATY W SASZETKACH

Podobnie jak w przypadku e-papierosów i podgrzewaczy tytoniu, aromaty mają duży wpływ na atrakcyjność NPS.<sup>70</sup> **Jednym z kluczowych aspektów zachęcających palaczy do przejścia na mniej**

<sup>69</sup> Estimating the Harms of Nicotine-Containing Products Using the MCDA Approach; David J. Nutt et al.; Eur Addict Res 2014;20:218–225; DOI: 10.1159/000360220

<sup>70</sup> Health risk assessment of nicotine pouches; Updated BfR (The German Federal Institute for Risk Assessment) Opinion no. 023/2022, 7 October 2022; <https://doi.org/10.17590/20220204-105615>

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

**szkodliwe produkty nowatorskie i rzucenie palenia jest ich smak i zapach** (Harrel et al, 2017; Shiffman et al., 2015, Kalkhoran et al, 2017; Richardson et al., 2014, Hajek et al., 2019).

Definicje produktów aromatyzowanych lub niearomatyzowanych wraz z propozycjami regulacji są obecnie przedmiotem dyskusji w UE.<sup>71</sup>

**Wydaje się, że dyskusje w Europie mogą zostać zdominowane przez stanowiska ortodoksyjnych przeciwników stosowania produktów nikotynowych, wbrew racjonalnym regulacjom przyjętym przez takie kraje jak Szwecja czy UK (patrz dalej). Wydaje się, że podnoszenie akcyzy, jak też ograniczanie stosowania aromatów w produktach THR będzie miało odwrotny efekt do pożądanego społecznie, z perspektywy zdrowia publicznego. Jeśli produkty THR, a w szczególności saszetki, które zawierają nikotynę o farmakopealnej czystości, zmniejszają negatywne, indywidualne i społeczne skutki palenia papierosów, to polityka fiskalna i regulacje prawne powinny zachęcać palaczy tytoniu do przechodzenia na produkty THR. Wysoka akcyza i ograniczenie stosowania aromatów w produktach THR (w szczególności w saszetkach zawierających czystą nikotynę) będzie prowadzić do wysokiej konsumpcji zwykłych papierosów, ze wszystkimi tego negatywnymi skutkami.**

Ważnego argumentu w toczących się dyskusjach mogłyby dostarczyć badania lub rejestry dotyczące osób rozpoczynających palenie papierosów lub rozpoczynających stosowanie produktów THR w odniesieniu do częstości rzucania palenia i przechodzenia palaczy papierosów na produkty THR w przypadku ich atrakcyjnej ceny oraz obecności aromatów vs sytuacja, w której ceny produktów THR zawierają wysoką akcyzę i nie mogą zawierać aromatów. Niezależnie od wyniku politycznego procesu, który się toczy w UE, z czasem będzie można zweryfikować słuszność wprowadzonych rozwiązań na podstawie efektów populacyjnych uzyskanych w różnych krajach w i poza UE, które wprowadzą odmienne regulacje prawne.

---

<sup>71</sup> Tackett, A.P., J.L. Barrington-Trimis, and A.M. Leventhal, 'Flavour ban approved': new marketing strategies from tobacco-free nicotine pouch maker Zyn. Tobacco Control, 2022: p. tobaccocontrol-2021-057222.

## V. WPŁYW NA ZDROWIE JEDNOSTKI

### A. ZYSK ZDROWOTNY W STOSUNKU DO PALENIA PAPIEROSÓW

Biorąc pod uwagę, że NPS nie są spalane i nie zawierają tytoniu, zawierają aromaty stosowane w przemyśle spożywczym a rozpuszczone w ślinie związki zawarte w torebkach dostają się do organizmu na drodze pokarmowej można z bardzo dużym prawdopodobieństwem założyć, że jedynym związkiem toksycznym dostającym się do organizmu użytkownika jest nikotyna.<sup>72</sup> Wniosek ten ma zasadnicze znaczenie dla rozwoju chorób związanych z paleniem papierosów i stosowania saszetek w kontinuum ryzyka w ramach THR. Korzyści ze stosowania saszetek nikotynowych zamiast palenia papierosów należy przedstawiać w zyskanych latach życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALYs, disability adjusted life years<sup>73</sup>).

---

<sup>72</sup> Beztytoniowe woreczki nikotynowe – ocena bezpieczeństwa używania, farmakokinetyka i rekomendowane stężenie nikotyny; Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak; Wydział Nauk Farmaceutycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Sosnowiec 2023-02-26.

<sup>73</sup> Wikipedia [https://pl.wikipedia.org/wiki/Wska%C5%BAnik\\_DALY](https://pl.wikipedia.org/wiki/Wska%C5%BAnik_DALY): Wskaźnik DALY (z ang. disability-adjusted life years „lata życia skorygowane niesprawnością”) – wskaźnik stosowany do określenia stanu zdrowia danego społeczeństwa. Wyraża łącznie lata życia utracone wskutek przedwczesnej śmierci bądź uszczerbku na zdrowiu w wyniku urazu lub choroby. Twórcami koncepcji wskaźnika DALY byli: Christopher Murray z Uniwersytetu Harvarda oraz Alan Lopez z WHO. Wskaźnik DALY służy do pomiaru obciążenia chorobami w badanej populacji. Przydaje się przy identyfikacji głównych przyczyn obciążenia chorobami oraz przy rozdzielaniu środków na zwalczanie tych przyczyn. Dodatkowo pozwala na ocenę skuteczności podejmowanych działań w procesie monitorowania zmian w obciążeniu chorobami lub poprzez ocenę DALY zyskanych przez zastosowanie danej interwencji. Jeden DALY oznacza utratę jednego roku w zdrowiu. Przyczyną tej utraty może być przedwczesna umieralność lub inwalidztwo.

## B. PROFIL BEZPIECZEŃSTWA SASZETEK NIKOTYNOWYCH

Pełna ocena profilu bezpieczeństwa saszetek wymaga analizy klinicznej w oparciu o przegląd systematyczny badań prospektywnych. Do czasu przeprowadzenia takiego przeglądu przedstawione poniżej rezultaty i wnioski należy traktować jako wstępne.

### 1. Ryzyko zatrucia ostrego

**Odnotowano kilka przypadków zatrucia spowodowanego nadużywaniem saszetek nikotynowych, ale żaden przebieg zatrucia nie był ciężki.**<sup>74</sup> Śmiertelna dawka doustna u ludzi wynosi więcej niż 0,5 g nikotyny na jedną osobę.<sup>75</sup> RAC zaproponował klasyfikację nikotyny jako Acute Tox. 2 (droga pokarmowa), z ostrzeżeniem o zagrożeniu „H300: grozi śmiercią w przypadku połknięcia” dla szacowanej toksyczności ostrej wynoszącej 5 mg/kg masy ciała.<sup>76</sup> To zalecenie zostało wprowadzone w życie rozporządzeniem UE 2018/1480.

Na posiedzeniu komisji BfR<sup>77</sup> ds. oceny zatruc w grudniu 2020 roku przedstawiciele ośrodków informacji toksykologicznej poinformowali o kilku przypadkach zatruc saszetkami z nikotyną.<sup>5</sup> W jednym przypadku połknięto saszetkę zawierającą 20 mg nikotyny. Poszkodowana osoba otrzymała od służb ratowniczych węgiel aktywny, poza bólem brzucha nie doszło do rozwinięcia się żadnych innych symptomów. W kwietniu 2022 roku donoszono o kilku nowych przypadkach zatruc saszetkami z nikotyną. Jeżeli zgłaszano symptomy, to najczęściej były to nudności / wymioty i zimne poty.<sup>78</sup>

---

<sup>74</sup> Health risk assessment of nicotine pouches; Updated BfR (The German Federal Institute for Risk Assessment) Opinion no. 023/2022, 7 October 2022; <https://doi.org/10.17590/20220204-105615>

<sup>75</sup> Mayer, B., How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century. *Archives of Toxicology*, 2014. 88(1): p. 5-7.

<sup>76</sup> RAC, Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Nicotine. 2015, ECHA. p. 15.

<sup>77</sup> Bundesinstitut für Risiko

<sup>78</sup> Health risk assessment of nicotine pouches; Updated BfR (The German Federal Institute for Risk Assessment) Opinion no. 023/2022, 7 October 2022; <https://doi.org/10.17590/20220204-105615>

W badaniu porównawczym przeprowadzonym przez jednego z producentów zbadano pięć różnych produktów w postaci saszetek z nikotyną o zawartości nikotyny od 6 do 10 mg na saszetkę. 19 spośród 27 działań niepożądanych oceniono jako związane z produktem. Spośród 27 działań niepożądanych 26 było łagodnych, a jedno o umiarkowanej intensywności.<sup>79, 80</sup>

BfR wraz ze Specjalną Przychodnią ds. Uzależnień od Tytoniu przy Uniwersytecie Ludwika i Maksymiliana w Monachium<sup>5</sup> przeprowadzili 5 dniowe badanie z udziałem 15 ochotników. W każdym z czterech dni badania zażywano jedną saszetkę (bez nikotyny, 6 mg nikotyny, 20 mg nikotyny lub 30 mg nikotyny) przez 20 minut, a w jednym kolejnym dniu badania palono papierosa zawierającego tytoń. Określano szereg parametrów w tym częstotliwość rytmu serca przed zażyciem, jak i po 5, 20 i 30 minutach. Saszetki bez nikotyny i saszetki z 6 mg nikotyny nie prowadziły do wzrostu częstości akcji serca. W przypadku pozostałych produktów najsilniejszy efekt był zauważalny już po pięciu minutach: zanotowano wzrost tętna o 12 uderzeń na minutę (bpm – beats per minute) w grupie 20 mg, a u użytkowników papierosów o 27 bpm. Pośród użytkowników papierosów konsumpcja kończyła się po pięciu minutach, lecz tętno było nadal podwyższone po 20 i 30 minutach. Saszetki z nikotyną były używane przez ponad 20 minut, lecz tętno nieznacznie spadło po 20 minutach w porównaniu z maksimum odnotowanym po pięciu minutach. Po 30 minutach spadek uległ nasileniu. Odczuwalny efekt oddziaływania nikotyny z saszetki porównywalny z tym jaki obserwowano po wypaleniu papierosa wystąpił dopiero podczas użycia saszetki o najwyższym stężeniu 30 mg.<sup>81</sup>

---

<sup>79</sup> McEwan, M., et al., A Randomised Study to Investigate the Nicotine Pharmacokinetics of Oral Nicotine Pouches and a Combustible Cigarette. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, 2022. 47(2): p. 211-221.

<sup>80</sup> Beztytoniowe woreczki nikotynowe – ocena bezpieczeństwa używania, farmakokinetyka i rekomendowane stężenie nikotyny; Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak; Wydział Nauk Farmaceutycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Sosnowiec 2023-02-26.

<sup>81</sup> Beztytoniowe woreczki nikotynowe – ocena bezpieczeństwa używania, farmakokinetyka i rekomendowane stężenie nikotyny; Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak; Wydział Nauk Farmaceutycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Sosnowiec 2023-02-26.

