



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Kerendia (finerenon)
we wskazaniu:**

Leczenie chorych na przewlekłą chorobę nerek
(stadium 3 i 4, z albuminurią powiązaną z cukrzycą
typu 2. u dorosłych leczonych insuliną.

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4230.6.2022

Data ukończenia: 08.09.2022

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Bayer Sp. z o.o.

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 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: **Bayer Sp. z o.o.**

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: „nie dotyczy”.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem: „nie dotyczy”, 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. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: **osoba fizyczna**

Wykaz wybranych skrótów

AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
ACE	inhibitory konwertazę angiotensyny (ang. angiotensyn-converting-enzyme inhibitors)
ACP	American College of Physicians
ACR	wskaźnik albumina/kreatynina (ang. albumin/creatinine ratio)
ADA	American Diabetes Association
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
ADS	Australian Diabetes Society
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AKL	analiza kliniczna
AR	analiza racjonalizacyjna
ARB	antagoniści receptora angiotensyny (ang. angiotensyn receptor blockers)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BDS	Brazilian Society of Diabetes
BT	terapia podstawowa (ang. background therapy)
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CKD	Przewlekła choroba nerek (ang. Chronic Kidney Disease)
CKD-EPI	Współpraca epidemiologiczna dt. Przewlekłej Choroby Nerek (ang. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration),
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CVD	choroby sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular diseases)
CVOT	badanie wyników sercowo-naczyniowych (ang. Cardiovascular outcome trial),
CZN	cena zbytu netto
DAPA	dapagliflozyna
DDD	określona dawka dobowo / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DKD	cukrzycowa choroba nerek (ang. Diabetes kidney disease)
DKD	choroba nerek w przebiegu cukrzycy (ang. diabetic kidney disease)
DM	drogi moczowe

EASD	European Association for the Study of Diabetes
eGFR	szacowane przesączanie kłębuszkowe (ang. estimated glomerular filtration rate)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
ERA-EDTA	European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association
ERKNET	European Rare Kidney Disease Reference Network
ESC EASD	European Society of Cardiology - European Association for the Study of Diabetes
EUCTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FIN	finerenon
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GLP-1	peptyd glukagonopodobny 1 (ang. Glucagon-like peptide-1)
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (ang. Global Trade Item Number)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IDF	International Diabetes Federation
IDF	The International Diabetes Federation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	istotność statystyczna
ISN	International Society of Nephrology
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2021 poz. 1977 z późn. zm.)
LSM	metoda najmniejszych kwadratów (ang. least-squares method)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MR	receptory mineralokortykoidowe (ang. mineralocorticoid receptor)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence

NIH	National Institutes of Health
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NYHA	New York Heart Association
NZGG	New Zealand Guidelines Group
OR	iloraz szans (odds ratio)
PChN	Przewlekła Choroba Nerek
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTN	Polskie Towarzystwo Nefrologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RACGP	The Royal Australian College of General Practitioners
RAS/RAAS	układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin–angiotensin–aldosterone system)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2014 poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2021 r., poz. 74):
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
SBP	Skurczowe ciśnienie krwi (ang.Systolic blood pressure)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SGLT-2	kotransporter glukozy-sodowy 2 (ang. Sodium-glucose co-transporter-2)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SNN	schyłkowa niewydolność nerek
T2D	cukrzyca typu 2 (ang. type 2 diabetes)
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
UAE	wydalanie albuminy z moczem (ang.urinary albumin excretion)
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. 2022 poz. 463 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 poz. 1285, z późn. zm.)
WDS	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	7
1. Informacje o wniosku	9
2. Przedmiot i historia zlecenia	10
2.1. Korespondencja w sprawie	10
2.2. Kompletność dokumentacji	10
3. Problem decyzyjny	11
3.1. Technologia wnioskowana	11
3.1.1. Informacje podstawowe	11
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	11
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	13
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	14
3.2. Problem zdrowotny	14
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	16
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	17
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	17
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	26
3.5. Refundowane technologie medyczne	30
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	30
4. Ocena analizy klinicznej	31
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	31
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	31
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	36
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	38
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	38
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	38
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	49

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	51
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	53
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	53
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	67
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	67
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	68
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	68
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	71
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	72
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	72
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	72
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	73
5.4.	Komentarz Agencji	73
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	74
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	74
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	74
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	76
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	78
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	78
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	78
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	80
6.4.	Komentarz Agencji	80
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	81
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	82
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	83
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	84
11.	Kluczowe informacje i wnioski	85
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	89
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	90
14.	Źródła.....	91
15.	Załączniki.....	93

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 07.07.2022
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1325.2022.3.ELA
PLR.4500.1324.2022.3.ELA

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Kerendia, Finerenonum, (Finerenon), 20 mg, tabletki, 14 sztuk, kod GTIN:04057598013581
 - Kerendia, Finerenonum, (Finerenon), 10 mg, tabletki, 14 sztuk, kod GTIN:04057598013536
 - Wnioskowane wskazanie:
Leczenie chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. u dorosłych leczonych insuliną.
-

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę w zakresie zarejestrowanego wskazania i przeznaczenia
-

Deklarowany poziom odpłatności:

- 30% odpłatności
-

Proponowana cena zbytu netto:

- [redacted] dla 10 mg, tabletki, 14 sztuk, kod GTIN:04057598013536;
 - [redacted] dla 20 mg, tabletki, 14 sztuk, kod GTIN:04057598013581
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Bayer AG
51368 Leverkusen
Niemcy

Wnioskodawca

Bayer Sp. z o.o.
Polska, 02-326, Warszawa,
Al. Jerozolimskie, 158,
(22)5723500, (22)5723555

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.07.2022, znak PLR.4500.1325.2022.3.ELA PLR.4500.1324.2022.3.ELA (data wpływu do AOTMiT: 07.07.2022) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Kerendia (Finerenone), 10 mg, tabletki, 14 sztuk, kod GTIN 04057598013536;
- Kerendia (Finerenone), 20 mg, tabletki, 14 sztuk, kod GTIN: 04057598013581.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 29.07.2022 r., znak OT.4230.6.2022.KP.4. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 18.08.2022 r. pismem znak BHP/MA/AOTMiT-06/2020 z dnia 18.08.2022 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kerendia stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów insuliną z cukrzycą typu 2 chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią), [REDACTED] Warszawa, 2022 r.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Kerendia stosowanego wcześniej leczonych pacjentów insuliną z cukrzycą typu 2 chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią), [REDACTED] Warszawa, 2022 r.
- Analiza ekonomiczna dla leku Kerendia stosowanego wcześniej leczonych pacjentów insuliną z cukrzycą typu 2 chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) [REDACTED] Warszawa, 2022 r.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kerendia> stosowanego wcześniej leczonych pacjentów insuliną z cukrzycą typu 2 chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią), [REDACTED] Warszawa, 2022 r.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Kerendia stosowanego wcześniej leczonych pacjentów insuliną z cukrzycą typu 2 chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) [REDACTED], Warszawa, 2022 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> Kerendia, finerenon, tabletki, 10 mg, 14, tabl., kod GTIN: 04057598013536 Kerendia, finerenon, tabletki, 20 mg, 14, tabl., kod GTIN: 04057598013581
Kod ATC	C03DA05
Substancja czynna	Finerenonum
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych. leczonych insuliną

Dawkowanie	<p>Zalecana dawka docelowa to 20 mg finerenonu raz na dobę. Maksymalna zalecana dawka to 20 mg finerenonu raz na dobę. Rozpoczęcie leczenia</p> <p>W celu ustalenia, czy można rozpocząć leczenie finerenonem, oraz ustalenia dawki początkowej należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy i szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR).</p> <p>W przypadku stężenia potasu w surowicy $\leq 4,8$ mmol/l można rozpocząć leczenie finerenonem. Informacje dotyczące kontrolowania stężenia potasu w surowicy, patrz „Kontynuacja leczenia” poniżej.</p> <p>W przypadku stężenia potasu w surowicy od $>4,8$ do $5,0$ mmol/l można rozważyć rozpoczęcie leczenia finerenonem z dodatkową kontrolą stężenia potasu w surowicy w ciągu pierwszych 4 tygodni, w zależności od charakterystyki pacjenta i stężeń potasu w surowicy.</p> <p>W przypadku stężenia potasu w surowicy $>5,0$ mmol/l nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem. Zalecana dawka początkowa finerenonu opiera się na eGFR i jest przedstawiona w tabeli 1</p>							
	<p>Tabela 2. Rozpoczęcie leczenia finerenonem i zalecana dawka</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>eGFR (ml/min/1,73 m²)</th> <th>Dawka początkowa (raz na dobę)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 60</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 25 do <60</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td><25</td> <td>Niezalecana</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kontynuacja leczenia</p> <p>Oznaczenie stężenia potasu i eGFR należy ponownie wykonać po 4 tygodniach od rozpoczęcia lub wznowienia leczenia finerenonem lub zwiększenia dawki (patrz tabela 2 w celu uzyskania informacji na temat kontynuacji leczenia finerenonem i dostosowania dawki). Następnie pomiary stężenia potasu w surowicy należy powtarzać okresowo oraz według potrzeb w zależności od charakterystyki pacjenta i stężeń potasu w surowicy.</p>	eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Dawka początkowa (raz na dobę)	≥ 60	20 mg	≥ 25 do <60	10 mg	<25
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Dawka początkowa (raz na dobę)							
≥ 60	20 mg							
≥ 25 do <60	10 mg							
<25	Niezalecana							

Tabela 3. Kontynuacja leczenia finerenonem i dostosowanie dawki

Aktualne stężenie potasu w surowicy (mmol/l)		Aktualna dawka finerenonu (raz na dobę)	
		$\leq 4,8$	$>4,8$ do $5,5$
	$\leq 4,8$	10 mg	20 mg
	$>4,8$ do $5,5$	Zwiększyć dawkę do 20 mg finerenonu raz na dobę*	Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę
	$>5,5$	Należy utrzymać dawkę 10 mg raz na dobę	Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę
		Należy wstrzymać leczenie finerenonem. Należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia w dawce	Należy wstrzymać leczenie finerenonem. Rozpocząć ponownie leczenie

		10 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi $\leq 5,0$ mmol/l.	w dawce 10 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi $\leq 5,0$ mmol/l																									
	* należy utrzymać dawkę 10 mg raz na dobę, jeśli eGFR zmniejszyło się o $>30\%$ w porównaniu z poprzednim pomiarem																											
Droga podania	<p>Podanie doustne</p> <p>Tabletki można przyjmować ze szklanką wody oraz z posiłkiem lub bez posiłku.</p> <p>Tabletek nie należy przyjmować z grejfrutem ani sokiem grejfrutowym .</p> <p>Kruszenie tabletek:</p> <p>W przypadku pacjentów niezdolnych do połknięcia całych tabletek, tabletki Kerendia można kruszyć i mieszać z wodą lub miękkim pokarmem, takim jak mus jabłkowy, bezpośrednio przed podaniem doustnym</p>																											
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Finerenon jest niesteroidowym, selektywnym antagonistą receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor, MR), który jest aktywowany przez aldosteron i kortyzol oraz reguluje transkrypcję genów. Wiązanie finerenonu z MR prowadzi do powstania specyficznego kompleksu receptor-ligand, który blokuje rekrutowanie koaktywatorów transkrypcyjnych biorących udział w ekspresji mediatorów prozapalnych i prołóknieniowych.																											
Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	<ul style="list-style-type: none"> • Kerendia, finerenon, tabletki, 10 mg, 14, tabl., kod GTIN: 04057598013536 • Kerendia, finerenon, tabletki, 20 mg, 14, tabl., kod GTIN: 04057598013581 																											
Kod ATC	C03DA05																											
Substancja czynna	Finerenonum																											
Wnioskowane wskazanie	Leczenie przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych. leczonych insuliną																											
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka docelowa to 20 mg finerenonu raz na dobę.</p> <p>Maksymalna zalecana dawka to 20 mg finerenonu raz na dobę.</p> <p>Rozpoczęcie leczenia</p> <p>W celu ustalenia, czy można rozpocząć leczenie finerenonem, oraz ustalenia dawki początkowej należy oznaczyć stężenie potasu w surowicy i szacunkowy współczynnik przesączania kłębuszkowego (ang. estimated glomerular filtration rate, eGFR).</p> <p>W przypadku stężenia potasu w surowicy $\leq 4,8$ mmol/l można rozpocząć leczenie finerenonem. Informacje dotyczące kontrolowania stężenia potasu w surowicy, patrz „Kontynuacja leczenia” poniżej.</p> <p>W przypadku stężenia potasu w surowicy od $>4,8$ do $5,0$ mmol/l można rozważyć rozpoczęcie leczenia finerenonem z dodatkową kontrolą stężenia potasu w surowicy w ciągu pierwszych 4 tygodni, w zależności od charakterystyki pacjenta i stężeń potasu w surowicy.</p> <p>W przypadku stężenia potasu w surowicy $>5,0$ mmol/l nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem.</p> <p>Zalecana dawka początkowa finerenonu opiera się na eGFR i jest przedstawiona w tabeli 1</p> <p>Tabela 4. Rozpoczęcie leczenia finerenonem i zalecana dawka</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>eGFR (ml/min/1,73 m²)</th> <th>Dawka początkowa (raz na dobę)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≥ 60</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>≥ 25 do <60</td> <td>10 mg</td> </tr> <tr> <td><25</td> <td>Niezalecana</td> </tr> </tbody> </table> <p>Kontynuacja leczenia</p> <p>Oznaczenie stężenia potasu i eGFR należy ponownie wykonać po 4 tygodniach od rozpoczęcia lub wznowienia leczenia finerenonem lub zwiększenia dawki (patrz tabela 2 w celu uzyskania informacji na temat kontynuacji leczenia finerenonem i dostosowania dawki). Następnie pomiary stężenia potasu w surowicy należy powtarzać okresowo oraz według potrzeb w zależności od charakterystyki pacjenta i stężeń potasu w surowicy.</p> <p>Tabela 5. Kontynuacja leczenia finerenonem i dostosowanie dawki</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Aktualne stężenie potasu w surowicy (mmol/l)</th> <th colspan="2">Aktualna dawka finerenonu (raz na dobę)</th> </tr> <tr> <th>$\leq 4,8$</th> <th>$>4,8$ do $5,5$</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>$\leq 4,8$</td> <td>10 mg</td> <td>20 mg</td> </tr> <tr> <td>$>4,8$ do $5,5$</td> <td>Zwiększyć dawkę do 20 mg finerenonu raz na dobę*</td> <td>Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td>$>5,5$</td> <td>Należy utrzymać dawkę 10 mg raz na dobę</td> <td>Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Należy wstrzymać leczenie</td> <td>Należy wstrzymać leczenie</td> </tr> </tbody> </table>			eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Dawka początkowa (raz na dobę)	≥ 60	20 mg	≥ 25 do <60	10 mg	<25	Niezalecana	Aktualne stężenie potasu w surowicy (mmol/l)	Aktualna dawka finerenonu (raz na dobę)		$\leq 4,8$	$>4,8$ do $5,5$	$\leq 4,8$	10 mg	20 mg	$>4,8$ do $5,5$	Zwiększyć dawkę do 20 mg finerenonu raz na dobę*	Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę	$>5,5$	Należy utrzymać dawkę 10 mg raz na dobę	Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę		Należy wstrzymać leczenie	Należy wstrzymać leczenie
eGFR (ml/min/1,73 m ²)	Dawka początkowa (raz na dobę)																											
≥ 60	20 mg																											
≥ 25 do <60	10 mg																											
<25	Niezalecana																											
Aktualne stężenie potasu w surowicy (mmol/l)	Aktualna dawka finerenonu (raz na dobę)																											
	$\leq 4,8$	$>4,8$ do $5,5$																										
$\leq 4,8$	10 mg	20 mg																										
$>4,8$ do $5,5$	Zwiększyć dawkę do 20 mg finerenonu raz na dobę*	Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę																										
$>5,5$	Należy utrzymać dawkę 10 mg raz na dobę	Należy utrzymać dawkę 20 mg raz na dobę																										
	Należy wstrzymać leczenie	Należy wstrzymać leczenie																										

			finerenonem. Należy rozważyć ponowne rozpoczęcie leczenia w dawce 10 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi $\leq 5,0$ mmol/l.	finerenonem. Rozpocząć ponownie leczenie w dawce 10 mg raz na dobę, jeśli stężenie potasu w surowicy wynosi $\leq 5,0$ mmol/l
	* należy utrzymać dawkę 10 mg raz na dobę, jeśli eGFR zmniejszyło się o $>30\%$ w porównaniu z poprzednim pomiarem			
Droga podania	Podanie doustne Tabletki można przyjmować ze szklanką wody oraz z posiłkiem lub bez posiłku. Tabletek nie należy przyjmować z grejfrutem ani sokiem grejfrutowym . Kruszenie tabletek: W przypadku pacjentów niezdolnych do połknięcia całych tabletek, tabletki Kerendia można kruszyć i mieszać z wodą lub miękkim pokarmem, takim jak mus jabłkowy, bezpośrednio przed podaniem doustnym			
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Finerenon jest niesteroidowym, selektywnym antagonistą receptora mineralokortykoidowego (ang. mineralocorticoid receptor, MR), który jest aktywowany przez aldosteron i kortyzol oraz reguluje transkrypcję genów. Wiązanie finerenonu z MR prowadzi do powstania specyficznego kompleksu receptor-ligand, który blokuje rekrutowanie koaktywatorów transkrypcyjnych biorących udział w ekspresji mediatorów prozapalnych i prołóknieniowych.			

Źródło: ChPL Kerendia (finerenon)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	16.02.2022, EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Kerendia jest wskazany w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Kerendia

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

W Agencji nie prowadzono dotychczas prac nad preparatem zawierającym substancję czynną finerenonum w postaci doustnej (produkt leczniczy Kerendia).

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 7. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	<ul style="list-style-type: none"> Kerendia, finerenon, tabletki, 10 mg, 14 tabl. [redacted] Kerendia, finerenon, tabletki, 20 mg, 14 tabl. [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	30%
Grupa limitowa	Nowa grupa
[redacted]	[redacted]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Leczenie chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. u dorosłych leczonych insuliną.

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie leku Kerendia (finerenon) jest węższe niż wskazanie rejestracyjne.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca założył, że kategorią dostępności refundacyjnej leku Kerendia to w aptece na receptę we wskazaniu z określonym stanem klinicznym. Lek ten przynależy do nowej grupy limitowej, z uwagi na brak wcześniejszej oceny w innych bądź tych samych wskazaniach, nigdy nie był oceniany przez Analityków Agencji. Wnioskowany poziom odpłatności wynosi 30% dla obu dawek leku Kerendia.

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym produkt leczniczy Kerendia (Finerenon), w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, będzie wydawany w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Grupa limitowa

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego w ramach nowej grupy limitowej..

3.2. Problem zdrowotny

Przewlekła Choroba Nerek

Definicja

Przewlekła choroba nerek (PChN) przewlekła niewydolność nerek, ICD-10: N18) zgodnie z definicją KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) to utrzymujące się >3. miesięcy nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe nerek niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta w zakresie zarówno jakości życia (w tym także trwałej i okresowej niezdolności do pracy z powodu PChN) jak i ryzyka przedwczesnego zgonu (Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011). PChN jest klasyfikowane głównie na podstawie przyczyny, kategorii GFR (przesączanie kłębuszkowe, G1-G5) oraz albuminurii (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery, A1-A3) (Tabela 6). Kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica. Zgodnie z kryteriami rozpoznania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 2012), rozpoznanie obejmuje pacjentów z kategorią GFR od G3a do G5 (eGFR <60 ml/min/1,73m²) oraz przewlekłą albuminurią w kategorii A2 i A3 (ACR ≥ 30 mg/g).

Tabela 8. Kategorie i prognoza przewlekłej choroby nerek

				Kategorie przewlekłej albuminurii, opis i zakres		
				A1	A2	A3
Legenda:						
niskie ryzyko						
umiarkowanie podwyższone ryzyko						
wysokie ryzyko						
bardzo wysokie ryzyko						
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²), opis i zakres	G1	prawidłowe lub zwiększone	≥ 90			
	G2	niewielkie zmniejszenie	68-89			
	G3a	zmniejszenie niewielkie do umiarkowanego	45-59			
	G3b	zmniejszenie umiarkowane do ciężkiego	30-44			
	G4	ciężkie zmniejszenie	15-29			
	G5	schyłkowa niewydolność nerek	<15			
				w normie do lekko podwyższone	umiarkowanie podwyższone	znacznie podwyższone
				< 30 mg/g < 3 mg / mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol

Źródło: Szczeklik 2017, KDIGO 2012, KDIGO 2017, OT.4311.13.2019, OT.4311.2.2020, OT.4311.7.2020_RenaStart, Forum Zaburzeń

Klasyfikacja

Początkowo, w stadiach G1-G2 może nie dawać żadnych objawów klinicznych lub wiązać się z występowaniem objawów niecharakterystycznych (np.: nadciśnieniem tętniczym). Wraz ze zmniejszeniem się GFR pojawiają się objawy, które zależne są od stopnia zaawansowania choroby. U pacjentów może wystąpić osłabienie, męczliwość, hipotermia, objawy skórne (bładość, suchość, świąd, wybroczyny), zaburzenia układu krążenia, układu pokarmowego, układu nerwowego i mięśni, a także zaburzenia hormonalne, metaboliczne, morfologii krwi i odporności.

W kategorii G3, gdy GFR znajduje się w zakresie od 30 do 59 ml/min./1,73 m², dochodzi do wystąpienia wielomoczu, nykturii i zwiększonego pragnienia. U ponad połowy chorych występuje nadciśnienie tętnicze. U pacjentów dochodzi do wzrostu poziomu mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego we krwi, a jednocześnie występuje u nich anemia, wpływająca na osłabienie, zmniejszenie wydolności fizycznej i męczliwości. W tym stadium choroby u pacjentów może występować utrata łaknienia i nudności.

W przypadku zaawansowania choroby w kategorii G4 (GFR 15-29 ml/min. /1,73 m²) powyższe objawy, zwłaszcza objawy ze strony układu pokarmowego, ulegają nasileniu. Nadciśnienie tętnicze występuje u 80% pacjentów. W licznej grupie pacjentów dochodzi do przerostu lewej komory i niewydolności serca. Na tym etapie zaawansowania choroby występuje kwasica nieoddechowa i zaburzenia mineralne i kostne – zwapnienia tkanek miękkich.

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia

Zachorowalność roczna na PChN wynosi około 150/milion. W USA PChN występuje u około 11% osób dorosłych (~30% stanowią pacjenci powyżej 65 r.ż.), a przewlekła niewydolność nerek (termin już nie używany odnoszący się do stopnia zaawansowania G3-G4) – u około 8%. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln (1,5 – 2 mln w kategorii G3).

Źródło: EPDWG 2012, Szczeklik 2017, Whyte 2009, OT.4311.19.2019

Rokowanie

Na ogół GFR ulega zmniejszeniu o ok. 1-2 ml/min/1,73 m² rocznie. U chorych na cukrzycę postęp choroby może następować szybciej (do 12 ml/min/1,73 m² rocznie). Do czynników związanych z szybszym postępowaniem PChN należą m.in.: wielkość białkomoczu, nadciśnienie tętnicze, hiperglikemia, hiperlipidemia, niedokrwistość i kwasica nieoddechowa. Do głównych przyczyn nagłego zaostrzenia PChN należy m.in. nefrotoksyczność leków, w tym ACEI i ARB u chorych z nadciśnieniem naczyniowo-nerkowym, zaostrzenie choroby podstawowej.

Rokowanie zależy od stadium PChN, wielkości albuminurii, postępu choroby podstawowej, występowania czynników przyspieszających postęp choroby oraz wdrożonego postępowania leczniczego.

Najczęściej chorzy umierają z powodów sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych nerkozastępczo rocznie umiera 10-15% osób.

Źródło: Szczeklik 2017

Cukrzyca typu 2

Definicja

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

Źródło: PTD 2021

Klasyfikacja:

Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy:

- Cukrzyca typu 1 — autoimmunologiczna destrukcja komórek beta trzustki, prowadząca zwykle do bezwzględnej niedoboru insuliny;
- Cukrzyca typu 2 — postępująca utrata zdolności komórek beta trzustki do prawidłowej sekrecji insuliny z towarzyszącą insulinoopornością;
- Inne specyficzne typy cukrzycy:
 - genetyczne defekty czynności komórki beta;
 - genetyczne defekty działania insuliny;

- choroby zewnątrzwydzielniczej części trzustki;
- endokrynopatie;
- leki i substancje chemiczne;
- infekcje;
- rzadkie postaci cukrzycy wywołane procesem immunologicznym;
- inne uwarunkowane genetycznie zespoły związane z cukrzycą.
- Hiperglikemia po raz pierwszy rozpoznana w ciąży:
 - cukrzyca w ciąży;
 - cukrzyca ciążowa.

Źródło: PTD 2021

Epidemiologia

W przypadku cukrzycy typu 2 chorobowość w Polsce wynosi ok. 9% w populacji pomiędzy 20 a 79 r.ż. Roczną zapadalność w Polsce szacuje się na ok. 200/100 000 osób. Wiek zachorowania wynosi na ogół > 30 r.ż. Zapadalność wzrasta wraz z wiekiem do 70. r.ż., natomiast powyżej tego wieku maleje. Umieralność w Polsce wynosi ok. 15/100 000 osób, natomiast w populacji > 75. r.ż. wzrasta nawet do 120/100 000 osób. 70% zgonów jest efektem powikłań sercowo-naczyniowych.

Źródło: OT.4330.9.2019 Ozempic

Rokowanie

Najważniejszym czynnikiem rokowniczym są powikłania sercowo-naczyniowe. Mimo istotnej roli cukrzycy w rozwoju chorób sercowo-naczyniowych, w przypadku ich wystąpienia leczenie hipoglikemizujące nie przynosi takich efektów, jak leczenie nadciśnienia tętniczego. Z tego względu, podkreśla się znaczenie szybkiego rozpoznawania stanu przed cukrzycowego oraz profilaktyki cukrzycy. Wykazano, że lepsza kontrola glikemii we wczesnym okresie cukrzycy wpływa na mniejsze ryzyko zawału serca i zgonu. Ponadto leczenie hipoglikemizujące istotnie zmniejsza ryzyko nefropatii, nawet u osób z zaawansowaną chorobą sercowo-naczyniową.

Źródło: OT.4330.9.2019 Ozempic

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 3. Epidemiologia

Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po zmianie refundowanego wskazania na wnioskowane	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Anna Śliwińska-, Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków				
Pacjenci z cukrzycą typu 2	Ok.2,5 mln	Ok.360-380 tys. rocznie	-	https://cukrzyca.pl/cukrzyca/statystyki/ Raport „NFZ o zdrowiu-Cukrzyca”, 2019
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek	-	-	-	-
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 lub 4	-	-	-	-
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 lub 4 w cukrzycy typu 2	-	-	-	-

Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 lub 4 w cukrzycy typu 2 stosujący insulinę	-	-	-	-
Prof.dr hab.n.med.Tomasz Stopmór, Ordynator Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego				
Pacjenci z cukrzycą typu 2	2,7 mln.	Ok.200 tys	Nie dotyczy o ile bez PChN	DEMAND Study, RIACE Study, IDF Diabetes Atlas, EuroSTAT, Topór-Mądry, et al. Diab Med. 2019, Lancet 2020;395:709-33, Adv Chr Kidney Dis.2018;25;121-132, Sci Rep.2021;11;15356
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek	3 mln.	Ok.200 tys.	Nie dotyczy o ile bez cukrzycy	
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 lub 4	2 mln.	Ok.140 tys.	Nie dotyczy o ile bez cukrzycy	
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 lub 4 w cukrzycy typu 2	210 tys.	Ok.40 tys.	15-20%(moim zdaniem lek powinien być refundowany także u tych pacjentów, którzy stosują leki doustne; w badaniu FIDELIO 64% pacjentów otrzymujących finerenon otrzymywało insulinę, 34% doustne leki antyhiperglikemiczne	
Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 lub 4 w cukrzycy typu 2 stosujący insulinę	Brak danych zakładając, że większość leków doustnych jest p/wskazanych w st.4, ale może być stosowanych w stadium 3, należy przyjąć, że ok. 50 tys.	10 000 (wartość trudna do oceny bo jest to progresja z poprzednich stadiów, a nie „nowe zachorowanie”)	15-20%	

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, PTN (<https://ptnefro.pl/>),
- European Rare Kidney Disease Reference Network, ERKNET (<https://www.erknet.org/index.php?id=home>),
- National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI (https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries, <https://www.ajkd.org/content/kdoqiguideines>),
- International Society of Nephrology, ISN, Kidney Disease Improving Global Outcome, KDIGO (<https://kdigo.org/guidelines/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<https://www.nice.org.uk/guidance>);
- American College of Physicians, (<https://www.acponline.org>);
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<https://www.sign.ac.uk>);
- Diabetes Canada, (<http://guidelines.diabetes.ca>);
- American Association of Clinical Endocrinologists, (<https://www.ace.com>);

- Australian Diabetes Society, (<https://diabetessociety.com.au/>);
- The Royal Australian College of General Practitioners, (<https://www.racgp.org.au/>);
- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse przy Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.guideline.gov/);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- TripDatabase, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie:
- Cukrzyca.info (<http://www.cukrzyca.info.pl/>);
- The International Diabetes Federation (<http://www.idf.org/>);
- American Diabetes Association (<http://www.diabetes.org/>);
- European Association for the Study of Diabetes (<https://www.easd.org/>).

