



Rekomendacja nr 138/2023

z dnia 29 grudnia 2023 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Afrezza (insulin human)

we wskazaniu: cukrzyca insulinozależna u pacjentów z lipodystrofią

Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Afrezza (insulin human), we wskazaniu: cukrzyca insulinozależna u pacjentów z lipodystrofią.

Uzasadnienie rekomendacji

Nie odnaleziono dowodów dotyczących stosowania insuliny w postaci wziewnej u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, u których równocześnie występuje lipodystrofia.

Pod uwagę wzięto wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Khan 2022, oceniającego skuteczność i kliniczną i bezpieczeństwo stosowania insuliny wziewnej w porównaniu z innymi insulinami stosowanymi podskórnie u pacjentów z cukrzycą typu 1.

Autorzy przeglądu wskazują, że u pacjentów z cukrzycą typu 1 insulina wziewna jest równie skuteczna jak insulina stosowana podskórnie. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Natomiast zgodnie z informacjami zamieszczonymi w ulotce Afrezza u osób z przewlekłymi chorobami płuc, takimi jak astma, POCHP, w trakcie badań klinicznych obserwowano częstsze występowanie skurczu oskrzeli podczas stosowania insuliny wziewnej.

Podkreślono, że insulina wziewna ma bardzo krótki czas działania w związku z czym należy ją stosować w połączeniu z innymi insulinami bazowymi podawanymi podskórnie. Jedynie podawanie w ciągłym podskórnym wlewie insuliny (CSII, ang. *Continuous Subcutaneous Insulin Infusion*) za pomocą pomp do wlewu insuliny pokrywa zarówno zapotrzebowanie na insulinę doposiłkową, jak i insulinę bazową. Ta technologia medyczna może być także rozważana jako opcja terapeutyczna w przypadku lipodystrofii u pacjenta z cukrzycą typu 1. Inną opcją alternatywną jest podawanie insuliny w miejsca, w których pacjent nie ma lipodystrofii, np. udo, ramię.

Analiza wpływu na budżet wykazała, że roczny koszt importu produktu leczniczego Afrezza może wynieść od ok. 38 tys. zł (dla 1 pacjenta stosującego najmniejsze dawkowanie) do 8,8 mln zł (dla 60 pacjentów stosujących najwyższe dawkowanie). Należy jednak wskazać, że obliczenia mają charakter poglądowy i mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez

płatnika publicznego w związku z rzeczywistym dawkowaniem Afrezza, a także liczbą pacjentów, u których stosowanie Afrezza byłoby wskazane. Ponadto przeprowadzono dodatkowe oszacowania dla komparatorów wskazują na ich ponad 70-krotnie niższe roczne koszty przy założeniu maksymalnego dawkowania.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Afrezza, insulin human, proszek do inhalacji, we wskazaniu: cukrzyca insulinozależna u pacjentów z lipodystrofią, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Cukrzyca typu 1, nazywana cukrzycą insulinozależną lub młodzieńczą, to choroba autoimmunologiczna lub idiopatyczna, która na skutek zniszczenia komórek β trzustki, prowadzi zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny, hormonu peptydowego o działaniu ogólnoustrojowym, niezbędnego do metabolizmu węglowodanów, a także białek i tłuszczów.

Lipodystrofia poinsulinowa to miejscowe, skórne powikłanie insulinoterapii. Zaburzenia te dotyczą podskórnej tkanki tłuszczowej. Wyróżnia się lipohipertrofię i lipoatrofię. Lipohipertrofia polega na zwiększeniu objętości adipocytów, natomiast lipoatrofia, o etiologii prawdopodobnie immunologicznej polega na zanikaniu tkanki tłuszczowej. Lipohipertrofia prowadzi do wahań glikemii, chwiejności, niewyjaśnionej hipoglikemii, zwiększeniem zapotrzebowania na insulinę oraz pogorszenia wyrównania cukrzycy. Lipoatrofia występuje częściej u pacjentów chorych na cukrzycę typu 1 z towarzyszącymi innymi chorobami autoimmunologicznymi, obecnością komórek tucznych oraz eozynofiliów w próbkach z biopsji oraz pozytywną odpowiedzią na leczenie kromonem (inhibitorem komórek tucznych).

