



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Afrezza (insulin human)
we wskazaniu:
cukrzyca insulinozależna u pacjentów
z lipodystrofią**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.23.2023

Data ukończenia: 23 listopada 2023 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r. poz. 1233).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r. poz. 902) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1781).

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

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

Wykaz skrótów

AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PO	poziom odpłatności
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2023, poz. 826, z późn.zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2022, poz. 2561, z późn. zm.)
WHO	World Health Organization
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie.....	6
3. Problem zdrowotny.....	7
3.1. Problem zdrowotny	7
3.2. Liczebność populacji	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Technologia oceniana – opis	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	11
5. Opinie ekspertów klinicznych	12
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	18
8. Alternatywne technologie medyczne.....	19
9. Wskazanie dowodów naukowych	20
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	20
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	20
9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego.....	20
9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	21
9.3. Ograniczenia badań i analizy	22
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 23	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	23
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	23
11. Kluczowe informacje i wnioski.....	25
12. Źródła	28
13. Załączniki	29
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	29
13.2. Komparatory refundowane w ocenianym wskazaniu wg Obwieszczenia MZ z dn. 20.10.2023.	31

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	04.12.2023
i znak pisma zlecającego	PLD.45340.2288.2023.1.AB

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Afrezza, insulin human, proszek do inhalacji, sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.)

Typ zlecenia: art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023, poz. 826 z późn.zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Afrezza (insulin human)
-

Do finansowania we wskazaniu:

- cukrzyca insulinozależna u pacjentów z lipodystrofią
-

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 4.10.2023 r., znak PLD.45340.2288.2023.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 5.10.2023 r.), Minister Zdrowia 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. 2023, poz. 826 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Afrezza, insulin human, proszek do inhalacji

we wskazaniu: cukrzyca insulinozależna u pacjentów z lipodystrofią.

Produkt leczniczy Afrezza jest dopuszczony do obrotu na terytorium USA¹. Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia ma zostać sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie zarejestrowane przez FDA (rozdz. 4.1).

W dniu 21.11.2023 r. pismem znak: PLD.45340.2288.2023.3.AB Minister Zdrowia przekazał dodatkowe dane. W piśmie wskazano, że wnioski o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Afrezza dotyczą produktów leczniczych o mocy 4 I.U. w ilości 720 sztuk i 8 I.U. w ilości 180 sztuk dla pacjenta dorosłego. Ponadto doprecyzowano, że ceny produktów leczniczych Afrezza, insulin human, proszek do inhalacji 4 I.U. i Afrezza, insulin human, proszek do inhalacji 8 I.U. podane w zleceniu dotyczą opakowań po 90 dawek (rozdz. 10).

¹ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&AppNo=022472>

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: E10 Cukrzyca insulinozależna

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. Typ 1 występuje u 10–20% wszystkich chorych na cukrzycę. Historycznie cukrzyca typu 1 była nazywana „cukrzycą młodzieńczą”, gdyż najczęściej rozpoznaje się ją u dzieci albo młodych dorosłych. Spadek zachorowalności na cukrzycę typu 1 obserwuje się w 3. dekadzie życia, ale może ona wystąpić u osób w każdym wieku. Po 35. r.ż. obserwuje się jednak powolniejszy rozwój choroby, mniej nasilone objawy kliniczne.

Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy:

- cukrzyca typu 1 – autoimmunologiczna destrukcja komórek β trzustki, prowadząca zwykle do bezwzględnego niedoboru insuliny;
- cukrzyca typu 2 – postępująca utrata zdolności komórek β trzustki do prawidłowej sekrecji insuliny z towarzyszącą insulinoopornością;
- inne specyficzne typy cukrzycy;
- hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana w ciąży.

ICD-10: E88 Inne zaburzenia metaboliczne

E88.1 Lipodystrofia niesklasyfikowana gdzie indziej

Lipodystrofia BNO

Lipodystrofia poinsulinowa to miejscowe, skórne powikłanie insulinoterapii. Wyróżnia się:

- lipohipertrofia
- lipoatrofia.

Zaburzenia te dotyczą podskórnej tkanki tłuszczowej. 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).

Klasyfikacja lipodystroficznych zmian skórnych wg stopni:

0 – brak zmian

1 – widoczna lipohipertrofia palpacyjnie prawidłowej konsystencji

2 – lipohipertrofia o zmienionej konsystencji (większej spoistości)

3 – lipoatrofia.

Epidemiologia

Cukrzyca typu 1 - chorobowość w Polsce szacuje się na 0,3%. Zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) w Polsce, podobnie, jak w większości krajów, zwiększa się od połowy lat 90. XX w.; w latach 1989-2004 wynosiła średnio 10,2 i wykazywała wyraźny trend wzrostowy. Występują różnice etniczne (mniejsza zapadalność wśród rasy czarnej niż białej), geograficzne (większa zapadalność na północy niż na południu Europy: we Włoszech 6,5 (z wyjątkiem Sardynii), a w Finlandii 42,9) i sezonowe (większa zapadalność w zimie, prawdopodobnie wskutek częstszych zakażeń wirusowych i mniejszej aktywności fizycznej). Wiek zachorowania: na ogół < 30 r.ż.; 2 szczyty zapadalności – większy w 10-12 r.ż. (rok wcześniej u dziewcząt niż u chłopców), mniejszy w 16-19 r.ż.

Średni odsetek pacjentów, u których w trakcie leczenia insuliną wystąpiła lipohipertrofia szacuje się na 38% (Deng 2017). Należy jednak zwrócić uwagę na bardzo szeroki zakres oszacowań - w zależności od badania szacunkowy odsetek pacjentów wynosi od 2% do 70%, co wskazuje na duże trudności w prawidłowej identyfikacji lipohipertrofii (Gentile 2019, Di Bartolo 2021).

Rokowanie

Istotne znaczenie dla rokowania ma dynamika rozwoju powikłań przewlekłych. Przeżywalność zmniejszają głównie: • neuropatia wegetatywna sercowo-naczyniowa – w ciągu 3 lat umiera około 50% chorych; • nefropatia ze schyłkową niewydolnością nerek – rocznie umiera około 30% chorych. Rokowanie odnośnie inwalidztwa jest niekorzystne w retinopatii cukrzycowej i zespole stopy cukrzycowej. Dobra kontrola glikemii może poprawić rokowanie dzięki zapobieganiu powikłaniom przewlekłym lub hamowaniu ich rozwoju. Udowodniono to w odniesieniu do nefropatii i retinopatii. Zmniejszenie odsetka HbA1c o 1% zmniejszyło ryzyko retinopatii o 45%.

Aktualne postępowanie medyczne

Obecnie nie istnieje żadna skuteczna metoda zapobiegania cukrzycy typu 1 – zarówno w populacji ogólnej, jak i u osób z grup ryzyka. Osoby z cukrzycą typu 1 powinny unikać spożywania węglowodanów łatwo przyswajalnych oraz przestrzegać ogólnych zasad prawidłowo bilansowanej diety. Podstawowym celem terapeutycznym jest osiągnięcie wartości HbA1c < 7%. Dążenie do niższych wartości HbA1c ($\leq 6,5\%$) jest uzasadnione, o ile nie wiąże się to ze zwiększeniem ryzyka niedocukrzeń czy pogorszeniem jakości życia osoby z cukrzycą.

Osoby z cukrzycą typu 1 bezwzględnie wymagają leczenia insuliną. Nawet w okresie remisji choroby insulinoterapia powinna być utrzymywana. Zalecany przez wytyczne kliniczne postępowaniem jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII) prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej. Preferowane jest stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia.

[PTD 2023, Szczeklik 2018, mp.pl]

3.2. Liczebność populacji

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia (pismo znak PLD.45340.2288.2023.1.AB z dnia 04.10.2023 r.) dla produktu leczniczego Afrezza dotychczas nie wydano żadnej zgody na refundację.

W opinii prof. Mariusza Dąbrowskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii, obecna 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. Wg prof. Dąbrowskiego wśród tych chorych ok. 1-2 % mogłoby skorzystać z refundacji leku Afrezza w ramach importu docelowego.

Tabela 1. Liczebność populacji wg stanowisk eksperckich

Populacja	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
Pacjenci z lipodystrofią i cukrzycą insulinozależną	
Obecna liczba pacjentów w Polsce	Ok. 8-12 tys. (w tym 6-9 tys. ≥ 18 r.ż.)
Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	400-600 (w tym 300-450 ≥ 18 r.ż.)
Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego	1-2 %
Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi	Szacunek własny na podstawie danych GUS i NFZ

Według danych NFZ w 2022 r. liczba dorosłych pacjentów, u których w danym roku sprawozdano oba rozpoznania ICD-10: E10 (Cukrzyca insulinozależna) oraz E88.1 (Lipodystrofia niesklasyfikowana gdzie indziej) wyniosła 17 osób. Biorąc pod uwagę opinię eksperta i dane epidemiologiczne (rozdz. 3.1), 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.