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 26.08.2022 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek 2019 Polska</p>	<p>Dotyczy rozpoznania i leczenia pacjentów z PChN powiązaną z cukrzycą typu 2</p> <p>Kryteria rozpoznania i monitorowania cukrzycy typu 2 przy współistnieniu PChN są identyczne jak w cukrzycy bez PChN. Stężenie hemoglobiny glikowanej we krwi (HbA_{1c}) stanowi mniej precyzyjny wskaźnik oceny stopnia wyrównania cukrzycy przy współistnieniu PChN, jednak wobec braku innych wiarygodnych wskaźników jej oznaczanie jest zalecane także u chorych z PChN. Wraz z progresją PChN dopuszcza się wyższe wartości HbA_{1c} (7–8%) jako wyraz wyrównania metabolicznego cukrzycy.</p> <p>Wartość przesączania kłębuszkowego (GFR) ma kluczowe znaczenie dla wyboru leku hipoglikemizującego. Wraz ze zmniejszaniem się wartości GFR dochodzi do zwiększenia ryzyka zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem poszczególnych preparatów. W leczeniu cukrzycy typu 2 z towarzyszącą PChN należy preferować stosowanie leków o udowodnionym korzystnym wpływie na rokowanie (metformina, inhibitor SGLT-2 lub agonista receptora GLP-1), pamiętając o ograniczeniach w ich stosowaniu przy zmniejszonym GFR.</p> <p>Wraz z postępem PChN zapotrzebowanie na egzogenną insulinę ulega zmniejszeniu, przy czym zależność pomiędzy GFR i dawką insuliny nie ma charakteru liniowego i zależy od wielu dodatkowych czynników.</p> <p>W dokumencie omówiono również zasady stosowania, ale bez przedstawienia szczegółowych zaleceń, dla następujących leków: metorminy, pioglitazonu, pochodnych sulfonilomocznika, akarbozazy, repaglinidu, analogów GLP-1, inhibitorów DPP-4, inhibitorów SGLT-1 oraz insulinoterapii. Jedynie dla metforminy przedstawiono szczegółowe zasady stosowania w populacji pacjentów z PChN w stadium, które przedstawiono poniżej.</p> <p>Leczenie metforminą pacjentów w 3 stadium PChN:</p> <p>Badania obserwacyjne wskazują, że metformina jest stosowana u 1/4–1/3 pacjentów z PChN w stadium 3, często bez zmniejszenia dawki. Mimo częstego niedostosowania dawek metforminy do aktualnych wartości GFR nie obserwowano znaczącego wzrostu ryzyka kwasicy mleczanowej. Metforminę w dawce 500 mg raz na dobę można podawać przy przedziale GFR 15–30 ml/min, pod warunkiem czasowego zaprzestania jej podawania.</p> <p>Ryzyko kwasicy metabolicznej ulegało zwiększeniu u chorych leczonych metforminą wraz ze zmniejszeniem GFR (w badaniu NHANES metforminę przyjmowało aż 40,6% chorych z cukrzycą i PChN w stadium 3), przy czym była to kwasica określana jako „subkliniczna” (o umiarkowanym nasileniu).</p> <p>Stosując metforminę zgodnie z zaleceniami PTD i dostosowując jej dawkę do GFR, należy pamiętać o ki ku dodatkowych warunkach zwiększających bezpieczeństwo terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • cymetydyna jest lekiem hamującym cewkowe wydalanie metforminy i sprzyjającym jej retencji nawet przy relatywnie wysokich wartościach GFR; • należy rozważyć zmniejszenie dawki leku ub jego czasowe odstawienie w sytuacjach, które mogą sprzyjać zmniejszeniu (często przejściowemu) GFR (np. przed ekspozycją na środek kontrastowy, zwłaszcza podawany dotętniczo); • chory leczony metforminą powinien kontrolować czynność nerek i konsultować dawkowanie leku w takich sytuacjach, jak: gorączka, wymioty, odwodnienie, zmniejszenie objętości wydalanego moczu z przyczyn „pozanerkowych” (np. przerost prostaty);

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> szczególną ostrożność należy zachować przy współistniejącej PChN oraz niewydolności wątroby (upośledzony metabolizm mleczanów) i stanach zagrażających hipoksją [np. zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) lub niewydolności serca. <p>Siła rekomendacji: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji</p>
<p>Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2021 Polska</p>	<p>Dotyczy rozpoznania i leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Wskazania do rozpoczęcia leczenia insuliną w cukrzycy typu 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> nowo rozpoznana cukrzyca (z możliwością powrotu do typowego algorytmu i wycofania insuliny); glikemia ≥ 300 mg/dl (16,7 mmol/l) ze współistniejącymi objawami klinicznymi hiperglikemii; nieskuteczność leczenia bez zastosowania insuliny (HbA1c przekraczające docelowe wartości mimo intensyfikacji terapii behawioralnej). <p>Leczenie farmakologiczne statynami stosuje się u chorych z cukrzycą z przewlekłą chorobą nerek lub uszkodzeniem narządowym lub obecnością 3 lub więcej głównych czynników ryzyka.</p> <p>Osoby z cukrzycą typu 2 leczone stałymi dawkami insuliny codziennie 1–2 pomiary glikemii, dodatkowo raz w tygodniu skrócony profil glikemii (na czczo i po głównych posiłkach) oraz raz w miesiącu dobowy profil glikemii.</p> <p>U osób z cukrzycą typu 2 z nadmierną masą ciała dieta o obniżonej kaloryczności, zawierająca 20–30% białka, zapewnia większą sytość oraz ułatwia redukcję i utrzymanie prawidłowej masy ciała. Chorzy z przewlekłą chorobą nerek powinni utrzymać podaż białka w ilości około 0,8–1 g/kg mc./dobę; nie istnieje konieczność ograniczania białka zwierzęcego, chociaż u niektórych osób korzystne może być zastępowanie białka zwierzęcego białkiem roślinnym (np. sojowym).</p> <p>Osobom z cukrzycą typu 2 zaleca się dołączenie do ćwiczeń tlenowych elementów wysiłku oporowego.</p> <p>U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek i skurczową niewydolnością serca należy preferować wybór floszyn, a w przypadku przeciwwskazań do ich stosowania powinno się stosować agonistów receptora GLP-1.</p> <p>U pacjentów m.in. z, przewlekłą chorobą nerek, przy intensyfikacji leczenia powinno się zastosować w pierwszej kolejności preparaty o udowodnionym korzystnym wpływie na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową. Oprócz metforminy efekt ten wykazano w przypadku niektórych inhibitorów SGLT-2 i niektórych leków z grupy agonistów receptora GLP-1.</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji</p>
<p>NICE 2022 Wielka Brytania</p>	<p>Dotyczy rozpoznania i leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p><u>Wytyczne dotyczące pacjentów z CKD</u></p> <p>U osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (CKD) i cukrzycą typu 2 należy zaproponować bloker receptora angiotensyny (ARB) lub inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (dawkowany do największej dozwolonej dawki, którą dana osoba może tolerować), jeśli stosunek albuminy do kreatyniny (ACR) wynosi 3 mg/mmol lub więcej.</p> <p>U dorosłych z cukrzycą typu 2 i CKD, którzy przyjmują ARB lub inhibitor ACE (przeliczenie do największej dozwolonej dawki, którą mogą tolerować), należy zaproponować inhibitor SGLT2 (oprócz ARB lub inhibitora ACE), jeśli ACR wynosi ponad 30 mg/mmol.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z niewydolnością/chorobą serca</u></p> <p>U dorosłych z cukrzycą typu 2 na dowolnym etapie po rozpoczęciu leczenia pierwszego rzutu leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Jeśli występuje lub rozwinie się u nich przewlekła niewydolność serca lub utrwalona choroba sercowo-naczyniowa, należy zaproponować inhibitor SGLT2 o udowodnionej korzyści sercowo-naczyniowej dodatkowo do obecnego leczenia lub zastąpić dotychczasowy lek inhibitorem SGLT2. Jeśli są lub będą w grupie ryzyka rozwoju choroby sercowo-naczyniowej, należy rozważyć dodanie inhibitora SGLT2 o udowodnionej korzyści sercowo-naczyniowej do obecnego leczenia lub zastąpienie istniejącego leku inhibitorem SGLT2. <p>Należy wziąć pod uwagę obecny schemat leczenia i preferencje danej osoby i podjąć wspólna decyzja o zmianie leczenia lub dodaniu inhibitora SGLT2, w zależności od potrzeb dotyczące rozpoczęcia stosowania inhibitora SGLT2</p> <p>W lutym 2022 roku stosowanie ertugliflozyny w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, gdy kontrolowana jest glukoza we krwi, było off-label.</p> <p>Inhibitory SGLT2 spowalniają postęp CKD i zmniejszają liczbę zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz zdarzeń związanych z końcowym stadium nerek.</p> <p>Siła rekomendacji: brak informacji Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji</p>
<p>KDIGO 2022 Międzynarodowe</p>	<p>Kompleksowe postępowanie w cukrzycy i CKD</p> <p>Zalecenia dotyczące leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2 i CKD:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Rekomendacja: Zalecamy rozpoczęcie leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme (ACEi) lub blokerem receptora angiotensyny II (ARB) u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i a buminurią oraz że leki te należy dawkować do najwyższej zatwierdzonej dawki, która jest tolerowana (1B).</p> <p>Zalecenia praktyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • U pacjentów z cukrzycą, albuminurią i prawidłowym ciśnieniem tętniczym, można rozważyć leczenie ACEi lub ARB. • Należy monitorować zmiany ciśnienia krwi, stężenia kreatyniny w surowicy i stężenia potasu w surowicy. potasu w ciągu 2-4 tygodni od rozpoczęcia lub zwiększenia dawki ACEi lub ARB. • Kontynuować leczenie ACEi lub ARB, o ile stężenie kreatyniny w surowicy nie wzrośnie o więcej niż 30% w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia lub zwiększenia dawki. • Zaleca się antykoncepcję u kobiet otrzymujących terapię ACEi lub ARB i odstawić te leki u kobiet, które rozważają zajście w ciążę lub są w ciąży. • Hiperkaliemia związana ze stosowaniem ACEi lub ARB często może być leczona za pomocą środków mających na celu zmniejszenie stężenia potasu w surowicy zamiast zmniejszenia dawki lub natychmiastowego zatrzymania stosowania ACEi lub ARB • Zmniejszyć dawkę lub przerwać terapię ACEi lub ARB w przypadku wystąpienia objawowego niedociśnienia tętniczego lub niekontrolowanej hiperkaliemii, pomimo zastosowania leczenia opisanego w punkcie. lub w celu zmniejszenia objawów mocznicowych podczas leczenia niewydolności nerek (eGFR <15ml/min na 1,73 m²). • Należy stosować tylko jeden środek do blokowania układu RAS. Połączenie ACEi • z ARB lub połączenie ACEi lub ARB z bezpośrednim inhibitorem reniny jest potencjalnie szkodliwe. <p>Rekomendacja 1.3.1: Zalecamy leczenie pacjentów z T2D, CKD i eGFR ≥20 ml/min na 1,73 m² za pomocą SGLT2i (1A).</p> <p>Zalecenia praktyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zalecenie dla SGLT2i dotyczy ochrony nerek i układu sercowo-naczyniowego i wykazano, że są bezpieczne i przynoszą korzyści u pacjentów z CKD, nawet tych bez T2D. Dlatego, jeśli pacjenci są już leczeni innymi lekami obniżającymi poziom glukozy, SGLT2i może być dodany do obecnego schematu leczenia . • Uzasadnione jest wstrzymanie podawania SGLT2i w okresie przedłużonego postu, zabiegu chirurgicznego lub krytycznej choroby (kiedy pacjenci mogą być narażeni na większe ryzyko wystąpienia ketozy). • Jeśli u pacjenta występuje ryzyko hipowolemii, należy rozważyć zmniejszenie dawki tlazdy lub diuretyku pętlowego przed leczenia SGLT2i, należy poinformować pacjentów o objawach niedoboru objętości i niskiego ciśnienia krwi., a także kontrolować stan objętości po rozpoczęciu leczenia. • Odwracalne zmniejszenie eGFR po rozpoczęciu leczenia SGLT2i może wystąpić i na ogół nie jest wskazaniem do przerwania leczenia. • Po rozpoczęciu stosowania SGLT2i rozsądnie jest kontynuować jego stosowanie, nawet jeśli eGFR spadnie poniżej 20 ml/min na 1,73 m²chyba że nie jest on tolerowany lub rozpoczęto leczenie nerkozastępcze. lub rozpoczęto terapię nerkozastępczą. • SGLT2i nie zostały odpowiednio zbadane u biorców przeszczepu nerki, którzy mogą odnieść korzyści z leczenia SGLT2i, ale są poddawani immunosupresji i potencjalnie narażeni na zwiększone ryzyko zakażeń. Dlatego też zalecenie stosowania SGLT2i nie dotyczy biorców przeszczepu nerki. <p>Rekomendacja Sugerujemy stosowanie niesteroidowego antagonisty receptora mineralokortykoidowego o udowodnionej korzyści dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego u pacjentów z T2D, eGFR ≥25 ml/min/1,73 m² z prawidłowym stężeniem potasu w surowicy i albuminurią pomimo maksymalnej tolerowanej dawki inhibitora RAS.</p> <p>(2A)</p> <p>Zalecenia praktyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niesteroidowe MRA są najbardziej odpowiednie dla pacjentów z T2D, u których występuje wysokie ryzyko progresji CKD i zdarzeń sercowo-naczyniowych, o czym świadczy utrzymująca się albuminuria pomimo innych standardowych terapii. • Ogólnie rzecz biorąc, leczenie SGLT2i należy rozpocząć przed dodaniem niesteroidowego MRA w leczeniu T2D i CKD. • Aby zmniejszyć ryzyko hiperkaliemii, należy wybrać pacjentów z niezmiennie prawidłowym stężeniem potasu w surowicy i regularnie monitorować stężenie potasu w surowicy po rozpoczęciu stosowania niesteroidowego MRA. • Wybór niesteroidowego MRA powinien w pierwszej kolejności dotyczyć środków o udokumentowanych korzyści dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego. • Sterydowy MRA powinien być stosowany w leczeniu niewydolności serca, hiperaldosteronizmu lub opornego nadciśnienia, ale może powodować hiperkaliemię lub odwracalny spadek filtracji kłębuszkowej. spadek filtracji kłębuszkowej, szczególnie u pacjentów z niskim GFR. <p>Rekomendacja. Zaleca się doradzanie pacjentom z cukrzycą i CKD, którzy używają tytoniu, aby odeszli od używania wyrobów tytoniowych (1D).</p> <p>Zalecenia praktyczne:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Lekarze powinni doradzać pacjentom z cukrzycą i CKD, aby ograniczyć narażenia na bierne palenie.</p> <p>Rekomendacja : Zalecamy leczenie pacjentów z T2D, CKD i eGFR ≥ 30 ml/min na $1,73 \text{ m}^2$ za pomocą metforminy (1B).</p> <p>Zalecenia praktyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> Leczenie biorców przeszczepu nerki z T2D i eGFR ≥ 30 ml/min na $1,73 \text{ m}^2$ metforminą zgodnie z zaleceniami dla pacjentów z T2D i CKD. <p>Monitoruj eGFR u pacjentów leczonych metforminą. Zwiększ częstotliwość monitorowania, gdy eGFR wynosi < 60 ml/min na $1,73 \text{ m}^2$.</p> <ul style="list-style-type: none"> Dostosuj dawkę metforminy, gdy eGFR wynosi < 45 ml/min na $1,73 \text{ m}^2$ oraz u niektórych pacjentów, gdy eGFR wynosi 45-59 ml/min na $1,73 \text{ m}^2$ Monitorować pacjentów należy pod kątem niedoboru witaminy B12, gdy są oni leczeni m.in. metforminą przez ponad 4 lata <p>Rekomendacja: U pacjentów z T2D i CKD, którzy nie osiągnęli zindywidualizowanych glikemii pomimo stosowania metforminy i SGLT2i lub którzy nie mogą stosować tych leków, zalecamy długo działający GLP-1 RA (1B).</p> <p>Zalecenia praktyczne:</p> <ul style="list-style-type: none"> W wyborze GLP-1 RA priorytetowo należy traktować leki o udokumentowanych korzyści dla układu sercowo-naczyniowego. Aby zminimalizować działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego, należy rozpocząć od małej dawki GLP-1 RA i powoli zwiększać ją. GLP-1 RA nie powinien być stosowany w połączeniu z inhibitorami peptydazy dipeptydowej-4 (DPP-4). Ryzyko hipoglikemii jest ogólnie małe w przypadku stosowania GLP-1 RA samodzielnie, ale ryzyko to zwiększa się, gdy GLP-1 RA jest stosowany jednocześnie z innymi lekami, takimi jak sulfonilomocznikiem lub insuliną. Konieczne może być zmniejszenie dawek sulfonilomocznika i/lub insuliny. GLP-1 RA może być preferencyjnie stosowany u pacjentów z otyłością, T2D i CKD w celu promowania celowej utraty masy ciała. <p>Leczenie glikemii u pacjentów z T2D i CKD powinno obejmować zmianę stylu życia, leczenie pierwszego rzutu metforminą i SGLT2i oraz dodatkowe leczenie farmakologiczne w zależności od potrzeb kontroli glikemii</p> <p>Większość pacjentów z T2D, CKD i eGFR ≥ 30 ml/min na $1,73 \text{ m}^2$ odniesie korzyści z leczenia zarówno metforminą, jak i SGLT2i. odniosłaby korzyści z leczenia zarówno metforminą, jak i SGLT2i.</p> <p>Preferencje pacjenta, choroby współistniejące, eGFR i koszty powinny decydować o wyborze</p> <p>Dodatkowe leki do kontroli glikemii, w razie potrzeby, z agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1 RA) są zwykle preferowane.</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>1. Silne, rekomendujemy. Klinicyści: Większość pacjentów powinna otrzymać zalecany sposób postępowania.</p> <p>2. Słaba, sugerujemy. Klinicyści: Różne wybory będą odpowiednie dla różnych pacjentów. Każdy pacjent potrzebuje pomocy w podjęciu decyzji tak by były zgodne z jego wartościami i preferencjami.</p> <p>Jakość dowodów:</p> <p>A- Wysoka- Jesteśmy pewni, że prawdziwy efekt jest zbliżony do oszacowania efektu</p> <p>B- Umiarkowana- Prawdziwy efekt prawdopodobnie będzie zbliżony do oszacowania, ale istnieje możliwość, że jest on znacząco różny.</p> <p>C- Niska - Prawdziwy efekt może być znacząco różny od oszacowania efektu.</p> <p>D- Bardzo niska- Oszacowanie efektu jest bardzo niepewne i często będzie jest daleki od prawdziwego efektu</p> <p>Źródło finansowania: Founding KDIGO Co-Chairs</p> <p>Konflikt interesów: brak informacji</p>
<p>ADA 2022 Stany Zjednoczone</p>	<p>Dotyczy rozpoznania i leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Standard opieki medycznej w cukrzycy:</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 i CKD, wybór konkretnych środków może zależeć od chorób współistniejących i stopnia zaawansowania, stadium CKD. Inhibitory SGLT2 mogą być bardziej przydatne u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji CKD (tj. z albuminurią lub udokumentowanym spadkiem eGFR w wywiadzie).</p> <p>U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek należy zoptymalizować kontrolę glukozy w celu zmniejszenia ryzyka lub spowolnienia postępu przewlekłej choroby nerek. (poziom dowodów A)</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek stosowanie inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2 u pacjentów z szacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej $25 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ i albuminą w moczu $\geq 300 \text{ mg/g}$ kreatyniny jest zalecane w celu zmniejszenia progresji przewlekłej choroby nerek i zdarzeń sercowo-naczyniowych. (poziom dowodów A)</p> <p>U pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek należy rozważyć zastosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 dodatkowo w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, gdy szacowany</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>współczynnik filtracji kłębuszkowej i stężenie kreatyniny w moczu wynoszą ≥ 25 /ml/min/1,73 m² lub ≥ 300 mg/g, odpowiednio. (poziom dowodów A)</p> <p>U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek którzy mają 300 mg/g albuminy w moczu, zaleca się zmniejszenie o 30% lub więcej w mg/g albuminy w moczu w celu spowolnienia progresji przewlekłej choroby nerek. (poziom dowodów B)</p> <p>Optymalizacja kontroli ciśnienia tętniczego krwi i zmniejszenie wahań ciśnienia krwi w celu zredukowania ryzyka lub spowolnienia postępu przewlekłej choroby nerek jest zalecane (poziom dowodów A)</p> <p>U pacjentów z przewlekłą chorobą nerek którzy są w grupie podwyższonego ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub w grupie ryzyka zachorowania na przewlekłą choroby nerek, lub którzy nie mogą stosować inhibitora kotransportera sodowo-glukozowego 2, zaleca się stosowanie niesteroidowego antagonisty receptora mineralokortykoidowego (finerenon) w celu zmniejszenia ryzyka zachorowania na chorobę nerek i w celu uniknięcia zdarzeń sercowo-naczyniowych. (poziom dowodów A)</p> <p>Nie należy przerywać układu blokady renina-angiotensyna w przypadku niewielkiego zwiększenia stężenia kreatyniny w surowicy ($\leq 30\%$) przy braku zmniejszenia objętości. (poziom dowodów A)</p> <p>U osób dializowanych z przewlekłą chorobą nerek w stadium 3 lub wyższym, spożycie białka w diecie powinno wynosić maksymalnie 0,8 g/kg masy ciała na dobę (zalecane dzienne spożycie). (poziom dowodów A).</p> <p>Dla pacjentów dializowanych, należy rozważyć wyższe poziomy spożycia białka w diecie, ponieważ niedożywienie jest poważnym problemem u niektórych pacjentów dializowanych (poziom dowodów B)</p> <p>U pacjentek nie będących w ciąży z cukrzycą i nadciśnieniem tętniczym zaleca się stosowanie inhibitora ACE lub blokeru receptora angiotensyny u osób z umiarkowanie podwyższonym stosunkiem albuminy w moczu do kreatyniny (30-299mg/g kreatyniny)-B i zdecydowanie u osób ze stosunkiem albuminy w moczu do kreatyniny ≥ 300 mg/g kreatyniny i/lub szacowanym wskaźnikiem filtracji kłębuszkowej <60 mL/min/1,73 m² (poziom dowodów A).</p> <p>Okresowo monitorować stężenie kreatyniny i potasu w surowicy pod kątem wystąpienia zwiększonego stężenia kreatyniny lub zmian w stężeniu potasu podczas stosowania inhibitorów ACE, blokerów receptora angiotensyny lub leków moczopędnych stosowane. (poziom dowodów B)</p> <p>Inhibitor ACE lub bloker receptora angiotensyny nie jest zalecany w pierwotnej prewencji zapobiegania przewlekłej chorobie nerek u pacjentów z cukrzycą, którzy mają: prawidłowe ciśnienie krwi, prawidłowy stosunek albuminy w moczu do kreatyniny (<30 mg/g kreatyniny) i prawidłowy szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej. (poziom dowodów A)</p> <p>Pacjenci powinni być kierowani do oceny przez nefrologa, jeśli mają szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej <30 mL/min/1,73 m² (poziom dowodów A).</p> <p>Siła rekomendacji: Poziom dowodów: A: Wyraźne dowody z dobrze przeprowadzonych, generalizujących randomizowanych badań kontrolowanych które mają odpowiednią moc, w tym: Dowody z dobrze przeprowadzonego badania wieloośrodkowego Dowody z metaanalizy, w której do analizy włączono oceny jakości Istotne dowody nieeksperymentalne, tj. zasada "wszystko albo nic" opracowana przez Centrum Medycyny Opartej na Faktach na Uniwersytecie w Oksfordzie dowody wspierające z dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań kontrolowanych, które są odpowiednio zasilane, w tym: Dowody z dobrze przeprowadzonego badania w jednej lub kilku instytucjach Dowody pochodzące z metaanalizy, która uwzględniała oceny jakości w analizie B: Dowody potwierdzające z dobrze przeprowadzonych badań kohortowych -Dowody z dobrze przeprowadzonego prospektywnego badania kohortowego lub rejestru -Dowody z dobrze przeprowadzonej metaanalizy badań kohortowych -Pomocnicze dowody z dobrze przeprowadzonego badania kontrolnego przypadków C: Dowody potwierdzające ze słabo kontrolowanych lub niekontrolowanych badań Dowody z randomizowanych badań klinicznych z jednym lub więcej poważnymi lub trzema lub więcej mniejszymi mniejszymi wadami metodologicznymi, które mogą unieważnić wyniki Dowody z badań obserwacyjnych o wysokim potencjale błędów (np. serie przypadków z porównaniem z kontrolami historycznymi) Dowody pochodzące z serii przypadków lub opisów przypadków Sprzeczne dowody z wagą dowodów wspierających zalecenie E: Konsensus ekspertów lub doświadczenie kliniczne Źródło finansowania: brak informacji Konflikt interesów: brak informacji</p>
BDS 2022 Brazylia	Kompleksowe postępowanie w cukrzycy i CKD Zaleca się coroczne przeprowadzanie badania przesiewowe w kierunku cukrzycowej choroby nerek (DKD) z pomiarem albuminy lub stosunku albuminy do kreatyniny w próbce moczu, wraz z oszacowaniem GFR za pomocą równania CKD-EPI opartego na kreatynie w surowicy. równania CKD-EPI.. Klasa I Poziom B