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego liczba dorosłych pacjentów z lipodystrofią i cukrzycą insulinozależną w Polsce wynosi od 6 do 9 tys. chorych, a liczba nowych zachorowań to ok. 300-450 osób rocznie.

Według danych NFZ w 2022 r. liczba dorosłych pacjentów, u których sprawozdano oba rozpoznania ICD-10: E10 Cukrzyca insulinozależna oraz E88.1 Lipodystrofia niesklasyfikowana gdzie indziej wyniosła 17 osób. Biorąc pod uwagę opinię eksperta i epidemiologię dane te są znacznie zaniżone. Prawdopodobnie u pacjentów z cukrzycą insulinozależną lipodystrofia rzadko bywa sprawozdawana jako odrębny kod ICD-10 lub jest sprawozdawana w ramach innych, szerszych rozpoznań.

Alternatywna technologia medyczna

Ekspert kliniczny wskazał, że alternatywami dla produktu leczniczego Affreza stanowią:

- krótkodziałająca insulina ludzka (Insulinum humanum);
- szybko działające analogi insuliny ludzkiej (Insulinum aspartum, Insulinum glulisinum, Insulinum lisprum)
- ultra-szybko działający analog insuliny ludzkiej (Insulinum aspartum - Fiasp).

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. z 2023 r. poz. 97), obecnie w Polsce ze środków publicznych w leczeniu cukrzycy typu 1 finansowane są substancje czynne:

- insulinum aspartum (14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkich);
- insulinum degludecum, insulinum degludecum + insulinum aspartum, insulinum detemirum, insulinum glarginum (14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny).

Należy zwrócić uwagę, że we wnioskowanym wskazaniu, tj. cukrzyca typu 1 u pacjentów z lipodystrofią stosowanie ww. technologii alternatywnych jest w znacznym stopniu utrudnione.

Nie jest również możliwe na podstawie przedstawionych danych ustalenie czy alternatywną technologią medyczną będzie zastosowanie pompy insulinowej, która również w przypadku lipodystrofii u pacjenta z cukrzycą typu 1 może być rozważana.

Opis wnioskowanego świadczenia

Afrezza (insulin human) to doustny inhalator zawierający jednorazowe wkłady zawierające 4, 8 lub 12 jednostek insuliny ludzkiej.

Zgodnie z ulotką Afrezza jest wskazana do poprawy kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do analizy włączono przegląd systematyczny z metaanalizą Khan 2022 oceniający skuteczność i działania niepożądane insuliny wziewnej w porównaniu z innymi insulinami stosowanymi podskórnie u pacjentów z cukrzycą typu 1. W analizie ilościowej uwzględniono 13 randomizowanych badań kontrolnych, w których łącznie udział wzięło 3899 pacjentów. Analizowano wpływ insuliny wziewnej u pacjentów z cukrzycą typu 1 na poziom HbA1c, zmianę masy ciała, poziom glukozy we krwi na czczo i jej działania niepożądane w porównaniu z grupą kontrolną.

Dodatkowo przedstawiono wyniki przeglądu McGill 2020 dotyczącego stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 1 i 2 szybko działającej ludzkiej insuliny w postaci Technosfer (liofilizowanych mikrosfer, złożonych z mikrocząsteczek), które w postaci suchego proszku inhalowane są do dróg oddechowych (TI, produkt leczniczy Afrezza). Przegląd obejmował wyniki pochodzące z 13 badań fazy II i III, do których włączono łącznie 5505 pacjentów z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2.

Skuteczność i bezpieczeństwo

Khan 2022

Autorzy przeglądu wykazali, że u pacjentów z cukrzycą typu 1 insulina wziewna jest równie skuteczna jak insulina stosowana podskórnie. Stwierdzono, że insulina wziewna zmniejsza przyrost masy ciała, zmniejsza hipoglikemię oraz ma podobny wpływ na poziom glukozy we krwi, przy czym nie doprecyzowano istotności statystycznej tego wyniku, więc nie jest możliwe ocenienie jego wielkości. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Wyniki sugerują, że insulina wziewna łączona

z innymi lekami daje lepsze wyniki niż monoterapia insuliną wyjściową. Z uwagi na krótki czas działania insuliny wziewnej nie należy jej stosować w monoterapii, lecz w skojarzeniu z innymi insulinami bazowymi. Zaleca się stosowanie insuliny wziewnej u pacjentów niestosujących się do zaleceń dotyczących stosowania insuliny iniekcyjnej lub u pacjentów, zmagających się z przyrostem masy ciała.