Tabela 2. Liczebność populacji wg danych NFZ

Pacjenci	Liczba pacjentów (unikalne numery PESEL), u których w danym roku sprawozdano oba rozpoznania ICD-10: E10 Cukrzyca insulinozależna oraz E88.1 Lipodystrofia niesklasyfikowana gdzie indziej		
	2020	2021	2022
Ogółem	10	21	24
<18 lat	5	12	7
≥ 18 lat	5	9	17

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 3. Informacje dotyczące produktu leczniczego Afrezza

Nazwa produktu	Afrezza (insulin human)																																								
Zawartość opakowania	Doustny inhalator; jednorazowe wkłady zawierają 4, 8 lub 12 jednostek insuliny ludzkiej																																								
Skład jakościowy i ilościowy	Insulina ludzka wziewna oddawana za pomocą inhalatora; jednorazowe wkłady inhalatora zawierają 4, 8 lub 12 jednostek insuliny ludzkiej																																								
Postać farmaceutyczna	Proszek (biały) do inhalacji																																								
Wskazania	Poprawa kontroli glikemii u dorosłych pacjentów z cukrzycą																																								
Dawkowanie	<p>Afrezza jest przeznaczona wyłącznie do stosowania doustnego. Preparat należy stosować przed posiłkiem, przyjmując pojedynczą inhalację na wkład (jeśli dawka jest większa niż zawartość pojedynczego wkładu, potrzebny jest więcej niż jeden wkład).</p> <p>Inhalator można stosować do 15 dni od pierwszego użycia. Po 15 dniach stosowania inhalator należy wyrzucić i zastąpić nowym. Jednorazowe wkłady zawierają 4 jednostki, 8 jednostek lub 12 jednostek insuliny ludzkiej w postaci białego proszku do podawania doustnego za pomocą inhalatora AFREZZA.</p> <p>W przypadku pacjentów nieleczonych wcześniej insuliną, leczenie należy rozpocząć od 4 jednostek Afrezza na początku każdego posiłku. U pacjentów stosujących insulinę podskórną doposiłkową lub wstępnie zmieszaną insulinę stosowanie preparatu Afrezza powinno być zgodne z ilością jednostek przyjmowanej podskórnie insuliny.</p> <p>W przypadku pacjentów stosujących podskórnie mieszanki insuliny, tzw. pre-mix:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dawkę insuliny wstrzykniętą do posiłku należy oszacować dzieląc połowę całkowitej dawki dobowej mieszanki insuliny wstrzykniętej równomiernie pomiędzy trzema posiłkami w ciągu dnia. W przypadku zmiany innej insuliny na AFREZZA może być konieczna inna dawka insuliny. Zmieniając schemat leczenia pacjenta, należy zwiększyć częstotliwość podawania krwi monitorowanie poziomu glukozy. Oszacowaną dawkę insuliny wstrzykniętą po posiłku należy przeliczyć na podstawie poniższej tabeli na odpowiednią dawkę leku AFREZZA. Należy podać połowę całkowitej dawki mieszanki insuliny jako wstrzykniętą dawkę insuliny podstawowej. <p>W przypadku dawek leku AFREZZA przekraczających zawartość pojedynczego wkładu podczas posiłku, należy zastosować więcej niż jedną inhalację. Aby uzyskać wymaganą całkowitą dawkę do posiłku, należy użyć kombinacji wkładów zawierających 4 jednostki, 8 jednostek i 12 jednostek. Przykłady kombinacji wkładów dla dawek do 24 jednostek zamieszczono w tabeli. Dla dawki powyżej 24 jednostek, należy stosować kombinacje różnych wkładów.</p> <p>Tabela przeliczeniowa dawki początkowej AFREZZA w zależności od jednostek przyjmowanych we wstrzyknięciach podskórnych².</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Wstrzyknięta dawka insuliny do posiłku</th> <th rowspan="2">Dawka AFREZZA</th> <th colspan="3">Liczba potrzebnych wkładów</th> </tr> <tr> <th>4 jednostki (niebieski)</th> <th>8 jednostek (zielony)</th> <th>12 jednostek (żółty)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>do 4 jednostek</td> <td>4 jednostki</td> <td>1 kardridż niebieski</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>5-8 jednostek</td> <td>8 jednostek</td> <td></td> <td>1 kardridż zielony</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9-12 jednostek</td> <td>12 jednostek</td> <td>1 kardridż niebieski</td> <td>1 kardridż zielony lub</td> <td>1 kardridż żółty</td> </tr> <tr> <td>13-16 jednostek</td> <td>16 jednostek</td> <td></td> <td>2 kardridże zielone</td> <td></td> </tr> <tr> <td>17-20 jednostek</td> <td>20 jednostek</td> <td></td> <td>1 kardridż zielony +</td> <td>1 kardridż żółty</td> </tr> <tr> <td>21-24 jednostek</td> <td>24 jednostek</td> <td></td> <td></td> <td>2 kardridże żółte</td> </tr> </tbody> </table> <p>Sposób użycia: Po umieszczeniu wkładu wewnątrz inhalatora należy utrzymywać go pionowo z białym ustnikiem u góry i fioletową podstawą u dołu. Odwrócenie inhalatora do góry nogami i przytrzymanie go ustnikiem skierowanym w</p>			Wstrzyknięta dawka insuliny do posiłku	Dawka AFREZZA	Liczba potrzebnych wkładów			4 jednostki (niebieski)	8 jednostek (zielony)	12 jednostek (żółty)	do 4 jednostek	4 jednostki	1 kardridż niebieski			5-8 jednostek	8 jednostek		1 kardridż zielony		9-12 jednostek	12 jednostek	1 kardridż niebieski	1 kardridż zielony lub	1 kardridż żółty	13-16 jednostek	16 jednostek		2 kardridże zielone		17-20 jednostek	20 jednostek		1 kardridż zielony +	1 kardridż żółty	21-24 jednostek	24 jednostek			2 kardridże żółte
Wstrzyknięta dawka insuliny do posiłku	Dawka AFREZZA	Liczba potrzebnych wkładów																																							
		4 jednostki (niebieski)	8 jednostek (zielony)	12 jednostek (żółty)																																					
do 4 jednostek	4 jednostki	1 kardridż niebieski																																							
5-8 jednostek	8 jednostek		1 kardridż zielony																																						
9-12 jednostek	12 jednostek	1 kardridż niebieski	1 kardridż zielony lub	1 kardridż żółty																																					
13-16 jednostek	16 jednostek		2 kardridże zielone																																						
17-20 jednostek	20 jednostek		1 kardridż zielony +	1 kardridż żółty																																					
21-24 jednostek	24 jednostek			2 kardridże żółte																																					

² Źródło: FDA (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022472s023lbl.pdf) (data dostępu: 20.11.2023r.)

	<p>dół, wstrząśnięcie lub upuszczenie po włożeniu wkładu do inhalatora, ale przed podaniem dawki, może spowodować utratę działania leku. Jeśli wystąpi którakolwiek z powyższych sytuacji, należy wymienić wkład przed użyciem.</p> <p>Inhalator należy trzymać z dala od ust i wykonać pełny wydech.</p> <p>Po umieszczeniu inhalatora w ustach i połączeniu ust z wargami należy przechylić inhalator w stronę brody, jednocześnie utrzymując głowę w poziomie.</p> <p>Trzymając usta zamknięte wokół ustnika, należy wykonać głęboki wdech przez inhalator.</p> <p>Należy wstrzymać oddech tak długo, jak to możliwe, jednocześnie wyjmując inhalator z ust.</p> <p>Po wstrzymaniu oddechu należy wykonać wydech i kontynuować normalne oddychanie.</p>
Podmiot odpowiedzialny	MannKind Corporation
Status sierocego leku	Nie
Lek dodatkowo monitorowany	Brak informacji
Inne informacje	Nie zaleca się stosowania preparatu Afrezza w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej oraz u pacjentów palących lub którzy niedawno przestali palić.

Źródło: FDA (https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022472s023lbl.pdf, dostęp: 08.11.2023r.)

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Produkt leczniczy Afrezza nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

5. Opinie ekspertów klinicznych

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego, prof. nadzw. dr hab. n. med. Mariusza Dąbrowskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Stanowiska ekspertów klinicznych