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Zaleca się, aby pierwsze badanie przesiewowe w kierunku DKD było w momencie rozpoznania w TD2M i 5 lat od diagnozy u osób z T1DM rozpoczynającym się w 11 roku życia. Klasa I. Poziom B</p> <p>Zaleca się, aby każde nieprawidłowe badanie stosunku a buminy do kreatyniny (powyżej 30 mg/g) lub stężenia a buminy (powyżej 30 mg/L) było potwierdzone w co najmniej dwóch z trzech próbek pobranych w odstępie trzy do sześciu miesięcy, ze względu na dużą zmienność dobową. Klasa I Poziom B</p> <p>Intensywne leczenie hiperglikemii u osób z cukrzycą typu I lub cukrzycą typu II jest zalecane w celu zapobiegania cukrzycowej chorobie nerek Klasa I Poziom B</p> <p>Intensywna kontrola hiperglikemii jest zalecana u osób z cukrzycą w celu zmniejszenia albuminurii. Klasa I Poziom A</p> <p>W leczeniu T2DM i DKD z GFR wynoszącym. 30-60 mL/min/1,73 m² lub albuminurią >200 mg/g, zaleca się stosowanie inhibitorów SGLT2 w celu zmniejszenia progresji do schyłkowej choroby nerek i zgonu. Klasa I Poziom A</p> <p>U pacjentów z T2DM i DKD z GFR >30 mL/min/1,73 m² połączenie inhibitorów SGLT2 z innym lekiem przeciwcukrzycowym, najlepiej metforminą, powinno być rozważane w celu optymalizacji kontroli glikemii i potencjalnego zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, biorąc pod uwagę ograniczenia wynikające z filtracji kłębuszkowej. Klasa IIa. Poziom BU chorych na T2DM z DKD i GFR>30 mL/min/1,73 m², stosowanie agonistów receptora GLP-1 (GLP-1 RA) powinno być rozważone w celu zmniejszenia albuminurii. Klasa IIa. Poziom B</p> <p>U pacjentów z T2DM i DKD z eGFR <30 mL/min/1,73 m², z HbA1c powyżej wartości docelowej, leczenie insuliną powinno być rozważane jako priorytet w celu poprawy kontroli glikemii. Klasa IIa. Poziom B</p> <p>U pacjentów z T2DM i DKD z GFR wynoszącym. 15-30 mL/min/1,73 m² i HbA1c powyżej wartości docelowej, inhibitory DPP-4 niektóre sulfonilomoczn ki (glipizid i gl klazyd) oraz GLP-1 RA mogą być rozważane w celu poprawy kontroli glikemii. Klasa II b. Poziom B</p> <p>U osób z T2DM poddawanych dializie i z HbA1c powyżej wartości docelowej, zaleca się stosowanie insuliny jako priorytet. Klasa I. Poziom B.</p> <p>U chorych na DM dializowanych zaleca się stosowanie schematów podawania insuliny w zależności od czasu hemodializy oraz stężenia glukozy we krwi przed i po dializie, wymagające zmniejszenia o co najmniej 25% dawki szybkiej lub ultraszybkiej insuliny podawanej tuż przed posiłkiem przed dializą. Klasa I. Poziom B.</p> <p>Intensywne leczenie nadciśnienia tętniczego jest zalecane ze względu na korzyści sercowo-naczyniowe i rozwój cukrzycowej choroby nerek Klasa I. Poziom A.</p> <p>Ciśnienie tętnicze<130/80 mmHg jest zalecane dla pacjentów z cukrzycową chorobą nerek, którzy mogą je osiągnąć bez efektów ubocznych. Klasa I. Poziom A</p> <p>Zaleca się, aby ciśnienie tętnicze wynosiło<130/80 mmHg u dorosłych pacjentów z cukrzycą i zwiększonym ryzykiem udaru mózgu i miażdżycowej choroby sercowo-naczyniowej. Klasa I. Poziom B.</p> <p>Zaleca się stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI) lub blokerów receptora angiotensyny II (ARB) u pacjentów z albuminurią w celu zmniejszenia progresji choroby nerek, niezależnie od poziomu ciśnienia krwi. Klasa I. Poziom A</p> <p>Terapia skojarzona z ACEI i ARB nie jest zalecana, ze względu na zwiększone ryzyko hiperkaliemii, pogorszenia funkcji nerek, niedociśnienia ortostatycznego i omdleń. Klasa III. Poziom A.</p> <p>Stosowanie antagonistów receptora mineralokortykoidowego powinno być rozważone w celu kontroli ciśnienia krwi i ochrony nerek, w połączeniu z ACEI lub ARBs. i ochrony nerek, u pacjentów z GFR ≥ 25 mL/min/1,73 m² i stężeniem potasu w surowicy <5,0 mEq/L. Klasa IIa, Poziom B.</p> <p>Stosowanie niesteroidowych antagonistów receptora mineralokortykoidowego może być rozważane w celu ochrony nerek, w skojarzeniu z ACEI lub BRAs, u pacjentów z GFR ≥ 25 mL/min/1,73 m², ze stężeniem potasu w surowicy <5,0 mEq/L. Klasa II b. Poziom A.</p> <p>U pacjentów z cukrzycową chorobą nerek i eGFR<60 mL/min/1,73 m² oraz u pacjentów po transplantacji zaleca się stosowanie statyn o dużej mocy w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Klasa I. Poziom A.</p> <p>U pacjentów z cukrzycową chorobą nerek dializowanych, bez klinicznej choroby tętnic, nie zaleca się rozpoczęcia zastosowania statyn. Jednak u pacjentów, którzy stosowali już statyny przed rozpoczęciem dializ, należy je kontynuować. Klasa III. Dowody A</p> <p>U pacjentów poddawanych hemodializie i z LDL-c powyżej 145 mg/dl i (lub) z utrwaloną chorobą wieńcową, można rozważyć rozpoczęcie stosowania statyny. Klasa II b. Poziom B.</p> <p>Dla osób z nie zależną od dializy zaawansowaną CKD, zalecane jest spożycie białka w diecie na poziomie około 0,8 g/kg idealnej masy ciała na dobę. Klasa I. Poziom A.</p> <p>Ograniczenie spożycia sodu do 1,5 g/dobę lub soli do 3,75 g/dobę powinny być uwzględnione w przypadku występowania nadciśnienia tętniczego. Klasa II a. Poziom B.</p> <p>Badania przesiewowe należy wykonywać co roku, mierząc UAE i szacując GFR (eGFR) na podstawie kreatyniny w surowicy. Albumina w moczu powinna być mierzona w losowej próbce moczu, dla ułatwienia jej pobrania. moczu, ze względu na łatwość pobrania.</p> <p>Nie ma potrzeby zbierania 24-godzinne moczu do badań przesiewowych, diagnostyki i obserwacji DKD.</p> <p>U chorych na T2DM z zaawansowaną CKD bezpieczna i skuteczna jest insulina Glargine, o stabilnym okresie półtrwania i dłuższym czasie działania.</p> <p>Zgodnie z KDOQI: (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) (wytyczne, dla pacjentów z CKD 3-5 nie dializowanych i bez cukrzycy (DM), zaleca się stosowanie diety niskobiałkowej dostarczającej 0,55-0,60 g białka pokarmowego/ kg masy ciała/dobę, lub dietę bardzo niskobiałkową dostarczającą 0,28-0,43 g białka</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>pokarmowego/kg masy ciała/dobę z dodatkowymi analogami kwasów ketonowych/aminokwasów w celu zaspokojenia zapotrzebowania na białko (0,55-0,60 g/kg masy ciała/dzień), ponieważ takie podejście powstrzymuje postęp CKD (1A) i poprawiają jakość życia (2C).</p> <p>Podobnie w przypadku pacjentów z CKD 3-5 nie dializowanych, ale z DM, sugeruje się spożycie białka w diecie na poziomie 0,6-0,8 g/kg masy ciała na dobę w celu utrzymania stabilnego stanu odżywienia i optymalizacji kontroli glikemii, aby uniknąć progresji CKD (opinia)</p> <p>Trzy poziomy dowodów uwzględniono:</p> <p>A. Dane z więcej niż 1 randomizowanego badania klinicznego lub 1 metaanalizy randomizowanych badań klinicznych o niskiej heterogeniczności (I2<40%).</p> <p>B. Dane z metaanalizy, obejmującej duże badania obserwacyjne, pojedyncze randomizowane badania kliniczne, lub wstępnie określoną analizę podgrup.</p> <p>C. Dane z małych lub nierandomizowanych badań, (przekrojowych, kazuistycznych lub eksperymentalnych) analiz eksploracyjnych lub konsensusu opinii ekspertów</p> <p>Źródło finansowania: Nie otrzymano wsparcia finansowego dla tego artykułu.</p> <p>Konfl kt interesów: brak informacji</p>
<p>ERA-EDTA 2019 Międzynarodowe</p>	<p>Dotyczy rozpoznania i leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>W poprzednich dekadach dowody z badań klinicznych z pierwotnymi wynikami dotyczącymi nerek potwierdziły, że zastosowanie pojedynczej blokady układu renina-angiotensyna (RAS) było w stanie opóźnić progresję choroby nerek u pacjentów z białkomoczem w cukrzycowej chorobie nerek (DKD) Wytoczne zalecają stosowanie inhibitora konwertazy angiotensyny (ACEi) lub blokera receptora angiotensyny (ARB) u pacjentów z DKD i mikro- lub makroalbuminurią.</p> <p>Istnieją obecnie liczne dowody wskazujące że leczenie agonistami receptora GLP-1 zmniejsza albuminurię. Nadal jednak brakuje dowodów na bezpośrednie korzyści w zakresie twardych wyników nerkowych.</p> <p>U pacjentów, u których dominuje niewydolność serca lub CKD, autorzy zalecają inh bitor SGLT-2 z uwagi na dowody na zmniejszenie progresji niewydolności serca lub CKD, a jeśli nie jest on tolerowany lub jest przeciwwskazany, zalecają agonistę receptora GLP-1. W każdym przypadku zaleca się stosowanie inhibitora SGLT-2 jeśli eGFR jest odpowiedni (tj. do poziomu wskazanego przy rozpoczynaniu i kontynuacji stosowania w każdym regionie).</p> <p>U pacjentów z DM typu 2 i CKD nieosiągających docelowej wartości HbA1c przy zalecanej terapii metforminą lub u tych, u których metformina nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana, należy stosować inhibitor SGLT-2 z udowodnionym działaniem kardio- i nefroprotektynym, pod warunkiem, że eGFR mieści się w zalecanym zakresie.</p> <p>Siła rekomendacji: : brak informacji</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p> <p>Konfl kt interesów: P.S. otrzymał wsparcie badawcze dla badania zainicjowanego przez badacza od firmy Astra Zeneca i jest doradcą/prelegentem dla Astra Zeneca i Boehringer Ingelheim. A.O. jest konsultantem w firmie Sanofi Genzyme i otrzymał honoraria dla prelegentów od firm Shire, Amicus, Amgen, Fresenius Medical Care i Menarini. Pozostali autorzy nie mają konfl ktu interesów istotnych dla tego dokumentu.</p>
<p>ESC-EASD 2019 Międzynarodowe</p>	<p>Dotyczy rozpoznania i leczenia pacjentów z cukrzycą typu 2</p> <p>Zaleca się, aby pacjenci z DM mieli coroczne badania przesiewowe w kierunku choroby nerek poprzez ocenę eGFR i stosunku albuminy do kreatyniny w moczu. I Klasa rekomendacji, poziom dowodów A.</p> <p>W celu zmniejszenia powikłań mikronaczyniowych u pacjentów z DM zaleca się ścisłą kontrolę stężenia glukozy, której celem jest HbA1c <7,0% (lub <53 mmol/mol). I Klasa rekomendacji, poziom dowodów A.</p> <p>Zaleca się, aby pacjenci z nadciśnieniem tętniczym i DM byli leczeni w sposób zindywidualizowany, SBP do 130 mmHg i <130 mmHg, jeśli jest tolerowane, ale nie <120 mmHg. U osób starszych (w wieku >65 lat) celem jest SBP w zakresie 130-139 mmHg. I Klasa rekomendacji, poziom dowodów A.</p> <p>Bloker układu RAAS (ACEI lub ARB) jest zalecany w leczeniu nadciśnienia tętniczego u pacjentów z DM, szczególnie w przypadku obecności białkomoczu, mikroalbuminurii lub LVH. I Klasa rekomendacji, poziom dowodów A.</p> <p>Leczenie inhibitorem SGLT2 (empagliflozin, kanagliflozin lub dapagliflozin) jest związane z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i jest zalecane, jeśli eGFR wynosi 30 do <90 mL/min/1.73 m². I Klasa rekomendacji, poziom dowodów A.</p> <p>Leczenie GLP1-RAs liraglutidem i semaglutydem wiąże się z mniejszym ryzykiem wystąpienia nerkowych punktów końcowych i powinno być brane pod uwagę przy leczeniu DM, jeśli eGFR wynosi >30 mL/min/1.73m². IIa klasa rekomendacji, poziom dowodów B.</p> <p>Klasa rekomendacji:</p> <p>I-dowody i/lub ogólna zgoda, że dane leczenie lub procedura jest korzystne, użyteczne, skuteczne Sformułowanie by użyć: zaleca się lub wskazuje się.</p> <p>II-sprzeczne dowody i/lub rozbieżność opinii na temat przydatności/skuteczności danego leczenia lub procedury.</p> <ul style="list-style-type: none"> • II a Waga dowodów/opinii przemawia za przydatnością/skutecznością. Sformułowanie by użyć: Powinno być rozważone. • II b Przydatność/skuteczność jest słabiej potwierdzona dowodami/opiniami. Sformułowanie by użyć: Może być rozważone <p>III- Dowody lub ogólne porozumienie, że dane leczenie lub procedura nie jest użyteczne/skuteczne, a w niektórych przypadkach może być szkodliwe. Sformułowanie by użyć: Nie jest rekomendowane.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Poziom dowodów: A- Dane pochodzące z wielu randomizowanych badań klinicznych lub metaanaliz. B- Dane pochodzące z pojedynczego randomizowanego badania klinicznego lub dużych badań nierandomizowanych. Konsensus opinii ekspertów i/lub małe badania, badania retrospektywne, rejestry.

PChN-przewlekła choroba nerek, HbA1c- hemoglobiny glikowanej we krwi, GFR- wskaźnik filtracji kłębuszkowej (ang. glomerular filtration rate), POChP-przewlekła obturacyjna choroba płuc, GLP-1- analogi, agoniści receptora, peptyd glukagonopodobny-1, SGLT-2- Inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2, CKD-przewlekła choroba nerek (ang. Chronic Kidney Diseases), ARB- antagoniści receptora angiotensyny (Angiotensin receptor blockers), ACR wskaźnik albumina/kreatynina, (ang. albumin/creatinine ratio), T2D- Cukrzyca typu 2 (ang. Type 2 diabetes), eGFR -szacowane przesączanie kłębuszkowe (ang. Estimated GFR), ACE- Inhibitory konwertazy angiotensyny (ang. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors), CKD-EPI -Współpraca epidemiologiczna dt. Przewlekłej Choroby Nerek (ang. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), UAE- wydalanie albuminy z moczem (ang. urinary albumin excretion), DKD- cukrzycowa choroba nerek (ang. Diabetes kidney disease), RAS/RAAS- układ renina-angiotensyna-aldosteron (ang. renin-angiotensin-aldosterone system), CVD- choroby sercowo-naczyniowe (ang. cardiovascular diseases), CVOT- badanie wyników sercowo-naczyniowych (ang. Cardiovascular outcome trial), SBP- Skurczowe ciśnienie krwi (ang. Systolic blood pressure).

W powyższej tabeli uwzględniono, przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej z 8 organizacji, w tym dwóch pochodzących z Polski (Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek 2019, Polskie Towarzystwo Diabetologiczne 2021) a także wytyczne zagraniczne: NICE (Wielka Brytania) 2022, KDIGO (Międzynarodowe) 2022, ADA (Stany Zjednoczone) 2022, BDS (Brazylia) 2022, ERA-EDTA (Międzynarodowe) 2019, ESC-EASD (Międzynarodowe) 2019.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego (PTN) zalecane u chorych z PChN jest sprawdzanie stężenia hemoglobiny glikowanej we krwi, zarówno u chorych na cukrzycę jak i tych cierpiących jedynie na PChN. U chorych w stadium 3 PChN metforminę w dawce 500 mg raz na dobę można podawać przy przedziale GFR 15–30 ml/min, pod warunkiem czasowego zaprzestania jej podawania. Stosując metforminę zgodnie z zaleceniami Państwowe Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) i dostosowując jej dawkę do GFR, należy zwrócić uwagę na bezpieczeństwo terapii m.in. na to czy chory leczony metforminą, chory powinien kontrolować czynność nerek i konsultować dawkowanie leku w takich sytuacjach, jak: gorączka, wymioty, odwodnienie, zmniejszenie objętości wydalanego moczu z przyczyn „pozanerkowych” (np. przerost prostaty); szczególną ostrożność należy zachować przy współistniejącej PChN oraz niewydolności wątroby i stanach zagrażających hipoksją (np. zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) lub niewydolności serca).

Państwowe Towarzystwo Diabetologiczne (PTD) wspomina, że leczenie farmakologiczne statynami stosuje się u chorych z cukrzycą z przewlekłą chorobą nerek. Metoformina jak i niektóre inhibitory SGLT-2 i niektóre leki z grupy GLP-1 u pacjentów m.in. z, przewlekłą chorobą nerek, wykazują korzystny wpływ na ryzyko progresji tych schorzeń oraz na śmiertelność całkowitą i sercowo-naczyniową.

W wytycznych NICE 2022 zalecane jest u chorych na cukrzycę typu 2 zaproponowanie leczenia metoforminą o standardowym uwalnianiu jako leku pierwszego rzutu. U osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek (CKD) i cukrzycą typu 2 należy zaproponować bloker receptora angiotensyny (ARB) lub inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE) (dawkowany do największej dozwolonej dawki, którą dana osoba może tolerować), jeśli stosunek albuminy do kreatyniny (ACR) wynosi 3 mg/mmol lub więcej, zgodnie z zaleceniami

Wytyczne KDIGO 2022 wskazują na rozpoczęcie leczenia inhibitorem konwertazy angiotensyny (angiotensin-converting enzyme (ACEi) lub blokerem receptora angiotensyny II (ARB) u pacjentów z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i albuminurią: Wytyczne zalecają leczenie pacjentów z T2D, CKD i eGFR ≥ 20 ml/min. na $1,73 \text{ m}^2$ za pomocą SGLT2i. U pacjentów z T2D, eGFR ≥ 25 ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$. z prawidłowym stężeniem potasu w surowicy i albuminurią pomimo maksymalnej tolerowanej dawki inhibitora RAS należy stosować niesteroidowego antagonistę receptora mineralokortykoidowego o udowodnionej korzyści dla nerek lub układu sercowo-naczyniowego. Leczenie glikemii u pacjentów z T2D i CKD powinno obejmować styl życia, leczenie stylem życia, leczenie pierwszego rzutu metforminą i SGLT2i oraz dodatkowe leczenie farmakologiczne w zależności od potrzeb kontroli glikemii.

Wytyczne ADA 2022 wskazują na to, że inhibitory SGLT2 mogą być bardziej przydatne u pacjentów z wysokim ryzykiem progresji CKD (tj. z albuminurią lub udokumentowanym spadkiem eGFR w wywiadzie). U pacjentów z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek należy rozważyć zastosowanie inhibitorów kotransportera sodowo-glukozowego 2 dodatkowo w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego, gdy szacowany współczynnik filtracji kłębuszkowej i stężenie kreatyniny w moczu wynoszą ≥ 25 /ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ lub ≥ 300 mg/g,

W wytycznych BDS 2022 zaleca się aby u chorych na T2DM z zaawansowaną CKD stosować bezpieczną i skuteczną insulinę Glargine, o stabilnym okresie półtrwania i dłuższym czasie działania. W przypadku pacjentów z CKD w stadiach 3-5 nie dializowanych, ale z cukrzycą, sugeruje się spożycie białka w diecie na poziomie

0,6-0,8 g/kg masy ciała na dobę w celu utrzymania stabilnego stanu odżywienia i optymalizacji kontroli glikemii, aby uniknąć progresji CKD.

Wytyczne ERA-EDTA 2019 mowa o tym, że u pacjentów z DM typu 2 i CKD nieosiągających docelowej wartości HbA1c przy zalecanej terapii metforminą lub u tych, u których metformina nie jest tolerowana lub jest przeciwwskazana, należy stosować inhibitor SGLT-2 z pod warunkiem, że eGFR mieści się w licencjonowanym zakresie. Dla pacjentów, u których dominuje niewydolność serca lub CKD, autorzy zalecają inhibitor SGLT-2 z dowodami na zmniejszenie progresji niewydolności serca lub CKD, a jeśli nie jest on tolerowany lub jest przeciwwskazany, agonistę receptora GLP-1.

Wytyczne ESC-EASD 2019 zwraca uwagę na monitorowanie DM by obejmowało ocenę funkcji nerek zarówno poprzez badanie krwi, jak i moczu w celu określenia odpowiednio eGFR i stosunku albuminy do kreatyniny. Zaleca się, aby pacjenci z DM mieli coroczne badania przesiewowe w kierunku choroby nerek poprzez ocenę eGFR i stosunku albuminy do kreatyniny w moczu.

Metforminę należy zatem stosować ostrożnie, gdy eGFR spada w kierunku 30mL/min/1,73m².

Wytyczne te oprócz leczenia farmakologicznego zwracają uwagę na to jak ważny jest styl życia m.in. dieta czy palenia papierosów w szczególności wytyczne KDIGO i BDS.

3.4.2. **Opinie ekspertów klinicznych**

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymało 3 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof.dr hab.n.med.Magdalena Durlik,Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii	Anna Śliwińska, Prezes Zarządu Głównego Polskiego Stowarzyszenia Diabetyków>	Prof.dr hab.n.med.Tomasz Stompór
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowani związane z refundacją leku Kerendia(finerenonu) w omawianym wskazaniu?	Wskazanie rejestracyjne: Produkt leczniczy Kerendia jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek (stadiumj 3 i 4, z albuminurią) powiazaną z cukrzycą typu 2. Natomiast wskazanie refundacyjne: w leczeniu dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4 z albuminurią) powiazaną z cukrzycą typu2, którzy stosują insulinę. Wprowadzenie ograniczenia od pacjentów leczonych insuliną, którego nie ma we wskazaniu rejestracyjnym może spowodować zalecanie finerenonu u pacjentów z cukrzycą typu 2 nie leczonych insuliną. Obecnie duża dostępność doustnych leków przeciwcukrzycowych (SGLT2i, metformina, agnioniści receptor GLP 1) ogranicza stosowanie insuliny, nie jest to lek pierwszego wyboru w leczeniu cukrzycy typu 2.	Nie widzę możliwości nadużyć.	Nie widzę potencjału do takich nadużyć. Ściśle zdefiniowane w ChPL zasady włączania leku (co do wartości eGFR-stadium PChN, rozpoznanie cukrzycy, konieczność stwierdzenia albuminurii przy włączeniu) bardzo precyzyjnie definiują zasady stosowania leku. Podstawową zaletą terapii jest zmniejszenie ryzyka hiperkaliemii - również w tej kwestii ChPL precyzyjnie określa zasady monitorowania tego powikłania.
Charakterystyka Produktu Leczniczego Kerendia nie wyklucza konstynuacji leczenia lekiem w przypadku poprawy stanu pacjenta (do PChN stadium 1 lub 2) lub pogorszenia(do stadium 4, eGFR poniżej 25 ml/min/1,73 m² lub do stadium 5). Jak długo może trwać leczenie pacjenta lekiem Kerendia w obu powyższych przypadkach?	W obu przypadkach leczenie preparatem Kerendia jest przewlekłe. Cukrzyca typu 2-go nie jest chorobą wyleczalną, więc czynnik uszkadzający nerki nie może być w pełni wyeliminowany. W przypadku progresji PChN lek można stosować do osiągnięcia eGFR 15 ml/min.	Trudno oszacować, jak długa będzie trwała terapia. Jest to sprawa bardzo indywidualna. Celem leczenia jest aby maksymalnie spowolnić progresję choroby i nie dopuścić do konieczności dializoterapii czy konieczności przeszczepu nerki.	Możliwość regresji PChN ze stadium 3 lub 4 do stadium 1 lub 2 jest raczej scenariuszem teoretycznym. Lek nie ma potencjału do wywołania takiej regresji, jak zresztą żadna inna współcześnie istniejąca terapia farmakologiczna. Podstawową zaletą leku jest spowalnianie progresji (tempa utraty GFR). Zakładam że przeciętny czas trwania leczenia dla indywidualnego pacjenta nie przekroczy 3- 4 lat.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj.subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	Wszyscy chorzy z cukrzycą typu 2 i PChN mogą skorzystać z technologii, korzystają pacjenci dodatkowo z niewydolnością serca NYHA I lub II.	Pacjenci z przewlekłą chorobą nerek w przebiegu cukrzycy ustabilizowanej pod kątem poziomu gl kemii (np. pacjenci na insulinie, ze stałym poziomem hemoglobiny glikowanej); pacjenci z progresją choroby na innych lekach.	Są to grupy pacjentów zdefiniowane w ChPI: pacjenci z cukrzycą typu 2 i cukrzycową chorobą nerek w EGFR i PChN 25-60 ml/min/1,73 m ² . Należy oczekiwać że efekt (korzyść względna) będzie proporcjonalny do wartości białkomoczu - im wyższy białkomocz, tym szybsza progresja, ale też tym większe spowolnienie progresji w przypadku zastosowania finerenonu.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	Pacjenci z hiperpotasemią, lek można włączyć jeżeli stężenie potasu w surowicy </4,8 mmol/l. Pacjenci z eGFR<25ml/min.	Pacjenci z przeciwwskazaniami do stosowaniu leku Kerendia	Jeżeli lek stosowany zgodnie z ChPL i prowadzi się zgodne z ChPI monitorowanie potasu, trudno jest zdefiniować takie subpopulacje. Analiza przedziałów ufności dla poszczególnych efektów nerkowych i sercowo-naczyniowych w badaniu FIDELIO wskazuje na minimalny odsetek pacjentów, którzy nie odnieśli korzyści w poszczególnych punktach końcowych.

<p>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</p>	<p>Aktualne opcje są dostępne ale ich skuteczność jest mniejsza. Połączenie flozyn z finerenonem ma efekt addycyjny. Nowe leki (flozyny, finerenon) kojarzy się ACEI/ARB.</p>	<p>Pomimo zastosowania obecnego leczenia, nadal dochodzi do progresji przewlekłej choroby nerek i konieczności włączenia leczenia nerkozastępczego lub występowanie zgonów z powodów sercowo-naczyniowych.</p>	<p>Podstawą leczenia (spowalniania tempa progresji) PChN w stadiach 3 i 4 , towarzyszącej cukrzycy typu 2 są:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1.Optymalna kontrola ciśnienia tętniczego 2.Optymalna kontrola glikemii(wyrównanie metaboliczne cukrzycy) 3.Nefroprotekcja za pomocą blokady osi RAA(ACEI, sartany jako leki z wyboru w terapii nadciśnienia oraz mające dodany efekt nefroprotekcyny). 4.Nefroprotekcja za pomocą inhibitorów SGLT2 (dapagliflozyna, empagliflozyna, kanagliflozyna) 5.Nefroprotekcja za pomocą agonistów receptora dla GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd), - głównie stadium 3. 6. Blokada receptora dla mineralokortykosteroidów za pomocą spironolaktonu lub finerenonu (Kerendia). <p>Optymalna kontrola ciśnienia tętniczego jest kluczowa dla zapobieżenia rozwojowi PChN w stadium 3 i 4 ma już mniejsze znaczenie dla progresji, poza tym coraz trudniej osiągnąć jest docelowe zakładane wartości ciśnienia. Analogicznie jest idealnym wyrównaniem metabolicznym cukrzycy: ma ona znaczenie w prewencji powłkań nerkowych, znacznie mniejsze w hamowaniu tych już rozwiniętych (a więc stadium 3 i 4). ACEI i sartany są podstawowymi lekami w hamowaniu progresji, mogącymi jednak w określonych warunkach przyspieszyć tempo progresji; ponadto mogą sprzyjać hiperkaliemii (podwyższeniu stężenia potasu we krwi). Inhibitory SGLT-2 stanowią ogromny postęp, ponieważ zmniejszają tempo progresji PChN nie powodując hiperkaliemii i mają jednocześnie udowodnione korzystne działania na układ sercowo-naczyniowy (czego dowodem jest rejestracja w niewydolności serca obniżoną i zachowaną frakcją wyrzutową). Należy przy tym podkreślić, że SGLT2i w stadium 3 i 4 PChN mają niewielki wpływ na skuteczność metabolicznego wyrównania cukrzycy-nadal mają jednak korzyści nefro- i kardioprotekcyjne. U części pacjentów blokada osi RAA i zastosowanie SGLT2i mogłoby być uzupełnione blokadą osi RAA dla zatrzymania progresji PChN. Spironolakton i eplerenon – dwa preparaty z tej grupy dostępne dotąd są czasem stosowane off-label (nie mają w ChPL zapisu ma temat spowalniania progresji PChN o etiologii cukrzycowej lub nie-cukrzycowej). Ogromnym problemem związanym z ich stosowaniem w PChN jest fak, że są diuretyki oszczędzające potas, a więc wprost prowadzące do hiperkaliemii. Dlatego w wybranych</p>
--	---	--	--

			<p>przypadkach – zazwyczaj po zastosowaniu wcześniej ACEi lub sartanu, a często SGLT2i (ACEi i sartany były stosowane u wszystkich pacjentów w badaniach FIDELIO i FIGARO, inhibitory SGLT2 u 4,6%) – dodanie finerenonu (Kerendia) może być dodatkowym sposobem zwalniania progresji. Z uwagi na odmienny (selektywny) mechanizm działania lek nie zwiększa istotnie ryzyka zwalniania hiperkalemii, bardzo znacząco zmniejsza białkomocz i jednoznacznie zmniejsza ryzyko progresji PChN w cukrzycy. Lek został już uwzględniony w wytycznych leczenia cukrzycowej choroby nerek wg American Diabetes Association jako postępowanie standardowe, u pacjentów już stosujących ACEi/sartan w najwyższej tolerowanej dawce (niemal wszystkie wytyczne wskazują także na stosowanie SGLT2i u pacjentów z PChN w cukrzycy, przy czym uprzednie stosowanie SGLT2i nie jest warunkiem koniecznym do zastosowanie finerenonu). Efekt nefroprotekcyny wykazują także agoniści receptora dla GLP1, głównie poprzez zmniejszenie albuminurii, w wybranych grupach i dla niektórych leków (liraglutyd) – także spowalniają tempo utraty GFR.</p> <p>Podsumowując, finerenon jest pierwszym i jedynym lekiem blokującym receptor dla mineralokortykosteroidów z formalnie zarejestrowanym wskazaniem do spowalniania progresji PChN w cukrzycy. Warto dodać, że pomimo powszechnego stosowania ACEi i sartanów tylko niektóre mają formalną rejestrację jako leki spowalniające progresję PChN (np. ramipryl, ale nie pozostałe; albo irbesatan i losartan, ale nie niezwykle popularny telmisartan itd.). Leków formalnie zarejestrowanych jako spowalniające progresję PChN jest dosłownie kilka.</p>
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Łatwiejszy dostęp do poradni nefrologicznej i diabetologicznej. Możliwość monitorowania stężenia potasu w surowicy.	Dostępność oraz akceptowalna cena wsze kich możliwości terapii dla pacjenta; regularne testowanie pacjentów z cukrzycą w kierunku albuminurii, pozwalające szybciej wychwycić rozwijającą się chorobę nerek w stadium, w którym można jeszcze lepiej zapobiec konieczności dializowania.	-
Inne uwagi.	Nie udało mi się znaleźć pewnych danych epidemiologicznych.	-	-

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 22.08.2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 90), obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w leczeniu cukrzycy typu 2 są następujące klasy leków:

- finansowane w ramach terapii cukrzycy:
 - terapie hipoglikemizujące (np. akarboza);
 - insulina;
 - metformina;
- finansowane w leczeniu hipercholesterolemii:
 - statyny;
- finansowane w leczeniu nadciśnienia tętniczego:
 - inhibitor konwertazy angiotensyny;
 - blokery receptora angiotensyny;
- nieselektywne i selektywne leki beta-adrenolityczne;
- leki moczopędne;
- leki przeciwplatekcyjne;
- antagoniści wapnia.