## 2. Przewlekłe działania niepożądane saszetek

### Ryzyko wystąpienia nowotworów

Holenderski RIVM nie znalazł dowodów na właściwości rakotwórcze nikotyny.<sup>82</sup>

Zdaniem autora opinii długoterminowe badania kancerogenezy spowodowanej saszetkami zawierającymi farmakologicznie czystą nikotyną i bez jakichkolwiek związków toksycznych dymu tytoniowego są pozbawione sensu. Jeśli saszetki nie zawierają związków rakotwórczych a nikotyna wchłaniana jest w jamie ustnej, to saszetki nie mogą wywołać nowotworów płuc. W tym przypadku badań długookresowych wymaga występowanie nowotworów jamy ustnej w miejscu styku błony śluzowej z saszetkami.

### Wpływ na błonę śluzową jamy ustnej

**Saszetki beznikotynowe powodują mniej podrażnień i są łagodniejsze dla błony śluzowej jamy ustnej niż produkty zawierające tytoń.**<sup>83</sup> Nie są jednak obojętne dla śluzówki.

Opisano umiarkowane podrażnienia błony śluzowej jamy ustnej po stosowaniu saszetki z nikotyną 0-20 mg i silne, gdy zawartość nikotyny wynosiła 30 mg. Odczuwalny efekt oddziaływania nikotyny był mniej więcej taki sam po spaleniu papierosa zawierającego tytoń i saszetki nikotynowej zawierającej 30 mg nikotyny.<sup>84</sup>

---

<sup>82</sup> RIVM, Nicotineproducten zonder tabak voor recreatief gebruik. 2021. p. 84.

<sup>83</sup> Arkadiusz Dobosz; Jagiellońskie Centrum Innowacji; „Systematyczny przegląd literatury nt. beztytoniowych, doustnych woreczków nikotynowych”.

<sup>84</sup> Miluna S, Melderis R, Briuka L, Skadins I, Broks R, Kroica J, Rostoka D. The Correlation of Swedish Snus, Nicotine Pouches and Other Tobacco Products with Oral Mucosal Health and Salivary Biomarkers. Dent J (Basel). 2022 Aug 17;10(8):154. doi: 10.3390/dj10080154. PMID: 36005252; PMCID: PMC9406994.

## VI. WPŁYW POPULACYJNY – ASPEKTY PRAWNE I ZAGADNIENIA ZDROWIA PUBLICZNEGO

The Institute for Global Tobacco Control (przy Johns Hopkins University, Baltimore, US) kontynuowała monitorowanie przepisów krajowych regulujących produkty zawierające nikotynę – także saszetki nikotynowe. Według stanu na listopad 2021 r. zidentyfikowano 109 krajów lub innych jurysdykcji z przepisami prawa w tym zakresie.<sup>85</sup>

Regulacje europejskie dotyczące saszetek nikotynowych można znaleźć na stronie internetowej ECIPE (The European Centre for International Political Economy) <https://ecipe.org/publications/less-harmful-tobacco/> oraz w raporcie z 2020 r.<sup>86</sup>

### A. SZWECJA

**W Szwecji, dzięki zastosowaniu strategii redukcji szkód (w tym zastępowaniu tradycyjnych wyrobów tytoniowych woreczkami nikotynowymi i e-papierosami) liczba palaczy spadła do najniższego poziomu w Europie - 5,6% (2022).**

Jeśli chodzi o chorobowość i zapadalność na choroby odtytoniowe, Szwecja jest wyjątkiem w porównaniu z innymi krajami europejskimi. Raport z 2012 r. na temat zachorowalności na raka i umieralności w Europie wykazał, że Szwecja była jedynym krajem w Europie, w którym rak płuc nie był główną przyczyną śmierci u mężczyzn z powodu nowotworów. W tym badaniu obliczono standaryzowane względem wieku wskaźniki umieralności z powodu nowotworów. Szwecja miała najniższą spośród 40 krajów europejskich umieralność dla raka płuc u mężczyzn: 26,4 na 100 000 w

---

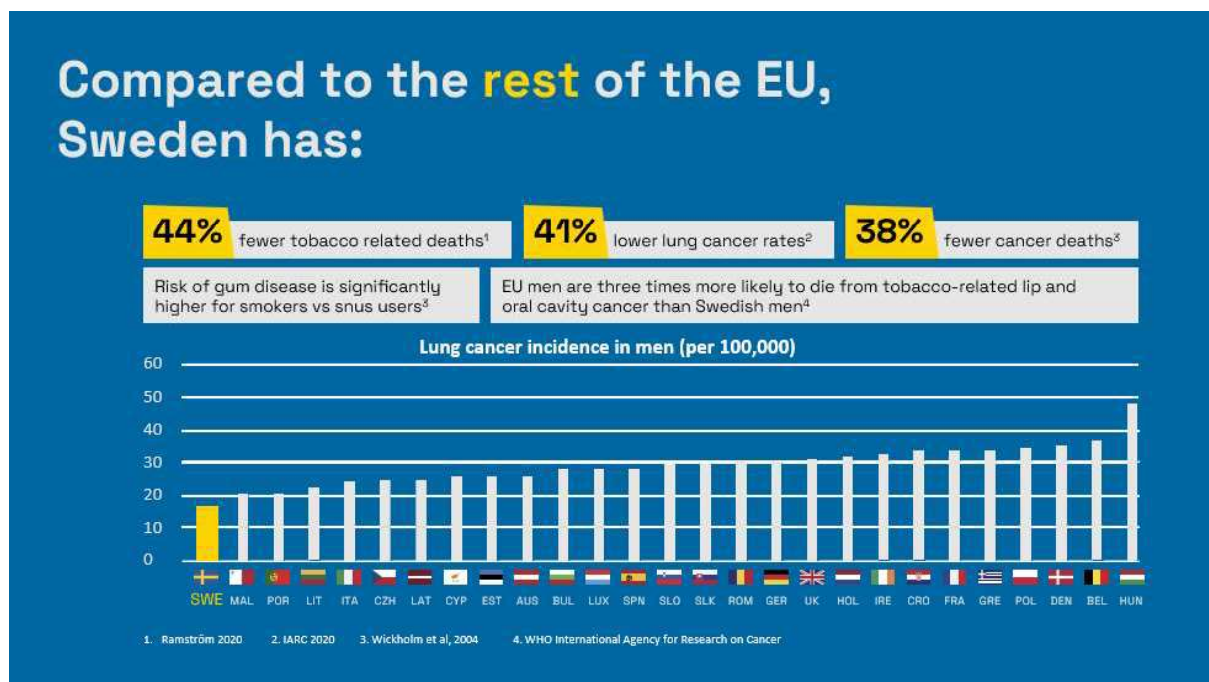
<sup>85</sup> Johns Hopkins the Institute for Global Tobacco Control. Country Laws Regulating E-cigarettes, Heated Tobacco Products and Nicotine Pouches; 2022. <https://globaltobaccocontrol.org/en/policy-scan/nicotine-pouches>

<sup>86</sup> Innovation and Less Harmful Alternatives to Tobacco: The Case of Nicotine Pouches Regulation By Christofer Fjellner; ECIPE 2020.



Szwecji w porównaniu do 47,0 na 100 000 w Niemczech.<sup>87</sup> Umieralność z powodu raka płuc u mężczyzn w Niemczech jest zatem o 78% wyższa. **W 2020 roku opublikowano zaktualizowany raport i okazało się, że umieralność z powodu raka płuc u mężczyzn w Niemczech była wyższa już o 90% u mężczyzn w Szwecji.**<sup>88</sup>

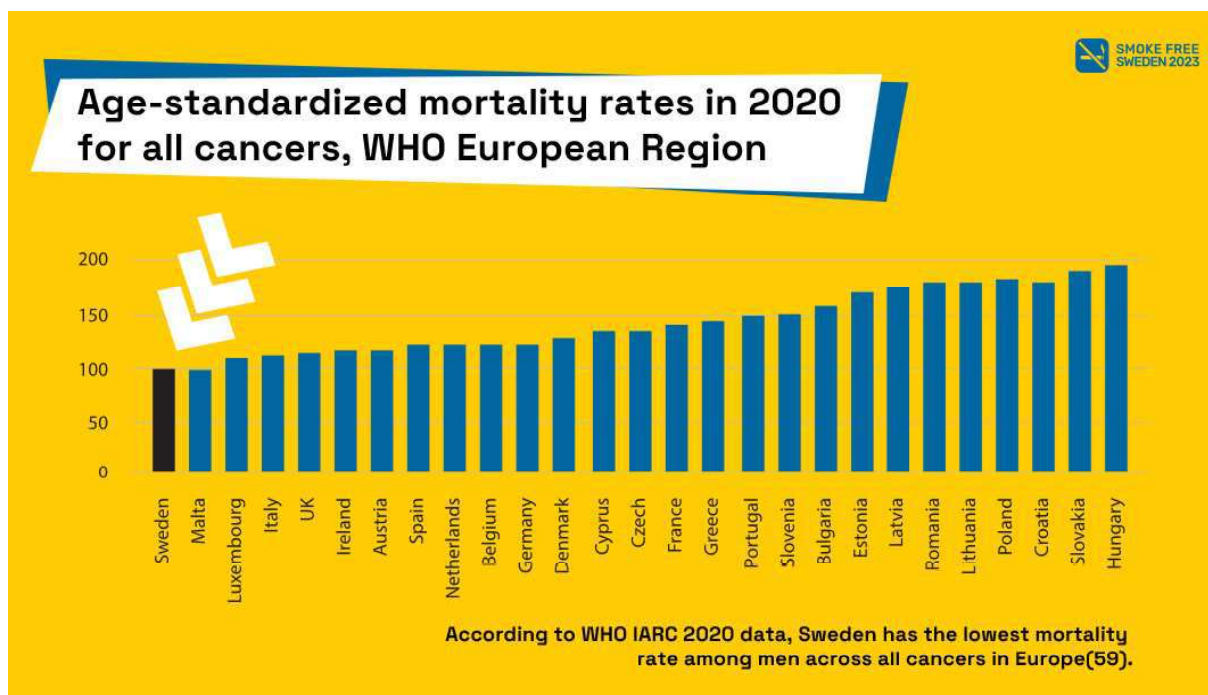
Poniżej dane prezentowane w związku z: <https://smokefreesweden.org/>



<sup>87</sup> Ferlay, J., et al., Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer, 2013. 49(6): p. 1374-403

<sup>88</sup> Dyba, T., et al., The European cancer burden in 2020: Incidence and mortality estimates for 40 countries and 25 major cancers. Eur J Cancer, 2021. 157: p. 308-347

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.



Również w Szwecji wykazano, że osoby używające snusu nie są bardziej skłonne do rozpoczęcia palenia papierosów. Wręcz przeciwnie, palacze papierosów, którzy zaczynają używać snusu, są bardziej skłonni do zaprzestania palenia papierosów.<sup>89</sup>

## B. FINLANDIA

Nowy fiński rząd ogłosił, że planuje trwale zalegalizować Modern Oral (MO<sup>90</sup>), co oznacza, że jeden z najbardziej dogmatycznie wrogich krajów na świecie przyjął pragmatyczną politykę THR, której celem jest zmniejszenie palenia papierosów i ograniczenie chorób, które powstają w konsekwencji. Od kwietnia 2023 roku Finlandia zrezygnowała z kategorycznego podejścia do kwalifikowania wszystkich szaszetek nikotynowych jako produktów leczniczych.