Pytanie	Prof. nadzw. Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
Epidemiologia	<p><i>Pacjenci z lipodystrofią: obecna liczba chorych w Polsce - populacja ogółem: ok. 10-15 tys. (szacunek własny na podstawie danych GUS i NFZ), populacja od 18 r.ż.: ok. 8-12 tys. (szacunek własny na podstawie danych GUS i NFZ)</i></p> <p><i>Pacjenci z lipodystrofią i cukrzycą insulinozależną: populacja ogółem - obecna liczba chorych w Polsce — ok. 8-12 tys., liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: 400-600, odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego: 1-2% (szacunek własny na podstawie danych GUS i NFZ); populacja od 18 r.ż. - obecna liczba chorych w Polsce — ok. 6-9 tys., liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce: 300-450, odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją w ramach importu docelowego: 1-2% (szacunek własny na podstawie danych GUS i NFZ)</i></p>
Istotne klinicznie punkty końcowe związane z przebiegiem lub nasileniem choroby	<p><i>Istotne klinicznie punkty końcowe: pogorszenie kontroli cukrzycy związane z zaburzoną wchłanianiem insuliny z miejsca iniekcji, większa chwiejność glikemii – większa częstość występowania hiper- i hipoglikemii, większe ryzyko powstania i progresji powikłań</i></p> <p><i>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego: objawy hipoglikemii (większe ryzyko urazów, złamań, wypadków, czy incydentów sercowo-naczyniowych), objawy hiperglikemii – wzmożone pragnienie, osłabienie, częstomocz, pogorszenie jakości życia</i></p>
Technologie opcjonalne, aktualnie stosowane we wnioskowanym wskazaniu oraz odsetek pacjentów je stosujących	<p><i>Krótkodziałająca insulina ludzka – 38%, jest stosowana jako insulina doposażkowa, ale ma swoje ograniczenia – zbyt późny początek działania i zbyt długi czas działania (technologia najtańsza)</i></p> <p><i>Szybkodziałający analog insuliny ludzkiej – 60%, w porównaniu z insuliną ludzką działa szybciej i nieco krócej</i></p> <p><i>Ultra-szybkodziałający analog insuliny ludzkiej – 2%, ma najszybszy początek działania, czas działania zbliżony do szybkodziałających analogów, jest najdroższa dla pacjenta (technologia najskuteczniejsza)</i></p>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji terapeutycznych?	<p><i>Insulina podawana podskórnie może powodować z czasem nadmierny rozrost podskórnej tkanki tłuszczowej (lipohipertrofia). Powoduje to zaburzone (zazwyczaj opóźnione) wchłanianie insuliny z miejsca iniekcji, co wiąże się ze znacznym wzrostem glikemii poposażkowej oraz ryzyko późnych hipoglikemii (przesunięcie szczytu działania insuliny). Rozwiązaniem w takiej sytuacji jest częsta zmiana miejsca iniekcji i unikanie podawania insuliny ciągle w to samo miejsce. W mojej osobistej praktyce odsetek pacjentów, u których dochodzi do rozwoju lipohipertrofii nie jest duży i powstaje ona głównie u osób z cukrzycą typu 1 stosujących model wielokrotnych wstrzyknięć</i></p> <p><i>Innym zjawiskiem jest lipoatrofia, czyli zanik podskórnej tkanki tłuszczowej, co również może powodować zaburzenia profilu działania insuliny. Zjawisko to obecnie zdarza się bardzo rzadko, w przeszłości pojawiało się u pacjentów leczonych insulinami zwierzęcymi.</i></p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	<p><i>W dużej mierze lipodystrofia jest skutkiem nieprzestrzegania przez pacjentów zaleceń dotyczących zmieniania miejsca kolejnych iniekcji insuliny i podawanie jej stale w to samo miejsce, więc częstokroć lipohipertrofia może ulec regresji po zastosowaniu zmian miejsca iniekcji i unikania podawania insuliny w miejsce z przerostem tkanki tłuszczowej. Insulina wziewna może być rozwiązaniem dla osób, u których takie postępowanie nie przynosi poprawy i nie prowadzi do regresji lipohipertrofii</i></p>

Pytanie	Prof. nadzw. Dr hab. n. med. Mariusz Dąbrowski Konsultant Wojewódzki w dziedzinie diabetologii
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii w ramach importu docelowego?	<i>Moim osobistym zdaniem Afrezza powinna być zastosowana jedynie u osób, u których zmiany miejsc iniekcji nie przynoszą poprawy i dochodzi do progresji lipodystrofii. Nie powinna być stosowana „na życzenie” pacjenta ze względu na „wygodę”.</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	<i>W oparciu o badania kliniczne raczej nie ma takich populacji poza wyjątkiem np. alergii po podaniu insuliny podskórnie (choć czasami w takiej sytuacji pomocna może być zmiana preparatu insuliny, bo alergia może być spowodowana nie tyle insuliną, co innymi składnikami preparatu insuliny). Natomiast poszukując grup, dla których insulina wżewna mogłaby być alternatywą, to są to osoby z niesprawnością manualną i trudnościami w obsłudze wstrzykiwaczy insuliny (penów)</i>
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie korzystają ze stosowania ocenianej technologii?	<i>Ta grupa jest dość szeroka – są to osoby z astmą oskrzelową czy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, u których Afrezza może powodować skurcz oskrzeli. Problemem może być też alergia na insulinę lub inne składniki preparatu (fumaryl diketopiperazine, polysorbate 80). Korzyści mogą nie odnieść osoby palące lub też takie, które niedawno rzuciły palenie (są to przeciwwskazania wymienione w ulotce leku). Należy też zachować ostrożność u osób z chorobą nowotworową układu oddechowego w wywiadzie (lub też obecnie leczone z tego powodu) – insulina jest bardzo silnym mitogenem. Warto też pamiętać, że efektywność hipoglikemizująca jest mniejsza niż insuliny stosowanej podskórnie</i>
Potencjalne problemy w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	<i>Problemem, oprócz wyżej wymienionych, są relatywnie częste działania niepożądane występujące w czasie terapii insuliną wżewną: kaszel (6-krotnie częściej niż przy insulinie podskórnej), ból lub podrażnienie gardła oraz ból głowy. Obserwuje się też istotne pogorszenie parametrów wydolności płuc w porównaniu z terapią insuliną w formie iniekcji.</i>
W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia cukrzycy insulinozależnej u pacjentów z lipodystrofią (linia leczenia, terapie wcześniej stosowane, ewentualne zawężenie wskazania lub zawężenie populacji w inny sposób) produkt leczniczy Afrezza a) znajduje się obecnie w warunkach polskich, biorąc pod uwagę jego ograniczony dostęp, tj. konieczność sprowadzania w ramach importu docelowego? b) powinien się znaleźć w przypadku zgody na refundację w ramach importu docelowego?	<i>Na chwilę obecną jedyną realnie dostępną metodą leczenia lipodystrofii w warunkach codziennej praktyki jest zalecenie pacjentowi zmieniania miejsca iniekcji insuliny z czasowym unikaniem wstrzyknięć w miejscu lipodystrofii. Wg mojej wiedzy na Podkarpaciu nikt nie stosuje tej insuliny (jako konsultant wojewódzki nie otrzymałem ani jednego takiego wniosku) Moim zdaniem, ze względu na cenę i inne możliwości leczenia, a jeszcze lepiej zapobiegania rozwojowi lipodystrofii, preparat Afrezza powinien być stosowany w wyjątkowych, jednostkowych przypadkach pacjentów, u których standardowe metody leczenia poinulinowej lipodystrofii nie dały rezultatu.</i>
Inne uwagi	<i>Brak</i>

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia polskich, europejskich i międzynarodowych wytycznych praktyki klinicznej odnoszących się do wnioskowanego wskazania:

- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD), (<https://ptdiab.pl/>);
- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE), (<https://www.aace.com/>);
- American Diabetes Association (ADA), (<https://www.diabetes.org/>);
- Canadian Diabetes Association (CDA), (<https://www.diabetes.ca/>);
- European Association for Study of Diabetes (EASD), (<https://www.easd.org/>);
- International Diabetes Federation (IDF), (<https://idf.org/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), (<https://www.nice.org.uk/guidance/>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), (<https://www.sign.ac.uk/>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
 - Polskie Towarzystwo Diabetologiczne, PTD (<https://ptdiab.org.pl/>)
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>)

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com

Wyszukiwanie przeprowadzono 06.11.2013 r. Odnaleziono 5 dokumentów: polskie wytyczne PTD 2023, amerykańskie ADA 2023, międzynarodowe ADA/EASD 2021, brytyjskie NICE 2022 oraz australijskie ADS/ADEA/APEG/ADIPS Working Group 2021.