Ze względu na dużą ilość refundowanych preparatów Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku do niniejszej AWA (Za1 6, str. 92).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Standardowa terapia (BT) FIN stosowany jest jako terapia dodana do BT	Jako komparatory wskazano terapię podstawową, obejmującą następujące grupy leków: <ul style="list-style-type: none"> • metformina; • pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, gl klazyd, glipizyd, glikwidon); • insuliny; • akarboza; • iACE/ARB; • beta-blokery; • antagoniści kanału wapniowego; • leki moczopędne; • statyny; • leki przeciwplatekcyjne. Dawkowanie zgodnie z odpowiednimi Charakterystykami Produktu Leczniczego.	W analizach wnioskodawcy przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa FIN stosowanego w skojarzeniu z terapią podstawową (BT) względem samej terapii podstawowej (BT). Na tej podstawie możliwa jest ocena FIN stosowanego jako terapia dodana do terapii podstawowej.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania finerenonu podawanego doustnie (Kerendia) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi.

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z a buminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2, którzy stosują insulinę.	Niezgodna z kryteriami włączenia np. chorzy uprzednio nieleczeni.	Wybór zasadny
Interwencja	Finerenon stosowany zgodnie z ChPL.	Inna niż wymieniona.	Wybór zasadny
Komparatory	<p>Jako komparatory wskazano terapię podstawową, obejmującą następujące grupy leków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • metformina; • pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, gl kwidon); • insuliny; • akarboza; • iACE/ARB; • beta-blokery; • antagoniści kanału wapniowego; • leki moczopędne; • statyny; • leki przeciwplatekcyjne. <p>W przypadku braku badań bezpośrednio porównujących interwencję z komparatorem włączane będą badania randomizowane z dowolnym komparatorem, na podstawie których będzie można wykonać porównanie pośrednie (zapewnienie możliwie najszerszego zakresu wspólnych referencji do ewentualnego porównania pośredniego).</p> <p>Brak w przypadku badań jednoramiennych włączanych do analizy</p>	Niezgodny z założeniami.	<p>W AKL wnioskodawcy przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa FIN stosowanego w skojarzeniu z terapią podstawową (BT) względem samej terapii podstawowej (BT).</p> <p>Na tej podstawie możliwa jest ocena FIN stosowanego jako terapia dodana do terapii podstawowej.</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe kluczowe do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie (m.in. częstość występowania odpowiedzi na leczenie, punkty końcowe dotyczące nerek oraz układu sercowo-naczyniowego); <p>profil bezpieczeństwa (m.in. działania i zdarzenia niepożądane).</p>	Punkty końcowe dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki	Wybór zasadny
Typ badań	<p>Opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy).</p> <p>Badania eksperymentalne z grupą kontrolną (ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa).</p> <p>Badania obserwacyjne z grupą kontrolną (ocena skuteczności praktycznej i ocena bezpieczeństwa).</p> <p>Badania jednoramienne (ocena skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji¹).</p> <p>Badania, w których udział brało powyżej 10 chorych z populacji docelowej w grupie.</p> <p>Publikacje pełno tekstowe.</p>	<p>Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe.</p> <p>Niezgodne z założonymi. Publikacje pełnotekstowe.</p>	Wybór zasadny
Inne kryteria	Publikacje w językach: polskim i angielskim.	Publikacje w językach innych niż polski lub angielski.	Wybór zasadny

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w bazach Medline i Embase. W bazie The Cochrane Libarry nie wprowadzono ograniczenia odnoszącego się do metodyki badań z uwagi na to że baza zawierała publikacje pokategoryzowane pod względem metodyki. W celu odnalezienia badań pierwotnych i opracowań wtórnych: szukano doniesień naukowych w rejestrach badań klinicznych: National Institutes of Health oraz EU Clinical Trials Register.

Jako datę wyszukiwania podano 22.04.2022 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia. Według deklaracji wnioskodawcy, wyszukiwanie zostało przeprowadzone przez dwóch analityków pracujących niezależnie.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach kontrolne w bazach Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących substancji czynnej oraz nazwy handlowej. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 22.04.2022 r z zastosowaniem haseł dotyczących.

W wyniku wyszukiwań własnych, odnaleziono badanie *Sanchez 2022*, które wnioskodawca uwzględnił w AKL w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych.

W procesie wyszukiwania korzystano również z bibliografii odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestrów badań klinicznych, opracowań wtórnych.

W celu wykonania pełnej oceny bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej przeszukano również publikacje urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów leczniczych pod kątem informacji skierowanych do osób wykonujących zawody medyczne: EMA, europejską bazę danych

¹ nie włączano do analizy badań jednoramiennych dla komparatora

zgłoszeń o podejrzanych działaniach niepożądanych leków² (ADRReports), FDA, URPLWMIpB oraz WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzanych działań niepożądanych leków).

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, w tym badań porównujące badaniem porównującym skuteczność finerenonu w porównaniu z placebo w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3. i 4., z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2- badanie FIDELIO (publikacje Barkis 2020, Filippatos 2021 i Rossing 2022). Ponadto, wnioskodawca włączył do analizy 7 opracowań wtórnych:

- Abdelazeem 2022- przegląd systematyczny ocena skuteczności finerenonu w zakresie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2.
- Zhang 2022, przegląd systematyczny, ocena skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu w leczeniu przewlekłej choroby nerek na podstawie badań RCT fazy 2. i 3.
- Zhao 2022 przegląd systematyczny, ocena skuteczności finerenonu w porównaniu z inhibitorami SGLT2 w zakresie sercowo-nerkowych punktów końcowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu 2.
- Zheng 2022- przegląd systematyczny, Ocena skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu w leczeniu cukrzycowej choroby nerek (DKD, ang. diabetic kidney disease).
- Fu 2021- przegląd systematyczny, Ocena skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu w porównaniu z placebo u chorych z przewlekłą chorobą nerek
- Sanchez 2021 przegląd systematyczny. Ocena metod leczenia wśród chorych z PChN na przestrzeni lat - współczesne dane w odniesieniu do ogólnego obrazu leczenia
- Chung 2020 przegląd systematyczny. Ocena skuteczności antagonisty receptora mineralokortykoidów - finerenonu oraz antagonistów aldosteronu (eplerenonu, spironolaktanu, kanrenonu) u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek i białkomoczem..

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 13. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badanie pierwotne			
FIDELIO (Barkis 2020, i Rossing 2022) <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	Wielośrodowe, międzynarodowe, randomizowane badanie kliniczne, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby. - Typ hipotezy: • superiority - Okres obserwacji: • sierpień 2015 r. – kwiecień 2020 r.(5 lat) Grupa A: Finerenon w dawce początkowej 10 mg/dobę; Grupa B: PLC PLC jako pozorowana dawka w miesiącach 1. i 4., a następnie co 4 miesiące aż do zakończenia badania. W ramach BT pacjenci z obu ramion otrzymywali: leki/grupy leków:	<u>Kryteria włączenia:</u> Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. <u>Liczba pacjentów</u> Grupa badana: (FIN) = 2 833 Grupa kontrolna (PLC) = 2 841 Podgrupa chorych leczonych insuliną Grupa badana: (FIN) = 1 843 Grupa kontrolna (PLC) = 1 794	<u>Pierwszorzędowy złożony punkt końcowy:</u> • czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek; • utrzymujące się zmniejszenie eGFR o \geq 40%; • zgon z powodu choroby nerek <u>Pozostałe (wybrane):</u> Drugorzędowy złożony punkt końcowy: • Czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonego zgonem,

² informacje na tej stronie internetowej dotyczą podejrzenia wystąpienia działań niepożądanych tzn. zdarzeń medycznych obserwowanych po zastosowaniu leku, które jednak nie muszą być koniecznie związane ze stosowaniem leku lub wywołane przez lek

	<ul style="list-style-type: none"> • iACE, • ARB, • beta-blokery, • alfa-blokery, • blokery kanału wapniowego, • diuretyki, • statyny, • leki obniżające poziom potasu, • inhibitory agregacji płytek krwi, • insulinę, • metforminę, • sulfonilomoczn k, • inhibitory alfa-glukozydazy, • inhibitory DPP-4, • agoniści receptora GLP-1 		<ul style="list-style-type: none"> • udaru mózgu niezakończonym zgonem lub hospitalizacją z powodu niewydolności serca <p>Kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem • udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacją z powodu niewydolności serca)
Badania wtórne			
<p>Abdelazeem 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Brak</p>	<p>Przegląd systematyczny z metaanalizą (3 badania RCT) Dane zgromadzone dla 13 847 chorych (finerenon = 7246 vs. placebo = 6601), Interwencja: Grupa A: Finerenon: 7246 Grupa B: Placebo: 6601 Dane: Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Library; Baza Scopus; Web of Science; Google Scholar; Data przeszukania baz: od momentu powstania do 7 stycznia 2022 r</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. Brak kryteriów wykluczenia Liczba pacjentów: Grupa A: Finerenon: 7246 Grupa B: Placebo: 6601</p>	<p>Pierwszorzędowym punktem końcowym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zdarzenia sercowo-naczyniowe zdefiniowane jako zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, • udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacją z powodu niewydolności serca; <p>Drugorzędowy punkt końcowy obejmował:</p> <ul style="list-style-type: none"> • indywidualny pierwszorzędowy punkt końcowy.
<p>Zhang 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Narodowy Kluczowy Projekt Badawczo-Rozwojowy Chin</p>	<p>Przegląd systematyczny (5 badań RCT) Dane: Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Library; Baza SinoMed; Baza China National Knowledge Infrastructure; Baza WanFang; Baza danych Chongqing VIP Information; Data przeszukania baz: od momentu powstania do września 2021 r. Dodatkowo przeszukano listy referencyjne wszystkich odnalezionych publikacji, w tym w metaanalizach i przeglądach systematycznych.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Badanie RCT.</u> • Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. 	<p>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu w leczeniu przewlekłej choroby nerek na podstawie badań RCT fazy 2. i 3</p>
<p>Zhao 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych</p>	<p>Przeglądu systematyczny z metaanalizą (8 badań RCT) Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Library; Data przeszukania baz:</p>	<p>Dorośli chorzy z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2</p>	<p>Ocena skuteczności finerenonu w porównaniu z inhibitorami SGLT2 w zakresie sercowo-nerkowych punktów końcowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu 2</p>

	wyszukiwano publikacje opublikowane do 26 marca 2021 r.		
Zheng 2022 <u>Źródło finansowania:</u> Departament Badań Narodowej Komisji Zdrowia w Hubei (WJ2021M090), Nature Science Foundation of Hubei (2020CFB866), Xianning Science and Technology Bureau (2020ZRKX02, 2021ZRKX039), Hubei University of Science and Technology (2021WG03).	Przegląd systematyczny (4 badania RCT) Dane : Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Library; Web of Science; Data przeszukania baz: od momentu powstania do września 2021 r. Interwencja: Grupa A: finerenon w dawce 2,5–20 mg/dobę Grupa B: Placebo	Kryteria włączenia: -pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) z T2D i przewlekłą chorobą nerek (UACR ≥ 30 mg/gi eGFR ≤ 90 ml/min/1,73 m ²), którzy wcześniej otrzymywali ≥ 4 tygodnie leczenia inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów receptora angiotensyny II lub oba; doustny finerenon jako interwencja w dowolnych dawkach; placebo zastosowane w grupie kontrolnej; zgłoszono co najmniej jeden zainteresowany wyn k; - RCT opubl kowane w języku angielskim. Kryteria wykluczenia były następujące: -pacjenci ze stężeniem potasu w surowicy $\geq 4,8$ mmol/l; - pacjenci otrzymujący terapię nerkozastępczą; - pacjenci z hemoglobiną glikozylowaną $>12\%$; - eksperymenty na zwierzętach; - metaanaliza, recenzja, opis przypadku, konferencja i list.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu w leczeniu cukrzycowej choroby nerek (DKD, ang. diabetic kidney disease).
Fu 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Fostering Fund of Chinese PLA General Hospital dla National Distinguished Young Scholar Science Fund (2019-JQPY-002), National Natural Science Foundation of China (nr 81870491 i 82070741) oraz National Key Research and Development Project of China (2018YFE0126600).	Przegląd systematyczny odnaleziono 4 badania RCT Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Library; Jeżeli uznano to za konieczne, dodatkowo wyszukiwano także materiały konferencyjne i przeglądano listy referencyjne artykułów poglądowych. Data przeszukania baz: od momentu powstania do grudnia 2020 r.	Liczba populacji: 7048 Kryteria włączenia: -projekt badania: RCT; - porównanie: ocena skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu z placebo; - populacja: przeprowadzone na pacjentach z PChN; - wynik: oceniono co najmniej jeden z następujących wyników: zmiana stosunku albuminy w moczu do kreatyniny (UACR) od wartości początkowej do końca badania, zmiana szacowanego współczynn ka filtracji kłębuszkowej (eGFR) od wartości początkowej do końcowej zdarzenia niepożądane, w tym zaburzenia sercowo-naczyniowe (w tym zaburzenia serca i zaburzenia naczyniowe) i hiperkaliemię. Kryteria wykluczenia: - badania obejmujące pacjentów z niewydolnością serca, ale bez PChN lub badania obejmujące pacjentów z PChN, ale z danymi, których nie można było wyodrębnić i przeanalizować z opubl kowanych wyników; - badania, takie jak przeglądy systemowe, komentarze, opisy przypadków, streszczenia konferencji i artykuły redakcyjne.	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu w porównaniu z placebo u chorych z przewlekłą chorobą nerek
Sanchez 2021 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	Przegląd systematyczny, odnaleziono 89 badań RCT, 100 kwalif kujących się artykułów, 37 badań międzynarodowych. Dane z: Baza Medline; Baza Embase; Baza Cochrane Library;	Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci powyżej 18 r.ż. z PChN z albuminurią i cukrzycą typu 2 Kryteria wykluczenia: Uczestnicy bez CKD lub z ostrym uszkodzeniem nerek Uszkodzenie nerek (należy pamiętać, że ostre uszkodzenie nerek u osób z	Ocena metod leczenia wśród chorych z PChN na przestrzeni lat - współczesne dane w odniesieniu do ogólnego obrazu leczenia. Działania niepożądane Jakość życia związana ze zdrowiem

	Przeszukano również doniesienia konferencyjne kluczowych konferencji międzynarodowych oraz rejestry badań klinicznych. Data przeszukania baz: od 1990 r. do 2 listopada 2020 r. Czas trwania badania:>/12 tyg	z CKD jest wynikiem zainteresowania w badaniu DAPA-CKD. DAPA-CKD) Zgodnie z kryteriami kwalifikacji do badania DAPA-CKD, uczestnicy z CKD zostali wykluczeni, jeśli spełniali jedno lub więcej z następujących kryteriów: Cukrzyca typu 1 Przeszczepienie narządu (dowolnego narządu, w tym. nerki) Otrzymywanie dializ Policystyczna choroba nerek (dowolny typ), toczeń, zapalenie nerek lub zapalenie naczyń związane z przeciwciałami przeciwko cytoplazmie neutrofilów Przeciwciała przeciwko cytoplazmie neutrofilów New York Heart Association klasa IV zastoinowej niewydolność serca Nowotwory złośliwe Choroby przenoszone przez krew (np. HIV, zapalenie wątroby)	Wyniki zgłaszane przez pacjentów
Chung 2020 <u>Źródło finansowania:</u> Brak danych	Przegląd systematyczny, odnaleziono 44 badania RCT. Dane: Baza Medline przez Ovid SP; Baza Embase przez Ovid SP; Baza Cochrane Central; Przeszukano rejestr badań w bazie Cochrane Kidney and Transplant do dnia 13 stycznia 2020 r. (rejestr zawiera badania zidentyfikowane w ramach wymienianych źródeł). Dodatkowo przeszukiwano materiały konferencyjne, czasopisma dotyczące nefrologii i transplantacji, aktualizacje czasopism dotyczących nefrologii i transplantologii oraz bazy Clinical Trials Register (ICTRP) i ClinicalTrials.gov.	Liczba pacjentów:5745 Kryteria włączenia: Dorośli pacjenci z PChN z albuminurią i cukrzycą typu II.	Ocena skuteczności antagonisty receptora mineralokortykoidów - finerenonu oraz antagonistów aldosteronu (eplerenonu, spironolaktonu, kanrenonu) u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek i białkomoczem.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 3.6 AKL wnioskodawcy. Pozostałe badania włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7.5 i 7.6 w AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14 Ocena ryzyka błędu systematycznego badania *FIDELIO* wg zaleceń Cochrane wg wnioskodawcy

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	FIDELIO	
Błąd systematyczny wynikający z selekcji (ang. <i>selection bias</i>)		
Losowy przydział do grup (ang. <i>random sequence generation</i>)	Chorych randomizowano do grup w stosunku 1:1. Zastosowano schemat randomizacji ze stratyfikacją względem regionu (Ameryka Północna, Ameryka Łacińska, Europa, Azja, inne), zakresu eGFR podczas wizyty przesiewowej (25-<45, 45-<60, ≥60 ml/min/1,73 m ²) oraz stopnia stwierdzonej albuminurii („umiarkowanie podwyższona” lub „znacznie podwyższona”).	Niskie ryzyko błędu.

Domena	Badanie	Ocena ryzyka błędu
	FIDELIO	
Utajnienie kodu randomizacji (ang. <i>allocation concealment</i>)	Brak danych	Ryzyko niemożliwe do oszacowania.
Błąd systematyczny związany ze znajomością interwencji (ang. <i>performance bias</i>)		
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Finerenon oraz placebo wyglądały identycznie (taka sama wie kość, kształt i kolor). Opakowanie i etykiety zostały zaprojektowane w taki sposób, aby zachować zaślepienie zespołu badawczego i uczestników badania. Dane z badania pozostawały zaślepienie do czasu zablokowania bazy danych i autoryzacji wydania danych. Komisja ds. zdarzeń klinicznych, oceniała wszystkie zdarzenia, które potencjalnie mogły spełniać kryteria pierwszorzędowych, drugorzędowych lub innych punktów końcowych podczas badania.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z oceną punktów końcowych (ang. <i>detection bias</i>)		
Zaślepienie oceny wyników badania. Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Badanie podwójnie zaślepienie. Dane z badania pozostawały zaślepienie do czasu zablokowania bazy danych i autoryzacji wydania danych. Komisja ds. zdarzeń klinicznych, oceniała wszystkie zdarzenia, które potencjalnie mogły spełniać kryteria pierwszorzędowych, drugorzędowych lub innych punktów końcowych podczas badania.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z wykluczeniem (dyskwalifikacją) (ang. <i>attrition bias</i>)		
Niepełne dane na temat wyników (np. brak informacji o tym, że wszyscy chorzy ukończyli badanie). Ocena powinna zostać przeprowadzona dla każdego głównego punktu końcowego (lub klasy punktów końcowych)	Utrata chorych z badania oraz jej przyczyny zostały przedstawione w badaniu.	Niskie ryzyko błędu.
Błąd systematyczny związany z raportowaniem (ang. <i>reporting bias</i>)		
Wybiórcze raportowanie	Nie zidentyfikowano punktu końcowego dla którego nie przedstawiono by wyników.	Niskie ryzyko błędu.
Inne rodzaje błędów (ang. <i>other bias</i>)		
Inne źródła błędów	Brak	Niskie ryzyko błędu.

Analitycy Agencji zgadzają się z oceną wnioskodawcy co do punktacji w skali Jadad oraz oceny ryzyka popełnienia błędu wg Cochrane w poszczególnych domenach.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca wskazał na następujące ograniczenia analizy klinicznej:

- „wyniki dla docelowej populacji przedstawione zostały na podstawie publikacji Rossing 2022, w której uwzględniono podgrupę chorych stosujących insulinę z randomizowanego badania FIDELIO (...).
- „nie stratyfikowano chorych pod względem wyjściowego stosowania insuliny. Ponadto w trakcie badania dozwolone były modyfikacje w leczeniu cukrzycy. Chociaż około 2/3 populacji otrzymywało insulinę w momencie rozpoczęcia badania, w trakcie badania włączano ją również jako nowy lek (...).
- „do badania FIDELIO włączano również chorych z bardzo wysoką albuminurią oraz eGFR ≥ 25 – < 75 ml/min/1,73 m², czyli chorych w stadium 2, którego populacja docelowa nie obejmuje (...)

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W badaniu Zhang 2022 jako ograniczenia przeglądu wskazano możliwość wystąpienia błędu publikacji (publication bias), włączenie małej ilości badań, w tym także badań z małą wielkością próby oraz brak danych dotyczących porównania finerenonu względem innego leku. W strategii wyszukiwania w celu ograniczenia wyszukiwań do bazy Embase zastosowano dodatkowo deskryptor [embase]/lim. W bazie The Cochrane Library wykonano wyszukiwanie w całym tekście rekordu (zastosowane deskryptory to *All text*).

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- „w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań długookresowych dla analizowanej interwencji i populacji. Badanie FIDELIO cechuje się jednak bardzo długim okresem obserwacji (2,6 lat), który umożliwił ocenę istotnych klinicznie punktów końcowych, takich jak czas do wystąpienia zgonu z powodu choroby nerek, wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub niewydolności nerek;”
- „w wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań obserwacyjnych spełniających kryterium interwencji i populacji. Najprawdopodobniej wynika to z faktu, iż produkt leczniczy Kerendia został dopuszczony do stosowania w Unii Europejskiej 16 lutego 2022 roku”
- Analizy bezpieczeństwa przeprowadzono w zestawieniu analiz bezpieczeństwa, które obejmowały wszystkich kwalifikujących się, randomizowanych pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku badanego.
- Analiza wtórna badania 3 fazy, ma pewne ograniczenia: pacjenci nie byli stratyfikowani w zależności od wyjściowego zużycia insuliny lub poziomu HbA1c, w trakcie badania dopuszczalne były zmiany w leczeniu cukrzycy; chociaż ok.około dwóch trzecich populacji otrzymywało insulinę na początku, insulina była również zainicjowana jako nowy lek w trakcie badania, ale miało to miejsce u mniej niż 10% wszystkich pacjentów w FAS.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

nie odnaleziono

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wszystkie poniższe dane sprawdzono z publikacjami źródłowymi, a ich wyniki zweryfikowano przez analityka Agencji. W przypadku rozbieżności podawano wynik oszacowany przez analityka Agencji. Różnice istotne statystycznie zostały pogrubione. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 3.

W badaniu FIDELIO (*Bakris 2020, Rossing 2022*) oceniono następujące punkty końcowe:

Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy:

czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek (zdefiniowanej jako rozpoczęcie leczenia nerkozastępczego, które stosowano przez co najmniej 30 dni, i które nie powróciło do normy po 90 dniach lub przeszczep nerek lub utrzymujące się zmniejszenie eGFR do <15 ml/min/1,73 m² przez co najmniej 4 tygodnie); utrzymujące się zmniejszenie eGFR o 40% lub więcej w porównaniu z wartością początkową przez co najmniej 4 tygodnie lub zgon z powodu choroby nerek (zdarzenia były klasyfikowane jako zgon z przyczyn nerkowych w przypadkach, gdy:

- wystąpił zgon;
- nie rozpoczęto RRT, mimo że było to wskazane klinicznie; oraz
- nie zidentyfikowano innej prawdopodobnej przyczyny zgonu.

Częstość występowania pierwszorzędowego punktu końcowego oceniano w 6, 12, 18, 24, 30 i 36 miesiącu w populacji chorych ogółem i w podgrupie chorych przyjmujących insulinę. Czas do wystąpienia pierwszorzędowego złożonego punktu końcowego obliczono za pomocą metody Kaplana-Meiera.

Kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy:

- czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych;
- zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem; udar mózgu niezakończony zgonem (udar mózgu definiowano jako ostry epizod ogniskowej lub globalnej dysfunkcji neurologicznej spowodowanej

uszkodzeniem naczyń krwionośnych mózgu, rdzenia kręgowego lub siatkówki w wyniku krwotoku lub zawału trwający ≥ 24 godzin) lub

- hospitalizacja z powodu niewydolności serca.

Drugorzędowy złożony punkt końcowy dotyczący nerek obejmował:

- niewydolność nerek; utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ lub
- zgon z powodu choroby nerek (zdarzenia były klasyfikowane jako zgon z przyczyn nerkowych w przypadkach, gdy:
 - wystąpił zgon;
 - nie rozpoczęto RRT, mimo że było to wskazane klinicznie; oraz
 - nie zidentyfikowano innej prawdopodobnej przyczyny zgonu).

Czas do wystąpienia drugorzędowego złożonego punktu końcowego dotyczącego nerek obliczono za pomocą metody Kaplana-Meiera. Ocenę przeprowadzono w populacji chorych ogółem oraz w podgrupie chorych przyjmujących insulinę.

Wyniki dla subpopulacji pacjentów stosujących insulinoterapię w badaniu FIDELIO

Złożone punkty końcowe

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – złożone PK - badanie FIDELIO (Rossing 2022)

OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
2,6 lat	Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	332 (18,0)	1 843	382 (21,3)	1 794	0,85 (0,73; 0,98)	n/o*
2,6 lat	Kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy	255 (13,8)	1 843	299 (16,7)	1 794	0,82 (0,69; 0,97)**	n/o*
2,6 lat	Drugorzędowy złożony punkt końcowy - nerki	166 (9,0)	1 843	207 (11,5)	1 794	0,74 (0,59; 0,94)	n/o*

*badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych;

* w publikacji Rossing 2022 wystąpiła rozbieżność w podanych danych, w jednym miejscu przedstawiono wartość HR 0,83 (95% CI: 0,69; 1,01). Najprawdopodobniej rozbieżność wynika z błędu autorów publikacji.

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia:

- pierwszorzędowego złożonego PK w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,85 (95%CI: 0,73; 0,98);
- kluczowego drugorzędowego złożonego PK w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,82 (95%CI: 0,69; 0,97);
- drugorzędowego złożonego PK dla nerek w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,74 (95%CI: 0,59; 0,94).

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności - badanie FIDELIO (Rossing 2022)

OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT	
		Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie / 100 pacjentolat	N	Liczba chorych, u których wystąpiło zdarzenie/100 pacjentolat	N
2,6 lat	Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	7,85	1 843	9,28	1 794
2,6 lat	Kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy	5,56	1 843	6,79	1 794
2,6 lat	Drugorzędowy złożony punkt końcowy	3,76	1 843	4,84	1 794

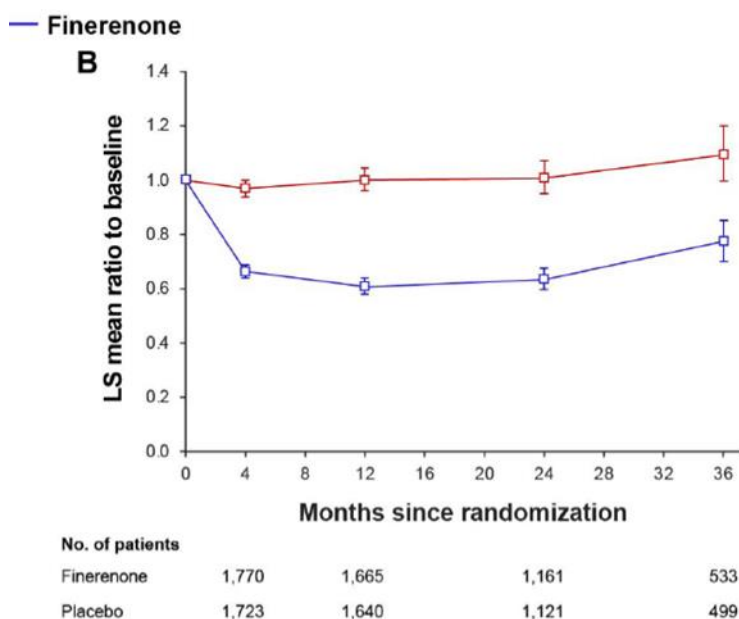
Wszystkie analizowane powyżej PK występowały częściej w grupie leczonej PLC+BT względem FIN+BT:

- pierwszorzędowy złożony PK: 9,28 zdarzeń/100 pacjentolat vs. 7,85 zdarzeń/100 pacjentolat;
- kluczowy złożony drugorzędowy PK: 6,79 zdarzeń/100 pacjentolat vs. 5,56 zdarzeń/100 pacjentolat;
- drugorzędowy złożony PK – nerki: 4,48 zdarzeń/100 pacjentolat vs. 3,76 zdarzeń/100 pacjentolat.