<sup>89</sup> Ramström, L., R. Borland, and T. Wikmans, Patterns of Smoking and Snus Use in Sweden: Implications for Public Health. *Int J Environ Res Public Health*, 2016. 13(11).

<sup>90</sup> obecnie termin jest synonimem szaszetek nikotynowych (NPS)

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

Do tej pory przyjmowano kwalifikację saszetek nikotynowych, jako leku dostępnego bez recepty (zawartość nikotyny < 4 mg) lub jako leku na receptę (zawartość nikotyny > 4 mg). Zgodnie z publicznie dostępnymi informacjami Fińska Agencja Leków (the Finnish Medicines Agency FIMEA) uznała, że „NPS nie można już rutynowo klasyfikować jako produktów leczniczych, chyba że są one specjalnie wprowadzane do obrotu w celach leczniczych lub można udowodnić w inny sposób, że są one rutynowo używane jak produkty lecznicze.”<sup>91,92</sup>

#### Zaproponowano następujące regulacje NPS w Finlandii:

- Wymagania dotyczące zezwoleń na sprzedaż NPS podobne do zezwoleń na sprzedaż wyrobów tytoniowych.
- Maksymalna zawartość nikotyny w saszetce (nicotine cap) wynosi 20 mg/saszetkę).
- Dozwolone tylko „smaki dla dorosłych” (dokładne znaczenie wciąż do ustalenia).
- Akcyza współmierna i odpowiadająca generowanemu ryzyku.

## C. UK

Konsultacje rządowe przeprowadzone w 2019 r. — Poprawa naszego zdrowia w latach 2020 — nakreśliły nowe ambicje, aby Anglia stała się krajem wolnym od dymu tytoniowego do 2030 r. (co oznacza, że do tego czasu paliłoby tylko 5% populacji). **Wypracowany dokument zawiera „ultimatum dla przemysłu, aby do 2030 r. palenie tytoniu stało się historią, a palacze rzucili palenie lub przeszli na produkty o zmniejszonym ryzyku.”**<sup>93</sup>

---

<sup>91</sup> Nicotine pouches can no longer routinely be classified as medicinal products unless they are specifically marketed for a medicinal purpose or it can be proven in some other way that they are typically used like medicinal products.

<sup>92</sup> Na podstawie: <https://www.fimea.fi/web/en/-/fimea-supports-legislative-reform-concerning-nicotine-pouches>.

<sup>93</sup> <https://www.gov.uk/government/consultations/advancing-our-health-prevention-in-the-2020s>

Rząd zlecił niezależny przegląd metod ograniczania konsumpcji tytoniu, który został opublikowany w czerwcu 2022 r. Przedstawia on zalecenia dotyczące najlepszych sposobów radzenia sobie z problemami zdrowotnymi spowodowanymi paleniem oraz jak osiągnąć ambitny cel wyeliminowania dymu tytoniowego do 2030 r. Cytując dosłownie<sup>94</sup> z treści raportu: „**Rząd musi ułatwiać dostęp do różnych już dostępnych bezpieczniejszych alternatywnych produktów nikotynowych, takich jak saszetki nikotynowe, maksymalizując ich wartość, aby pomóc palaczom rzucić palenie, bez stwarzania nowych zagrożeń dla młodych ludzi.**”<sup>95</sup>

W listopadzie 2021 r. NICE opublikował nowe kompleksowe wytyczne<sup>96</sup> dotyczące tytoniu pt.: „Tytoń: zapobieganie zażywaniu, promowanie rzucania palenia i leczenie uzależnienia”, które obejmują rekomendacje dotyczące:

- zapobiegania rozprzestrzenianiu się palenia,
- promowania rzucania palenia,
- leczenia uzależnienia od tytoniu,
- omawiania z pacjentami produktów do waporyzacji, aby pomóc w zapobieganiu lub zaprzestaniu palenia tytoniu.

Przedstawia również zalecenia dotyczące polityki, motywacji do rzucania palenia i szkoleń.

---

<sup>94</sup> The government must facilitate access to the various already available safer alternative nicotine products such as nicotine pouches (a tobacco-free equivalent of snus), maximising their value to help smokers to quit, without creating new risks to young people.

<sup>95</sup> The Khan review Making smoking obsolete; Independent review into smokefree 2030 policies Dr Javed Khan OBE; Published 9 June 2022. <https://www.gov.uk/government/publications/the-khan-review-making-smoking-obsolete>

<sup>96</sup> Tobacco: preventing uptake, promoting quitting and treating dependence NICE guideline; Published: 30 November 2021; Last updated: 16 January 2023. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng209>

Produkty zawierające nikotynę w Wielkiej Brytanii podlegają przepisom dotyczącym wyrobów tytoniowych i produktów pokrewnych z 2016 r. (TRPR<sup>97</sup>) i muszą zostać zgłoszone do MHRA (the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) oraz muszą spełniać określone normy (na przykład zawartość nikotyny jest ograniczona do 20 miligramów na mililitr (mg/ml)) zanim będzie je można legalnie sprzedawać. Analiza zgłoszeń w latach 2016–2017 wykazała, że jest mało prawdopodobne, aby zgłaszane produkty powodowały poważne szkody.<sup>98</sup>

Wytyczne Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Opieki Zdrowotnej („MHRA” – the Medicines and Healthcare products Regulatory Agency) nie dotyczą tylko szaszetek nikotynowych, ale uwzględniają wszystkie produkty wspomagające rzucenie palenia stanowiące alternatywę dla wyrobów tytoniowych. Zgodnie z ww. wytycznymi (MHRA Guidance):

- *„A number of new products have been developed and grown in popularity in the years after the Panel gave its advice. Many of these offer an alternative to tobacco products while still delivering nicotine to the consumer. **Claims to stop smoking tobacco products in favour of switching to an alternative form of nicotine delivery, would not be considered as medicinal claims, provided there is no suggestion of also helping to treat nicotine addiction.**”*
- *„**Products that are sold as alternatives to the use of tobacco products and which do not fall within the definition of a medicinal product will not be regulated by the MHRA.** (...) Products may be sold as an alternative to tobacco as a temporary measure such as during periods or in places where smoking is not permitted, or as a longer term regime, perhaps on grounds of comparable costs. **Products that do not make any cessation claims but, in the opinion of the MHRA, may be viewed by consumers as***

---

<sup>97</sup> <https://www.legislation.gov.uk/uksi/2016/507/contents/made> The Tobacco and Related Products Regulations 2016; UK Statutory Instruments 2016 No. 50

<sup>98</sup> McNeill, A, Simonavičius, E, Brose, LS, Taylor, E, East, K, Zuikova, E, Calder, R and Robson, D (2022). Nicotine vaping in England: an evidence update including health risks and perceptions, September 2022. A report commissioned by the Office for Health Improvement and Disparities. London: Office for Health Improvement and Disparities.

*an obvious alternative to an authorised medicinal products such as transdermal patches, nicotine gum or mouth sprays, are likely to be regarded as medicinal products.”*

**W Wielkiej Brytanii liczba palaczy wyrobów tradycyjnych spadła do najniższego poziomu w historii do 13.3% (2021)**, powodując zmniejszenia zapadalności i śmiertelności z powodu chorób odtytoniowych. Public Health England (PHE) oraz National Health Service (NHS) w swoich zaleceniach rekomendują palaczom przechodzenie na regulowane i certyfikowane systemy dostarczające nikotynę bez dymu, jako formę redukcji szkód i ryzyka zdrowotnego spowodowanego paleniem papierosów, uznając że takie wyroby są nawet o 95% mniej szkodliwe niż papierosy (McNeill, PHE, 2021).

#### D. USA

Produkty z nikotyną, ale nie zawierające tytoniu NTN (FDA: Non-Tobacco Nicotine Products) mogą być legalnie sprzedawane w Stanach Zjednoczonych tylko wtedy, gdy otrzymały zezwolenie FDA przed wprowadzeniem na rynek. Bez zezwolenia FDA na dopuszczenie do obrotu produkt narusza ustawę FD&C i podlega egzekucji FDA. Oznacza to, że **producenci wyrobów zawierających NTN podlegają obecnie tym samym standardom zdrowia publicznego, które obowiązują w przypadku wyrobów tytoniowych**. Obejmuje to wiele takich samych wymagań, aby uniemożliwić młodzieży dostęp do tych produktów, a także wymóg złożenia wniosku przed wprowadzeniem na rynek i uzyskania zezwolenia FDA na sprzedaż tych produktów konsumentom w Stanach Zjednoczonych.<sup>99</sup>

NPS napotykają obecnie stosunkowo małe bariery wejścia na rynek amerykański w porównaniu z innymi podobnymi produktami. W 2014 roku firma Swedish Match po raz pierwszy wprowadziła na rynek amerykański saszetki nikotynowe, a w drugim kwartale 2019 roku firma sprzedawała je już na całym rynku USA. Dziś USA. Obecnie FDA wymaga, aby wszystkie beztytoniowe saszetki były sprzedawane z następującym ostrzeżeniem; „Ten produkt zawiera nikotyna. Nikotyna jest substancją chemiczną uzależniającą”. Ponieważ produkt jest przeznaczony jest dla osób dorosłych, producenci dobrowolnie wypracowali sobie kodeks postępowania, który stanowi, że produkt jest przeznaczony

---

<sup>99</sup> <https://www.fda.gov/tobacco-products/products-ingredients-components/regulation-and-enforcement-non-tobacco-nicotine-ntn-products>

wyłącznie do użytku i na sprzedaż konsumentom powyżej 21 lat. Ale w grudniu 2019 roku FDA zdecydowała o ograniczeniu sprzedaży wyrobów tytoniowych i e-papierosów wyłącznie dla osób, które ukończyły 21 rok życia. Przypuszcza się, że taka sama granica wieku 21 lat zostanie również wprowadzona dla saszetek nikotynowych.<sup>100</sup>

Sprzedaż beztytoniowych saszetek nikotynowych rośnie w USA. W Stanach Zjednoczonych beztytoniowe saszetki nikotynowe zostały wprowadzone w 2016 r., a udział w rynku w 2016 r. segment tytoniu bezdymnego wzrósł do 4% do 2019 r.<sup>101</sup>

Analizy zachowań konsumenckich w kierunku saszetek nikotynowych przeprowadzone w USA wykazały, że saszetki nikotynowe przemawiały tylko do niewielkiego odsetka osób, które nigdy nie używały tytoniu lub były użytkownikami produktów tytoniowych, które zerwały z nałogiem (11–12%). Produkt spodobał się 36% aktywnych palaczy i 52% aktualnych użytkowników tytoniu bezdymnego. Wskaźnik akceptacji był najwyższy (75%) wśród osób, które paliły zarówno papierosy, jak i bezdymne wyroby tytoniowe.<sup>102</sup>

## E. NIEMCY

W oparciu o aktualne badania Niemiecki Federalny Instytut Oceny Ryzyka (BfR) przeprowadził ocenę zagrożenia dla zdrowia, które potencjalnie związane jest ze stosowaniem saszetek nikotynowych.

Na podstawie wyników badań eksperymentalnych przeprowadzonych samodzielnie przez BfR stwierdzono, że:

---

<sup>100</sup> Innovation and Less Harmful Alternatives to Tobacco: The Case of Nicotine Pouches Regulation By Christofer Fjellner; ECIPE 2020.