W odnalezionych wytycznych klinicznych zalecanym modelem leczenia cukrzycy insulinozależnej (tj. typu 1) 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 zdobycie 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 wziewną insulinę ludzką jako alternatywę dla szybko działających analogów podskórnych stosowaną w USA.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p style="text-align: center;">Polskie Towarzystwo Diabetologiczne PTD 2023 (Polska)</p>	<p><u>Najważniejsze rekomendacje leczenia farmakologicznego w cukrzycy typu 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U osób z cukrzycą ogólny cel wyrównania glikemii wyrażony wartością HbA1c wynosi nie więcej niż 7,0% (53 mmol/mol) [A]; • Zalecanym modelem leczenia jest intensywna funkcjonalna insulinoterapia przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII) prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej. [A]; • Kluczowym elementem terapii cukrzycy typu 1 jest zdobycie przez pacjenta umiejętności modyfikowania dawek insuliny w zależności od zawartości węglowodanów w posiłkach, wyjściowej glikemii, planowanej aktywności fizycznej. Dla optymalizacji dawkowania insuliny ważna jest także znajomość wpływu białek i tłuszczów na glikemię. [E]; • U osób z cukrzycą typu 1 preferowane jest stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia. [A]; • U osób stosujących systemy ciągłego monitorowania glikemii (CGM) lub systemy do skanowania (isCGM/FGM) jednym z podstawowych parametrów oceny wyrównania cukrzycy powinien być czas spędzony w glikemii docelowej (time in range), optymalnie ponad 70%. [E]; • Wszystkie decyzje terapeutyczne dotyczące leczenia cukrzycy typu 1 powinny być podejmowane w porozumieniu z pacjentem i po uzyskaniu jego akceptacji. [E]. <p><u>Poziom dowodów:</u></p> <p>[A] - Jednoznaczne dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, których wyniki można uogólniać, w tym:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonej wieloośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p><i>Przekonujące dowody nieeksperymentalne, tj. reguła „wszystko albo nic” opracowana przez Centre for Evidence-Based Medicine uniwersytetu w Oksfordzie.</i></p> <p><i>Przemawiające dowody z właściwie przeprowadzonych randomizowanych, kontrolowanych prób klinicznych o odpowiedniej mocy statystycznej, w tym:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • dowody z właściwie przeprowadzonej, jedno- lub wieloośrodkowej próby klinicznej • dowody z metaanalizy, której metodologia obejmowała ocenę jakości danych <p><i>Konflikt interesów: deklaracja członków Zespołu ds. Zaleceń o potencjalnym konflikcie interesów dostępna jest na stronie internetowej: cukrzyca.info.pl</i></p>
<p>American Diabetes Association ADA 2023 (USA)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące leczenia farmakologicznego cukrzycy typu 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Większość chorych na cukrzycę typu 1 powinna być leczona wielokrotnymi wstrzyknięciami insuliny posiłkowej i „bazowej” w ciągu dnia lub ciągłym wlewem podskórnym [A]; • W celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii większość chorych na cukrzycę typu 1 powinna stosować szybko działające analogi insuliny [A]; • Chorzy na cukrzycę typu 1 powinni być edukowani w zakresie dopasowania dawek insuliny posiłkowej do spożywania węglowodanów, zawartości tłuszczu i białka oraz przewidywanej aktywności fizycznej [B]. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów:</i></p> <p><i>[A] - Mocne dowody z dobrze przeprowadzonych, możliwych do uogólnienia, randomizowanych, kontrolowanych badań o odpowiedniej mocy.</i></p> <p><i>[B] - Potwierdzające dowody z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: część autorów zadeklarowała konflikt interesów.</i></p>
<p>ADA/EASD 2021 (Międzynarodowe)</p>	<p><u>Leczenie cukrzycy typu 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • DSMEs (edukacja i wsparcie w zakresie samodzielnego zarządzania cukrzycą) jest niezbędnym elementem leczenia cukrzycy typu 1, który umożliwia optymalne działanie wszystkich innych metod leczenia cukrzycy. • Większość osób chorych na cukrzycę typu 1 powinna stosować schematy leczenia możliwie najdokładniej naśladujące fizjologię, niezależnie od jej objawów. Najlepiej osiągnąć to za pomocą MDI (wielokrotne zastrzyki dziennie) zawierającego podskórnie analogi insuliny bazowej oraz szybko działające lub ultraszybko działające analogi insuliny do posiłku, albo ciągły podskórny wlew insuliny szybko działającego analogu insuliny za pomocą pompy, podawanej w postaci ciągłej insuliny bazowej. w połączeniu z ręcznymi bolusami posiłkowymi. W USA wziewna insulina ludzka stanowi alternatywę dla szybko działających analogów podskórnych. • Insulinoterapia jest niezbędna u osób chorych na cukrzycę typu 1, a osiągnięcie docelowych wartości glikemicznych przy stosowaniu samej insuliny jest trudne ze względu na ryzyko hipoglikemii. Terapie wspomagające mają na celu wzmocnienie terapii insulinowej poprzez zaspokojenie niektórych z krytycznych niezaspokojonych potrzeb pacjentów. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji o sile zaleceń.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zadeklarowali konflikt interesów.</i></p>
<p>National Institute for Health and Care NICE 2015/2022 (Wielka Brytania)</p>	<p><u>Terapia insuliną cukrzycy typu 1:</u></p> <p><u>Insulina długodziałająca</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dorosłym chorym na cukrzycę typu 1 należy podawać insulinę detemir dwa razy dziennie jako podstawową terapię insuliną. • Należy rozważyć jedną z poniższych opcji jako alternatywę dla insuliny bazowej w stosunku do insuliny detemir podawanej dwa razy na dobę u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1: <ul style="list-style-type: none"> ○ schemat insuliny, który jest już stosowany przez daną osobę, jeśli spełnia uzgodnione cele leczenia (takie jak osiągnięcie docelowej wartości HbA1c lub czasu w docelowym zakresie poziomu glukozy i minimalizacja hipoglikemii), ○ insulina glargine raz na dobę (100 jednostek/ml), jeśli insulina detemir nie jest tolerowana lub pacjent zdecydowanie preferuje wstrzyknięcia raz dziennie, ○ insulina degludec (100 jednostek/ml) raz na dobę, jeśli istnieje szczególne ryzyko nocnej hipoglikemii, ○ raz na dobę insulina o ultradługo działającym działaniu, taka jak degludec (100 jednostek/ml), dla osób, które potrzebują pomocy opiekuna lub pracownika służby zdrowia przy wykonywaniu zastrzyków. • Rozpoczynając stosowanie insuliny, dla której dostępny jest lek biopodobny, należy stosować produkt o najniższym koszcie nabycia.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Należy upewnić się, że ryzyko błędów w leczeniu insuliną jest zminimalizowane, postępując zgodnie z zaleceniami dla pracowników służby zdrowia rozpoczynającymi leczenie lekiem biopodobnym. • W przypadku, gdy pacjenci stosują już insulinę, dla której dostępny jest tańszy lek biopodobny, należy omówić możliwość przejścia na leczenie lekiem biopodobnym. Należy podjąć wspólną decyzję z pacjentem po omówieniu jego preferencji. • Inne schematy leczenia insuliną bazową u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1 należy rozważyć tylko wtedy, gdy schematy zawarte w dwóch pierwszych zaleceniach nie spełniają ustalonych celów terapeutycznych. Wybierając alternatywny schemat podawania insuliny, należy wziąć pod uwagę: <ul style="list-style-type: none"> ○ preferencje pacjenta, ○ choroby współistniejące, ○ ryzyko hipoglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej, ○ wszelkie wątpliwości dotyczące przestrzegania zaleceń, ○ koszt nabycia. <p><u>Pompy insulinowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • U dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych chorych na cukrzycę typu 1 zaleca się terapię ciągłym podskórnym wlewem insuliny (CSII tj. „pompa insulinowa”), pod warunkiem że: <ul style="list-style-type: none"> ○ próby osiągnięcia docelowego poziomu hemoglobiny A1c (HbA1c) za pomocą wielokrotnych codziennych wstrzyknięć (MDI) powodują, że u chorego występuje upośledzająca hipoglikemia lub ○ Stężenie HbA1c pozostaje wysokie (tj. 8,5% [69 mmol/mol] lub więcej) podczas terapii MDI (w tym, jeśli to konieczne, stosowania długo działających analogów insuliny) pomimo wysokiego poziomu opieki. • Terapia pompą insulinową jest zalecana jako opcja terapeutyczna u dzieci w wieku poniżej 12 lat chorych na cukrzycę typu 1, pod warunkiem jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ terapia MDI jest uważana za niepraktyczną lub niewłaściwą, ○ oczekuje się, że dzieci przyjmujące pompy insulinowe w wieku od 12 do 18 lat zostaną poddane próbie terapii MDI. • Zaleca się, aby terapię CSII rozpoczynał wyłącznie przeszkolony zespół specjalistów, w skład którego zwykle powinien wchodzić lekarz specjalizujący się w terapii pompą insulinową, pielęgniarka specjalizująca się w diabetologii oraz dietetyk. Zespoły specjalistyczne powinny zapewniać ustrukturyzowane programy edukacyjne i porady dotyczące diety, stylu życia i ćwiczeń fizycznych odpowiednie dla osób stosujących CSII. • Po rozpoczęciu leczenia u dorosłych i dzieci w wieku 12 lat i starszych terapię CSII należy kontynuować jedynie wówczas, gdy powoduje trwałą poprawę kontroli glikemii, potwierdzoną spadkiem poziomu HbA1c lub utrzymującym się zmniejszeniem częstości epizodów hipoglikemii. Lekarz powinien wyznaczyć odpowiednie cele w zakresie takiej poprawy w porozumieniu z osobą poddawaną leczeniu lub jej opiekunem. • Terapia CSII nie jest zalecana w leczeniu osób chorych na cukrzycę typu 2. <p><u>Szybkodziałająca insulina</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zaproponować szybko działające analogi insuliny wstrzykiwane przed posiłkami zamiast szybko działających rozpuszczalnych insulin ludzkich lub zwierzęcych. • Nie zaleca się rutynowego stosowania szybko działających analogów insuliny po posiłkach u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1. • W przypadku, gdy pacjent chory na cukrzycę typu 1 zdecydowanie preferuje alternatywną insulinę doposiłkową należy zaproponować preferowaną insulinę. <p><u>Insulina mieszana</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy rozważyć schemat podawania mieszanej insuliny ludzkiej dwa razy na dobę lub u dorosłych chorych na cukrzycę typu 1, jeśli nie jest możliwe wielokrotne wstrzyknięcie insuliny bazowej w bolusie i stosuje się schemat mieszany - dwa razy na dobę. • Należy rozważyć podjęcie próby schematu podawania analogów insuliny mieszanej dwa razy dziennie, jeśli u osoby dorosłej stosującej schemat mieszanej insuliny ludzkiej dwa razy dziennie występuje hipoglikemia wpływająca na jakość jej życia. <p>Należy rozważyć dodanie metforminy do terapii insulinowej u dorosłych pacjentów z cukrzycą typu 1 w przypadku, gdy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BMI pacjentów wynosi 25 kg/m² lub więcej (23 kg/m² lub więcej u pacjentów z Azji Południowej i pokrewnych rodzimych) oraz • Pacjenci chcą poprawić kontrolę poziomu glukozy we krwi, minimalizując jednocześnie skuteczną dawkę insuliny. <p><u>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji o sile rekomendacji i poziomie dowodów.</u></p> <p><u>Konflikt interesów: brak informacji o potencjalnym konflikcie interesów.</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>ADS/ADEA/APEG/ADIPS Working Group 2021 (Australia)</p>	<p><u>Leczenie cukrzycy typu 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Leczenie cukrzycy typu 1 wymaga podawania insuliny podstawowej oraz przerywanych bolusów szybko działającej insuliny do posiłków i korygowania hiperglikemii. Ciągły podskórny wlew insuliny stanowi alternatywę dla wielokrotnych wstrzyknięć w ciągu dnia i składa się z przenośnego urządzenia zasilanego bateryjnie, które pompuje insulinę do tkanki podskórnej za pomocą zestawu infuzyjnego (lub systemu bezdławkowego w przypadku pomp łatkowych). • Należy rozważyć terapię pompą insulinową (CSII), szczególnie jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ istnieją realistyczne oczekiwania dotyczące korzyści terapii CSII, ○ zindywidualizowane cele leczenia cukrzycy (zwłaszcza poziomu HbA1c) nie są osiągnięte pomimo intensywnego leczenia innymi interwencjami, ○ planowana jest ciąża i zindywidualizowane cele leczenia cukrzycy (zwłaszcza poziomu HbA1c) nie są osiągnięte. • Należy rozważyć ciągłe monitorowanie glikemii, zwłaszcza jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ istnieją realistyczne oczekiwania dotyczące korzyści płynących z ciągłego monitorowania glikemii monitorowania glikemii, ○ zindywidualizowane cele leczenia cukrzycy nie są osiągnięte pomimo intensywnego leczenia innymi interwencjami (zwłaszcza częsta hipoglikemia), ○ występuje częsta i/lub ciężka hipoglikemia lub upośledzona świadomość hipoglikemii (preferowane może być ciągłe monitorowanie poziomu glukozy), ○ wymagane jest zdalne monitorowanie poziomu glukozy w czasie rzeczywistym (preferowane może być ciągłe monitorowanie poziomu glukozy), ○ planowanie ciąży. • Należy rozważyć stosowanie zintegrowanych systemów ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII) i ciągłego monitorowania poziomu glukozy (zwykle hybrydowe systemy z zamkniętą pętlą), szczególnie jeśli: <ul style="list-style-type: none"> ○ istnieją realistyczne oczekiwania dotyczące korzyści stosowania, ○ nie udaje się osiągnąć zindywidualizowanych celów leczenia cukrzycy (zwłaszcza poziomu HbA1c, zakresu czasowego lub hipoglikemii) pomimo intensywnego leczenia innymi metodami, ○ inne opcje do intensywnego samodzielnego zarządzania mają znacząco szkodliwy wpływ na jakość życia pacjentów. <p><i>Siła rekomendacji i poziom dowodów: brak informacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji.</i></p>