Stosunek albuminy w moczu do kreatyniny

Zgodnie z informacją umieszczoną w publikacji Rossing 2022, analiza modeli mieszanych (ang. mixed-model analysis) wykazała, że stosunek albuminy w moczu do kreatyniny zmniejszył się w 4. miesiącu leczenia o podobną wartość w obydwu analizowanych grupach (stosujących FIN i otrzymujących PLC): średnia zmiana mierzona metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. least-squares method) wynosiła 0,68 (95% CI: 0,65; 0,72), $p < 0,0001$ w podgrupie chorych stosujących insulinę.

Rysunek 1. Średnia zmiana albuminy w moczu do kreatyniny względem wartości początkowych do 36. miesiąca badania FIDELIO w podgrupie chorych stosujących insulinę



Źródło: FIDELIO (Rossing 2022)

Wyniki dla ogólnej populacji pacjentów z badania FIDELIO (stosujący i nie stosujący insulinę)

Złożone punkty końcowe

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – pierwszorzędowy PK - badanie FIDELIO (Bakris 2020)

OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ i zgon z powodu choroby nerek (złożony pierwszorzędowy punkt końcowy)							
2,6 lat	Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy	332 (18,0)	1 843	382 (21,3)	1 794	0,85 (0,73; 0,98)	n/o*
Niewydolność nerek							

OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
2,6 lat	Niewydolność nerek	208 (7,3)	2 833	235 (8,3)	2 841	0,87 (0,72; 1,05)	n/o*
2,6 lat	Przewlekła dializa lub przeszczep nerek	119 (4,2)	2 833	139 (4,9)	2 841	0,86 (0,67; 1,10)	n/o*
2,6 lat	Utrzymujące się zmniejszenie eGFR do <15 ml/min/1,73 m ² przez co najmniej 4 tygodnie	167 (5,9)	2 833	199 (7,0)	2 841	0,82 (0,67; 1,01)	n/o*
Utrzymujące się zmniejszenie eGFR o \geq 40% względem wartości początkowych							
2,6 lat	Utrzymujące się zmniejszenie eGFR o \geq 40% względem wartości początkowych	479 (16,9)	2 833	577 (20,3)	2 841	0,81 (0,72; 0,92)	n/o*
Zgon z powodu choroby nerek							
2,6 lat	Zgon z powodu choroby nerek	2 (0,1)	2 833	2 (0,1)	2 841	n/o	n/o*

*badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych;

W badaniu FIDELIO, w ogólnej populacji badania, wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonego pierwszorzędowego PK w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,85 (95%CI: 0,73; 0,98).

Różnicę IS wykazano również dla jednego ze składników złożonego PK: utrzymujące się zmniejszenie eGFR o \geq 40% względem wartości początkowych IS rzadziej występowało w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,81 (95%CI:0,72; 0,92).

Dla pozostałych parametrów ocenianych w ramach złożonego pierwszorzędowego PK nie wykazano IS różnic między porównywanymi grupami, lecz poszczególne zdarzenia występowały częściej u pacjentów z grupy PLC+BT.

Tabela 17. Wyniki analizy skuteczności – kluczowy drugorzędowy PK - badanie FIDELIO (Bakris 2020)

OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca (kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy)							
2,6 lat	Kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy	367 (13,0)	2 833	420 (14,8)	2 841	0,86 (0,75; 0,99)	TAK (p=0,03)
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych							
2,6 lat	Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	128 (4,5)	2 833	150 (5,3)	2 841	0,86 (0,68; 1,08)	n/o*
Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem							
2,6 lat	Zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem	70 (2,5)	2 833	87 (3,1)	2 841	0,80 (0,58; 1,09)	n/o*
Udar mózgu niezakończony zgonem							
2,6 lat	Udar mózgu niezakończony zgonem	90 (3,2)	2 833	87 (3,1)	2 841	1,03 (0,76; 1,38)	n/o*
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca							
2,6 lat	Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	139 (4,9)	2 833	162 (5,7)	2 841	0,86 (0,68; 1,08)	n/o*

*badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych;

W badaniu FIDELIO, w ogólnej populacji badania, wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia kluczowego złożonego drugorzędowego PK w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,86 (95%CI: 0,75; 0,99).

Nie wykazano IS różnic dla poszczególnych składowych tego PK, lecz poszczególne zdarzenia występowały częściej u pacjentów z grupy PLC+BT (z wyjątkiem udarów mózgu niezakończonych udarem).

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności –drugorzędowy PK nerki - badanie FIDELIO (Bakris 2020)

OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
Niewydolność nerek, utrzymujące się zmniejszenie eGFR \geq57% lub zgon z powodu choroby nerek (drugorzędowy złożony punkt końcowy)							
2,6 lat	Drugorzędowy złożony punkt końcowy	252 (8,9)	2 833	326 (11,5)	2 841	0,76 (0,65; 0,90)	n/o*
Utrzymujące się zmniejszenie eGFR \geq57% względem wartości początkowych							
2,6 lat	Utrzymujące się zmniejszenie eGFR \geq 57%	167 (5,9)	2 833	245 (8,6)	2 841	0,68 (0,55; 0,82)	n/o*

*badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych;

W badaniu FIDELIO, w ogólnej populacji badania, wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia drugorzędowego złożonego PK dotyczącego nerek: w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,76 (95%CI: 0,65; 0,90).

Różnicę IS wykazano również dla jednego ze składników złożonego PK, utrzymujące się zmniejszenie eGFR \geq 57%, IS rzadziej występowało w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,68 (95%CI: 0,55; 0,82).

Śmiertelność i hospitalizacje

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności – zgony i hospitalizacje - badanie FIDELIO (Bakris 2020)

OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		HR (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N		
2,6 lat	Zgon z dowolnej przyczyny	219 (7,7)	2 833	244 (8,6)	2 841	0,90 (0,75; 1,07)	NIE
	Hospitalizacja z dowolnej przyczyny	1 263 (44,6)	2 833	1 321 (46,5)	2 841	0,95 (0,88; 1,02)	n/o*

*badanie nie zostało zaprojektowane do oceny IS poszczególnych składowych punktów końcowych, w związku z czym autorzy badania odstąpili od obliczania IS dla wszystkich analizowanych punktów końcowych;

W badaniu FIDELIO, w ogólnej populacji badania, nie wykazano IS różnic pomiędzy porównywanymi grupami pod względem śmiertelności oraz hospitalizacji z dowolnej przyczyny.

Opracowania wtórne**Tabela 45. Charakterystyka przeglądów systematycznych włączonego do analizy**

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Wnioski
Abdelazeem 2022	Cook: 4/5 (brak kryteriów wykluczenia) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	<p>W ramach przeglądu odnaleziono 3 badania RCT uwzględniające dane zgromadzone dla 13 847 chorych (finerenon = 7246 vs. placebo = 6601), z medianą okresu obserwacji wynoszącą 1,6 roku.</p> <p>Na podstawie wyników metaanalizy stwierdzono, że w przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu 2, finerenon jest technologią skuteczną w zakresie zmniejszenia ryzyka pojawienia się zdarzeń sercowo-naczyniowych (różnica istotna statystycznie) i hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo.</p> <p>Nie stwierdzono jednak istotnych różnic w zakresie częstości występowania zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału serca lub udaru mózgu nieprowadzącego do zgonu.</p> <p>Podkreśla się jednak, że jest to prawdopodobnie spowodowane małą liczebnością próby i niską częstością zdarzeń raportowanych we włączonych badaniach RCT. Istnieje potrzeba przeprowadzenia większej liczby badań RCT przeprowadzonych w dużych populacjach chorych i dostarczających kolejnych dowodów o długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwie finerenonu.</p>
Zhang 2022	Cook: 4/5 (brak kryteriów wykluczenia) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	<p>W ramach przeglądu systematycznego analizowano łącznie 5 badań o umiarkowanej lub wysokiej jakości, uwzględniające dane zgromadzone dla 14 335 chorych. Finerenon był skuteczny w zakresie działania przeciwbiałkomocznego, a także wpływał na zmniejszenie eGFR ($\geq 40\%$).</p> <p>W ramach oceny bezpieczeństwa odnotowano istotnie większy wzrost stężenia potasu w surowicy krwi i częstsze występowanie hiperkaliemii w grupach chorych otrzymujących finerenon w porównaniu do grupy placebo. Jednak częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była podobna w obu grupach.</p> <p>Analiza danych wykazała, że u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek, niższy stosunek albuminy w moczu do kreatyniny raportowano w grupie chorych stosujących FIN względem chorych przyjmujących PLC. Zmianę wartości eGFR o $\geq 40\%$ raportowano częściej w grupie chorych przyjmujących FIN względem chorych otrzymujących PLC.</p> <p>Dodatkowo odsetek chorych ze schyłkową chorobą nerek (ESKD, ang. <i>end-stage kidney disease</i>) i zdarzeń sercowo-naczyniowych (CVs, ang. <i>cardiovascular events</i>) był znacznie niższy w przypadku finerenonu w porównaniu do grup otrzymujących placebo. Należy jednak podkreślić, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obydwu analizowanych grupach (finerenonu i placebo).</p> <p>Jako ograniczenia przeglądu wskazano możliwość wystąpienia błędów publikacji (<i>publication bias</i>), włączenie małej ilości badań, w tym także badań z małą wielkością próby oraz brak danych dotyczących porównania finerenonu względem innego leku.</p> <p>Zwrócono uwagę na potrzebę przeprowadzania dalszych badań w celu dostarczenia dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu, także w porównaniu ze spironolaktonem i eplerenonem.</p> <p>Podsumowując, wyniki metaanalizy wykazały, że obserwowane korzyści wynikające ze stosowania finerenonu były istotne klinicznie i nie powodowały niepożądanego zdarzeń niepożądanych. Uzyskane wyniki potwierdzają skuteczność finerenonu jako nowej, obiecującej opcji leczenia dla chorych z przewlekłą chorobą nerek.</p>
Zhao 2022	Cook: 4/5 (brak kryteriów wykluczenia) Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	<p>W ramach przeglądu systematycznego analizowano łącznie 8 badań RCT wysokiej jakości.</p> <p>Na podstawie metaanalizy stwierdzono, że większą zmianę redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z PChN i CT2. odnotowano w grupie chorych otrzymujących inhibitor SGLT2 w porównaniu do chorych otrzymujących finerenon. Jednocześnie, ryzyko wystąpienia DKD, udaru nieprowadzącego do zgonu, zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz zgonu z jakiegokolwiek innej przyczyny było podobne w obydwu analizowanych grupach.</p> <p>Stwierdzono, że w przypadku chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu 2, gliflozyna może być skuteczniejsza niż finerenon w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń nerkowych i sercowo-naczyniowych, przy czym należy podkreślić, że biorąc pod uwagę ograniczenia przeglądu, konieczne jest przeprowadzenie dalszej ewaluacji badań porównujących finerenon z gliflozynami. Dodatkowo, istnieje także potrzeba przeprowadzenia dalszych badań oceniających bezpieczeństwo i skuteczność finerenonu w skojarzeniu z gliflozyną.</p>
Zheng 2022	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA	<p>W ramach przeglądu systematycznego analizowano łącznie 4 badania RCT. W dwóch badaniach porównano finerenon w dawce 2,5–20 mg/dobę z placebo, natomiast w dwóch pozostałych porównano finerenon w dawce 10 lub 20 mg/dobę z placebo.</p> <p>Metaanaliza wykazała istotną statystycznie redukcję wartości UACR względem wartości początkowej w grupie stosującej finerenon w porównaniu do grupy otrzymującej placebo.</p>

Badanie	Kryteria Cook / Klasyfikacja AOTMiT / skala AMSTAR 2	Wnioski
	Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	<p>Zmianę wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości początkowej raportowano częściej w grupie chorych przyjmujących FIN względem chorych otrzymujących PLC.</p> <p>Wyniki metaanalizy wykazały, że finerenon zmniejsza wartość parametru UACR u chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek. Dodatkowo, przy długotrwałym stosowaniu u chorych z umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek, może również wpływać na poprawę czynności tych narządów.</p> <p>Ryzyko hiperkalemii było wyższe w grupie chorych stosujących finerenon w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. Nie zaobserwowano jednak różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.</p> <p>W publikacji podkreślono jednak, że wszystkie włączone badania RCT były finansowane przez tego samego sponsora, będącego producentem badanego leku. Sytuacja ta może powodować konflikty interesów oraz ryzyko stronniczości.</p>
Fu 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: bardzo niska jakość przeglądu	<p>W ramach przeglądu odnaleziono 4 badania RCT uwzględniające dane zgromadzone dla 7 048 chorych.</p> <p>Analiza danych wykazała, że finerenon znacząco zmniejszył stosunek albuminy do kreatyniny w moczu w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Wykazano także jego skuteczność w zakresie zapobiegania białkomoczowi.</p> <p>Mimo, że w przypadku stosowania finerenonu zaobserwowano wyższe ryzyko hiperkalemii niż w przypadku placebo, to terapia finerenonem wiązała się z mniejszą częstością występowania zaburzeń sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek.</p> <p>Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem była zbliżona w obu grupach.</p> <p>W ramach przeglądu podkreślono, że finerenon może stanowić nową obiecującą opcję terapeutyczną dla chorych z przewlekłą chorobą nerek.</p>
Sanchez 2021	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IB Skala AMSTAR 2: umiarkowana jakość przeglądu	<p>W ramach przeglądu odnaleziono 100 kwalifikujących się artykułów dotyczących 89 randomizowanych badań kontrolowanych, w tym 37 badań było międzynarodowych, 18 przeprowadzono w Japonii, po 7 siedem w Chinach i we Włoszech, a pozostałe badania przeprowadzono w różnych krajach na świecie.</p> <p>W 16 badaniach odnotowano znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonych punktów końcowych, obejmujących niewydolność nerek (w 12 badaniach) lub śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych bez niewydolności nerek (w 4 badaniach) przy ocenie inhibitorów RAAS, inhibitorów SGLT2, finerenonu lub innych klas leków.</p> <p>Dane z badań ujętych w przeglądzie (<i>CREDENCE</i>, <i>DAPA-CKD</i> i <i>FIDELIO-DKD</i>) sugerują, że dodanie odpowiedniej inhibitora SGLT2 lub finerenonu do standardowego postępowania w ramach inhibicji układu RAAS, może znacząco poprawić szereg wyników dotyczących nerek i układu sercowo-naczyniowego u chorych z CT2, jak i bez niej.</p>
Chung 2020	Cook: 5/5 Klasyfikacja AOTMiT: IA Skala AMSTAR 2: wysoka jakość przeglądu	<p>W ramach przeglądu odnaleziono 44 badania RCT uwzględniające dane zgromadzone dla 5 745 chorych. Ryzyko błędów systematycznych w ocenianych domenach metodologicznych było w większości badań niejasne lub wysokie.</p> <p>Wpływ antagonistów aldosteronu stosowanych jako terapia dodatkowa do ACEi lub ARB (lub obu) na występowanie ryzyka zgonu, poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych i niewydolności nerek u osób z przewlekłą chorobą nerek oceniono jako niejasny.</p> <p>Wyniki metaanalizy wskazały, że leki z grupy antagonistów aldosteronu mogą być skuteczne w zakresie zmniejszenia poziomu białkomoczu, wartości eGFR i skurczowego ciśnienia krwi u dorosłych z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek, ale jednocześnie mogą też zwiększać ryzyko pojawienia się hiperkalemii, ostrego uszkodzenia nerek i ginekomastii (w porównaniu z placebo lub leczeniem standardowym³).</p> <p>Zwrócono uwagę, że dowody wskazujące na skuteczność i bezpieczeństwo terapii antagonistami aldosteronu w porównaniu z innymi interwencjami (diuretykami, blokerami kanału wapniowego, azotanami lub ACEi lub ARB (lub obydwoma)) oraz dowody na względną skuteczność między różnymi antagonistami aldosteronu są nieliczne.</p>

³ We wszystkich badaniach, w których porównywano skuteczność antagonistów aldosteronu z placebo lub standardowym leczeniem, stosowano dodatkowo ACEi lub ARB (lub oba).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dla bezpieczeństwa z badania FIDELIO dla populacji chorych stosujących insulinoterapię. Wyniki dla ogólnej populacji badania znajdują się w AKL wnioskodawcy (rozd. 3.12). Wyniki dla obu populacji są w większości zgodne.

Wyniki dla subpopulacji pacjentów stosujących insulinoterapię w badaniu FIDELIO

Tabela 20. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, badanie FIDELIO (Rossing 2022)

OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N			
2,6 lat	Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu	24 (1,3)	1 838	36 (2,0)	1 790	0,64 (0,38; 1,08)	-0,007 (-0,015; 0,0013)	NIE

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Wystąpiły one u 1,3% chorych leczonych FIN+BT oraz 2% chorych otrzymujących PLC+BT.

Tabela 21. Częstość występowania ciężkich działań niepożądanych, badanie FIDELIO (Rossing 2022)

OBS	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
2,6 lat	Ciężkie działania niepożądane	36 (2,0)	1 838	23 (1,3)	1 790	1,53 (0,91; 2,60)	0,007 (-0,002; 0,015)	n/d	NIE
2,6 lat	Hiperkaliemia w ocenie badacza*	19 (1,0)	1 838	4 (0,2)	1 790	4,66 (1,58; 13,74)	0,008 (0,003; 0,013)	125 (76; 333)	TAK

*przedstawiono ciężkie działania niepożądane, które zostały zgłoszone przez badaczy z zastosowaniem preferowanych terminów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*): hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości ciężkich działań niepożądanych. Wystąpiły one u 2% chorych leczonych FIN+BT oraz 1,3% chorych otrzymujących PLC+BT.

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości ciężkiej hiperkaliemii (w ocenie badacza), która występowała częściej w grupie FIN+BT, OR = 4,66 (95%CI: 1,58; 13,74).

Tabela 22. Częstość występowania działań niepożądanych, badanie FIDELIO (Rossing 2022)

OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
2,6 lat	Działania niepożądane	441 (24,0)	1 838	301 (16,8)	1 790	1,56 (1,33; 1,84)	0,07 (0,05; 0,10)	14 (10; 20)	TAK
2,6 lat	Hiperkaliemia w ocenie badacza*	237 (12,9)	1 838	99 (5,5)	1 790	2,53 (1,98; 3,23)	0,07 (0,06; 0,09)	14 (11; 16)	TAK

*przedstawiono działania niepożądane, które zostały zgłoszone przez badaczy z zastosowaniem preferowanych terminów MedDRA (ang. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*): hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi.

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości występowania działań niepożądanych oraz hiperkaliemii (w ocenie badacza), które występowały częściej w grupie FIN+BT:

- działania niepożądane: OR = 1,56 (95%CI: 1,33, 1,84), NNH = 14 (95%CI: 10; 20);
- hiperkaliemia (w ocenie badacza): OR = 2,53 (95%CI: 1,98, 3,23), NNH = 14 (95%CI: 11; 16).

Tabela 23. Częstość występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia, badanie FIDELIO (Rossing 2022).

OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
		N(%)	N	N(%)	N					
2,6 lat	Ciężkie zdarzenia niepożądane	620 (33,7)	1 838	653 (36,5)	1 790	0,89 (0,77; 1,02)	-0,028 (-0,059; 0,004)	n/d	NIE	
	Ciężkie zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia*	49 (2,7)		45 (2,5)		1,06 (0,70; 1,60)	0,002 (-0,009; 0,012)	n/d	NIE	
Zaburzenia endokrynologiczne										
2,6 lat	Cukrzyca typu 2.	12 (0,7)	1 838	18 (1,0)	1 790	0,65 (0,31; 1,35)	-0,004 (-0,009; 0,002)	n/d	NIE	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
2,6 lat	Hiperkaliemia w ocenie badacza*	29 (1,6)	1 838	10 (0,6)	1 790	2,85 (1,39; 5,87)	0,01 (0,004; 0,017)	100 (58; 250)	TAK	
	Hiperkaliemia	27 (1,5)		10 (0,6)		2,65 (1,28; 5,50)	0,009 (0,003; 0,016)	111 (62; 333)	TAK	
	Hipoglikemia	14 (0,8)		26 (1,5)		0,52 (0,27; 1,00)	-0,007 (-0,014; -0,0001)	NNT=143 (72; 10 000)	TAK	
	Hiperglikemia	13 (0,7)		19 (1,1)		0,66 (0,33; 1,35)	-0,004 (-0,01; 0,003)	n/d	NIE	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
2,6 lat	Zapalenie płuc	54 (2,9)	1 838	73 (4,1)	1 790	0,71 (0,50; 1,02)	0,011 (-0,023; 0,0006)	n/d	NIE	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej										
2,6 lat	Zapalenie tkanki łącznej	22 (1,2)	1 838	15 (0,8)	1 790	1,43 (0,74; 2,77)	0,004 (-0,003; 0,01)	n/d	NIE	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										
2,6 lat	Ostre uszkodzenie nerek	39 (2,1)	1 838	32 (1,8)	1 790	1,19 (0,74; 1,91)	0,003 (-0,006; 0,012)	n/d	NIE	
	Zakażenie układu moczowego	18 (1,0)		18 (1,0)		0,97 (0,50; 1,88)	-0,003 (-0,007; 0,006)	n/d	NIE	

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości występowania wybranych ciężkich zdarzeń niepożądanych: ciężka hiperkaliemia występowała IS częściej w grupie FIN+BT:

- hiperkaliemia (w ocenie badacza): OR = 2,85 (95%CI: 1,39; 5,87), NNH = 100 (95%CI: 58; 250);
- hiperkaliemia: OR = 2,65 (95%CI: 1,28; 5,50), NNH = 111 (95%CI: 62; 333);

natomiast hipoglikemia występowała IS częściej w grupie PLC+BT:

- hipoglikemia: OR = 0,52 (95%CI: 0,27; 1,00), NNT=143 (95%CI: 72; 10 000).

Dla pozostałych ocenianych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie wykazano IS różnic pomiędzy porównywanymi grupami.

Tabela 24. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych zaistniałych w czasie trwania leczenia, badanie FIDELIO (Rossing 2022).

OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS	
		N(%)	N	N(%)	N					
TEAE										
2,6 lat	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w czasie trwania leczenia w ocenie badacza	1 614 (87,8)	1 838	1 575 (88,0)	1 790	0,98 (0,81; 1,20)	-0,002 (-0,023; 0,02)	n/d	NIE	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego										
2,6 lat	Anemia	135 (7,3)	1 838	117 (6,5)	1 790	1,13 (0,88; 1,47)	0,01 (-0,01; 0,02)	n/d	NIE	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania										
2,6 lat	Hiperkaliemia w ocenie badacza*	359 (19,5)	1 838	175 (9,8)	1 790	2,24 (1,85; 2,72)	0,10 (0,07; 0,12)	10 (8; 14)	TAK	
	Hiperkaliemia	313 (17,0)		154 (8,6)		1 790	2,18 (1,78; 2,68)	0,08 (0,06; 0,11)	12 (9; 16)	TAK
	Hipoglikemia	121 (6,6)		165 (9,2)		1 790	0,69 (0,54; 0,89)	-0,03 (-0,04; -0,01)	NNT=34 (25; 100)	TAK
Zaburzenia układu nerwowego										
2,6 lat	Zawroty głowy	106 (5,8)	1 838	106 (5,9)	1 790	0,97 (0,74; 1,28)	-0,002 (-0,017; 0,014)	n/d	NIE	
Zaburzenia naczyniowe										
2,6 lat	Nadciśnienie	145 (7,9)	1 838	176 (9,8)	1 790	0,79 (0,62; 0,99)	-0,02 (-0,038; -0,0009)	NNT=50 (27; 112)	TAK	
	Obrzęk obwodowy	139 (7,6)		217 (12,1)		1 790	0,59 (0,47; 0,74)	-0,05 (-0,06; -0,03)	NNT=20 (17; 34)	TAK
Zaburzenia układ oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia										
2,6 lat	Zapalenie nosogardzieli	135 (7,3)	1 838	131 (7,3)	1 790	1,00 (0,78; 1,29)	0,0003 (-0,0167; 0,0172)	n/d	NIE	
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	126 (6,9)		133 (7,4)		1 790	0,92 (0,71; 1,18)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	Zapalenie płuc	97 (5,3)		130 (7,3)		1 790	0,71 (0,54; 0,93)	-0,02 (-0,036; -0,004)	NNT=50 (28; 250)	TAK
	Zapalenie oskrzeli	92 (5,0)		98 (5,5)		1 790	0,91 (0,68; 1,22)	-0,005 (-0,019; 0,0098)	n/d	NIE
Zaburzenia żołądka i jelit										
2,6 lat	Ból pleców	112 (6,1)	1 838	121 (6,8)	1 790	0,90 (0,69; 1,17)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
	Zaparcia	81 (4,4)		111 (6,2)		1 790	0,70 (0,52; 0,94)	-0,018 (-0,033; -0,003)	NNT=56 (31; 334)	TAK
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej										
2,6 lat	Ból pleców	112 (6,1)	1 838	121 (6,8)	1 790	0,90 (0,69; 1,17)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE	
	Ból stawów	94 (5,1)		98 (5,5)		1 790	0,93 (0,70; 1,24)	-0,004 (-0,018; 0,011)	n/d	NIE
Zaburzenia nerek i dróg moczowych										

2,6 lat	Zakażenie układu moczowego	130 (7,1)	1 838	140 (7,8)	1 790	0,90 (0,70; 1,15)	-0,01 (-0,02; 0,01)	n/d	NIE
	Obniżenie GFR	125 (6,8)		89 (5,0)		1,39 (1,05; 1,85)	0,02 (0,003; 0,034)	50 (29; 333)	TAK

*przedstawiono ciężkie zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone przez badaczy z zastosowaniem preferowanych terminów MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych: w grupie leczonej FIN+BT częściej występowały:

- hiperkaliemia (w ocenie badacza): OR = 2,24 (95%CI: 1,85; 2,72), NNH = 10 (95%CI: 8; 14);
- hiperkaliemia: OR = 2,18 (95%CI: 1,78; 2,68), NNH = 12 (95%CI: 9; 16);
- obniżenie GFR: OR = 1,39 (95%CI: 1,05; 1,85), NNH = 50 (95%CI: 29; 333);

natomiast w grupie PLC+BT występowały IS częściej:

- hipoglikemia: OR = 0,69 (95%CI: 0,54; 0,89), NNT = 34 (95%CI: 25; 100);
- nadciśnienie: OR = 0,79 (95%CI: 0,62; 0,99), NNT = 50 (95%CI: 27; 1 112);
- obrzęk obwodowy: OR = 0,59 (95%CI: 0,47; 0,74), NNT = 20 (95%CI: 17; 34);
- zapalenie płuc: OR = 0,71 (95%CI: 0,54; 0,93), NNT = 50 (95%CI: 28; 250);
- zaparcia: OR = 0,70 (95%CI: 0,52; 0,94), NNT = 56 (95%CI: 31; 334)

Częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia była porównywalna w obydwu grupach.

Tabela 25. Częstość występowania hospitalizacji z powodu zdarzeń niepożądanych. badanie FIDELIO (Rossing 2022)

OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
2,6 lat	Hospitalizacja z powodu hiperkaliemii w ocenie badacza	27 (1,5)	1 838	6 (0,3)	1 790	4,43 (1,83; 10,76)	0,01 (0,01; 0,02)	100 (50; 100)	TAK

W badaniu FIDELIO chorzy z ramienia FIN+BT byli IS częściej hospitalizowani w związku z wystąpieniem hiperkaliemii (1,5%) w porównaniu do grupy PLC+BT (0,3%):

- OR = 4,43 (95%CI: 1,83; 10,76), NNH = 100 (50; 100).