<sup>101</sup> Delnevo, C.D., et al., Examining Market Trends in Smokeless Tobacco Sales in the United States: 2011-2019. *Nicotine Tob Res*, 2021. 23(8): p. 1420-1424.

<sup>102</sup> Plurphanswat, N., et al., Initial Information on a Novel Nicotine Product. *The American Journal on Addictions*, 2020. 29(4): p. 279-286.

- Badania dotyczące farmakokinetyki pokazują, że co najmniej połowa nikotyny w saszetce może zostać wchłonięta.
- Uzyskiwane poziomy nikotyny we krwi mieściły się w zakresie porównywalnym z tradycyjnymi papierosami.
- Stosowanie produktów zawierających wysokie dawki nikotyny może prowadzić do znacznie wyższego poziomu nikotyny we krwi niż po wypaleniu<sup>103</sup> papierosa.

Na podstawie badania 44 saszetek nikotynowych zakupionych przez BfR w sprzedaży wysyłkowej, niemal wszystkie produkty opatrzone były ostrzeżeniem zakazującym ich spożywanie przez nieletnich. Jednakże, zaledwie co czwarty produkt opatrzone był ostrzeżeniem co do ich stosowania w ciąży. Z powodu ostrej toksyczności nikotyny, etykiety produktów o zawartości nikotyny 2,5 mg/g lub wyższej muszą zawierać piktogram GHS07 (wykrzyknik, hasło ostrzegawcze: „Ostrzeżenie”), natomiast przekraczające 16,7 mg/g musi być opatrzone piktogramem GHS06 (czaszka i skrzyżowane piszczele, hasło ostrzegawcze: „Niebezpieczeństwo”).<sup>104,105</sup>

### **Niemieckie władze państwowe sklasyfikowały saszetki nikotynowe jako tzw. „nową żywność”.<sup>106</sup>**

Możliwość sprzedaży saszetek nikotynowych w Niemczech jest ograniczona do czasu zakończenia dyskusji dotyczącej konsekwencji zdrowotnych, społecznych i ekonomicznych ich stosowania.

---

<sup>103</sup> To dość oczywisty wniosek, przy czym nie wspomniano, że człowiek może spalić kilka papierosów jeden po drugim co wiąże się z podobnym ryzykiem.

<sup>104</sup> Mallock, N., et al., Levels of nicotine and tobacco-specific nitrosamines in oral nicotine pouches. Tobacco Control, 2022: p. tobaccocontrol-2022-057280.

<sup>105</sup> ROZPORZĄDZENIE PARLAMENTU EUROPEJSKIEGO I RADY (WE) NR 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniające i uchylające dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniające rozporządzenie (WE) nr 1907/2006

<sup>106</sup> Health risk assessment of nicotine pouches; Updated BfR (The German Federal Institute for Risk Assessment) Opinion no. 023/2022, 7 October 2022; <https://doi.org/10.17590/20220204-105615>



## F. INNE PRZYKŁADOWE KRAJE

W Holandii saszetki nikotynowe zawierające 0,035 mg lub więcej nikotyny zostały od 9 listopada 2021 r. zakazane.

Dania planuje wprowadzić krajowy rejestr dotyczący stosowania saszetek nikotynowych (national registry of tobacco-free nicotine pouches).

Od momentu wprowadzenia podgrzewaczy tytoniu w Japonii w 2014 r. sprzedaż papierosów spadła o ponad 40%. W badaniu przeprowadzonym przez American Cancer Society stwierdzono, że we wszystkich regionach Japonii, w których wprowadzono do sprzedaży podgrzewacze tytoniu, sprzedaż papierosów spadła w tempie od 0,63 do 0,66 papierosa na osobę miesięcznie, w porównaniu ze wzrostem o średnio 0,10 do 0,14 papierosa na osobę miesięcznie przed wprowadzeniem podgrzewaczy.

## VII. EKONOMIKA ZDROWIA I WPŁYW NA SYSTEMY OPIEKI ZDROWOTNEJ

### A. ŚWIAT

Przeciętnie około 50% młodych mężczyzn i 10% młodych kobiet zaczyna palić papierosy, przy czym stosunkowo niewielu z nich rzuca palenie. Palenie papierosów będzie prowadzić do wzrostu zgonów związanych z chorobami odtytoniowymi z około 5 milionów w 2010 roku do ponad 10 milionów za kilka dekad. W XX wieku było około 100 milionów zgonów z powodu tytoniu przy czym większość w krajach rozwiniętych. Jeśli obecne wzorce palenia utrzymają się, tytoń zabije ok. 1 miliarda ludzi w tym stuleciu, głównie w krajach o niskich i średnich dochodach, a połowa z tych zgonów nastąpi przed 70 rokiem życia. WHO w 2013 r. wezwało rządy do ograniczenia rozpowszechnienia palenia o około jedną trzecią do 2025 r., co pozwoliłoby uniknąć ponad 200 milionów osób zgonów spowodowanych paleniem tytoniu w obecnym stuleciu.<sup>107</sup>

Wszystkie systemy opieki zdrowotne obciążone są diagnostyką i leczeniem chorób związanych z konsumpcją tytoniu i uzależnieniem od nikotyny. Szacuje się, że globalnie palenie tytoniu w 2017 roku spowodowało utratę ponad 218 mln lat życia skorygowanych niepełnosprawnością (DALY, ang. disability adjusted life-years), z czego 36,3 mln DALY dotyczyło osób narażonych na bierne palenie.<sup>108</sup> Zaprzestanie palenia tytoniu w każdym wieku pozytywnie wpływa na oczekiwaną długość życia.<sup>109</sup>

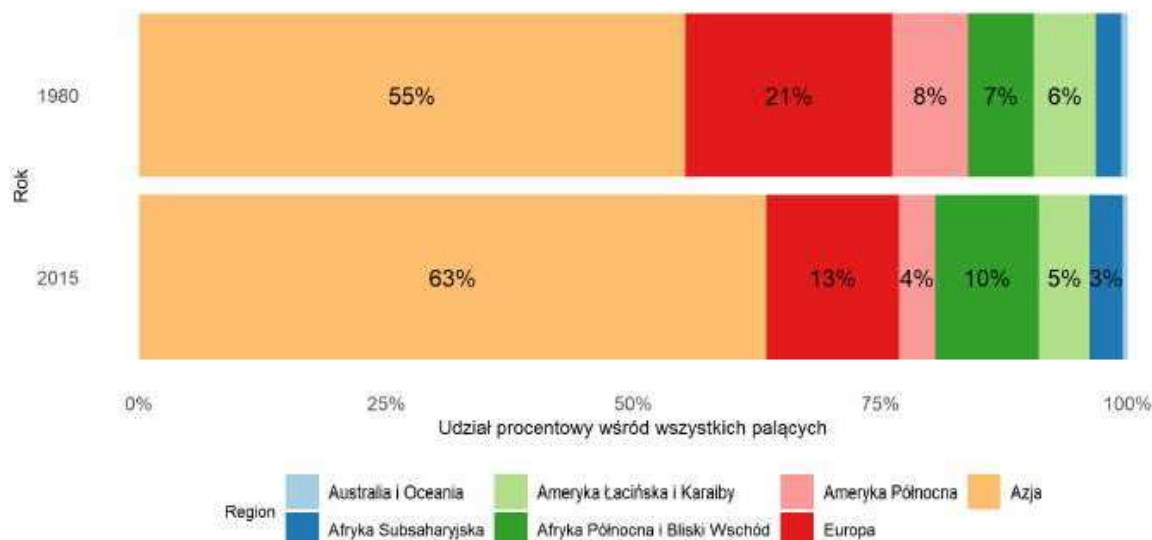
---

<sup>107</sup> Jha, P., Peto, R., 2014. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *New England Journal of Medicine* 370, 60–68.

<sup>108</sup> Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020. Global tobacco control and smoking prevalence scenarios 2017.

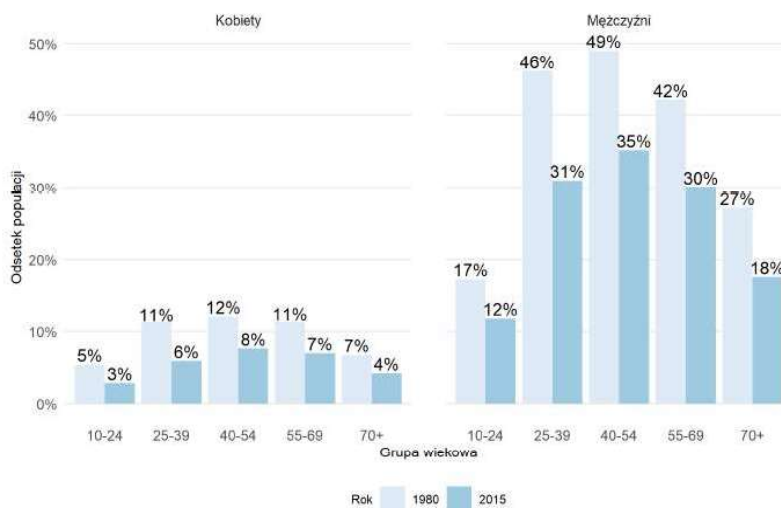
<sup>109</sup> Jha, P., Peto, R., 2014. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *New England Journal of Medicine* 370, 60–68.

Poniżej opracowania własne NFZ na podstawie danych Institute for Health Metrics and Evaluation, 2020:



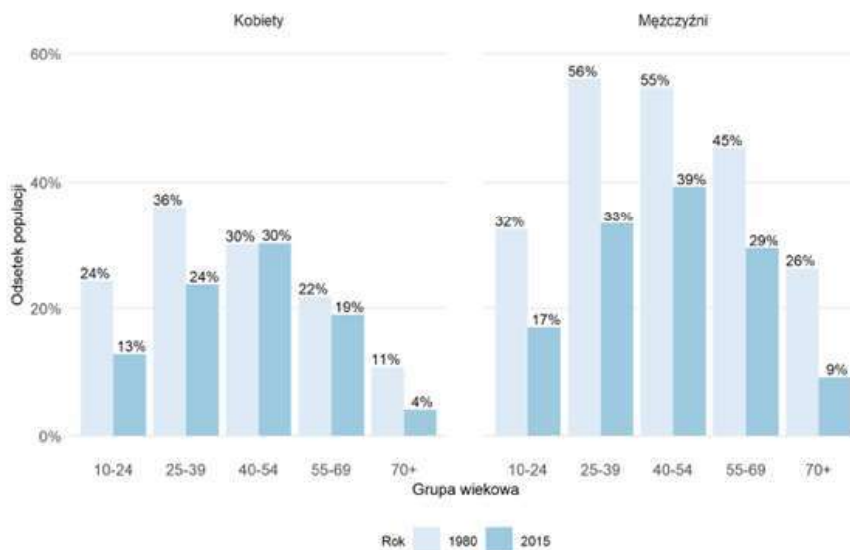
Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)

Wykres 1.3: Odsetek osób palących tytoń wg grup wieku i płci (świat, 1980 i 2015)



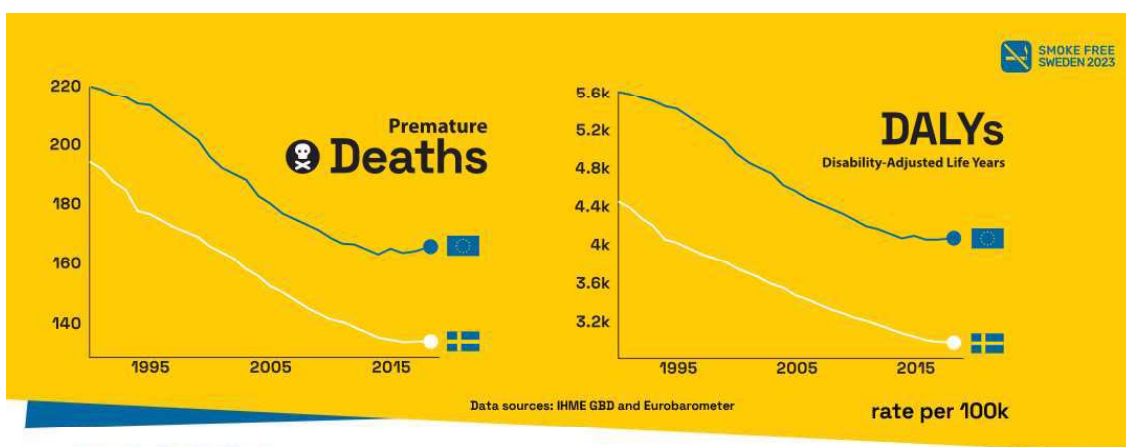
Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.



Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)

Gdyby osiągnąć efekty m.in. związane z THR, jakie obserwuje się w Szwecji - <https://smokefreesweden.org/>:



**IF EUROPEAN UNION HAD THE SAME RATE OF TOBACCO-ATTRIBUTED MORTALITY AND MORBIDITY AS SWEDEN BETWEEN 2000-2019:**

POTENTIAL DEATHS AVERTED

**2,890,004**

POTENTIAL LIFE YEARS GAINED

**103,436,746**

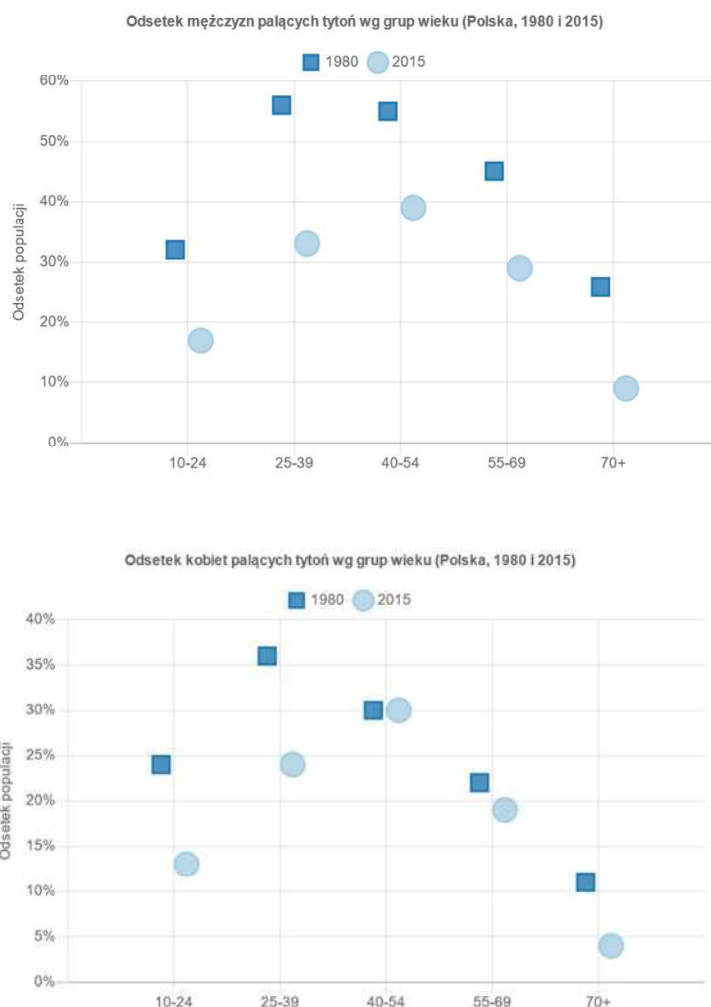
POTENTIAL DALYs AVERTED

**107,978,932**

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

## B. POLSKA

Rozpowszechnienie palenia u kobiet i mężczyzn w Polsce - źródło: strona internetowa NFZ:<sup>110</sup>



Zgodnie z oszacowaniami IHME zapadalność na raka płuca wynosiła w Polsce w 2019 roku 78 osób na 100 tys. ludności. Wartość tego wskaźnika dla Polski była o 11% wyższa niż wartość obliczona dla całej Unii Europejskiej (70 na 100 tys. ludności). W grupie pacjentów w wieku 50–69 lat zapadalność na raka

<sup>110</sup> <https://www.ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/nfz-o-zdrowiu-choroby-odtytoniowe>

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

płuca wynosiła w Polsce 174 w przeliczeniu na 100 tys. ludności, a wśród pacjentów powyżej 70 r.ż. 267 osób w przeliczeniu na 100 tys. ludności, w Unii Europejskiej wskaźniki te wynosiły odpowiednio 121 na 100 tys. ludności i 253 na 100 tys. ludności.<sup>111</sup>

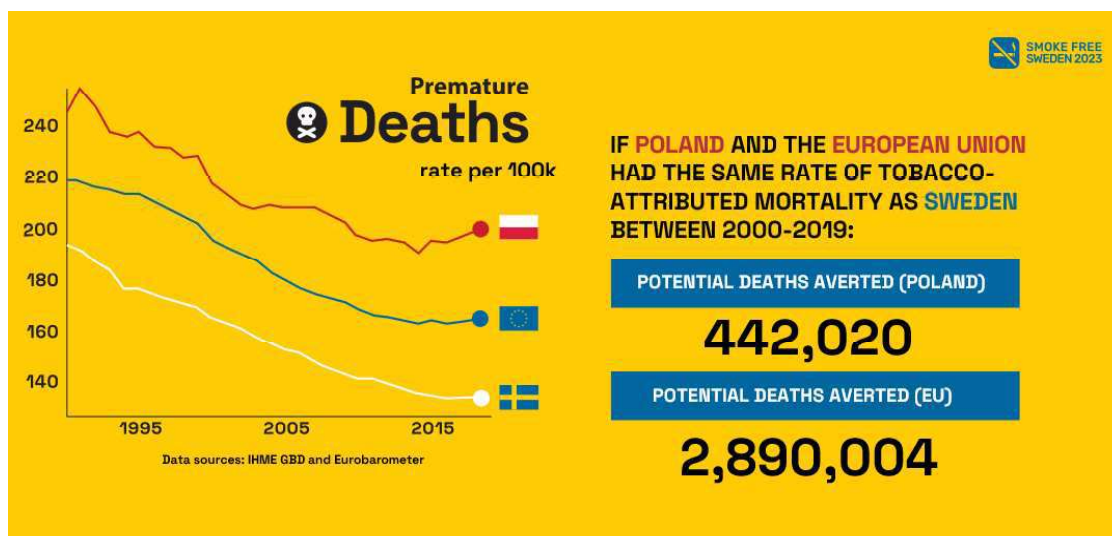
W 2019 roku było 74,7 tys. pacjentów, którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym nowotworu złośliwego płuca (C34 wg ICD-10) lub z rozpoznaniem głównym Z51 i rozpoznaniem współistniejącym raka płuca. Było to o 5,6% więcej niż w roku 2013. W 2019 roku wartość refundacji świadczeń udzielonych z rozpoznaniem raka płuca wyniosła prawie 1 mld zł, było to o 68,7% więcej niż w 2013 roku. Znaczna część wzrostu refundacji wiąże się z programem lekowym—w 2013 roku roczna refundacja wyniosła 37 mln zł, w latach 2014–2017 nie przekraczała 46 mln zł, w 2018 roku wzrosła do 83 mln zł (wzrost o 83% w porównaniu do poprzedniego roku) a w 2019 roku wynosiła 236 mln zł (blisko 3-krotny wzrost w porównaniu do 2018 roku).<sup>112</sup>

---

<sup>111</sup> Warszawa, lipiec 2021; Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia; Departament Analiz i Innowacji; ISBN: 978-83-956980-5-7; w ramach współpracy NFZ z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym recenzji raportu dokonała prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem.

<sup>112</sup> Warszawa, lipiec 2021; Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia; Departament Analiz i Innowacji; ISBN: 978-83-956980-5-7; w ramach współpracy NFZ z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym recenzji raportu dokonała prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem.

Obliczenia możliwości redukcji zgonów dla Polski – <https://smokefreesweden.org/>:



### C. ROLA SASZETEK NIKOTYNOWYCH W STRATEGII THR

Implikacje stosowania szaszetek zamiast palenia papierosów należy rozpatrywać w kontinuum ryzyka. Z jednej strony mamy palaczy papierosów, a z drugiej osoby, które nigdy nie paliły i nie stosowały produktów zawierających nikotynę. Pierwsza grupa jest narażona na wszystkie negatywne skutki palenia papierosów, które przedstawiono w opinii powyżej w porównaniu do chorobowości i zapadalności na choroby, które często związane są z paleniem papierosów, w drugiej grupie.

#### 1. DALY vs QALY

Palenie papierosów prowadzi do skrócenia życia i obniżenia jego jakości w wyniku chorób odtytoniowych. Jak wskazano w opinii prowadzi to do utraty, którą można mierzyć za pomocą DALYs. W przypadku QALYs (quality adjusted life years, lata życia skorygowane o jakość lub lata życia w pełnym zdrowiu) mamy do czynienia z osobą chorą, u której interwencje medyczne pozwalają poprawić stan zdrowia lub wyleczyć z danej choroby – dzięki lekom i procedurom medycznym osoba chora wraca do zdrowia albo wydłużamy jej życie lub poprawiamy jego jakość. W przypadku palaczy tytoniu, a więc

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

osób generalnie zdrowych<sup>113</sup>, chodzi o zapobieżenie skróceniu życia i obniżeniu jego jakości w związku z rozwojem chorób odtytoniowych. **Miary QALY i DALY są swoimi odpowiednikami, choć w przypadku QALY chodzi o poprawę zdrowia u osób chorych, a w przypadku DALY o uchronienie osób zdrowych przed utratą zdrowia.** Obydwie miary podlegają ocenie w badaniach klinicznych, w tym w badaniach randomizowanych i w ramach dużych rejestrów populacyjnych, których wiarygodność i wyniki podlegają ocenie zgodnie z zasadami EBM (evidence-based medicine, medycyna oparta na dowodach naukowych).

#### Zgodnie z kontinuum ryzyka w ramach THR:

- lepiej jest podgrzewać tytoń niż palić papierosy,
- lepiej jest używać e-papierosów (w systemach zamkniętych) niż podgrzewać tytoń,
- lepiej jest stosować saszetki tytoniowe niż używać e-papierosów.

To są interwencje o zmniejszonej szkodliwości, ale wszystkie stosowane w celach rekreacyjnych, czyli dla przyjemności – nie tylko wynikającej z przyjmowania nikotyny. Do leczenia nikotynizmu stosowane są różne procedury medyczne i produkty medyczne NTZ.