Skróty: CSII – terapia pompą insulinową, DSMES - edukacja i wsparcie w zakresie samodzielnego zarządzania cukrzycą (ang. *Diabetes Self-Management Education and Support*), HbA1c – hemoglobina glikowana, MDI - wielokrotne codzienne wstrzyknięcia (ang. *multiple daily injections*)

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Afrezza (insulin human) w leczeniu cukrzycy insulinozależnej u pacjentów z lipodystrofią, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

W wyniku wyszukiwania rekomendacji finansowanych na stron zagranicznych agencji HTA nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowanych dotyczących stosowania produktu leczniczego Afrezza (insulin human).

8. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z opinią eksperta (rozd. 5) do alternatywnych technologii medycznych należą:

- 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).

Należy jednak zwrócić uwagę, że zastosowanie wskazanych wyżej technologii alternatywnych jest w znacznym stopniu utrudnione w przypadku wnioskowanego wskazania - lipodystrofia utrudnia podskórne podawanie insuliny.

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianej substancji czynnej przeprowadzono przegląd systematyczny następujących baz informacji medycznej: Medline (przez PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 07.11.2023 r. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 13.1.

Struktura zastosowanych kwerend była dostosowana do przedstawionego w zleceniu problemu decyzyjnego. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Wyników wyszukiwania nie ograniczono natomiast względem komparatorów i ocenianych punktów końcowych. Prace prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. Selekcja abstraktów została przeprowadzona przez dwie osoby.

Do przeglądu włączano publikacje spełniające predefiniowane kryteria włączenia, przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 5. Kryteria włączenia badań do analizy

	Kryterium włączenia badań	Kryterium wyłączenia badań
Populacja	Pacjenci z cukrzycą insulinozależną i lipodystrofią	-
Interwencja	Insulina w postaci wziewnej	-
Komparator	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe	Nie określano	-
Typ badań	Przeglądy systematyczne, meta-analizy, rekomendacje, badania RCT, badania nRCT, badania obserwacyjne (dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności wg Wytycznych HTA)	-
Inne	Przeglądy opublikowane w języku angielskim lub polskim	Badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski. Badanie dostępne jedynie w postaci abstraktów konferencyjnych.

stosowania insuliny w postaci wziewnej u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, u których równocześnie odnotowano występowanie lipodystrofii. W związku z tym zdecydowano się przedstawić najaktualniejszy odnaleziony przegląd systematyczny dotyczący stosowania tej formy insuliny u pacjentów z cukrzycą insulinozależną: Khan 2022 oraz dodatkowo przegląd dotyczący bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2: McGill 2020.

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Wynik przeglądu systematycznego

Khan 2022

Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i działań niepożądanych insuliny wziewnej w porównaniu z innymi insulinami stosowanymi podskórnymi u pacjentów z cukrzycą typu 1. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w 3 bazach: PubMed/Medline, Cochrane Library i Google Scholar. Do przeglądu włączono randomizowane, kontrolowane badania kliniczne z udziałem ludzi, opublikowane wyłącznie w języku angielskim. Odnaleziono 1496 potencjalnych badań, z których po wstępnej selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, włączono 145 pełnych tekstów. Ostatecznie w analizie ilościowej uwzględniono 13 randomizowanych badań kontrolnych, w których łącznie udział wzięło 3899 pacjentów z USA, Kanady, Argentyny, Meksyku, Brazyli, Francji, Australii, Argentyny, Belgii, Włoch, Portoryko, Rosji i Ukrainy. Średni wiek pacjentów wynosił 34,34 lata. 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.

Na podstawie 12 włączonych badań (grupa badana 1838 pacjentów, grupa kontrolna 1734 pacjentów). Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie HbA1c (SMD= 0,03 [-0,80; 0,86]; p= 0,95; I2= 99%). W 4 badaniach odnaleziono dane pacjentów dotyczące zmiany masy ciała. W sumie w grupie eksperymentalnej wzięło udział 884 pacjentów i 820 w grupie kontrolnej. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pacjentów stosujących insulinę wżewną w zakresie zmiany masy ciała (MD= -1,08 [-1,21, -0,94]; p< 0,00001; I2= 74%). Informacje na temat poziomu glukozy we krwi na czczo uzyskano z 6 badań, w których wzięło udział łącznie 873 pacjentów stosujących interwencję i 804 pacjentów w grupie kontrolnej. Wykazano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie stężenia glukozy we krwi na czczo (SMD= -0,31 [-1,52; 0,91]; p= 0,62; I2= 99%). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą badaną (1663 pacjentów) i kontrolną (1652 pacjentów) w zakresie działań niepożądanych (RR= 1,06 [0,97; 1,16]; p= 0,18; I2= 96%).

Podsumowując autorzy przeglądu wykazali, że u pacjentów z cukrzycą typu 1 insulina wżewna jest równie skuteczna jak insulina stosowana podskórnie. Stwierdzono, że insulina wżewna zmniejsza przyrost masy ciała, zmniejsza hipoglikemię oraz ma podobny wpływ na poziom glukozy we krwi. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Wyniki sugerują, że insulina wżewna jest łączona z innymi lekami daje lepsze wyniki niż monoterapia insuliną wyjściową. Insulina wżewna ma bardzo krótki czas działania więc nie należy jej stosować w monoterapii, lecz w połączeniu z innymi insulinami bazowymi. Autorzy sugerują stosowanie insuliny wżewnej u pacjentów niestosujących się do zaleceń dotyczących stosowania insuliny iniekcyjnej lub u pacjentów, których zmagających się z przyrostem masy ciała.

McGill 2020

Przegląd systematyczny dotyczący bezpieczeństwa 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, obejmujące łącznie 5505 pacjentów z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2.

W grupie pacjentów przyjmujących szybko działającą ludzką insulinę w postaci Technosfer (N=3017), mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 168 dni, w grupie przyjmującej aktywny komparator (N=2198) wyniosła 363 dni, w grupie przyjmującej placebo w postaci Technosfer (bez insuliny), TP, wyniosła 149 dni (N=290). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (treatment-emergent adverse events, TEAEs) 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.

9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

MP Godawska 2014, FDA Afrezza 2023

Przeciwwskazania

U osób z przewlekłymi chorobami płuc, takimi jak astma, POCHP, w trakcie badań klinicznych obserwowano częstsze występowanie skurczu oskrzeli podczas stosowania insuliny wżewnej. 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. Alergia na insulinę ludzką lub jakiegokolwiek składnik preparatu (fumaryl diketopiperazine, polysorbate 80). Nie zaleca się stosowania u osób aktualnie palących (lub którzy niedawno rzucili palenie) oraz u osób z czynną chorobą nowotworową płuc lub dodatnim wywiadem w kierunku raka płuc.

Działania niepożądane

Podobnie jak tradycyjnie stosowana insulina, również insulina w inhalacji może wywołać hipoglikemię o różnym nasileniu, stąd wymagana jest częsta samokontrola glikemii, zwłaszcza przy zmianie dawkowania, składu posiłku, zmiennej aktywności fizycznej lub przy istniejącej nieświadomości hipoglikemii, niewydolności nerek lub wątroby.

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).

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących stosowania insuliny w postaci wziewnej u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, u których równocześnie występuje lipodystrofia. W związku z tym zdecydowano się przedstawić przeglądy systematyczne dotyczące stosowania tej formy insuliny u pacjentów z cukrzycą insulinozależną. Należy jednak zwrócić uwagę, że w przypadku ocenianego wskazania, to cukrzyca insulinozależna jest głównym wskazaniem dla ocenianej technologii. Lipodystrofia poinsulinowa to miejscowe, skórne powikłanie insulinoterapii, które utrudnia pacjentom zastosowanie technologii latekcyjnej dla produktu leczniczego Afrezza, tj. insulin podawanych podskórnie.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia (pismo znak PLD.45340.2288.2023.1.AB z dnia 04.10.2023 r.) dla produktu leczniczego Afrezza nie wydano dotychczas zgody na refundację.