Tabela 26. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, badanie FIDELIO (Rossing 2022)

OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
TEAE									
2,6 lat	TEAE prowadzące do przerwania leczenia	131 (7,1)	1 838	99 (5,5)	1 790	1,31 (1,00; 1,72)	0,02 (0,0001; 0,032)	50 (31; 10 000)	TAK
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania									
2,6 lat	Hiperkaliemia w ocenie badacza prowadząca do przerwania leczenia*	45 (2,4)	1 838	19 (1,1)	1 790	2,34 (1,36; 4,02)	0,01 (0,01; 0,02)	100 (50; 100)	TAK

*przedstawiono zdarzenia niepożądane, które zostały zgłoszone przez badaczy z zastosowaniem preferowanych terminów MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) hiperkaliemia i zwiększenie stężenia potasu we krwi

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, które występowały częściej w grupie leczonej FIN+BT:

- TEAE prowadzące do przerwania leczenia: OR = 1,31 (95%CI: 1,00; 1,72), NNH = 50 (95%CI: 31; 10 000)
- Hiperkaliemia w ocenie badacza prowadząca do przerwania leczenia: OR = 2,34 (95%CI: 1,36; 4,02), NNH = 100 (95%CI: 50; 100).

Tabela 27. Częstość występowania stężenia potasu w surowicy powyżej 5,5 mmol/l i ponad 6,0 mmol/l, badanie FIDELIO (Rossing 2022)

OBS (mediana)	Punkt końcowy	FIN+BT		PLC+BT		OR (95% CI)	RD (95% CI)	NNH (95% CI)	IS
		n (%)	N	n (%)	N				
Centralna ocena laboratoryjna stężenia potasu w surowicy*									
2,6 lat	>5.5 mmol/l	400 (21,8)	1 835	191 (10,7)	1 788	2,33 (1,93; 2,81)	0,11 (0,09; 0,13)	9 (7; 11)	TAK
	>6.0 mmol/l	82 (4,5)		27 (1,5)		3,05 (1,97; 4,74)	0,03 (0,02; 0,04)	33 (25; 50)	TAK

*dane dla FAS, nie dla populacji objętej analizą bezpieczeństwa

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości występowania podwyższonego stężenia potasu w surowicy krwi, które występowało częściej w grupie leczonej FIN+BT:

- >5.5 mmol/l: OR = 2,33 (95%CI: 1,93; 2,81), NNH = 9 (95%CI: 7; 11)
- >6.0 mmol/l: OR = 3,05 (95%CI: 1,97; 4,74), NNH = 33 (95%CI: 25; 50).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa leku Kerendia.

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

ChPL Kerendia

Hiperkaliemia

U chorych leczonych finerenonem obserwowano hiperkaliemię. U niektórych chorych występuje większe ryzyko hiperkaliemii. Do czynników ryzyka należą niski eGFR, zwiększenie stężenia potasu w surowicy i wcześniejsze epizody hiperkaliemii. U tych chorych należy rozważyć częstszą kontrolę.

Rozpoczęcie i kontynuacja leczenia

W przypadku stężenia potasu w surowicy >5,0 mmol/l nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem. W przypadku stężenia potasu w surowicy od >4,8 do 5,0 mmol/l można rozważyć rozpoczęcie leczenia finerenonem z dodatkową kontrolą stężenia potasu w surowicy w ciągu pierwszych 4 tygodni, na podstawie charakterystyki chorego i stężeń potasu w surowicy.

W przypadku stężenia potasu w surowicy >5,5 mmol/l leczenie finerenonem należy wstrzymać. Należy przestrzegać lokalnych wytycznych dotyczących postępowania w przypadku hiperkaliemii. W przypadku stężenia potasu w surowicy ≤5,0 mmol/l leczenie finerenonem można ponownie rozpocząć od dawki 10 mg raz na dobę.

Kontrola: oznaczenie stężenia potasu i eGFR należy ponownie wykonać u wszystkich chorych po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, wznowienia leczenia lub zwiększenia dawki finerenonu. Następnie stężenie potasu w surowicy należy oznaczać okresowo oraz według potrzeb w zależności od charakterystyki chorego i stężeń potasu w surowicy.

Jednocześnie przyjmowane leki: ryzyko hiperkaliemii może się również zwiększyć w przypadku jednoczesnego przyjmowania leków, które mogą zwiększać stężenie potasu w surowicy. Finerenonu nie należy podawać jednocześnie z:

- diuretykami oszczędzającymi potas (np. amilorid, triamteren);
- innymi antagonistami receptora mineralokortykoidowego np. eplerenonem, esakserenonem, spironolaktonem, kanrenonem.

Finerenon należy stosować z zachowaniem ostrożności i należy kontrolować stężenie potasu w surowicy w przypadku przyjmowania jednocześnie z:

- suplementami potasu;
- trimetoprimem lub trimetoprimem/sulfametoksazolem. Może być konieczne tymczasowe przerwanie leczenia finerenonem.

Zaburzenia czynności nerek

Ryzyko hiperkaliemii zwiększa się wraz z pogorszeniem czynności nerek. Należy prowadzić ciągle monitorowanie czynności nerek według potrzeb zgodnie ze standardowymi praktykami.

Rozpoczęcie leczenia: nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem u chorych z eGFR <25 ml/min/1,73 m², ponieważ dane kliniczne są ograniczone.

Kontynuacja leczenia: z powodu ograniczonych danych klinicznych, należy przerwać leczenie finerenonem chorych, u których choroba rozwinęła się do schyłkowej niewydolności nerek (eGFR <15 ml/min/1,73 m²).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie należy rozpoczynać leczenia finerenonem u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Nie przeprowadzono badań u tych chorych, ale oczekiwane jest znaczące zwiększenie ekspozycji na finerenon. W przypadku stosowania finerenonu u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby może być wymagane dodatkowe monitorowanie z powodu zwiększenia ekspozycji na finerenon. Należy rozważyć dodatkowe kontrolowanie stężenia potasu w surowicy i dostosowanie kontrolowania do charakterystyki chorego.

Niewydolność serca

Z badania klinicznego fazy III wyłączono chorych z rozpoznaną niewydolnością serca ze zmniejszoną frakcją wyrzutową i na poziomie New York Heart Association II – IV.

Toksyczny wpływ na zarodek i płód

Finerenonu nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że dokładnie rozważono korzyści dla matki i ryzyko dla płodu. Jeśli chora zajdzie w ciążę podczas przyjmowania finerenonu, należy ją poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić, że należy stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia finerenonem. Chorym należy doradzić, że nie należy karmić piersią w trakcie leczenia finerenonem.

Poniżej przedstawiono zdarzenia niepożądane i ich częstość występująca podczas stosowania leku Kerendia, zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA. Częstość występowania zdefiniowano w następujący sposób: bardzo częste ($\geq 1/10$), częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) oraz bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$).

Tabela 28. Częstość występowania działań niepożądanych u chorych leczonych produktem leczniczym Kerendia

	Finerenon	
	Działania niepożądane	Częstość występowania
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperkaliemia	Bardzo często
	Hiponatremia	Często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Świąd	Często
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego	Często
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	Niezbyt często

FDA 2021

W dokumencie FDA 2021 przedstawiono ostrzeżenie dotyczące potencjalnie występującej hiperkaliemii. Pacjenci z obniżoną wydajnością pracy nerek i wyższym poziomem potasu we krwi są bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. Wskazane jest monitorowanie poziomu potasu w osoczu i dostosowaniu dawki leku Kerendia jeśli zachodzi taka potrzeba.

W ramach działań niepożądanych, które występują u więcej niż 1% pacjentów wymieniono: hiperkaliemię, niedociśnienie oraz hiponatremię. Dodatkowo zwrócono uwagę na stosowanie produktu leczniczego Kerendia u chorych z zaburzeniami czynności wątroby.

Należy unikać stosowania produktu leczniczego Kerendia u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C w skali *Child-Pugh*). Nie zaleca się dostosowywania dawki u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień A lub B w skali *Child Pugh*). Należy rozważyć dodatkowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy u chorych z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B wg klasyfikacji *Child-Pugh*).

ADRReports i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących stwierdzonych zdarzeń niepożądanych potencjalnie wywoływanych przez lek Kerendia wykonano przeszukiwanie baz ADRR oraz WHO. W tabeli poniżej przedstawiono liczbę zdarzeń dla poszczególnych kategorii zaburzeń.

Tabela 29. Liczba najczęściej zgłaszanych przypadków zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports i WHO u chorych leczonych finerenonem (data dostępu: 31.08.2022 r.)

Kategoria zaburzeń	Liczba przypadków
Baza ADRReport (data zbierania danych: 31.08.2022 r.)	
Badania diagnostyczne	37
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	33
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	19
Zaburzenia żołądka i jelit	9
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	7
Zaburzenia układu nerwowego	6
Zaburzenia sercowe	5
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	4
Baza WHO (data zbierania danych: 31.08.2022 r.)	
Badania diagnostyczne	44
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	25
Zaburzenia żołądka i jelit	24
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	23
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	18
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	11
Zaburzenia układu nerwowego	11

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports należały zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

4.3. Komentarz Agencji

Analiza kliniczna dostarczona przez wnioskodawcę opierała się na badaniu klinicznym pierwotnym z randomizacją bezpośrednio porównującym finerenon podawany doustnie w dawce 10 mg, 20 mg z placebo.-

FIDELIO (publikacja *Barkis 2020, Filippatos 2021 i Rossing 2022*). Ponadto ostatecznie włączono do analizy 7 opracowań wtórnych: *Abdelazeem 2022, Zhang 2022, Zhao 2022, Zheng 2022, Fu 2021, Sanchez 2021, Chung 2020*. Celem pierwszego przeglądu systematycznego *Abdelazeem 2022* była ocena skuteczności finerenonu w zakresie częstości występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2., z kolei celem przeglądu *Zhang 2022* ocena skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu w leczeniu przewlekłej choroby nerek na podstawie badań RCT fazy 2. i 3. Natomiast celem przeglądu systematycznego *Zhao 2022* była ocena skuteczności finerenonu w porównaniu z inhibitorami SGLT2 w zakresie sercowo-nerkowych punktów końcowych u chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu 2. Następnie przegląd systematyczny *Zheng 2022*, oceniał skuteczność i bezpieczeństwo finerenonu w leczeniu cukrzycowej choroby nerek. Celem przeglądu systematycznego *Fu 2021* była ocena skuteczności i bezpieczeństwa finerenonu w porównaniu z placebo u chorych z przewlekłą chorobą nerek. Kolejny przegląd systematyczny *Sanchez 2021* ocenia metody leczenia wśród chorych z PChN na przestrzeni lat - współczesne dane w odniesieniu do ogólnego obrazu leczenia. Z kolei *Chung 2020* ocenia skuteczność antagonisty receptora mineralokortykoidów - finerenonu oraz antagonistów aldosteronu (eplerenonu, spironolaktonu, kanrenonu) u dorosłych chorych z przewlekłą chorobą nerek i białkomoczem.

Wyniki przedstawione w opracowaniu *Abdelazeem 2022* na podstawie badania FIDELIO wskazują na przewagę finerenonu pod kątem skuteczności w zakresie zmniejszenia ryzyka pojawienia się zdarzeń sercowo-naczyniowych (różnica istotna statystycznie) i hospitalizacji z powodu niewydolności serca w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo. W przeglądzie systematycznym, *Zhang 2022* finerenon był skuteczny w zakresie działania przeciwbiałkomocznego, a także wpływał na zmniejszenie eGFR ($\geq 40\%$). W ramach oceny bezpieczeństwa odnotowano istotnie większy wzrost stężenia potasu w surowicy krwi i częstsze występowanie hiperkaliemii w grupach chorych otrzymujących finerenon w porównaniu do grupy placebo. Z kolei zgodnie z wynikami badania FIDELIO przedstawionymi w opracowaniu *Zhao 2022* była większa zmiana redukcji ryzyka wystąpienia progresji choroby oraz hospitalizacji z powodu niewydolności serca u chorych z PChN i CT2. Odnotowano ją w grupie chorych otrzymujących inhibitory SGLT2 w porównaniu do chorych otrzymujących finerenon.

W publikacji *Zheng 2022* wyniki metaanalizy wykazały, że finerenon zmniejsza wartość parametru UACR u chorych z cukrzycą typu 2 i przewlekłą chorobą nerek. Dodatkowo, przy długotrwałym stosowaniu u chorych z umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek, może również wpływać na poprawę czynności tych narządów. Następnie wyniki w publikacji *Fu 2021* wskazują na to, że finerenon znacząco zmniejszył stosunek albuminy do kreatyniny w moczu w porównaniu do chorych otrzymujących placebo. Wykazano także jego skuteczność w zakresie zapobiegania białkomoczowi.

Publikacja *Sanchez 2021* wskazuje na znaczące zmniejszenie ryzyka wystąpienia złożonych punktów końcowych, obejmujących niewydolność nerek (w 12 badaniach) lub śmiertelność z przyczyn sercowo-naczyniowych bez niewydolności nerek (w 4 badaniach) przy ocenie inhibitorów RAAS, inhibitorów SGLT2, finerenonu lub innych klas leków.

Dane z badania wskazują, że poprzez dodanie odpowiedniej inhibitora SGLT2 lub finerenonu do standardowego postępowania w ramach inhibicji układu RAAS, może znacząco poprawić wyniki dotyczące nerek i układu sercowo-naczyniowego u chorych z CT2, jak i bez niej.

Wyniki metaanalizy *Chung 2020* wskazały, że leki z grupy antagonistów aldosteronu mogą być skuteczne w zakresie zmniejszenia poziomu białkomoczu, wartości eGFR i skurczowego ciśnienia krwi u dorosłych z łagodną lub umiarkowaną przewlekłą chorobą nerek, ale jednocześnie mogą też zwiększać ryzyko pojawienia się hiperkaliemii, ostrego uszkodzenia nerek i ginekomastii (w porównaniu z placebo lub leczeniem standardowym). Publikacja ta wskazuje, że dane porównujące antagonistów aldosteronu do blokerów kanału wapniowego lub azotanów oraz dane dotyczące skutków leczenia selektywnymi antagonistami aldosteronu (eplerenon) i niesteroidowych antagonistów mineralokortykoidów (finerenon) były nieliczne, co prowadziło do poważnych niedokładności w szacunkach dotyczących leczenia lub braku wystarczających danych do metaanalizy.

Wyniki badania FIDELIO wskazują na nefro- i kardioprotekcyjne działanie finerenonu. Zaobserwowane korzyści z zastosowania finerenonu były istotne klinicznie i uzyskano je na tle terapii zgodnej z wytycznymi, obejmującej blokadę układu renina-angiotensyna w maksymalnej zalecanej dawce, która nie powodowała niedopuszczalnych działań niepożądanych. W populacji chorych z współistniejącymi schorzeniami i zaawansowaną PchN korzyści z zastosowania finerenonu obserwowano po 12 miesiącach terapii w przypadku punktów końcowych dotyczących nerek i po 1 miesiącu w przypadku zdarzeń sercowo-naczyniowych. Korzyści te utrzymywały się przez cały czas trwania badania.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce finerenonu (Kerendia) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2.”

Technika analityczna

Analiza kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) oraz analiza kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis).

Porównane interwencje

W ramach analizy przeprowadzono porównanie finerenonu (FIN, preparat Kerendia) stosowanego jako terapia dodana do leczenia podstawowego (FIN+BT), względem stosowania samego leczenia podstawowego (BT).

Perspektywa

Wnioskodawca przeprowadził AE z perspektywy:

- podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ);
- wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych oraz świadczeniobiorcy (tj. pacjenta).

Horyzont czasowy

W AE wnioskodawcy uwzględniono dożywni horyzont czasowy, który ustalono na 34,24 lat. Przyjęty na podstawie średniej wieku pacjentek włączanych do badania klinicznego FIDELIO (65,76 lat) – w wariancie podstawowym pacjenci na koniec przyjętego horyzontu czasowego będą średnio w wieku 100 lat.

W analizie wrażliwości testowano wybrane krótsze długości horyzontu czasowego (20 lat, 10 lat oraz 5 lat).

Model analizy

W AE wnioskodawcy wykorzystano dostosowany do warunków polskich model Markowa, w którym koszty, jakość życia i prawdopodobieństwa przejścia chorego do innych stanów zdrowia w dowolnym momencie horyzontu czasowego zależą wyłącznie od aktualnego stanu chorego, a nie od stanów poprzednich.

„Struktura modelu skupia się na dwóch ważnych wymiarach skuteczności klinicznej finerenonu (stadium przewlekłej choroby nerek i zdarzenia sercowo-naczyniowe).” Dane na ich temat zaczerpnięto z badania FIDELIO. Głównymi modelowanymi zdarzeniami zdrowotnymi w tym badaniu były:

- zmiana stadium przewlekłej choroby nerek,
- rozpoczęcie dializoterapii,
- przeszczep nerki,
- pierwsze wystąpienie zdarzenia sercowo-naczyniowego (modelowano zawał mięśnia sercowego, udaru mózgu oraz niewydolność serca) oraz
- zgon (z powodu zdarzenia sercowo-naczyniowego lub spowodowany niewydolnością nerek).

„W modelu uwzględniono następujące stany i podstany, oparte na głównych zdarzeniach zdrowotnych:

1. przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym,

- przewlekła choroba nerek CKD 1/2,
 - przewlekła choroba nerek CKD 3,
 - przewlekła choroba nerek CKD 4,
 - przewlekła choroba nerek CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego,
 - dializoterapia,
 - przeszczep,
2. po zdarzeniu sercowo-naczyniowym,
- przewlekła choroba nerek CKD 1/2,
 - przewlekła choroba nerek CKD 3,
 - przewlekła choroba nerek CKD 4,
 - przewlekła choroba nerek CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego,
 - dializoterapia,
 - przeszczep,
3. zgon.

Dodatkowo pacjenci w modelu mogą doświadczać również innych zdarzeń zdrowotnych, dla których nie wyodrębniono oddzielnych stanów w modelu: kolejne zdarzenie sercowo-naczyniowe, migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków, hiperkaliemia ciężka, wymagająca hospitalizacji, hiperkaliemia łagodna, niewymagająca hospitalizacji, trwałe zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej. Dla tych zdarzeń zdrowotnych w modelu uwzględniono następujące aspekty: zmiana jakości życia, ich koszty oraz czas ich trwania. Inne zdarzenia zdrowotne mogą wystąpić u pacjentów w każdym z stanów, z wyjątkiem stanu śmierć.

Stadia przewlekłej choroby nerek zostały zdefiniowane w zależności od poziomu GFR oraz zostały oznaczone kolejnymi numerami. W poniższej tabeli przedstawiono rozróżnienie na stadia przewlekłej choroby nerek, zdefiniowane na podstawie wytycznych KDIGO.”

Tabela 30. Stadia przewlekłej choroby nerek w zależności od poziomu GFR

Stadium	GFR (ml/min/1.73m ²)	Opis poziomu GFR
Przewlekła choroba nerek CKD 1	≥ 90	Normalny lub wysoki
Przewlekła choroba nerek CKD 2	60-89	Łagodnie obniżony
Przewlekła choroba nerek CKD 3	30-59	Od łagodnie do drastycznie obniżonego
Przewlekła choroba nerek CKD 4	15-29	Drastycznie obniżony
Przewlekła choroba nerek CKD 5	<15	Niewydolność nerek

Długość cyklu uwzględniona w modelu wynosiła 4 miesiące, w modelu zastosowano korektę połowy cyklu. „Każdorazowo wyznaczano liczbę chorych na początku danego cyklu i po jego zakończeniu oraz wyznaczono średnią liczbę tych chorych. Korekta polegała na uwzględnieniu kosztu i jakości życia nie dla liczby chorych na początku danego cyklu a dla obliczonej średniej.”

Na poniższych rysunkach przedstawiono schemat działania modelu uwzględnionego w AE wnioskodawcy.



Rysunek 1. Struktura modelu z uwzględnieniem wyłącznie stanów w modelu



Rysunek 2. Struktura modelu z uwzględnieniem podstanów

„Stanem początkowym, czyli stanem, w którym chory pojawia się w modelu, jest stan przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym, w jednym z podstanów przewlekłej choroby nerek. W analizie podstawowej rozkład pacjentów w stanach początkowych przyjęto w oparciu o dane z badania FIDELIO dla subpopulacji zgodnej z Charakterystyką Produktu Leczniczego Kerendia.”

Możliwe przejścia między oraz w ramach poszczególnych stanów uwzględnionych w modelu wnioskodawcy:

- „Zdarzenia sercowo-naczyniowe - po wystąpieniu pierwszego zdarzenia sercowo naczyniowego chorzy, którzy go doświadczyli, są odróżniani od tych, którzy go nie doświadczyli. To rozróżnienie pozwala na modelowanie różnych użyteczności, kosztów i prawdopodobieństw progresji PChN u chorych przed i po zdarzeniu sercowo-naczyniowym. Zatem z każdego podstanu przed zdarzeniem sercowo naczyniowym chory może przejść do odpowiadającego mu podstanu po zdarzeniu sercowo naczyniowym i nie jest w stanie powrócić do podstanu przed zdarzeniem sercowo naczyniowym.”

- „Przewlekła choroba nerek - w podstanach „przewlekła choroba nerek” (PChN) chory może pozostać do momentu progresji choroby (wówczas przechodzi do jednego z bardziej zaawansowanych podstanów CKD, z wyjątkiem podstanu CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego), do momentu złagodzenia choroby (wówczas przechodzi do mniej zaawansowanego podstanu CKD, z wyjątkiem podstanu CKD 1/2) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu „zgon”).

Ponadto, ze względu na postępujący charakter PChN chorzy mogą wymagać leczenia nerkozastępczego w postaci dializoterapii lub przeszczepu nerki. Zatem w podstanach CKD 4 i 5 bez leczenia nerkozastępczego chory może przejść zabieg przeszczepienia nerki (wówczas przechodzi do podstanu „przeszczep”), a w podstanie CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego może rozpocząć dializoterapię (wówczas przechodzi do podstanu „dializoterapia”).

- Dializoterapia - w podstanie „dializoterapia” chory może pozostać do momentu przeszczepienia nerki (wówczas przechodzi do podstanu „przeszczep”) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu „zgon”).

Dializoterapię należy rozpocząć w przypadku wystąpienia co najmniej jednego z następujących objawów: objawy lub oznaki związane z niewydolnością nerek (zapalenie surowiczej błony surowiczej, zaburzenia równowagi kwasowo-zasadowej lub elektrolitowej, świąd); niezdolność do kontrolowania stanu objętości lub ciśnienia krwi; postępujące pogorszenie stanu odżywienia opornego na interwencję dietetyczną; lub zaburzenia funkcji poznawczych. Dzieje się tak często, ale nie zawsze, gdy poziom GFR wynosi od 5 do 10 ml/min/1,73 m².

- „Przeszczep - w podstanie „przeszczep” chory może pozostać do zakończenia żywotności nerki (wówczas przechodzi do podstanu „dializoterapia”) lub do śmierci (wówczas przechodzi do stanu „zgon”).

Przeszczepienie prewencyjne nerki od żywego dawcy u dorosłych należy rozważyć, gdy GFR wynosi <20 ml/min/1,73 m² i istnieją dowody na postępującą i nieodwracalną PChN w ciągu ostatnich 6-12 miesięcy.”

- Zgon - stanem końcowym w modelu jest stan „zgon”. Stan końcowy jest stanem pochłaniającym. Oznacza to, że chory nie ma możliwości przejścia z tego stanu do innego. Do stanu tego mogą przejść chorzy ze wszystkich innych stanów.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Uwzględnione w modelu AE wnioskodawcy dane kliniczne dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa porównywanych interwencji pochodziły z badania FIDELIO. W wariancie podstawowym AE wykorzystano dane dla populacji ogólnej powyższego badania, która jest szersza niż populacja wnioskowana przedmiotowego wniosku refundacyjnego. W badaniu FIDELIO [] pacjentów stosowało insuliny w ramach terapii podstawowej, natomiast wskazanie wnioskowane obejmuje wyłącznie chorych stosujących insulinoterapię.

Na podstawie danych z badania FIDELIO oddzielnie modelowane są dla obu porównywanych interwencji (FIN+BT vs. BT) wartości prawdopodobieństw: przejść między stadiami PChN, użycia dializoterapii, wykonania przeszczepu nerek oraz wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dodatkowo przy modelowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych dla horyzontu czasowego przekraczającego ten z badania FIDELIO (>4 lata) uwzględniono dane z publikacji Wilson 2012 – dzięki czemu uwzględniono wzrost ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych wraz z wiekiem chorego.

Śmiertelność w modelu jest zależna od: stadium PChN, stosowania dializoterapii, wystąpienia niewydolności nerek, wystąpienia zdarzenia sercowo-naczyniowego, wieku oraz płci. Uwzględniono 3 różne przyczyny zgonów: śmiertelność podstawową (oszacowana na podstawie tablic trwania życia za rok 2020 według wieku i płci - GUS), związaną z niewydolnością nerek (dane z badania FIDELIO i z publikacji: Darlington 2021, UKRR 2018) oraz związaną ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi (dane z badania FIDELIO i z publikacji: Gellert 2018, Erickson 2013).

Prawdopodobieństwa wystąpienia innych zdarzeń zdrowotnych określono również na podstawie badania FIDELIO.

Uwzględnione koszty

W AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków;

- koszty leczenia nerkozastępczego, w tym:
 - koszty dializoterapii;
 - koszty przeszczepienia nerki;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych;
- koszty leczenia hiperkaliemii;
- koszty leczenia migotania przedsionków.

„Zużycie zasobów opieki zdrowotnej przypadające na przeciętnego chorego w cyklu uwzględnionym w modelu (tj. średni koszt leczenia chorego) oszacowano na podstawie danych pochodzących z: charakterystyk produktów leczniczych, raportów Niewydolność serca analiza kosztów ekonomicznych i społecznych 2013, Gellert 2018, Aktualny stan dializoterapii w Polsce - 2018, publikacji Drabczyk 2022, Janiszewska 2021, Gierlotka 2018, Myśliwiec 2011, Czyżewski 2014, Hornik 2014, Klimczak 2017, Wróbel 2008, opracowań Hemodializa 2015, Opieka kompleksowa po zawale mięśnia sercowego 2016 oraz AE Xarelto 2019, AE Levemir 2014, AWA Forxiga 2021 i AWA Ketosteril 2015.”

Użyteczności stanów zdrowia

W AE wnioskodawcy zastosowano dwuetapowe podejście do obliczania jakości życia chorych w modelu. W pierwszym etapie chorym przypisano jakość życia związaną ze stanem i podstanem w modelu, w jakim się znajdują. W drugim etapie uwzględniono mnożnik wartości jakości życia ze względu na wiek. Wykorzystano dane z badania FIDELIO, dla poszczególnych stanów i podstanów uwzględniono identyczne wartości użyteczności w grupach FIN+BT i BT. Ocena jakości życia została przeprowadzona za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Wartości jakości życia powiązane z wiekiem ustalono na podstawie publikacji Golicki 2021.

Dyskontowanie

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Podsumowanie parametrów i założeń AE wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wartości najważniejszych parametrów uwzględnionych w AE wnioskodawcy. W celu zachowania czytelności niniejszej AWA, odstąpiono od przedstawienia wartości wszystkich parametrów (patrz rozdz. 9, str. 111-132, AE wnioskodawcy).

Tabela 31. Wykaz wybranych założeń i parametrów uwzględnionych w modelu AE wnioskodawcy.