McGill 2020

W grupie 3017 pacjentów przyjmujących szybko działającą ludzką insulinę w postaci Technosfer, mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 168 dni, w grupie 2198 pacjentów przyjmujących aktywny komparator wyniosła 363 dni, w grupie 290 pacjentów przyjmujących placebo w postaci Technosfer (bez insuliny), TP, wyniosła 149 dni. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TEAEs, ang. *treatment-emergent adverse events*) ze strony układu oddechowego była porównywalna, poza większą częstością występowania łagodnego kaszlu w grupie TI w porównaniu do aktywnego komparatora (28,0% vs 5,2%, brak informacji o istotności statystycznej zaobserwowanej różnicy).

W przypadku leczenia TI w porównaniu z TP i aktywnym komparatorem zaobserwowano nieznaczne odwracalne pogorszenie czynności płuc w porównaniu z wartością wyjściową, w tym w subpopulacji pacjentów z retrospektywnie zidentyfikowaną dysfunkcją płuc. U dwóch pacjentów leczonych TI, u których w wywiadzie wykazano palenie papierosów, zgłoszono nowotwory płuc. Na obrazach radiograficznych nie zaobserwowano żadnych klinicznie istotnych zmian w stosunku do wartości wyjściowych. Zdaniem autorów przeglądu ocena bezpieczeństwa szybko działającej ludzkiej insuliny w postaci Technosfer nie wykazała problemów związanych z bezpieczeństwem w zakresie układu oddechowego u osób chorych na cukrzycę typu 1 lub cukrzycę typu 2.

Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z informacjami zamieszczonymi w ulotce Afrezza u osób z przewlekłymi chorobami płuc, takimi jak astma, POCHP, w trakcie badań klinicznych obserwowano częstsze występowanie skurczu oskrzeli podczas stosowania insuliny wziewnej. Przed podjęciem leczenia Afrezzą wskazane jest wykonanie dokładnego badania fizykalnego oraz spirometrii (ocena FEV1) celem wykluczenia potencjalnej choroby płuc, a następnie po 6 miesiącach leczenia. Wskazana jest również kontrola czynności płuc raz w roku, nawet pomimo braku objawów ze strony układu oddechowego.

Najczęściej występujące działania niepożądane w czasie badań klinicznych to: hipoglikemia, kaszel, ból lub podrażnienie gardła oraz ból głowy.

Natomiast poważne zdarzenia niepożądane, jakie zanotowano, to: zmniejszenie czynności płuc wyrażonej wskaźnikiem FEV1 w spirometrii, nagły skurcz oskrzeli u osób z przewlekłą chorobą płuc, cukrzycowa kwasica ketonowa, reakcje alergiczne, hipoglikemia, obserwowano pojedyncze przypadki nowotworu płuc (głównie u osób z pozytywnym wywiadem palenia tytoniu).

Ograniczenia analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów dotyczących stosowania insuliny w postaci wziewnej u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, u których równocześnie występuje lipodystrofia.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 190 380 zł (3 x 63 460 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Obecnie nie wydano zgód na finansowanie produktu leczniczego Afrezza we wskazaniu cukrzyca insulinozależna u pacjentów z lipodystrofią w ramach importu docelowego. Produkt leczniczy Afrezza nie jest obecnie finansowany ze środków publicznych.