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Na podstawie danych udostępnionych przez MZ oraz zapisów ustawy o refundacji określono koszt, jaki ponosiłby płatnik publiczny za każde opakowanie produktu Afrezza zrefundowane w procedurze importu docelowego.

W zleceniu MZ podano informację, iż wnioski o wydanie zgody na refundację produktu leczniczego Afrezza dotyczą produktów leczniczych o dawce 4 IU w ilości 720 sztuk i 8 IU w ilości 180 sztuk dla pacjenta dorosłego. Koszt jednego opakowania leku Afrezza (90 dawek 4 IU) z perspektywy płatnika wynosi ok. 1820 zł, natomiast koszt opakowania leku zawierający większą dawkę (90 dawek 8 IU) wynosi ok. 3596 zł. Wszystkie kwoty przytoczone poniżej są kwotami brutto.

Tabela 6. Koszt jednego opakowania produktu Afrezza

	CHB sprzedaży do aptek [PLN]	CD [PLN]	PO	Koszt dla pacjenta [PLN]	Koszt dla płatnika publicznego [PLN]
Afrezza proszek do inhalacji 90/4 I.U.	1 772,37	1823,02	ryczałt	3,20	1819,82
Afrezza proszek do inhalacji 90/8 I.U.	3 523,78	3596,33	ryczałt	3,20	3596,33
Źródło	Ministerstwo Zdrowia (pharmacychecker.com)	Ustawa o refundacji: art. 7 ust. 4 i ust. 7	Ustawa o refundacji: art. 39 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1	Ustawa o refundacji: art. 6 ust. 1, art. 15 ust. 9

CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; PO – poziom odpłatności

* wg kursu NBP z dn. 15.11.2023 (1\$ = 4,0453 zł)

W kolejnej tabeli przedstawiono szacunkowe wydatki ponoszone przez płatnika w przypadku wydania zgody na finansowanie leku Afrezza w ramach importu docelowego. W poniższych obliczeniach przedstawiono koszty terapii w okresie 12 miesięcy.

Ponieważ dzienna dawka leku ustalana jest indywidualnie dla każdego pacjenta i zależy od wielu czynników (m.in. od przyjmowanej dotychczas podskórnie dawki insuliny) w obliczeniach przyjęto dwa warianty (min-max) dawkowania. Jako minimalną dawkę leku Afrezza przyjęto 20 jednostek (IU) dziennie (jedna dawka 4IU przed każdym posiłkiem przy założeniu 5 posiłków dziennie wg zaleceń Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków) natomiast jako maksymalną dzienną dawkę przyjęto dawkowanie uwzględnione w badaniu klinicznym AFFINITY-1 (Bode 2015), tj. 75 IU/dzień (ponieważ założono, że przed każdym posiłkiem podane będą dwie dawki 8IU, to faktyczne zużycie opakowań będzie na poziomie 80 IU dziennie). Dodatkowo przedstawiono łączny koszt opakowań leku Afrezza, dla których złożono wnioski o wydanie zgody na refundację w ramach importu docelowego (720 szt. opakowania 4IU i 180 szt. opakowania 8IU).

W ramach porównania przedstawiono roczne koszty stosowania szybko działającego lub ultra-szybko działającego analogu insuliny (RAA) oraz krótko działającej insuliny ludzkiej (RHI) również w wariantach dawki minimalnej (20IU) i dawki maksymalnej (80IU). Należy wziąć pod uwagę, że przy szacowaniu kosztów komparatorów brano pod uwagę jedynie koszt substancji czynnych (nie doliczono kosztu wstrzykiwaczy czy inhalatorów). Ponadto leków tych mogą nie być w stanie stosować wnioskowani pacjenci, ponieważ lipodystrofia znacząco utrudnia podskórne podawanie leków.

Tabela 7. Szacunkowy koszt refundacji wnioskowanego leku w ramach importu docelowego oraz komparatorów

Wariant obliczeń	Jednostek w opakowaniu [IU]	Populacja	Czas trwania terapii	Koszt dla płatnika [PLN]		Koszt dla pacjenta [PLN]	
				Dawka min	Dawka max	Dawka min	Dawka max
Koszt opakowań leku Afrezza, dla których złożono wnioski o wydanie zgody na refundację* (wg zlecenia MZ)	720x4IU + 180x8IU	1 osoba	bd**	21 751,22		32,00	
Roczny koszt stosowania leku Afrezza	3600/ 7200		12 mies.	38 216,22	147 449,53	67,2	131,2
Roczny koszt stosowania szybko działającego lub ultra-szybko działającego analogu insuliny (RAA)	1500			503,90	2015,60	172,45	689,80
	1000			537,52	2015,70	140,64	527,40
	3000			593,82	1979,40	24,00	80,00
Roczny koszt stosowania krótko działającej insuliny ludzkiej (RHI)	3000			557,40	1858,00	24,00	80,00
	1500	484,40	1937,60	20,00	80,00		

* wniosek dotyczy 720 sztuk 4 IU (8 opakowań leku) oraz 180 sztuk 8IU (2 opakowania)

** czas trwania terapii zależy od przyjętego dawkowania (nie podano w zleceniu MZ)

Szacunkowy roczny koszt dla płatnika publicznego stosowania leku Afrezza u jednego pacjenta to ok. 38,2 tys. zł przy założeniu minimalnego dawkowania oraz ok. 147,4 tys. zł przy uwzględnieniu dawkowania maksymalnego. Koszt ponoszony przez pacjenta to 67,20 zł - 131,20 zł w zależności od przyjętego dawkowania. Koszt opakowań leku Afrezza, których dotyczy oceniany wniosek to ok. 21,8 tys. zł dla płatnika publicznego oraz 32 zł dla pacjenta.

Szacunkowy analogiczny roczny koszt stosowania komparatorów dla płatnika publicznego wyniesie ok. 484-594 zł przy założeniu minimalnego dawkowania i ok. 1858-2016 zł przy uwzględnieniu dawkowania maksymalnego. Roczny koszt ponoszony przez pacjenta waha się od 24 zł do 80 zł w przypadku insuliny ludzkiej i od 24 zł do 690 zł w przypadku szybko działającego analogu insuliny.

Tabela 8. Szacowany wpływ na budżet płatnika publicznego

Wariant obliczeń		Populacja	Czas trwania terapii**	Koszt dla płatnika [PLN]	Koszt dla pacjenta [PLN]
Koszt refundacji leku Afrezza	Dawka minimalna	60 osób	12	2 292 973	4 032
	Dawka maksymalna			8 846 972	7 872

Przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie 60 pacjentów (wg opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT), 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).

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać niepewności odnośnie:

- wielkości przyjętej populacji docelowej (dane podane przez eksperta klinicznego należy traktować jako populację maksymalną);
- przyjętego dawkowania, które jest ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta. Ponadto wg informacji z internetowej strony FDA podanych w ulotce leku Afrezza, liczba podawanych jednostek insuliny w formie wziewnej nie do końca odpowiada liczbie jednostek insuliny podawanych w formie podskórnej (np. pacjent powinien przyjmować 8 IU insuliny wziewnej w przypadku gdy do tej pory przyjmował od 5 do 8 IU insuliny podawanej podskórnie);
- szacunkowych kosztów komparatorów (nie ujmowano kosztu wynikających z podania insuliny, przyjęto jedynie koszt samych substancji czynnych)
- dostępu do alternatywnych technologii (lipodystrofia utrudnia podskórne podawanie insuliny).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 4.10.2023 r., znak PLD.45340.2288.2023.1.AB (data wpływu do AOTMiT: 5.10.2023 r.), Minister Zdrowia 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. 2023, poz. 826 z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego:

- Afrezza, insulin human, proszek do inhalacji

we wskazaniu: cukrzyca insulinozależna u pacjentów z lipodystrofią.

Produkt leczniczy Afrezza jest dopuszczony do obrotu na terytorium USA³. Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia ma zostać sprowadzony z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301, z późn. zm.). Wnioskowane wskazanie jest węższe niż wskazanie zarejestrowane przez FDA.

W dniu 21.11.2023 r. pismem znak: PLD.45340.2288.2023.3.AB Minister Zdrowia przekazał doprecyzowanie, iż ceny produktów leczniczych Afrezza, insulin human, proszek do inhalacji 4 I.U. i Afrezza, insulin human, proszek do inhalacji 8 I.U. podane w zleceniu dotyczą opakowań po 90 dawek

Problem zdrowotny

Cukrzyca typu 1 (T1D), 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. Typ 1 występuje u 10–20% wszystkich chorych na cukrzycę. Historycznie cukrzyca typu 1 była nazywana „cukrzycą młodzieńczą”, gdyż najczęściej rozpoznaje się ją u dzieci albo młodych dorosłych. Spadek zachorowalności na cukrzycę typu 1 obserwuje się w 3. dekadzie życia, ale może ona wystąpić u osób w każdym wieku. Po 35. r.ż. obserwuje się jednak powolniejszy rozwój choroby, mniej nasilone objawy kliniczne.

Chorobowość T1D w Polsce szacuje się na 0,3%. Zapadalność (w przeliczeniu na 100 000 osób na rok) w Polsce, podobnie, jak w większości krajów, zwiększa się od połowy lat 90. XX w.; w latach 1989-2004 wynosiła średnio 10,2 i wykazywała wyraźny trend wzrostowy.