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Parametry modelu					
Stopa dyskonta kosztów	5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
Stopa dyskonta wyników zdrowotnych	3,5%	alter	0%	Wytyczne AOTMiT	Wytyczne AOTMiT
VAT	8%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Marża hurtowa	5%	n/d	n/d	Ustawa o refundacji	Ustawa o refundacji
Próg opłacalności (PLN/QALY)	166 758	n/d	n/d	n/d	Ustawa o refundacji, Obwieszczeniem Prezesa GUS
Liczba dni w roku	365,25	n/d	n/d	n/d	Założenie
Liczba miesięcy w roku	12	n/d	n/d	n/d	n/d
Długość cyklu (miesiące)	4	n/d	n/d	Założenie na podstawie dostępnych wyników badań klinicznych	Założenie
Horyzont czasowy	Dożywni	alter	5 lat	Analiza podstawowa: różnica między wiekiem 100 lat a wiekiem wejścia do modelu Wartości alter: wybrane krótsze długości horyzontu czasowego	Założenie
		alter	10 lat		
		alter	20 lat		
Wiek wejścia do modelu (lata)	■	■	■	Wariant maksymalny i minimalny oszacowano biorąc pod uwagę 95% przedział ufności dla rozkładu normalnego	FIDELIO
		■	■		
Odsetek mężczyzn	■	■	■	Wariant maksymalny i minimalny oszacowano biorąc pod uwagę 95% przedział ufności dla rozkładu beta	FIDELIO
		■	■		
Średnia masa ciała (kg)	87,2	n/d	n/d	n/d	FIDELIO (Bakris 2021)
Parametry kliniczne (skuteczność i bezpieczeństwo)					
Współczynniki HR dla głównych zdarzeń zdrowotnych w ramieniu BT					
	■	■	■		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, w stadium CKD 1/2	■	■	■	W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności dla rozkładu beta	<i>FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę)</i>
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, w stadium CKD 3	■	■	■		
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, w stadium CKD 4	■	■	■		
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, w stadium CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego	■	■	■		
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, u chorych dializowanych (pierwszy cykl)	■	■	■		
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu, u chorych dializowanych (kolejne cykle)	■	■	■	Analiza podstawowa: Ze względu na małą liczbę pacjentów stosujących dializoterapię w badaniu FIDELIO, założono takie samo ryzyko pierwszego incydentu sercowo naczyniowego jak u pacjentów w stadium CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego. W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności dla rozkładu beta	<i>FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę), Założenie</i>
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu przeczepienia nerki (pierwszy cykl)	■	■	■	Analiza podstawowa: Ze względu na małą liczbę pacjentów po przeszczepie w badaniu FIDELIO, założono takie samo ryzyko pierwszego incydentu sercowo naczyniowego jak u pacjentów w stadium CKD 4. W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności dla rozkładu beta	<i>FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę), Założenie</i>
Ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, w cyklu po przeczepieniu nerki (kolejne cykle)	■	■	■		
Zwiększone ryzyko pierwszego zdarzenia sercowo-naczyniowego, HR ze względu na wiek chorego	1,030	min	1,030	95% przedział ufności	<i>Wilson 2012</i>
	1,030	max	1,040		
Czas, po którym wzrasta ryzyko pierwszego zdarzenia-sercowego (lata)	4,00	min	3,60	Wariant maksymalny i minimalny +-10% wartości podstawowej	<i>FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę)</i>
	4,00	max	4,40		
	1,400	max	2,040		
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu pierwszego udaru mózgu	2,300	min	2,000		
	2,300	max	2,700		

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Zwiększone ryzyko śmiertelności, HR z powodu niewydolności serca	1,400	min	1,070	W analizie podstawowej przyjęto taką samą wartość jak w przypadku zawału mięśnia sercowego	
	1,400	max	2,040		
Współczynniki HR: FIN + BT vs BT					
Spadek poziomu eGFR poniżej 15 ml/min/1,73 m ²	■	■	■	W celu oszacowania wariantu minimalnego i maksymalnego dla danego parametru wykorzystano 95% przedział ufności. W przypadku gdy parametr HR przyjęty w analizie podstawowej był mniejszy od 1 w wariacie analize wrażliwości, w wariacie maksymalnym przyjmowano maksymalną wartość równą 1.	<i>FIDELIO (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę)</i>
	■	■	■		
Progresja do dializoterapii	■	■	■		
	■	■	■		
Zgon związany ze zdarzeniami sercowo-naczyniowymi	■	■	■		
	■	■	■		
Zgon z powodu niewydolności nerek, stadium CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego	■	■	■		
	■	■	■		
Pierwsze zdarzenie sercowo-naczyniowe	■	■	■		
	■	■	■		
Kolejne zdarzenia sercowo-naczyniowe	■	■	■		
	■	■	■		
Ciężka hiperkaliemia wymagająca hospitalizacji	■	■	■		
	■	■	■		
Trwały spadek eGFR o ≥40% w stosunku do wartości wyjściowej	■	■	■		
	■	■	■		
Migotanie przedsionków lub trzepotanie przedsionków	■	■	■		
	■	■	■		
Łagodna hiperkaliemia niewymagająca hospitalizacji	■	■	■		
	■	■	■		
Jakość życia pacjentów					
Wartość jakości życia w stanie CKD 1/2 przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	■	alter	0,779	Analiza podstawowa: wartości wyznaczone z analizy wielowymiarowej EQ-5D na podstawie	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Wartość jakości życia w stanie CKD 3 przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	■	alter	0,729	danych z badania <i>FIDELIO</i> Analiza wrażliwości: dane literaturowe	<i>FIDELIO</i> (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę), Jesky 2016
Wartość jakości życia w stanie CKD 4 przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	■	alter	0,669		
Wartość jakości życia w stanie CKD 5 bez leczenia nerkozastępczego przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	■	alter	0,659		
Wartość jakości życia w stanie dializoterapia (pierwszy cykl) przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	■	alter	0,449		<i>FIDELIO</i> (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę), Lee 2005
Wartość jakości życia w stanie dializoterapia (kolejny cykl) przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	■	alter	0,449		
Wartość jakości życia w stanie przeszczep (cykl zdarzenia) przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	■	alter	0,712		
Wartość jakości życia w stanie przeszczep (po zdarzeniu) przed zdarzeniem sercowo-naczyniowym	■	alter	0,712		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie zawału mięśnia sercowego (cykl zdarzenia)	■	alter	-0,081		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie zawału mięśnia sercowego (cykl po zdarzeniu)	■	alter	-0,044		<i>FIDELIO</i> (Dane dostarczone wraz z modelem przez Wnioskodawcę), Clarke 2002
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie udaru mózgu (cykl zdarzenia)	■	alter	-0,131		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie udaru mózgu (cykl po zdarzeniu)	■	alter	-0,199		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie niewydolności serca (cykl zdarzenia)	■	alter	-0,058		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie niewydolności serca (cykl po zdarzeniu)	■	alter	-0,134		
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego	■	■	■	Analiza podstawowa: średnie zmniejszenie jakości życia z powodu pierwszego zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu lub niewydolności serca ważone rozkładem tych	

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
				zdarzeń w badaniu <i>FIDELIO</i> Analiza wrażliwości: dane literaturowe	
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie łagodnej hiperkaliemii niewymagającej hospitalizacji		n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na wystąpienie ciężkiej hiperkaliemii wymagającej hospitalizacji		n/d	n/d	n/d	
Zmniejszenie wartości jakości życia ze względu na trwałe zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ w stosunku do wartości wyjściowej (w ciągu co najmniej 4 tyg.)		n/d	n/d	n/d	
Mnożnik wartości jakości życia dla pacjentów w wieku ≥ 75 lat	0,886	alter	1,000	W analizie wrażliwości testowano scenariusz, w którym nie dostosowywano jakości życia do wieku pacjentów (mnożn k związany z wiekiem jest równy 1 dla pacjentów w każdym wieku)	<i>Golicki 2021</i>
Parametry kosztowe					
Wnioskowana technologia medyczna					
Cena zbytu netto za opakowanie leku Kerendia 10 mg, 14 tabletek		n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
Cena zbytu netto za opakowanie leku Kerendia 20 mg, 14 tabletek		n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
		n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
		n/d	n/d	n/d	Dane dostarczone przez Wnioskodawcę
Odsetek pacjentów stosujących 10 mg finerenonu na dobę w ramieniu FIN + BT		min	0%	Analiza podstawowa: Rozkład dawkowania finerenonu obliczony na podstawie liczby pacjento-cyklów stosujących określone dawki finerenonu w badaniu <i>FIDELIO</i> Analiza wrażliwości: W wariancie minimalnym przetestowano skrajną wartość parametru równą 0%, w wariancie maksymalnym uwzględniono 50% udział dawki 10 mg	<i>FIDELIO, Założenie</i>
Odsetek pacjentów stosujących 10 mg finerenonu na dobę w ramieniu FIN + BT		max	50%		<i>FIDELIO, Założenie</i>
Odsetek pacjentów stosujących 20 mg finerenonu na dobę w ramieniu FIN + BT		n/d	n/d	Rozkład dawkowania finerenonu obliczony na podstawie liczby pacjento-cyklów stosujących określone dawki finerenonu w badaniu <i>FIDELIO</i>	<i>FIDELIO</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Przerwanie terapii BT po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	Nie	alter	Tak	W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym terapia BT jest przerywana w przypadku rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego	Założenie
Przerwanie terapii FIN po rozpoczęciu leczenia nerkozastępczego	Nie	alter	Tak	W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym terapia FIN jest przerywana w przypadku rozpoczęcia leczenia nerkozastępczego	Założenie
Dawkowanie substancji uwzględnionych w ramach BT (dawki dobowe)					
Inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE) - ramipryl (mg)	2,50	min	1,25	W wariacie minimalnym przetestowano minimalne dawkowanie wskazane w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vivace; WHO
Inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE) - ramipryl (mg)		max	5	W wariacie maksymalnym przetestowano wartość maksymalną wskazaną w ChPL, w leczeniu choroby nerek	Charakterystyka Produktu Leczniczego Vivace; WHO
Blokery receptora angiotensyny II (ARB) - amlodypina + walsartan (tabl.)	1,00	n/d	n/d	n/d	Charakterystyka Produktu Leczniczego Avasart Plus, WHO
Leki beta-adrenolityczne, nieselektywne - chlorowodorek propranololu (mg)	120,00	min	80	W wariacie minimalnym przetestowano wartość minimalną wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Propranolol Accord, WHO
Leki beta-adrenolityczne, nieselektywne - chlorowodorek propranololu (mg)		max	160	W wariacie maksymalnym przetestowano wartość maksymalną wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Propranolol Accord, WHO
Leki beta-adrenolityczne, selektywne - nebiwolol (mg)	2,50	alter	5	W analizie wrażliwości przetestowano maksymalną wartość dawkowania wskazaną w ChPL oraz DDD wskazane przez WHO	Charakterystyka Produktu Leczniczego NebivoLEK, WHO
Leki moczopędne, tiazydowe i sulfonamidowe - indapamid (mg)	1,50	alter	2,5	W analizie wrażliwości przetestowano wartość DDD wskazaną przez WHO	Charakterystyka Produktu Leczniczego, WHO
Leki moczopędne, pętlowe - furosemid (mg)	40,00	min	11,43	W wariacie minimalnym przetestowano wartość minimalną wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polpharma, WHO
Leki moczopędne, pętlowe - furosemid (mg)		max	160	W wariacie maksymalnym przetestowano wartość maksymalną wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Furosemidum Polpharma, WHO
Antagoniści wapnia, pochodne dihydropirydyny - amlodypina (mg)	5,00	alter	10	W analizie wrażliwości przetestowano maksymalną wartość dawkowania wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Agen, WHO

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
		alter	min		
Antagoniści wapnia, pochodne fenylalkilaminy - werapamil (mg)	240,00	alter	360	W analizie wrażliwości przetestowano maksymalną wartość dawkowania wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Staveran, WHO
Statyny - rozuwastatyna (mg)	5,00	alter	10	W analizie wrażliwości przetestowano wartość DDD wskazaną przez WHO	Charakterystyka Produktu Leczniczego Romazic, WHO
Leki przeciwplatekcyjne - kłopidogrel (mg)	75,00	n/d	n/d	n/d	Charakterystyka Produktu Leczniczego Agregex, WHO
Leki przeciwplatekcyjne - tyklopidyny chlorowodurek (mg)	500,00	n/d	n/d	n/d	Charakterystyka Produktu Leczniczego Aclotin, WHO
Terapie hipoglikemizujące - insulina ludzka (j.m.)	40,00	alter	87,20	Analiza podstawowa: DDD [WHO] Analiza wrażliwości: Dawka dobową obliczoną jako iloczyn maksymalnego średniego zapotrzebowania 1,0 j.m./kg m.c./dobę oraz średniej masy ciała zaczerpniętej z badania FIDELIO (Bakris 2021)	Charakterystyka Produktu Leczniczego Insuman Comb, WHO, FIDELIO (Bakris 2021)
Terapie hipoglikemizujące - insulina glargine (j.m.)	40,00	alter	87,20	Ze względu na takie same, jak w przypadku insuliny ludzkiej, DDD zalecanie przez WHO dawkowanie insuliny glargine w wariantach alternatywnym przyjęto na tym samym poziomie co dawkowanie insuliny ludzkiej. Brak informacji na temat średniej dawki dobowej w ChPL Abasaglar	WHO, Założenie
Terapie hipoglikemizujące - metformina (mg)	1 775,00	min	1 000	Analiza podstawowa: Średnia arytmetyczna minimalnej (500 mg, 2 razy na dobę) oraz maksymalnej (850 mg, 3 razy na dobę) dawki początkowej Analiza wrażliwości: Przetestowano minimalną i maksymalną wartość wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Formetic, WHO, Założenie
Terapie hipoglikemizujące - metformina (mg)		max	3 000		Charakterystyka Produktu Leczniczego Formetic, WHO, Założenie
Terapie hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika - glimepiryd (mg)	2,00	min	1,00	W wariantach minimalnym przetestowano wartość minimalną wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amaryl, WHO
Terapie hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika - glimepiryd (mg)		max	4,00	W wariantach maksymalnym przetestowano wartość maksymalną wskazaną w ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Amaryl, WHO
Terapie hipoglikemizujące - akarboza (mg)	300,00	n/d	n/d	n/d	Charakterystyka Produktu Leczniczego Adeksa, WHO
Koszty BT (PLN) - perspektywa płatnika publicznego					

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE) (koszt dobowy)	0,07	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Blokery receptora angiotensyny II (ARB) (koszt dobowy)	0,45	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Leki beta-adrenolityczne (koszt dobowy)	0,14	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Leki moczopędne (koszt dobowy)	0,18	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Antagoniści wapnia (koszt dobowy)	0,33	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Statyny (koszt dobowy)	0,10	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Leki przeciwplatekcyjne (koszt dobowy)	0,71	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Terapie hipoglikemizujące - insulina (koszt dobowy)	2,65	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Terapie hipoglikemizujące - metformina (koszt dobowy)	0,34	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Terapie hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika (koszt dobowy)	0,17	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Terapie hipoglikemizujące - akarboza (koszt dobowy)	1,28	n/d	n/d	n/d	Wykaz leków refundowanych
Udział poszczególnych grup leków stosowanych w ramach BT					
Udział poszczególnych grup leków stosowanych w ramach BT	analiza podstawowa	alter	analiza wrażliwości	W analizie podstawowej uwzględniono, iż 100% chorych stosuje insulinę zgodnie z wnioskowanym wskazaniem, pozostałe substancje stosowane w ramach BT przez chorych zgodnie z odsetkami z badania <i>FIDELIO</i> . W analizie wrażliwości przetestowano wariant, w którym odsetek chorych stosujących poszczególne substancje został określony na podstawie badania <i>FIDELIO</i>	<i>FIDELIO</i>
Inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE) - Ramiprilum	■	n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Blokery receptora angiotensyny II (ARB) - Amlodipinum + Valsartanum	■	n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Leki beta-adrenolityczne	■	n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Leki moczopędne	■	n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>
Antagoniści wapnia	■	n/d	n/d	n/d	<i>FIDELIO</i>

Parametr	Wartość parametru z analizy podstawowej	Zakres zmienności wartości parametru (wartość alternatywna – alter, minimalna – min, maksymalna – max)		Uzasadnienie przyjętego zakresu zmienności	Źródła danych dla wartości parametru
Statyny - rosuwastatyna		n/d	n/d	n/d	FIDELIO
Leki przeciwplatekcyjne		n/d	n/d	n/d	FIDELIO
Terapie hipoglikemizujące - insulina	100,00%	n/d	n/d	n/d	Założenie
Terapie hipoglikemizujące - metformina		n/d	n/d	n/d	FIDELIO
Terapie hipoglikemizujące - pochodne sulfonilomocznika		n/d	n/d	n/d	FIDELIO
Terapie hipoglikemizujące - akarboza		n/d	n/d	n/d	FIDELIO

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Perspektywa płatnika publicznego

Tabela 32. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa płatnika publicznego, analiza użyteczności kosztów oraz analiza efektywności kosztów

Parametr				
	FIN+BT	BT	FIN+BT	BT
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt [LYG]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Efekt inkrementalny [LYG]				
ICUR [PLN/QALY]				
ICER [PLN/LYG]				

Perspektywa wspólna

Tabela 33. Wyniki analizy podstawowej, perspektywa płatnika publicznego, analiza użyteczności kosztów oraz analiza efektywności kosztów

Parametr				
	FIN+BT	BT	FIN+BT	BT
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Efekt [QALY]				
Efekt [LYG]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Efekt inkrementalny [LYG]				
ICUR [PLN/QALY]				
ICER [PLN/LYG]				

5.2.2. Wyniki analizy progowej

[Redacted]

[Redacted]

Zdaniem analityków Agencji dla porównań przeprowadzonych w ramach CUA nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji (odnaleziono badanie FIDELIO porównujące skuteczność kliniczną stosowania FIN+BT względem PLC+BT - brak aktywnego komparatora).

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Uwzględniono również alternatywne założenia dla modelowania wyników zdrowotnych i kosztów.

Parametry użyte w analizie wrażliwości, wraz z zakresem zmienności, źródłem danych oraz uzasadnieniem zakresów zmienności przedstawiono w tabl. 24 AWA oraz w rozdz. 9 AE wnioskodawcy.

[Redacted]

[Redacted] Szczegółowe wyniki dla wszystkich wariantów przedstawiono w rozdz. 11.1 AE wnioskodawcy (str. 138-190).

⁴ 166 758 PLN

⁵ 166 758 PLN



[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]		[REDACTED]	
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

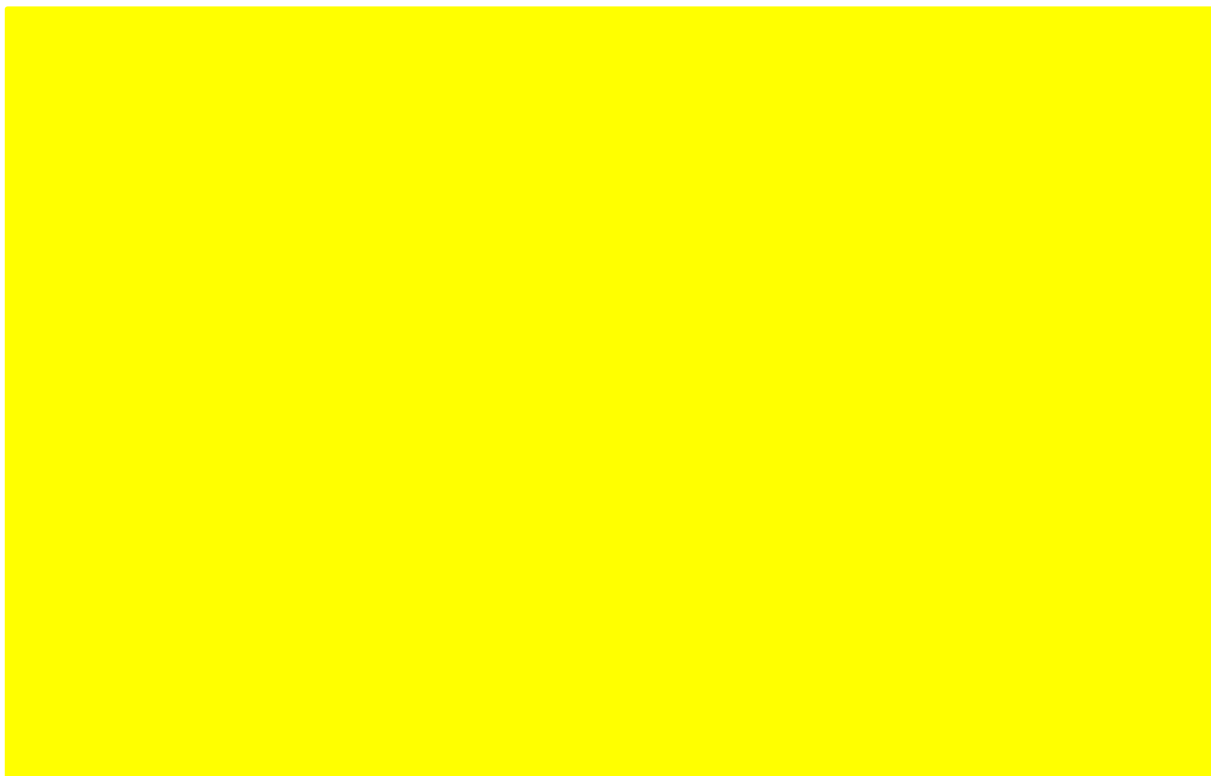
Wielokierunkowa analiza wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził wielokierunkową analizę wrażliwości, w której uwzględniono parametry mające największy wpływ na zmianę wyników analizy podstawowej. Szczegółowe założenia przedstawiono w tab. 91 AE wnioskodawcy (str. 190-192).

Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości – pary kosztów i odpowiadających im efektów zdrowotnych dla porównania technologii wnioskowanej i komparatora. Na wykresach zaznaczono również krzywą określającą próg opłacalności oraz obszar odpowiadający za 97,5% przedziału ufności, zarówno w przypadku kosztów inkrementalnych jak i inkrementalnych QALY.



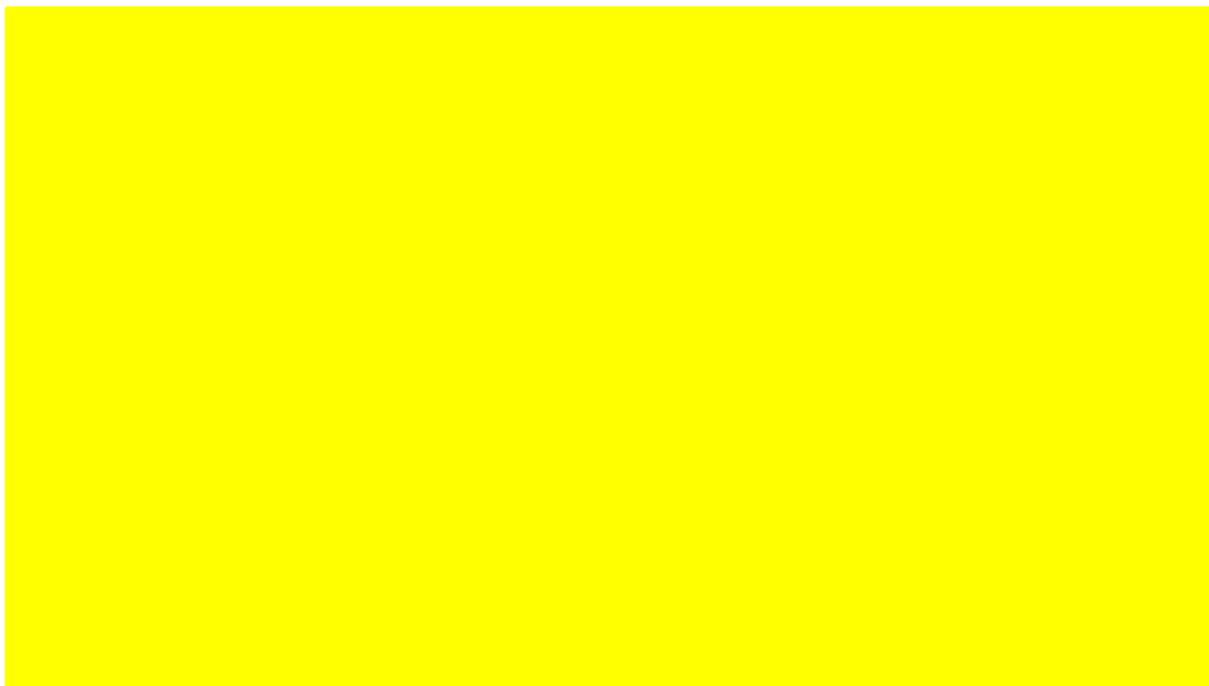
Rysunek 3. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - wersja [REDACTED] w perspektywie płatnika publicznego



Rysunek 4. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - wersja [redacted] w perspektywie wspólnej



Rysunek 5. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - wersja [redacted] w perspektywie płatnika publicznego



Rysunek 6. Zestawienie wyników wielokierunkowej analizy wrażliwości - wersja [redacted] w perspektywie wspólnej

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości wykazano, iż prawdopodobieństwo opłacalności kosztowej wynosi:

- [redacted]:
 - z perspektywy płatnika publicznego: [redacted]
 - z perspektywy wspólnej: [redacted]
- [redacted]:
 - z perspektywy płatnika publicznego: [redacted]
 - z perspektywy wspólnej: [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne dla populacji ogólnej badania FIDELIO, która jest szersza niż wnioskowana. Jednocześnie zgodnie z wynikami AKL wyniki dla tej populacji są zgodne z wynikami dla populacji wnioskowanej (chorzy stosujący insulinoterapię)
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Wnioskowaną technologię prawidłowo porównano z terapią standardową (jako terapię dodaną).
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Odnaleziono badanie udowadniające wyższość wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Przeгляд systematyczny został przeprowadzony prawidłowo, z prawidłowym wykorzystaniem słów kluczowych oraz operatorów logicznych Boyle'a.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Przeprowadzono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono deterministyczna oraz probabilistyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy wykonano analizę kosztów-użyteczności, powołując się na istotne statystycznie różnice w wynikach analizy klinicznej. Zdaniem analityków Agencji wykonano prawidłowy typ analizy.

W AE wnioskodawcy, jako komparator dla terapii skojarzonej FIN+BT uwzględniono BT. W obecnej sytuacji refundacyjnej nie istnieje żaden aktywny komparator który mógł zostać zastosowany w skojarzeniu z BT. Przyjęte podejście jest zgodne z założeniami z pozostałych analiz wnioskodawcy.

Uwzględniono właściwy horyzont czasowy analizy oraz prawidłowy rodzaj i zakres danych wejściowych do modelu. W przypadku braku dostępu do danych empirycznych, szczegółowo omówiono sposób ich pozyskania/oszacowania i implementacji w modelu. W AE wnioskodawcy przedstawiono właściwe uzasadnienia dla uwzględnienia poszczególnych danych oraz założeń.

Model zastosowany w AE wnioskodawcy został skonstruowany prawidłowo.

W podstawowej AE wykorzystano w modelu dane kliniczne dla populacji ogólnej badania FIDELIO, która jest szersza niż wnioskowana. Jednocześnie zgodnie z wynikami AKL wyniki dla tej populacji są zgodne z wynikami dla populacji wnioskowanej (chorzy stosujący insulinoterapię).

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ekstrakcja danych do modelu wnioskodawcy została przeprowadzona prawidłowo. W modelu korzystano z Obwieszczenia MZ oraz Zarządzeń DGL Prezesa NFZ, aktualnych na dzień złożenia wniosku. Dane te zgodne są z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień złożenia wniosku (Obwieszczenie z 21 lutego 2022 r.) oraz zgodne z Obwieszczeniem MZ aktualnym na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA (22.08.2022 r.).

Dane wejściowe do modelu są prawidłowe. Testowano wszystkie niepewne parametry modelu, zgodnie z dostępnymi danymi klinicznymi, w obliczonym lub arbitralnie założonym zakresie.

W związku z faktem, że wszystkie efekty zdrowotne, zawarte w analizie ekonomicznej opierały się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL, wszelkie nieprawidłowości i ograniczenia AKL mają również wpływ na opisaną w niniejszym rozdziale AE.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną modelu poprzez podstawienie wartości zerowych dla składowych kosztowych i cen, testowano powtarzalność wyników przy identycznych wartościach wyjściowych. Walidację wewnętrzną opierano również na analizie wrażliwości, poprzez zmiany wartości parametrów uzyskiwano wyniki zgodne z przewidywanym kierunkiem zmian tych wartości parametrów. Wnioskodawca wskazał, że przeprowadzona walidacja potwierdziła poprawność modelu.

„Walidacja zewnętrzna modelu, odnosząca się do zgodności wyników modelowania z bezpośrednimi dowodami empirycznymi, nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność porównywanych interwencji.”

W ramach analizy konwergencji, dokonano porównania modelu AE wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono publikację Pochopień 2021, w której uwzględniono ocenianą interwencję. W publikacji tej nie przeprowadzono analizy, której wynikiem byłaby opłacalność kosztowa finerenonu względem komparatora. W publikacji Pochopień 2021 nie odnaleziono istotnych rozbieżności między modelem FINE CKD, a modelowaniem przyjętym w niniejszej analizie.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy zastosowano analizę użyteczności kosztów (CUA).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

⁶ 166 758 PLN

⁷ 166 758 PLN

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kerendia (finerenon) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2”.

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ +pacjent). W modelu przyjęto 2-letni horyzont czasowy (przyjęto rozpoczęcie refundacji w styczniu 2023 roku), wyniki przedstawione zostały w wariantach najbardziej prawdopodobnym, minimalnym oraz maksymalnym, [redacted]

Finerenon obecnie nie jest refundowany w Polsce. W AWB wnioskodawcy przyjęto, że zostanie utworzona nowa grupa limitowa, jako że „nie ma grupy limitowej dla preparatów, które miałyby te same wskazania i przeznaczenia oraz sposób działania i udowodnioną skuteczność”.