#### 2. Ocena korzyści zdrowotnych

Im bliżej niepalenia i im dalej od stosowania produktów zawierających tytoń lub produkowanych na bazie tytoniu tym większych korzyści zdrowotnych można oczekiwać i tym większy uzysk, który można zmierzyć za pomocą DALYs. Pomiar DALYs powinien być dokonany na podstawie wiarygodnych badań klinicznych, w tym badań randomizowanych i na podstawie rejestrów populacyjnych. Wyniki uzyskiwane dzięki zastosowaniu saszetek nikotynowych w DALYs powinny być oceniane w ramach przeglądu systematycznego z określeniem wiarygodności badań i miar rozrzutu dla uzyskanych wyników. Takich badań jest coraz więcej, stąd ocena efektywności saszetek nikotynowych będzie z czasem coraz bardziej precyzyjna i obarczona coraz mniejszą niepewnością oszacowań.

---

<sup>113</sup> Jest to uproszczenie, gdyż jak już wspomniano w niniejszej opinii, zaprzestanie palenia papierosów przynosi korzyści zdrowotne także u osób, które już rozwinęły jedną lub kilka chorób odtytoniowych – nie zmienia to bynajmniej sposobu rozumowania przedstawionego w tym podrozdziale.



Już dziś wiadomo jakie efekty udało się osiągnąć w Szwecji dzięki dość powszechnemu stosowaniu snusu zamiast palenia papierosów – przy czym należy podkreślić, że snus jest wyrobem tytoniowym o potencjalnej szkodliwości istotnie wyższej niż saszetki nikotynowe zawierające nikotynę o czystości farmakopealnej, bez nitrozamin i innych związków zawartych w tytoniu. Badań dotyczących snusu jest wystarczająca ilość, by na tej podstawie wnioskować o efektywności saszetek nikotynowych w podejściu konserwatywnym, czyli przyjmując, że saszetki nikotynowe z całą pewnością przyniosą efekty zdrowotne nie gorsze niż snus. Saszetki nikotynowe są produktami stosowanymi w celach rekreacyjnych, które na osi kontinuum ryzyka są położone najbliżej NTZ i całkowitej abstynencji od stosowania produktów z nikotyną.

Korzyści zdrowotne związane ze stosowaniem wszystkich strategii THR są dobrze znane, a liczba badań klinicznych o najwyższej wiarygodności w ostatnich latach znacząco i ustawicznie rośnie.

### 3. Ocena ekonomiczna – wpływ na system opieki zdrowotnej oraz perspektywa społeczna

Wymierne korzyści w systemie opieki zdrowotnej oraz dla gospodarki z perspektywy społecznej<sup>114</sup> można ocenić na podstawie efektów uzyskanych w ostatnich latach w Szwecji. Koszty z perspektywy płatnika w Polsce zostały przedstawione w raporcie NFZ. Z całą pewnością dzięki polityce ograniczania palenia papierosów i promocji strategii THR można osiągnąć duże oszczędności w tym zakresie.

W raporcie<sup>115</sup> przygotowanym przez NFZ ustalono, że łączna wartość refundacji świadczeń udzielonych z rozpoznaniem głównym chorób zdefiniowanych jako choroby, dla których istotnym czynnikiem

---

<sup>114</sup> Perspektywa społeczna jest najszersza z możliwych i obejmuje wszystkie inne perspektywy w analizach ekonomicznych i finansowych. W ekonomice zdrowia uwzględnia się przede wszystkim perspektywę płatnika (NFZ), świadczeniodawcy/świadczeniodawców, pacjenta, ale także ocenia się koszty pośrednie definiowane jako koszty utraconej produktywności (vide: Michael Drummond) oraz koszty społeczne (koszty rent i zwolnień lekarskich). W przypadku palenia papierosów istotne są analizy gospodarcze związane m.in. ze zmianami wpływów z podatku akcyzowego oraz ocena zmian na rynku producentów i przetwórstwa tytoniu.

<sup>115</sup> Warszawa, lipiec 2021; Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia; Departament Analiz i Innowacji; ISBN: 978-83-956980-5-7; w ramach współpracy NFZ z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym recenzji raportu dokonała prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem.

rozwoju jest palenie tytoniu, wyniosła w 2019 roku 2,3 mld zł. Kwota ta wzrosła o 15,9% w porównaniu z rokiem 2018 i o 47,3% w porównaniu z rokiem 2013.

Liczba pacjentów, którym w roku 2019 udzielono świadczenia z rozpoznaniem głównym POChP wyniosła ponad 454,6 tys., było to o prawie 10% mniej niż w roku 2013. W grupie mężczyzn powyżej 75 r.ż. liczba osób, którym udzielono takiego świadczenia wyniosła 80 na 1 tys. ludności, wśród kobiet w tej samej grupie wiekowej było to 32 osób na 1 tys. ludności. W 2019 roku było również 78,6 tys. pacjentów, którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym przewlekłego zapalenia oskrzeli (o ponad 42% mniej niż w roku 2013) i 17,0 tys. pacjentów, którym udzielono świadczeń z rozpoznaniem głównym rozedmy (o niecałe 8% mniej niż w 2013 roku). Wartość refundacji świadczeń udzielonych z powodu wybranych chorób płuc (innych niż rak płuca), dla których istotnym czynnikiem rozwoju jest palenie tytoniu przekroczyła 200 mln zł (o 3% mniej niż w roku 2013).<sup>116</sup>

W 2019 roku w związku z chorobami, dla których istotnym czynnikiem ryzyka jest palenie tytoniu wydano 100 tys. zaświadczeń lekarskich o niezdolności do pracy z tytułu choroby własnej (0,5% łącznej liczby zaświadczeń wydanych w 2019 roku), które były związane z 1,7 mln dni absencji chorobowej (0,7% łącznej liczby dni absencji chorobowej). W 2018 roku w Polsce 77% ceny paczki papierosów stanowiły podatki. W porównaniu do Polski, udział podatków w cenie paczki papierosów był wyższy m.in. we Francji i Finlandii (gdzie odpowiednio 82% i 87% ceny paczki papierosów stanowiły podatki).<sup>117</sup>

Podatek akcyzowy w Polsce na papierosy i wyroby tytoniowe:

- Papierosy 228,10 PLN za każde 1000 sztuk i 32,05% maksymalnej ceny detalicznej
- Tytoń do palenia 155,79 PLN za każdy kilogram i 32,05% maksymalnej ceny detalicznej

---

<sup>116</sup> Warszawa, lipiec 2021; Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia; Departament Analiz i Innowacji; ISBN: 978-83-956980-5-7; w ramach współpracy NFZ z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym recenzji raportu dokonała prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem.

<sup>117</sup> Warszawa, lipiec 2021; Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia; Departament Analiz i Innowacji; ISBN: 978-83-956980-5-7; w ramach współpracy NFZ z Gdańskim Uniwersytetem Medycznym recenzji raportu dokonała prof. dr hab. n. med. Ewa Jassem.

- Cygara i cygaretki 433 PLN za kilogram
- Susz tytoniowy 252,25 PLN za kilogram
- Wyroby nowatorskie 305,39 PLN za kilogram
- Płyn do papierosów elektronicznych 0,55 PLN za mililitr (ml)<sup>118</sup>

**Środki gromadzone z podatku akcyzowego tylko w minimalnym stopniu przeznaczone są na profilaktykę palenia tytoniu oraz leczenie chorób odtytoniowych. Profilaktyka realizowana jest w niewielkim stopniu, a jej efekty są bardzo słabe.**<sup>119</sup> Poniżej tabela opracowana przez NFZ.

---

<sup>118</sup> <https://portfelpolaka.pl/akcyza-w-polsce/>

<sup>119</sup> Seminarium Fundacji Watch Health Care. <http://www.korektorzdrowia.pl/konferencje/innowacje-w-leczeniu-raka-pluc-ocena-dostepnosci-w-polsce/> oraz <http://www.korektorzdrowia.pl/konferencje/innowacje-leczeniu-przewlekłej-obturacyjnej-choroby-pluc-ocena-dostepnosci-polsce/>

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

**Tabela 4.2:** Liczba pacjentów oraz liczba świadczeń udzielonych w ramach zakresu profilaktyki chorób odtytoniowych oraz z zakresu leczenia uzależnień (świadczenia z rozpoznaniem głównym zaburzeń psychicznych i zaburzeń zachowania spowodowanych paleniem tytoniu, F17 wg ICD-10) wraz z wartością refundacji (2013–2019)

| Rok  | Rodzaj świadczenia  | Liczba pacjentów<br>(w tys.) | Liczba świadczeń<br>(w tys.) | Wartość refundacji<br>(w tys. zł) |
|------|---------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|
| 2013 | Leczenie uzależnień | 0,8                          | 4,2                          | 355,7                             |
|      | Profilaktyka        | 11,3                         | 15,9                         | 367,3                             |
|      | <b>Łącznie</b>      | <b>12,1</b>                  | <b>20,2</b>                  | <b>722,9</b>                      |
| 2014 | Leczenie uzależnień | 0,9                          | 4,4                          | 371,8                             |
|      | Profilaktyka        | 11,0                         | 12,4                         | 283,6                             |
|      | <b>Łącznie</b>      | <b>11,9</b>                  | <b>16,9</b>                  | <b>655,4</b>                      |
| 2015 | Leczenie uzależnień | 0,7                          | 4,0                          | 327,9                             |
|      | Profilaktyka        | 8,8                          | 9,7                          | 228,7                             |
|      | <b>Łącznie</b>      | <b>9,5</b>                   | <b>13,7</b>                  | <b>556,6</b>                      |
| 2016 | Leczenie uzależnień | 0,8                          | 4,7                          | 400,0                             |
|      | Profilaktyka        | 7,8                          | 8,7                          | 211,6                             |
|      | <b>Łącznie</b>      | <b>8,6</b>                   | <b>13,4</b>                  | <b>611,5</b>                      |
| 2017 | Leczenie uzależnień | 0,8                          | 5,1                          | 447,1                             |
|      | Profilaktyka        | 8,4                          | 9,1                          | 206,4                             |
|      | <b>Łącznie</b>      | <b>9,1</b>                   | <b>14,2</b>                  | <b>653,6</b>                      |
| 2018 | Leczenie uzależnień | 0,7                          | 4,6                          | 416,8                             |
|      | Profilaktyka        | 8,5                          | 9,5                          | 241,9                             |
|      | <b>Łącznie</b>      | <b>9,2</b>                   | <b>14,1</b>                  | <b>658,7</b>                      |
| 2019 | Leczenie uzależnień | 0,7                          | 4,0                          | 401,0                             |
|      | Profilaktyka        | 6,1                          | 6,6                          | 172,8                             |
|      | <b>Łącznie</b>      | <b>6,9</b>                   | <b>10,7</b>                  | <b>573,7</b>                      |

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych NFZ

**W świetle bardzo słabo realizowanej profilaktyki chorób odtytoniowych w Polsce tym bardziej istotne jest upowszechnienie wszystkich możliwych strategii THR, ze szczególnym uwzględnieniem saszetek, jako najmniej szkodliwych produktów rekreacyjnych zawierających nikotynę. Podobnie jak jest to planowane w Finlandii, obciążenie akcyzą powinno zależeć o umiejscowienia produktu na skali kontinuum ryzyka, gdzie zwykle papierosy powinny być obłożone najwyższym podatkiem, a saszetki najniższym. Chodzi o to, żeby zniechęcać konsumentów do palenia zwykłych papierosów i zachęcać do przechodzenia na mniej szkodliwe produkty zawierające nikotynę. Można się wtedy w ciągu kilku lat spodziewać takich samych korzyści zdrowotnych i efektów społecznych, jak w Szwecji.**

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

**Jeśli zakaz stosowania aromatów w zwykłych papierosach może mieć<sup>120</sup> merytoryczne uzasadnienie, to zakaz stosowania aromatów w produktach THR jest pozbawiony sensu. Regulator powinien dążyć i zachęcać palaczy do przechodzenia na produkty THR, a więc (jeśli) aromaty uatrakcyjniają produkty THR, to zakaz stosowania aromatów w tych produktach byłby kontrproduktywny i niezrozumiały.**

---

<sup>120</sup> Słabe podstawy naukowe dla tego twierdzenia omówiono w KLeK, dostęp przez [www.krislanda.eu](http://www.krislanda.eu): Warszawa, 6 maja 2023 r.; Opinia dotycząca naukowych podstaw regulacji stosowania aromatów w wyrobach tytoniowych oraz wyrobach powiązanych, o ile stanowią produkty wykorzystywane w strategii Tobacco Harm Reduction (THR); Wersja 1.0; autor: Lek. Krzysztof Łanda.