Osoby z cukrzycą typu 1 bezwzględnie wymagają leczenia insuliną. Nawet w okresie remisji choroby insulinoterapia powinna być utrzymywana. Zalecanym przez wytyczne kliniczne postępowaniem jest intensywne funkcjonalne insulinoterapie przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny (CSII) prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej. Preferowane jest stosowanie analogów insuliny ze względu na mniejsze ryzyko hipoglikemii i większy komfort życia.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Odnaleziono 5 dokumentów: polskie wytyczne PTD 2023, amerykańskie ADA 2023, międzynarodowe ADA/EASD 2021, brytyjskie NICE 2022 oraz australijskie ADS/ADEA/APEG/ADIPS Working Group 2021.

W odnalezionych wytycznych klinicznych zalecanym modelem leczenia cukrzycy insulinozależnej (tj. typu 1) jest intensywne funkcjonalne insulinoterapie przy zastosowaniu wielokrotnych, podskórnych dawek insuliny lub ciągłego podskórnego wlewu insuliny prowadzonego za pomocą osobistej pompy insulinowej. Kluczowym elementem terapii cukrzycy typu 1 jest zdobycie 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 wziętą insuliny ludzką jako alternatywę dla szybko działających analogów podskórnych stosowaną w USA.

Zgodnie z opinią eksperta (rozd. 5) do alternatywnych technologii medycznych należą: krótkodziałająca insulina ludzka (Insulinum humanum), szybko działające analogi insuliny ludzkiej (insulinum aspartum, insulinum glulisinum, insulinum lisprum) oraz ultra-szybko działający analog insuliny ludzkiej (insulinum aspartum Fiasp).

³ <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=022472>

Należy jednak zwrócić uwagę, że zastosowanie wskazanych wyżej technologii alternatywnych jest w znacznych stopniu utrudnione w przypadku wnioskowanego wskazania - lipodystrofia utrudnia podskórne podawanie insuliny

Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowanych dotyczących stosowania produktu leczniczego Afrezza.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania insuliny w postaci wziewnej u pacjentów z cukrzycą insulinozależną, u których równocześnie odnotowano występowanie lipodystrofii. W związku z tym zdecydowano się przedstawić najaktualniejszy odnaleziony przegląd systematyczny dotyczący stosowania tej formy insuliny u pacjentów z cukrzycą insulinozależną: Khan 2022 oraz dodatkowo przegląd dotyczący bezpieczeństwa stosowania u pacjentów z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2: McGill 2020.

Khan 2022

Przegląd systematyczny z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i działań niepożądanych insuliny wziewnej w porównaniu z innymi insulinami stosowanymi podskórnie u pacjentów w cukrzycę typu 1.

Na podstawie 12 włączonych badań (grupa badana 1838 pacjentów, grupa kontrolna 1734 pacjentów). Wykazano brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie HbA1c (SMD= 0,03 [-0,80; 0,86]; p= 0,95; I2= 99%). W 4 badaniach odnaleziono dane pacjentów dotyczące zmiany masy ciała. W sumie w grupie eksperymentalnej wzięło udział 884 pacjentów i 820 w grupie kontrolnej. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść pacjentów stosujących insulinę wziewną w zakresie zmiany masy ciała (MD= -1,08 [-1,21, -0,94]; p< 0,00001; I2= 74%). Informacje na temat poziomu glukozy we krwi na czczo uzyskano z 6 badań, w których wzięło udział łącznie 873 pacjentów stosujących interwencję i 804 pacjentów w grupie kontrolnej. Wykazano brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w zakresie stężenia glukozy we krwi na czczo (SMD= -0,31 [-1,52; 0,91]; p= 0,62; I2= 99%). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupą badaną (1663 pacjentów) i kontrolną (1652 pacjentów) w zakresie działań niepożądanych (RR= 1,06 [0,97; 1,16]; p= 0,18; I2= 96%).

Podsumowując 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. Nie zaobserwowano istotnej różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych. Wyniki sugerują, że insulina wziewna jest łączona z innymi lekami daje lepsze wyniki niż monoterapia insuliną wyjściową. Insulina wziewna ma bardzo krótki czas działania więc nie należy jej stosować w monoterapii, lecz w połączeniu z innymi insulinami bazowymi. Autorzy sugerują stosowanie insuliny wziewnej u pacjentów niestosujących się do zaleceń dotyczących stosowania insuliny iniekcyjnej lub u pacjentów, których zmagających się z przyrostem masy ciała.

McGill 2020

Przegląd systematyczny dotyczący bezpieczeństwa 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, obejmujące łącznie 5505 pacjentów z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 2.

W grupie pacjentów przyjmujących szybko działającą ludzką insulinę w postaci Technosfer (N=3017), mediana czasu ekspozycji na lek wyniosła 168 dni, w grupie przyjmującej aktywny komparator (N=2198) wyniosła 363 dni, w grupie przyjmującej placebo w postaci Technosfer (bez insuliny), TP, wyniosła 149 dni (N=290). Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (treatment-emergent adverse events, TEAEs) 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.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Szacunkowy roczny koszt dla płatnika publicznego stosowania leku Afrezza u jednego pacjenta to ok. 38,2 tys. zł przy założeniu minimalnego dawkowania oraz ok. 147,4 tys. zł przy uwzględnieniu dawkowania maksymalnego. Koszt ponoszony przez pacjenta to 67,20 zł - 131,20 zł w zależności od przyjętego dawkowania. Koszt opakowań leku Afrezza, których dotyczy oceniany wniosek to ok. 21,8 tys. zł dla płatnika publicznego oraz 32 zł dla pacjenta.

Szacunkowy analogiczny roczny koszt stosowania komparatorów dla płatnika publicznego wyniesie ok. 484-594 zł przy założeniu minimalnego dawkowania i ok. 1858-2016 zł przy uwzględnieniu dawkowania maksymalnego. Roczny koszt ponoszony przez pacjenta waha się od 24 zł do 80 zł w przypadku insuliny ludzkiej i od 24 zł do 690 zł w przypadku szybko działającego analogu insuliny.

Przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie 60 pacjentów (wg opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez AOTMiT), 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).

Wśród głównych ograniczeń analizy należy wskazać niepewności odnośnie:

- wielkości przyjętej populacji docelowej (dane podane przez eksperta klinicznego należy traktować jako populację maksymalną);
- przyjętego dawkowania, które jest ustalane indywidualnie dla każdego pacjenta (liczba podawanych jednostek insuliny w formie wziewnej nie do końca odpowiada liczbie jednostek insuliny podawanych w formie podskórnej);
- szacunkowych kosztów komparatorów (nie ujmowano kosztu wynikających z podania insuliny, przyjęto jedynie koszt samych substancji czynnych);
- dostępu do alternatywnych technologii (lipodystrofia utrudnia podskórne podawanie insuliny).

Opinie ekspertów

W procesie przygotowywania raportu otrzymano opinię od 1 eksperta klinicznego, prof. Mariusza Dąbrowskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie diabetologii.

Prof. M. Dąbrowski wskazał, że aktualnie stosowane w ocenianym wskazaniu są: insulina ludzka (38% - technologia najtańsza), szybko działający analog insuliny ludzkiej (60%) oraz ultra-szybko działający analog insuliny ludzkiej (2%).

Ponadto ekspert zwrócił uwagę iż:

- *Zjawisko lipoatrofii, czyli zaniku podskórnej tkanki tłuszczowej, co również może powodować zaburzenia profilu działania insuliny;*
- *W dużej mierze lipodystrofia jest skutkiem nieprzestrzegania przez pacjentów zaleceń dotyczących zmieniania miejsca kolejnych iniekcji insuliny i podawanie jej stale w to samo miejsce, więc częstokroć lipohipertrofia może ulec regresji po zastosowaniu zmian miejsca iniekcji i unikania podawania insuliny w miejsce z przerostem tkanki tłuszczowej. Insulina wziewna może być rozwiązaniem dla osób, u których takie postępowanie nie przynosi poprawy i nie prowadzi do regresji lipohipertrofii. Na chwilę obecną jedyną realnie dostępną metodą leczenia lipodystrofii w warunkach codziennej praktyki jest zalecenie pacjentowi zmieniania miejsca iniekcji insuliny z czasowym unikaniem wstrzyknięć w miejscu lipodystrofii.*
- *Jego zdaniem: Afrezza powinna być zastosowana jedynie u osób, u których zmiany miejsc iniekcji nie przynoszą poprawy i dochodzi do progresji lipodystrofii. Nie powinna być stosowana „na życzenie” pacjenta ze względu na „wygodę”;*
- *Problemem, przy stosowaniu insuliny wziewnej, są relatywnie częste działania niepożądane występujące w czasie terapii: kaszel (6-krotnie częściej niż przy insulinie podskórnej), ból lub podrażnienie gardła oraz ból głowy. Obserwuje się też istotne pogorszenie parametrów wydolności płuc w porównaniu z terapią insuliną w formie iniekcji;*

U osób z astmą oskrzelową czy przewlekłą obturacyjną chorobą płuc Afrezza może powodować skurcz oskrzeli. Problemem może być też alergia na insulinę lub inne składniki preparatu. Korzyści mogą nie odnieść osoby palące lub też takie, które niedawno rzuciły palenie (są to przeciwwskazania wymienione w ulotce leku). Należy też zachować ostrożność u osób z chorobą nowotworową układu oddechowego w wywiadzie;