Koszt jednego opakowania produktu leczniczego Afrezza, zgodnie z informacją przekazaną przez MZ wynosi:

- 1823,02 zł brutto dla prezentacji 90 dawek 4 IU;
- 3596,33 zł brutto dla prezentacji 90 dawek 8 IU.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków

na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Wyniki uproszczonej analizy wpływu na budżet wskazują, że roczne wydatki ponoszone przez płatnika publicznego dla jednego pacjenta wyniosą:

w wariantcie uwzględniającym minimalne dawkowanie:

- Afrezza: 38 216,22 PLN;
- szybko działające lub ultra-szybko działające analogu insuliny (RAA):
 - 1500 IU: 503,90 PLN;
 - 1000 IU: 537,52 PLN;
 - 3000 IU: 593,82 PLN;
- krótko działającej insuliny ludzkiej (RHI):
 - 3000 IU: 557,40 PLN;
 - 1500 IU: 484,40 PLN;

w wariantcie uwzględniającym maksymalne dawkowanie:

- Afrezza: 147 449,53 PLN;
- szybko działające lub ultra-szybko działające analogu insuliny (RAA):
 - 1500 IU: 2 015,60 PLN;
 - 1000 IU: 2 015,70 PLN;
 - 3000 IU: 1 979,40 PLN;
- krótko działającej insuliny ludzkiej (RHI):
 - 3000 IU: 1 858,00 PLN;
 - 1500 IU: 1 937,60 PLN.

Przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie 60 pacjentów (wg opinii eksperta klinicznego), roczne wydatki płatnika publicznego na refundację wnioskowanego leku mogą wynieść od ok. 2,3 mln zł (przy założeniu minimalnego dawkowania) do ok. 8,8 mln zł (w przypadku maksymalnego przyjętego dawkowania).

Ograniczenia analizy

Brak jest możliwości wiarygodnego oszacowania liczebności populacji docelowej. Oceniany wniosek dotyczy jednej osoby, niemniej w oszacowaniach uwzględniono również opinie eksperta klinicznego, który wskazał, że oceniany produkt leczniczy może być stosowany u około 60 osób rocznie.

Dawkowanie jest ustalane indywidualnie. Zgodnie z ulotką Afrezza liczba podawanych jednostek insuliny w formie wziewnej niecałkowicie odpowiada liczbie jednostek insuliny podawanych w formie podskórnej (np. pacjent powinien przyjmować 8 IU insuliny wziewnej w przypadku gdy przyjmował od 5 do 8 IU insuliny podawanej podskórnie).

Przy szacunkach przyjęto jedynie koszt samych substancji czynnych, nie uwzględniano kosztów wynikających z podania insuliny.

Ponadto istnieje niepewność co do możliwości zastosowania alternatywnych technologii z uwagi na utrudnione podskórne podawanie insuliny w lipodystrofii.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie dotyczy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych odnoszących się do leczenia cukrzycy typu 1 (PTD 2023, ADA 2023, ADA/EASD 2021, NICE 2022, ADS/ADEA/APEG/ADIPS Working Group 2021).

W odnalezionych wytycznych klinicznych zalecanym modelem leczenia cukrzycy insulinozależnej jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej. Kluczowym elementem terapii cukrzycy typu 1 jest nabycie przez pacjenta umiejętności modyfikowania dawek insuliny w zależności od zawartości węglowodanów w posiłkach, wyjściowej glikemii, czy planowanej aktywności fizycznej. W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii większość chorych na cukrzycę typu 1 powinna stosować szybko działające analogi insuliny. W wytycznych międzynarodowych ADA/EASD 2021 wymieniono wzięwną insulinę ludzką jako alternatywę dla szybko działających analogów podskórnych.

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących produktu leczniczego Afrezza (insulin human).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z 4.10.2023 r. (znak pisma: PLD.45340.2288.2023.1.AB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Afrezza (insulin human), proszek do inhalacji, we wskazaniu: cukrzyca insulinozależna u pacjentów z lipodystrofią, na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r. poz. 826, z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 137/2023 z dnia 27 listopada 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Afrezza (insulin human) we wskazaniu: cukrzyca insulinozależna u pacjentów z lipodystrofią.

ZASTĘPCA PREZESA

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 137/2023 z dnia 27 listopada 2023 roku w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację leku Afrezza (insulin human) we wskazaniu: cukrzyca insulinozależna u pacjentów z lipodystrofią
2. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności wydawania zgody na refundację: Afrezza (insulin human) we wskazaniu: cukrzyca insulinozależna u pacjentów z lipodystrofią. Nr: OT.4211.23.2023. Data ukończenia: 23 listopada 2023 r.