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

## VIII. Saszetki – produkty konsumenckie czy produkty lecznicze – wybrane argumenty prawne

Kryterium kwalifikacji produktu jako leku według funkcji: Zgodnie ze stanowiskiem TSUE, w celu stwierdzenia, czy produkt mieści się w definicji produktu leczniczego wedle jego funkcji organy krajowe powinny rozstrzygać indywidualnie w zależności od przypadku, mając na uwadze ogół cech charakterystycznych produktu, a w szczególności:

- jego skład, jego właściwości farmakologiczne, jakie można ustalić w oparciu o aktualny stan wiedzy naukowej,
- jego sposób użycia,
- zasięg jego dystrybucji,
- wiedzę na jego temat wśród konsumentów oraz
- ryzyko związane z jego zastosowaniem.<sup>121</sup>

Pojęcie produktu leczniczego wedle funkcji powinno objąć tylko te produkty, które są rzeczywiście przeznaczone do stawiania diagnozy leczniczej lub przywracania, korygowania lub modyfikacji funkcji fizjologicznych u ludzi.

„Pojęcie 'produktu leczniczego' zawarte w art. 1 pkt 2 lit. b) dyrektywy 2001/83 należy interpretować w ten sposób, że wyłącza ono substancje, które wywierają skutki ograniczające się do zwykłej zmiany funkcji fizjologicznych, a nie są w stanie spowodować korzystnych skutków, bezpośrednich lub pośrednich, dla zdrowia ludzkiego.”<sup>122</sup>

Brak wskazania w komunikacji dotyczącej produktu zalecanej ilości saszetek na jeden dzień, może prowadzić do wniosku, że o częstotliwości używania produktu decyduje sam użytkownik i że w związku z tym poziom nikotyny wchłaniany do organizmu ludzkiego po zażyciu tego produktu może być zbliżony

---

<sup>121</sup> Wyrok TSUE z 15.11.2007 r., C-319/05, KOMISJA WSPÓLNOT EUROPEJSKICH v. REPUBLIKA FEDERALNA NIEMIEC, ZOTSIS 2007, nr 11A, poz. I-9811.

<sup>122</sup> Wyrok TSUE z 10.07.2014 r., C-358/13, POSTĘPOWANIA KARNE PRZECIWKO MARKUSOWI D. I G., ZOTSIS 2014, nr 7, poz. I-2060.

do poziomu nikotyny wchłanianej po zażyciu papierosów, a zatem nie sposób przyjąć, że produkt może stanowić metodę walki z tym nałogiem.

Produkt, który jest stosowany nie w celach terapeutycznych, ale wyłącznie w celach rekreacyjnych (lifestylowych) i który jako taki może być szkodliwy dla zdrowia, nie powinien być uznany za produkt leczniczy. Uznanie produktu jako leku sprzeciwiałoby się naturze i istocie produktów leczniczych oraz celowi ich stosowania.

Zgodnie z cytowanym wyrokiem TSUE może zaistnieć sytuacja, w której dany produkt w jednym państwie członkowskim zostanie zakwalifikowany jako produkt leczniczy, a w innych pozostanie „zwykłym” towarem konsumenckim.

Na poziomie unijnym nie przyjęto do tej pory jednolitego stanowiska co do kwalifikacji saszetek nikotynowych jako określonej kategorii regulacyjnej. Komisja Europejska przyznaje, że obecnie saszetki nikotynowe nie są objęte dyrektywą w sprawie wyrobów tytoniowych 2014/40/UE<sup>123</sup> i ich status stanowi lukę prawną (zob. Sprawozdanie dotyczące stosowania dyrektywy 2014/40/UE w sprawie produkcji, prezentowania i sprzedaży wyrobów tytoniowych i powiązanych wyrobów<sup>124</sup>; dalej jako: „Sprawozdanie”). W Sprawozdaniu pojawia się stwierdzenie, iż woreczki nikotynowe mają „charakter niefarmaceutyczny” i są sprzedawane jako „produkty konsumpcyjne”.

---

<sup>123</sup> Dyrektywa Parlamentu Europejskiego i Rady 2014/40/UE z dnia 3 kwietnia 2014 r. w sprawie zbliżenia przepisów ustawowych, wykonawczych i administracyjnych państw członkowskich w sprawie produkcji, prezentowania i sprzedaży wyrobów tytoniowych i powiązanych wyrobów oraz uchylająca dyrektywę 2001/37/WE (Dz. U. UE. L. z 2014 r. Nr 127, str. 1 z późn. zm.).

<sup>124</sup> Dostępne w wersji polskojęzycznej pod linkiem: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/PL/TXT/?uri=CELEX:52021DC0249>.

## IX. WNIOSKI KOŃCOWE

- Od NTZ (NRT - nicotine replacement therapy, NTZ – nikotynowa terapia zastępcza) odróżnia saszetki przede wszystkim cel stosowania – saszetki przeznaczone są dla osób, które nie chcą zerwać z nałogiem nikotynowym i stosują nikotynę w celach rekreacyjnych. NPS nie są produktami leczniczymi.
- Bezytoniowe woreczki nikotynowe mają miejsce na samym końcu kontinuum ryzyka, a więc są to produkty o znikomym ryzyku. Ich profil ryzyka jest praktycznie identyczny z produktami NTZ.
- Każda forma konsumpcji nikotyny stanowi wzrost ryzyka zdrowotnego dla osób, które wcześniej ani nie paliły, ani też nie zażywały nikotyny w inny sposób. To istotny czynnik ograniczający rozpoczynanie rekreacyjnego stosowania produktów z nikotyną. Produkty zawierające nikotynę powinny być rozpatrywane w trójwymiarowej przestrzeni znaczeniowej, która informuje o minimalizacji szkód, pozwala planować badania, politykę i praktykę regulacyjną. W tej przestrzeni porządkować i porównywać różne wyroby tytoniowe i nikotynowe. Klasy produktów zawierających nikotynę (np. łatwopalne vs. niepalne; o wysokiej lub niskiej zawartości nitrozoaminy; o szybkim lub powolnym dostarczaniu nikotyny; aromatyzowane czy smakowe lub bez aromatu i bez smaku itp.) można porównać pod względem bezpieczeństwa, atrakcyjności i wpływu na używanie tytoniu. Przepisy i inicjatywy polityczne powinny być dostosowane tak, aby mniej szkodliwe produkty mogły konkurować z paleniem zwykłych papierosów, a ostatecznie całkowicie je zastąpić jako sposób używania nikotyny przez tych dorosłych, którzy chcą nikotyny używać.
- Jednym z kluczowych aspektów zachęcających palaczy do przejścia na mniej szkodliwe produkty nowatorskie i rzucenie palenia jest ich smak i zapach. Wydaje się, że dyskusje w Europie mogą zostać zdominowane przez stanowiska ortodoksyjnych przeciwników stosowania produktów nikotynowych, wbrew racjonalnym regulacjom przyjętym przez takie kraje jak Szwecja czy UK (patrz dalej). Wydaje się, że podnoszenie akcyzy, jak też ograniczanie stosowania aromatów w produktach THR będzie miało odwrotny efekt do pożądanego społecznego, z perspektywy zdrowia publicznego. Jeśli produkty THR, a w szczególności saszetki, które zawierają nikotynę o farmakopealnej czystości, zmniejszają negatywne, indywidualne i społeczne skutki palenia papierosów, to polityka fiskalna i regulacje prawne powinny zachęcać

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.



palaczy tytoniu do przechodzenia na produkty THR. Wysoka akcyza i ograniczenie stosowania aromatów w produktach THR (w szczególności w saszetkach zawierających czystą nikotynę) będzie prowadzić do wysokiej konsumpcji zwykłych papierosów, ze wszystkimi tego negatywnymi skutkami.

- Miary QALY i DALY są swoimi odpowiednikami, choć w przypadku QALY chodzi o poprawę zdrowia u osób chorych, a w przypadku DALY o uchronienie osób zdrowych przed utratą zdrowia. Obydwie miary podlegają ocenie w badaniach klinicznych, w tym w badaniach randomizowanych i w ramach dużych rejestrów populacyjnych, których wiarygodność i wyniki podlegają ocenie zgodnie z zasadami EBM (evidence-based medicine, medycyna oparta na dowodach naukowych).
- Zgodnie z kontinuum ryzyka w ramach THR:
  - ✓ lepiej jest podgrzewać tytoń niż palić papierosy,
  - ✓ lepiej jest używać e-papierosów (w systemach zamkniętych) niż podgrzewać tytoń,
  - ✓ lepiej jest stosować saszetki tytoniowe niż używać e-papierosów.
- Im bliżej niepalenia i im dalej od stosowania produktów zawierających tytoń lub produkowanych na bazie tytoniu tym większych korzyści zdrowotnych można oczekiwać i tym większy uzysk, który można zmierzyć za pomocą DALYs. Pomiar DALYs powinien być dokonany na podstawie wiarygodnych badań klinicznych, w tym badań randomizowanych i na podstawie rejestrów populacyjnych. Wyniki uzyskiwane dzięki zastosowaniu saszetek nikotynowych w DALYs powinny być oceniane w ramach przeglądu systematycznego z określeniem wiarygodności badań i miar rozrzutu dla uzyskanych wyników. Takich badań jest coraz więcej, stąd ocena efektywności saszetek nikotynowych będzie z czasem coraz bardziej precyzyjna i obarczona coraz mniejszą niepewnością oszacowań.
- Już dziś wiadomo jakie efekty udało się osiągnąć w Szwecji dzięki dość powszechnemu stosowaniu snusu zamiast palenia papierosów – przy czym należy podkreślić, że snus jest wyrobem tytoniowym o potencjalnej szkodliwości istotnie wyższej niż saszetki nikotynowe zawierające nikotynę o czystości farmakopealnej, bez nitrozamin i innych związków zawartych w tytoniu. Badań dotyczących snusu jest wystarczająca ilość, by na tej podstawie wnioskować o efektywności saszetek nikotynowych w podejściu konserwatywnym, czyli przyjmując, że saszetki nikotynowe z całą pewnością przyniosą efekty zdrowotne nie gorsze niż snus. Saszetki

nikotynowe są produktami stosowanymi w celach rekreacyjnych, które na osi kontinuum ryzyka są położone najbliżej NTZ i całkowitej abstynencji od stosowania produktów z nikotyną.