12. Źródła

Przeglądy systematyczne	
Khan 2022	Khan AB, et al. Comparative Analysis of Inhaled Insulin With Other Types in Type 1 Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>Cureus</i> . 2022 Apr 1;14(4):e23731. doi: 10.7759/cureus.23731. PMID: 35509734; PMCID: PMC9057175.
McGill 2020	McGill JB, et al. Comprehensive Pulmonary Safety Review of Inhaled Technosphere® Insulin in Patients with Diabetes Mellitus. <i>Clin Drug Investig</i> . 2020 Oct;40(10):973-983. doi: 10.1007/s40261-020-00958-8. PMID: 32720187; PMCID: PMC7511468.
Pittas 2015	Pittas AG, Westcott GP, Balk EM. Efficacy, safety, and patient acceptability of Technosphere inhaled insulin for people with diabetes: a systematic review and meta-analysis. <i>Lancet Diabetes Endocrinol</i> . 2015 Nov;3(11):886-94. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00280-6. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26341170.
Rekomendacje kliniczne	
ADA 2023	Standards of Care in Diabetes—2023 Abridged for Primary Care Providers. American Diabetes Association. https://diabetesjournals.org/care/article/46/Supplement_1/S5/148048/Summary-of-Revisions-Standards-of-Care-in-Diabetes (dostęp: 07.11.2023 r.)
ADA/EASD 2021	Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) https://diabetesjournals.org/care/article/45/11/2753/147671/Management-of-Hyperglycemia-in-Type-2-Diabetes (dostęp: 07.11.2023 r.)
ADS/ADEA/APEG/ADIPS 2021	Anthony J Pease et al. Utilisation, access and recommendations regarding technologies for people living with type 1 diabetes: consensus statement of the ADS/ADEA/APEG/ADIPS Working Group. https://diabetesjournals.org/care/article/45/11/2753/147671/Management-of-Hyperglycemia-in-Type-2-Diabetes (dostęp: 07.11.2023 r.)
NICE 2015/2022	Type 2 diabetes in adults: management; Last updated 16 December 2020; www.nice.org.uk/guidance/ng28 (dostęp: 07.11.2023 r.)
PTD 2023	2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. <i>Clinical Diabetology</i> 2021, Vol. 10, No. 1 https://ptdiab.pl/zalecenia-ptd/zalecania-aktywni-czlonkowie-2023 (dostęp: 07.11.2023 r.)
Pozostałe	
Cichocka 2016	Cichocka E, et al. Insulinoterapia — nowe kierunki poszukiwań. <i>Endokrynol. Pol.</i> 2016. 67(3):314–324.
Deng 2017	Deng N, et al. Prevalence of lipohypertrophy in insulin-treated diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. <i>J Diabetes Investig</i> . 2017 Sep 1;9(3):536–43. doi: 10.1111/jdi.12742. Epub ahead of print. PMID: 28862814; PMCID: PMC5934253.
Di Bartolo 2021	Di Bartolo P, et al. Hundred-year experience with insulin and lipohypertrophy: An unresolved issue. <i>Diabetes Res Clin Pract</i> . 2021 Aug;178:108924. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108924. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34153354.
FDA Afrezza 2023	https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/022472s023lbl.pdf
Gentile 2018	Gentile S, Strollo F, Guarino G; Diabetologists; Nurses. Why are so huge differences reported in the occurrence rate of skin lipohypertrophy? Does it depend on method defects or on lack of interest? <i>Diabetes Metab Syndr</i> . 2019 Jan-Feb;13(1):682-686. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.042. Epub 2018 Nov 16. PMID: 30641790.
MP Godawska 2014	https://www.mp.pl/insulinoterapia/insulinoterapia_w_praktyce/preparaty/106690.afrezza-kolejny-kamien-milowy-w-diabetologii
NICE 2014	https://www.nice.org.uk/media/default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Proposed-appraisals-no-wave/Human-insulin-afrezza-draft-scope.pdf https://www.nice.org.uk/media/default/About/what-we-do/NICE-guidance/NICE-technology-appraisals/Proposed-appraisals-no-wave/Human-insulin-afrezza-provisional-matrix.pdf
Szymańska-Garbacz 2020	Szymańska-Garbacz E., Czupryniak L.: Praktyka kliniczna – przewodnik insulinoterapii. <i>Insuliny przyszłości. Med. Prakt.</i> , 2020; 5: 132–135
Termedia 2015	https://www.termedia.pl/poz/Ocena-efektywnosci-oraz-bezpieczenstwa-stosowania-wziewnej-insuliny-Technosphere,19630.html
Utah Drug Class Review 2019	Gonzales V, et al. Utah Medicaid Pharmacy and Therapeutics Committee Drug Class Review. Single-Ingredient Prandial Insulins. University of Utah College of Pharmacy, Drug Regimen Review Center. February 2019 https://medicaid.utah.gov/pharmacy/ptcommittee/files/Criteria%20Review%20Documents/2019/2019.03%20Prandial%20Insulins.pdf
VA Formulary Advisor Afrezza	https://www.va.gov/formularyadvisor/drugs/4034050-INSULIN-INHL-ORAL

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Afrezza w leczeniu cukrzycy insulinozależnej z lipodystrofią (data wyszukiwania: 08.11.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	diabetes mellitus, Type 1 [MeSH Terms]	87 118
#2	(diabetes mellitus 1)	342 851
#3	(diabetes mellitus type 1)	91 722
#4	(type 1 diabetes)	102 365
#5	(insulin-dependent diabetes)	119 098
#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	366 073
#7	lipodystrophy [MesH Terms]	5188
#8	lipodystrophy	7431
#9	lipoatrophy	7900
#10	#7 OR #8 OR #9	8024
#11	#6 AND #10	659
#12	afrezza	2339
#13	(technosphere insulin)	78
#14	(technosphere inhaled insulin)	74
#15	(inhaled insulin)	1441
#16	technosphere	135
#17	#12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16	3734
#18	#11 AND #17	18

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase badań pierwotnych i wtórnych dot. stosowania produktu leczniczego Afrezza w leczeniu cukrzycy insulinozależnej z lipodystrofią (data wyszukiwania: 08.11.2023 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	diabetes mellitus 1	46 907
2	type 1 diabetes	38 004
3	diabetes mellitus type 1	38 004
4	insulin-dependent diabetes	10 570
5	1 OR 2 OR 3 OR 4	58 797
6	lipodystrophy/	8057
7	lipodystrophy	9006
8	lipoatrophy	3544
9	6 OR 7 OR 8	11 562
10	5 AND 9	106
11	afrezza	90
12	(technosphere insulin)	100 809
13	(technosphere inhaled insulin)	15 169
14	(inhaled insulin)	15 107
15	technosphere	281

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
16	11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15	115 452
17	10 AND 16	42
18	limit 17 to embase	28

13.2. Komparatory refundowane w ocenianym wskazaniu wg Obwieszczenia MZ z dn. 20.10.2023.

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Substancja czynna	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Załącznik A1_Leki refundowane dostępne w aptece na receptę								
14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej								
Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	Insulinum aspartum	14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej	66,42	70,41	67,19	ryczałt	17,58
Fiasp, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum aspartum		110,92	117,57	100,78	ryczałt	34,49
Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	Insulinum aspartum		173,26	183,66	201,40	ryczałt	8,00
NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum aspartum		114,48	121,35	100,78	ryczałt	38,27
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	Insulinum aspartum		114,48	121,35	100,78	ryczałt	38,27
NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	Insulinum aspartum		65,88	69,83	67,19	ryczałt	17,00
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum aspartum		111,13	117,80	100,78	ryczałt	34,72
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	Insulinum glulisinum		70,20	74,41	67,19	ryczałt	21,58
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum glulisinum		107,46	113,91	100,78	ryczałt	30,83
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. SoloStar po 3 ml	Insulinum glulisinum		108,00	114,48	100,78	ryczałt	31,40
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		78,47	83,18	96,88	ryczałt	4,00
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		158,54	168,06	185,80	ryczałt	8,00
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		82,16	87,08	100,78	ryczałt	4,00

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Substancja czynna	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		158,54	168,06	185,80	ryczałt	8,00
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		82,16	87,08	100,78	ryczałt	4,00
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		158,54	168,06	185,80	ryczałt	8,00
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		85,57	90,70	100,78	ryczałt	7,62
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		158,54	168,06	185,80	ryczałt	8,00
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		85,57	90,70	100,78	ryczałt	7,62
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		158,54	168,06	185,80	ryczałt	8,00
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		85,57	90,70	100,78	ryczałt	7,62
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		82,26	87,20	100,78	ryczałt	4,12
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		82,26	87,20	100,78	ryczałt	4,12
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		82,26	87,20	100,78	ryczałt	4,12
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		78,47	83,18	96,88	ryczałt	4,00
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	Insulinum humanum		79,27	84,02	97,72	ryczałt	4,00
Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		78,47	83,18	96,88	ryczałt	4,00
Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		78,47	83,18	96,88	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		79,27	84,02	97,72	ryczałt	4,00

Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Substancja czynna	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		79,27	84,02	97,72	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		79,27	84,02	97,72	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		79,27	84,02	97,72	ryczałt	4,00
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		79,27	84,02	97,72	ryczałt	4,00
Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum humanum		79,27	84,02	97,72	ryczałt	4,00
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum lisprum		114,70	121,58	100,78	ryczałt	38,50
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum lisprum		115,35	122,28	100,78	ryczałt	39,20
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	Insulinum lisprum		115,35	122,28	100,78	ryczałt	39,20
Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	Insulinum lisprum		173,03	183,41	201,15	ryczałt	8,00
Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	Insulinum lisprum		170,00	180,20	197,94	ryczałt	8,00
Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	Insulinum lisprum		84,24	89,29	100,78	ryczałt	6,21
Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	Insulinum lisprum		170,00	180,20	197,94	ryczałt	8,00