- Środki gromadzone z podatku akcyzowego tylko w minimalnym stopniu przeznaczone są na profilaktykę palenia tytoniu oraz leczenie chorób odytoniowych. Profilaktyka realizowana jest w niewielkim stopniu, a jej efekty są bardzo słabe. W świetle bardzo słabo realizowanej profilaktyki chorób odytoniowych w Polsce tym bardziej istotne jest upowszechnienie wszystkich możliwych strategii THR, ze szczególnym uwzględnieniem saszetek, jako najmniej szkodliwych produktów rekreacyjnych zawierających nikotynę. Podobnie jak jest to planowane w Finlandii, obciążenie akcyzą powinno zależeć o umiejscowienia produktu na skali kontinuum ryzyka, gdzie zwykłe papierosy powinny być obłożone najwyższym podatkiem, a saszetki najniższym. Chodzi o to, żeby zniechęcać konsumentów do palenia zwykłych papierosów i zachęcać do przechodzenia na mniej szkodliwe produkty zawierające nikotynę. Można się wtedy w ciągu kilku lat spodziewać takich samych korzyści zdrowotnych i efektów społecznych, jak w Szwecji.
- Jeśli zakaz stosowania aromatów w zwykłych papierosach może mieć merytoryczne uzasadnienie, to zakaz stosowania aromatów w produktach THR jest pozbawiony sensu. Regulator powinien dążyć i zachęcać palaczy do przechodzenia na produkty THR, a więc (jeśli) aromaty uatrakcyjniają produkty THR, to zakaz stosowania aromatów w tych produktach byłby kontrproduktywny i niezrozumiały.
- W Finlandii zaproponowano następujące regulacje NPS:
  - wymagania dotyczące zezwoleń na sprzedaż NPS podobne do zezwoleń na sprzedaż wyrobów tytoniowych;
  - maksymalna zawartość nikotyny w saszetce (nicotine cap) wynosi 20 mg/saszetkę);
  - dozwolone tylko „smaki dla dorosłych”;
  - akcyza współmierna i odpowiadająca generowanemu ryzyku.



Opinia została sfinansowana z grantu Warsaw Enterprise Institute

<http://www.wei.org.pl/>

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

## X. TABELA SKRÓTÓW

| Tabela skrótów |  |
|----------------|--|
| AEf            | <i>Efficacy &amp; safety analysis</i> ; analiza efektywności klinicznej <sup>125</sup>   |
| Aek            | <i>Economic analysis</i> ; analiza ekonomiczna   |
| AEs            | <i>Adverse events</i> ; działania niepożądane  |
| ARR            | <i>Absolute risk reduction</i> ; bezwzględna redukcja ryzyka   |
| AW             | Analiza wrażliwości  |
| BfR            | <i>The German Federal Institute for Risk Assessment, Bundesinstitut für Risikobewertung</i>  |
| BIA            | <i>Budget impact analysis</i> ; analiza wpływu na budżet   |
| BSC            | <i>Best Supportive Care</i> ; najlepsze leczenie wspomagające  |
| CA             | <i>Critical appraisal</i> ; krytyczna ocena badań klinicznych w powszechnie przyjętym schemacie (np. <i>Cochrane Collaboration</i> ) |
| CCA            | <i>Cost-consequence analysis</i> ; analiza kosztów konsekwencji  |
| CEA            | <i>Cost-effectiveness analysis</i> ; analiza efektywności kosztów  |
| ChPL           | Charakterystyka produktu leczniczego   |
| CI             | <i>Confidence interval</i> ; przedział ufności   |
| CMA            | <i>Cost minimization analysis</i> ; analiza minimalizacji kosztów  |
| CUA            | <i>Cost-utility analysis</i> ; analiza użyteczności kosztów  |
| EMA            | <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja Leków  |
| ENDS           | <i>Electronic nicotine delivery systems</i> ; elektroniczne systemy dostarczania nikotyny  |

<sup>125</sup> patrz: wytyczne AOTMiT wersja 3.0

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

Tabela skrótów

|           |   |
|-----------|---|
| FDA       | <i>Food and Drug Administration; Amerykańska Agencja ds. Leków i Żywności</i>   |
| HTA       | <i>Health Technology Assessment; ocena technologii medycznych</i>   |
| LYG       | <i>Life Year Gained; zyskany rok życia</i>  |
| MO        | <i>Modern oral (=NPS)</i>   |
| NNT       | <i>Number needed to treat</i>   |
| NPS       | <i>Nicotine pouches; saszetki nikotynowe</i>  |
| NRT = NTZ | <i>Nicotine replacement therapy; nikotynowa terapia zastępcza</i>   |
| NS        | <i>Not significant; nie istotny statystycznie</i>   |
| NTN       | <i>FDA: Non-Tobacco Nicotine Products; Produkty z nikotyną, ale nie będące pochodnymi tytoniu i nie zawierające tytoniu</i> |
| OR        | <i>Odds ratio; iloraz szans</i>   |
| PS        | <i>Systematic Review; przegląd systematyczny</i>  |
| PSA       | <i>Probabilistic Sensitivity Analysis; probabilistyczna analiza wrażliwości</i>   |
| PT/PLek   | Program terapeutyczny / program lekowy  |
| RCT       | <i>Randomized controlled trial; randomizowane badanie kliniczne</i>   |
| RD        | <i>Risk difference; różnica ryzyk</i>   |
| RR        | <i>Relative risk; ryzyko względne</i>   |
| RRR       | <i>Relative risk reduction; względna redukcja ryzyka</i>  |
| TGA       | <i>Therapeutic Goods Administration, Australijska Agencja Leków</i>   |
| THR       | <i>Tobacco harm reduction; strategia redukcji szkód odtytoniowych</i>   |
| TSNA      | <i>Tobacco-specific nitrosamines; nitrozoaminy specyficzne dla tytoniu</i>  |

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.



Tabela skrótów

|    |                 |
|----|-----------------|
| UE | Unia Europejska |
|----|-----------------|

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.



Szare: Prof. dr hab. n. med. Halina Car; Ocena badań oraz opracowań na temat redukcji ryzyka związanego ze stosowaniem alternatywnych wyrobów nikotynowych: papierosy elektroniczne oraz woreczki nikotynowe.

Żółte: Beztytoniowe woreczki nikotynowe – ocena bezpieczeństwa używania, farmakokinetyka i rekomendowane stężenie nikotyny; Prof. dr hab. n. med. Andrzej Sobczak; Wydział Nauk Farmaceutycznych Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach; Sosnowiec 2023-02-26.

Niniejsza opinia podlega zasadom poufności, zgodnie z regulaminem blogu KLeK na portalu [www.KrisLanda.eu](http://www.KrisLanda.eu). Nieautoryzowane ujawnienie, dystrybucja, reprodukcja, kopiowanie, publikacja lub wykorzystanie tej opinii i zawartych w niej informacji jest niedozwolone i może powodować odpowiedzialność prawną. Opinia stanowi niezależne eksperckie stanowisko autora i jest aktualna na dzień jej opracowania – zakłada się więc, że przedstawione stanowisko eksperckie z czasem może ulec zmianie wraz z ew. zapoznaniem się autora z nowymi faktami lub nowymi danymi istotnymi dla sprawy, ale nieznanymi autorowi na dzień przygotowania opinii. Treści stanowiska eksperckiego stanowią wyłącznie opinie autora, a przedstawione oceny i rekomendacje są wyrazem osobistych poglądów autora mającymi na celu rozpoczęcie dyskusji nt. wartości technologii medycznej i związanych z nimi niepewności oszacowań.

30. september 2024

Strandboulevarden 49  
2100 København Ø

Tlf +45 35 25 75 00

Indenrigs- og Sundhedsministeriet  
[sum@sum.dk](mailto:sum@sum.dk) og [cfma@sum.dk](mailto:cfma@sum.dk)

[www.cancer.dk](http://www.cancer.dk)

UNDER PROTEKTION AF  
HENDES MAJESTÆT DRONNINGEN

## Hørings svar vedr. seks bekendtgørelser - lov om tobaksvarer og forskellige andre love (Del II af Forebyggelsesplanen målrettet børn og unge - tobak, nikotin og alkohol)

Kræftens Bekæmpelse takker for muligheden for at kommentere på de seks bekendtgørelser, der udmønter del II af Forebyggelsesplanen.

Tobak er kræftfremkaldende, og nikotin gør børn og unge afhængige og skader hjernens udvikling. Alligevel kommer der hele tiden nye tobaks- og nikotinprodukter på markedet, som appellerer til børn og unge. Derfor anbefaler vi en ambitiøs, fremsynet lovgivning, hvor man slet ikke tillader nye tobaks- og nikotinprodukter på markedet. På sigt bør man arbejde for helt at udfase tobak og nikotin.

Vi bakker op om den foreslåede standardisering af tobaks- og nikotinprodukter og den tilhørende emballage, så det f.eks. ikke længere er tilladt med cigaretter med farvestrålende logoer eller mini-nikotinposer. Det vil gøre produkterne mindre tillokkende for børn og unge. Men en række produkter er ikke omfattet af standardiseringen, f.eks. cigarillos, tyggetobak og tobakspinde til opvarmet tobak. Alle disse produkter vil fortsat kunne udformes på måder, der tiltrækker børn og unge.

Som det er i dag, halter lovgivningen hele tiden bagefter produktudviklingen på tobaks- og nikotinområdet. Det giver den kreative tobaks- og nikotinbranche et forspring, hvor de kan udforme nye tobaks- og nikotinprodukter, som f.eks. opvarmet urtetobak med nikotin, nikotinstrips og hybrider mellem opvarmet tobak og e-cigaretter, som typisk ikke er omfattet af den nuværende lovgivning. Derfor kan produkterne få flere år på markedet i f.eks. farvestrålende emballage og med børnevenlig smag, før der vedtages lovgivning, som gør dem mindre attraktive for børn og unge. Vi mener, at der som minimum bør indføres ensartet og fremtidssikret lovgivning, så standardiseringen og den øvrige regulering gælder alle nuværende og fremtidige tobaks- og nikotinprodukter.

Som nævnt i tidligere høringssvar opfordrer vi desuden til, at det præciseres, at lovgivningen omfatter alle former for nikotin, også syntetisk nikotin og kemiske nikotin-analoger, som allerede findes på det danske marked. Med forslaget fastsættes der også en øvre grænse for nikotinindholdet i nikotinposer på 9 mg. Men da det kun er en smule lavere end den nikotinstyrke, som [de fleste unge i forvejen bruger](#), vurderer vi ikke, at det vil påvirke forbruget nævneværdigt.

Der skal overordnet langt mere ambitiøse indsatser til, hvis målet er en fremtid uden røg og nikotin for børn og unge.

Med venlige hilsener,



Mette Lolk Hanak  
Forebyggelseschef

**Kræftens Bekæmpelse**