W chwili obecnej dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek (PChN) (w stadium 3 lub 4, z albuminurią wynoszącą co najmniej 3 mg/mmol), powiązaną cukrzycą typu 2, przyjmujący insulinę leczenia są tzw. leczeniem standardowym BT (ang. *background therapy*). Do terapii tej należą inhibitory konwertazy angiotensyny (iACE), blokery receptora angiotensyny II (ARB), leki beta-adrenolityczne, leki moczopędne, antagoniści wapnia, statyny, leki przeciwplatekcyjne, insuliny, metforminę, pochodne sulfonilomocznika oraz akarboza.

W AWB wnioskodawcy analizowano 2 scenariusze:

- istniejący, zakładający brak finansowania finerenonu w populacji docelowej wniosku. Pacjenci stosują wyżej przedstawione leczenie standardowe;
- nowy, zakładający finansowanie finerenonu w populacji docelowej wniosku. Nowy scenariusz zakłada dostępność tej technologii medycznej w aptece na receptę i wydawany świadczeniobiorcy za odpłatnością w wysokości 30% jego limitu finansowania.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowanie liczebności populacji w AWB wnioskodawcy polegało na określeniu:

- liczby dorosłych chorych na PChN w Polsce;
- odsetka cukrzycy wśród dorosłych chorych na PChN w Polsce;
- odsetka cukrzycy typu 2 wśród dorosłych chorych na PChN z cukrzycą w Polsce;
- odsetka 3 i 4-ego stadium PChN wśród dorosłych chorych na PChN w Polsce;
- populacji z albuminurią ≥ 3 mg/mmol wśród dorosłych chorych na PChN w 3 i 4 stadium choroby, w Polsce;
- populacji wszystkich chorych, u których technologia wnioskowana może być stosowana ograniczona przez wyżej wymienione podpunkty (założono, że niezależnie od stadium PChN cukrzyca oraz cukrzyca typu 2 jest równie prawdopodobna).

Odsetek chorych na PChN w Polsce wynosi 11,80% (Rutkowski 2013). Przy jednoczesnym uwzględnieniu danych z GUS z 2021 roku, dotyczących liczebności dorosłych w Polsce oszacowano, że całkowita liczba chorych na PChN wynosi 3 721 378 osób. Opinia ekspercka zawarta w AWA Forxiga z 2021 roku jednocześnie wspomina

o 2 200 000 pacjentach chorych na PChN. W związku z rozbieżnością między danymi epidemiologicznymi a pozostałymi źródłami odnoszącymi się do liczebności populacji, wnioskodawca zdecydował się wykorzystać dane NFZ. Ową liczebność esktrapolowano na podstawie dostępnych danych NFZ z lat 2015-2019, w analizie podstawowej wykorzystano prognozę na podstawie trendu liniowego.

Odsetek cukrzycy u dorosłych pacjentów chorych na PChN oszacowano na podstawie badania PolNef, przeprowadzanego w latach 2004-2007, wyniki którego przedstawiono w publikacji Król 2009. Wśród rozpoznanych PChN w roku 2004 (456 pacjentów) i w roku 2007 (318 pacjentów) stwierdzono odsetki chorych z cukrzycą równe odpowiednio 14,7% i 16,4% - w analizie przyjęto stały odsetek równy średniej arytmetycznej – 15,55%. Jednocześnie przyjęto na podstawie IDF Diabetes Atlas 2021 (epidemiologiczne dane globalne dotyczące cukrzycy) stały odsetek występowania cukrzycy typu 2, wynoszący 90%.

Występowanie 3. i 4. stadium PChN oszacowano na podstawie opinii eksperckich zawartych w AWA Forxiga. Dwóch ekspertów oszacowało, że pacjenci w stadium 3 (30-60 eGFR) stanowią 50% populacji. Dane te mogą istotnie zaniżyć populację wnioskowaną, jako że często stadia 1 i 2 nie są brane pod uwagę i diagnozowane, ze względu na bezobjawowy przebieg.

Odsetek chorych z albuminurią ≥ 3 mg/mmol oszacowano na podstawie wyników przedstawionych w publikacji Stengel 2019. Wskaźnik albumina/kreatynina w moczu mierzono u 30% uczestników, pozostałym pacjentom mierzono stosunek białka do kreatyniny (PCR), szybkość wydalania albumin (AER) lub szybkość wydalania białka (PER). Wykorzystano tzw. zmienną kategoriową (albuminurię lub jej odpowiednik), a następnie sklasyfikowano zgodnie z treścią wytycznych KDIGO 2012. Owy odsetek wyniósł 72,45%.

Na podstawie raportu NFZ Cukrzyca 2019 stwierdzono, [REDACTED]

Tabela 36. Podsumowanie oszacowania wielkości populacji – zdiagnozowani na podstawie danych NFZ

Kryterium	Źródło	2023 r.	2024 r.
Liczba dorosłych chorych na PChN w Polsce	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek cukrzycy wśród PChN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek cukrzycy typu 2 wśród cukrzycy	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek stadium 3 i 4 PChN wśród PChN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek albuminurii ≥ 3 mg/mmol wśród 3 i 4 stadium PChN	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Dorośli chorzy na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią ≥ 3 mg/mmol) powiązani z cukrzycą typu 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Odsetek pacjentów stosujących insulinę wśród chorych na cukrzycę typu 2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji docelowej		[REDACTED]	[REDACTED]
Udział w rynku finerenonu, przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją lek Kerendia	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana		[REDACTED]	[REDACTED]

Koszty

W analizie z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej uwzględniono następujące kategorie kosztów bezpośrednich medycznych:

- koszty leków;
- koszty leczenia nerkozastępczego, w tym:
 - koszty dializoterapii;
 - koszty przeszczepienia nerki;
- koszty diagnostyki, monitorowania i oceny skuteczności leczenia;
- koszty zdarzeń sercowo-naczyniowych;

- koszty leczenia innych zdarzeń.

Do oszacowania kosztu stosowania omawianej technologii przyjęto dawkowanie początkowe zgodne z ChPL Kerendia. Odsetki pacjentów stosujących dobową dawkę finerenonu wynoszącą 10 mg lub 20 mg przyjęto na podstawie badania FIDELIO. [REDACTED]

Dawkowanie terapii towarzyszącej (BT) przyjęto na podstawie charakterystyk produktów leczniczych i dokumentów WHO. Udział procentowy stosowania leków wchodzących w terapię towarzyszącą przyjęto na podstawie badania FIDELIO, informacje dotyczące kosztów ich stosowania zaciągnięto z aktualnego na dzień złożenia wniosku obwieszczenia zawierającego wykaz leków refundowanych. Wszystkie kategorie kosztów zawartych w analizach, ich wielkości oraz źródła danych, z których korzystano w AWB wnioskodawcy opisane zostały w rozdziale 8 AE wnioskodawcy oraz w rozdziale 5.1.2 niniejszej AWA.

Początkowe dawkowanie finerenonu przyjęte w analizie jest zgodne z tym umieszczonym w ChPL Kerendia. Leczenie może być kontynuowane za pomocą dawkowanie 10 mg na dobę w przypadku pogorszenia stanu pacjenta do stadium 4b przewlekłej choroby nerek (PChN), czyli 15-25 eGFR (ml/min/1,73m²).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki wpływu na budżet dla populacji wskazanej we wniosku. Osobno zaprezentowano koszty stosowania:

- wyłącznie terapii podstawowej (BT, ang. background therapy), stanowiącej [REDACTED]
- wyłącznie finerenonu oraz
- terapii finerenonu łącznie z terapią podstawową (FIN + BT), [REDACTED].

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]		Perspektywa NFZ [REDACTED]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia wyłącznie BT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia FIN+BT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia wyłącznie BT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia FIN+BT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ [REDACTED]		Perspektywa NFZ [REDACTED]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia wyłącznie BT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia FIN+BT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z [REDACTED]

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa wspólna

Kategoria kosztów	Perspektywa wspólna [REDACTED]		Perspektywa wspólna [REDACTED]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia wyłącznie BT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia FIN+BT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia wyłącznie BT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia FIN+BT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia wyłącznie BT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty leczenia FIN+BT	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie wspólnej będzie związane z [REDACTED]

Wyniki dla wariantów minimalnych i maksymalnych zostały przedstawione w rozdziale 6.3.2 niniejszej AWA.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 40. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Dane epidemiologiczne dla populacji polskiej z NFZ oraz badania PolNef zostały uzupełnione o dane przedstawione w AWA Forxiga oraz międzynarodowe badania
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	zgodny z wytycznymi AOTMiT
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	?	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskowany lek ma stanowić terapię dodaną, udziały leków zawartych w BT nie ulegną zmianie
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	wykonano analizę wrażliwości, wraz z przedstawieniem wariantów minimalnego i maksymalnego

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Analitycy Agencji przeprowadzili walidację wewnętrzną modelu wnioskodawcy poprzez sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do arkusza, sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w arkuszu z wartościami zawartymi w opisie analizy oraz sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym. W wyniku tak przeprowadzonej walidacji nie odnaleziono większych błędów, które wpływałyby na zmianę wnioskowania z analizy.

Wnioskodawca jako ograniczenia wskazał jedynie, że są one tożsame z ograniczeniami przedstawionymi w analizie wnioskodawcy. Wartości populacyjne wykorzystane do modelowania wpływu na budżet przyjęto na podstawie badań polskich, rzeczywistych danych dotyczących chorych na cukrzycę w Polsce oraz opinii ekspertów umieszczone w AWA Forxiga 2021. W ramach analizy wrażliwości wykorzystano alternatywne odsetki dotyczące wielkości lub charakterystyki populacji, udziału leku Kerendia na rynku, przetestowano i zaprezentowano w postaci wariantów maksymalnego i minimalnego.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wyniki dla wariantów minimalnego oraz maksymalnego uzyskano poprzez wykorzystanie alternatywnych metod do ekstrapolacji wielkości populacji. W wariacie najbardziej prawdopodobnym wykorzystano [redacted], w wariacie minimalnym wykorzystano [redacted], w wariacie maksymalnym [redacted]. Wyniki

analizy podstawowej, wariantu minimalnego, wariantu maksymalnego oraz analizy wrażliwości dla parametrów najbardziej wpływających na zmianę wyniku analizy ekonomicznej przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 41. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa NFZ

	Wariant minimalny	Wariant bazowy	Wariant maksymalny	
			Wariant minimalny	Wariant bazowy
Wzrost kosztów	+	+	+	+
Wzrost kosztów	+	+	+	+
Wzrost kosztów	+	+	+	+
Wzrost kosztów	+	+	+	+
Wzrost kosztów	+	+	+	+
Wzrost kosztów	+	+	+	+
Wzrost kosztów	+	+	+	+
Wzrost kosztów	+	+	+	+

Tabela 42. Wyniki analizy wrażliwości – perspektywa wspólna

	Wariant minimalny	Wariant bazowy	Wariant maksymalny	
			Wariant minimalny	Wariant bazowy
Wzrost kosztów	+	+	+	+
Wzrost kosztów	+	+	+	+
Wzrost kosztów	+	+	+	+
Wzrost kosztów	+	+	+	+
Wzrost kosztów	+	+	+	+

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Zarówno z perspektywy Płatnika publicznego, jak i perspektywy wspólnej największy wpływ na zmianę wyników względem analizy podstawowej miały [REDACTED]

[REDACTED] Wszystkie wyniki dla każdej przyjętej alternatywnej wartości parametrów zostały przedstawione w rozdziale 3. AWB wnioskodawcy. Żadna zmiana parametrów nie wpływa na wnioskowanie – [REDACTED]

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

6.4. Komentarz Agencji

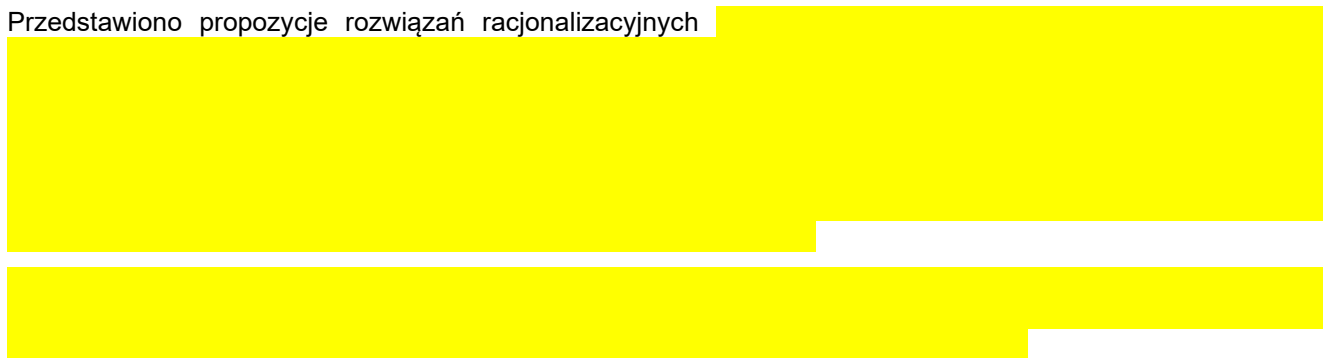
Wnioskodawca przyjął, że finerenon, w przypadku pozytywnej decyzji Ministra Zdrowia, będzie refundowana w ramach refundacji aptecznej, w ramach nowej grupy limitowej. W opinii analityków Agencji takie podejście jest prawidłowe.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują [REDACTED] wydatków płatnika publicznego w związku z wprowadzeniem do refundacji wnioskowanej technologii medycznej [REDACTED]. Główne ograniczenia analizy wynikają z dostępności alternatywnych danych epidemiologicznych możliwych do wykorzystania w analizie: polskich, międzynarodowych badań oraz opinii ekspertów zawartych w wykonanym przez Agencję AWA, wpływające na wysokość dodatkowego obciążenia budżetu Płatnika publicznego, w przypadku pozytywnej decyzji MZ o jego refundacji. Omawiane alternatywne odsetki dotyczące populacji, w której oceniana technologia lekowa mogłaby być oceniana zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było „wskazanie takich rozwiązań dotyczących refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z decyzją o zakwalifikowaniu leku Kerendia (finerenon) do finansowania w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, którzy stosują insulinę”.

Przedstawiono propozycje rozwiązań racjonalizacyjnych



8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lynparza (olaparyb) we wskazaniu zgodnym z treścią wniosku 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>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 07.09.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Kerendia, finerenone. W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii lekowej. Na stronie NICE, CADTH, NCPE oraz SMC odnaleziono informacje o toczeniu się procesu dla ocenianej technologii medycznej, planowane zakończenie prac nad raportem NICE przewidziane jest na 14.09.2022 r.

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Refundacja	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Finlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Francja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Grecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Liechtenstein	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Niemcy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Portugalia	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwajcaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Włochy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę żadna prezentacja leku Kerendia nie jest finansowana w żadnym kraju UE i EFTA (na 30 wskazanych).

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.07.2022, znak PLR.4500.1325.2022.3.ELA PLR.4500.1324.2022.3.ELA (data wpływu do AOTMiT: 07.07.2022) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Kerendia (Finerenone), 10 mg, tabletki, 14 sztuk, kod GTIN 04057598013536;
- Kerendia (Finerenone), 20 mg, tabletki, 14 sztuk, kod GTIN: 04057598013581.

we wskazaniu: leczenie przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych leczonych insuliną. Zlecenie dotyczy finansowania w ramach refundacji aptecznej.

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek

Przewlekła choroba nerek (PChN) przewlekła niewydolność nerek, ICD-10: N18) zgodnie z definicją KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) to utrzymujące się >3. miesiące nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe nerek niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta w zakresie zarówno jakości życia (w tym także trwałej i okresowej niezdolności do pracy z powodu PChN) jak i ryzyka przedwczesnego zgonu (Forum Zaburzeń Metabolicznych 2011). PChN jest klasyfikowane głównie na podstawie przyczyny, kategorii GFR (przesączanie kłębuszkowe, G1-G5) oraz albuminurii (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery, A1-A3). Kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznicza. Zgodnie z kryteriami rozpoznania przewlekłej choroby nerek (KDIGO 2012), rozpoznanie obejmuje pacjentów z kategorią GFR od G3a do G5 (eGFR <60 ml/min/1,73m²) oraz przewlekłą albuminurią w kategorii A2 i A3 (ACR ≥ 30 mg/g).

W kategorii G3, gdy GFR znajduje się w zakresie od 30 do 59 ml/min./1,73 m², dochodzi do wystąpienia wielomoczu, nykturii i zwiększonego pragnienia. U ponad połowy chorych występuje nadciśnienie tętnicze. U pacjentów dochodzi do wzrostu poziomu mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego we krwi, a jednocześnie występuje u nich anemia, wpływająca na osłabienie, zmniejszenie wydolności fizycznej i męczliwości. W tym stadium choroby u pacjentów może występować utrata łaknienia i nudności.

W przypadku zaawansowania choroby w kategorii G4 (GFR 15-29 ml/ min. /1,73 m²) powyższe objawy, zwłaszcza objawy ze strony układu pokarmowego, ulegają nasileniu. Nadciśnienie tętnicze występuje u 80% pacjentów. W licznej grupie pacjentów dochodzi do przerostu lewej komory i niewydolności serca. Na tym etapie zaawansowania choroby występuje kwasica nieoddechowa i zaburzenia mineralne i kostne – zwapnienia tkanek miękkich.

Cukrzyca typu 2

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

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako technologię alternatywną wskazał aktualnie stosowaną i finansowaną ze środków publicznych terapię podstawową cukrzycy typu 2, w której skład wchodzi następujące leki:

- metformina;
- pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidon);
- insuliny;
- akarboza;
- iACE/ARB;
- beta-blokery;
- antagoniści kanału wapniowego;
- leki moczopędne;

- statyny;
- leki przeciwplatekcyjne.

Należy zwrócić uwagę, iż w analizach wnioskodawcy przeprowadzono ocenę skuteczności i bezpieczeństwa FIN stosowanego w skojarzeniu z terapią podstawową (BT) względem samej terapii podstawowej (BT). Na tej podstawie możliwa jest ocena FIN stosowanego jako terapia dodana do terapii podstawowej.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania finerenonu podawanego doustnie (Kerendia) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2, w porównaniu z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych – z innymi technologiami opcjonalnymi.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją, w tym badania porównujące badaniem porównującym skuteczność finerenonu w porównaniu z placebo w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3. i 4., z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2- badanie FIDELIO (publikacja Barkis 2020, Filippatos 2021 i Rossing 2022). Ponadto, wnioskodawca włączył do analizy 7 opracowań wtórnych: Abdelazeem 2022, Zhang 2022, Zhao 2022, Zheng 2022, Fu 2021, Sanchez 2021, Chung 2020.

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS zmniejszenie ryzyka wystąpienia:

- pierwszorzędowego złożonego PK w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,85 (95%CI: 0,73; 0,98);
- kluczowego drugorzędowego złożonego PK w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,82 (95%CI: 0,69; 0,97);
- drugorzędowego złożonego PK dla nerek w grupie pacjentów leczonych FIN+BT względem PLC+BT: HR = 0,74 (95%CI: 0,59; 0,94).

Wszystkie analizowane powyżej PK występowały częściej w grupie leczonej PLC+BT względem FIN+BT:

- pierwszorzędowy złożony PK: 9,28 zdarzeń/100 pacjentolat vs. 7,85 zdarzeń/100 pacjentolat;
- kluczowy złożony drugorzędowy PK: 6,79 zdarzeń/100 pacjentolat vs. 5,56 zdarzeń/100 pacjentolat;
- drugorzędowy złożony PK – nerki: 4,48 zdarzeń/100 pacjentolat vs. 3,76 zdarzeń/100 pacjentolat.

Wyniki odnalezionych badań wtórnych są zgodne z wnioskami z AKL wnioskodawcy.

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu. Wystąpiły one u 1,3% chorych leczonych FIN+BT oraz 2% chorych otrzymujących PLC+BT.

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, nie wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości ciężkich działań niepożądanych. Wystąpiły one u 2% chorych leczonych FIN+BT oraz 1,3% chorych otrzymujących PLC+BT.

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS różnice pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości ciężkiej hiperkalemii (w ocenie badacza), która występowała częściej w grupie FIN+BT, OR = 4,66 (95%CI: 1,58; 13,74).

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości występowania działań niepożądanych oraz hiperkalemii (w ocenie badacza), które występowały częściej w grupie FIN+BT:

- działania niepożądane: OR = 1,56 (95%CI: 1,33, 1,84), NNH = 14 (95%CI: 10; 20);
- hiperkalemia (w ocenie badacza): OR = 2,53 (95%CI: 1,98, 3,23), NNH = 14 (95%CI: 11; 16).

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości występowania wybranych ciężkich zdarzeń niepożądanych: ciężka hiperkalemia występowała IS częściej w grupie FIN+BT:

- hiperkalemia (w ocenie badacza): OR = 2,85 (95%CI: 1,39; 5,87), NNH = 100 (95%CI: 58; 250);
- hiperkalemia: OR = 2,65 (95%CI: 1,28; 5,50), NNH = 111 (95%CI: 62; 333);

natomiast hipoglikemia występowała IS częściej w grupie PLC+BT:

- hipoglikemia: OR = 0,52 (95%CI: 0,27; 1,00), NNT=143 (95%CI: 72; 10 000).

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych: w grupie leczonej FIN+BT częściej występowały:

- hiperkaliemia (w ocenie badacza): OR =2,24 (95%CI: 1,85; 2,72), NNH = 10 (95%CI: 8; 14);
- hiperkaliemia: OR = 2,18 (95%CI: 1,78; 2,68), NNH = 12 (95%CI: 9; 16);
- obniżenie GFR: OR = 1,39 (95%CI: 1,05; 1,85), NNH = 50 (95%CI: 29; 333);

natomiast w grupie PLC+BT występowały IS częściej:

- hipoglikemia: OR = 0,69 (95%CI: 0,54; 0,89), NNT= 34 (95%CI: 25; 100);
- nadciśnienie: OR = 0,79 (95%CI: 0,62; 0,99), NNT = 50 (95%CI: 27; 1 112);
- obrzęk obwodowy: OR = 0,59 (95%CI: 0,47; 0,74), NNT = 20 (95%CI: 17; 34);
- zapalenie płuc: OR = 0,71 (95%CI: 0,54; 0,93), NNT = 50 (95%CI: 28;250);
- zaparcia: OR = 0,70 (95%CI: 0,52; 0,94), NNT = 56 (95%CI: 31; 334)

W badaniu FIDELIO chorzy z ramienia FIN+BT byli IS częściej hospitalizowani w związku z wystąpieniem hiperkaliemii (1,5%) w porównaniu do grupy PLC+BT (0,3%):

- OR = 4,43 (95%CI: 1,83; 10,76), NNH = 100 (50; 100).

W badaniu FIDELIO, u pacjentów stosujących insulinoterapię, wykazano IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, które występowały częściej w grupie leczonej FIN+BT:

- TEAE prowadzące do przerwania leczenia: OR = 1,31 (95%CI: 1,00; 1,72), NNH = 50 (95%CI: 31; 10 000)
- Hiperkaliemia w ocenie badacza prowadząca do przerwania leczenia: OR = 2,34 (95%CI: 1,36; 4,02), NNH = 100 (95%CI: 50; 100).

ChPL Kerendia

U chorych leczonych finerenonem obserwowano hiperkaliemię. U niektórych chorych występuje większe ryzyko hiperkaliemii. Do czynników ryzyka należą niski eGFR, zwiększenie stężenia potasu w surowicy i wcześniejsze epizody hiperkaliemii. U tych chorych należy rozważyć częstszą kontrolę.

FDA 2021

W dokumencie FDA 2021 przedstawiono ostrzeżenie dotyczące potencjalnie występującej hiperkaliemii. Pacjenci z obniżoną wydajnością pracy nerek i wyższym poziomem potasu we krwi są bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. Wskazane jest monitorowanie poziomu potasu w osoczu i dostosowaniu dawki leku Kerendia jeśli zachodzi taka potrzeba.

W ramach działań niepożądanych, które występują u więcej niż 1% pacjentów wymieniono: hiperkaliemię, niedociśnienie oraz hiponatremię. Dodatkowo zwrócono uwagę na stosowanie produktu leczniczego Kerendia u chorych z zaburzeniami czynności wątroby

ADRReports i WHO

W celu odnalezienia informacji dotyczących stwierdzonych zdarzeń niepożądanych potencjalnie wywoływanych przez lek Kerendia wykonano przeszukiwanie baz ADRR oraz WHO. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie ADRReports należały zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia żołądka i jelit.

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w bazie WHO należały zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych, zaburzenia metabolizmu i odżywiania, zaburzenia żołądka i jelit, zaburzenia nerek i dróg moczowych oraz zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej (AE) wnioskodawcy było „określenie opłacalności stosowania w Polsce finerenonu (Kerendia) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2.”

Jako technikę analityczną przyjęto analizę kosztów użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA) oraz analizę kosztów-efektywności (ang. cost-effectiveness analysis).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet (AWB) wnioskodawcy było: „oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Kerendia (finerenon) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2”.

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie NFZ będzie związane z [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Wyniki AWB wnioskodawcy wskazują, że objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej w perspektywie wspólnej będzie związane z [REDACTED]

[REDACTED]

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii lekowej. Odnaleziono jedynie informacje o trwających pracach nad oceną w instytucjach NICE, SMC, NCPE oraz CADTH.

Uwagi dodatkowe

brak

⁸ 166 758 PLN

⁹ 166 758 PLN

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Nie stwierdzono niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

FIDELIO	Rossing P, Burgess E, Agarwal R, et al. Finerenone in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes According to Baseline HbA1c and Insulin Use: An Analysis From the FIDELIO-DKD. <i>Study Diabetes Care</i> . 2022;45:888–897.
	Bakris G.L., Agarwal R., Anker S.D. i in., Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes, <i>New England Journal of Medicine</i> . 2020; 383(23): 2219–2229
Abdelazeem	Abdelazeem B, Elbadawy M.A, Awad A.K, et al. The cardiovascular outcomes of finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: A meta-analysis of randomized clinical trials. <i>Intractable & Rare Diseases Research</i> . 2022; 11(1):31-33.
Zhang	Zhang M.Z., Bao W, Zheng Q.Y et al. Efficacy and Safety of Finerenone in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. <i>Frontiers in Pharmacology</i> 2022 doi: 10.3389/fphar.2022.819327
Zhao	Zhao L.M, Zhan Z.L, Ning J et al. Network Meta-Analysis on the Effects of SGLT2 Inhibitors Versus Finerenone on Cardiorenal Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease. <i>Frontiers of Pharmacology</i> 2022 doi: 10.3389/fphar.2021.751496
Zheng	Zheng Y, Ma S, Huang Q, et al. Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Finerenone in Diabetic Kidney Disease. <i>Kidney Blood Press Res</i> 2022;47:219–228
Fu	Fu Z, Geng X, Chi K, et al. Efficacy and safety of finerenone in patients with chronic kidney disease: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. <i>Ann Palliat Med</i> 2021;10(7):7428-7439
Chung	Chung E.Y., Ruospo M., Natale P, et al. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease (Review). <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> 2020, Issue 10. Art. No.: CD007004.
Sanchez	Sanchez G.J.J., Thompson J., Scott D.A. i in., Treatments for Chronic Kidney Disease: A Systematic Literature Review of Randomized Controlled Trials, <i>Adv Ther</i> . 2022 Jan; 39(1): 193-220. doi: 10.1007/s12325-021-02006-z.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

PTN	Stompór T, Adamczak M, Masajtis-Zagajewska A, et al. Rozpoznawanie i leczenie cukrzycy typu 2 u chorych z przewlekłą chorobą nerek i wartością eGFR < 60 ml/min — opinia członków Grupy Roboczej Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek. <i>Forum Nefrologiczne</i> 2019, tom 12, nr 1, 51–64.
PTD	2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. A position of Diabetes Poland. <i>Clin Diabetol</i> 2021; 10, 1. DOI: 10.5603/DK.2021.0001
KDIGO	KDIGO 2022 CLINICAL PRACTICE GUIDELINE FOR DIABETES MANAGEMENT IN CHRONIC KIDNEY DISEASE
NICE	Type 2 diabetes in adults: management. NICE guideline 2015. www.nice.org.uk/guidance/ng28
ADA	STANDARDS OF MEDICAL CARE IN DIABETES—2022. <i>Diabetes Care</i> 2022 Volume 45, Supplement 1 WWW.DIABETES.ORG/DIABETES CARE
BDS	de Sá J.R, Rangel E.R, Canani L.H, et al. The 2021–2022 position of Brazilian Diabetes Society on diabetic kidney disease (DKD) management: an evidence-based guideline to clinical practice. Screening and treatment of hyperglycemia, arterial hypertension, and dyslipidemia in the patient with DKD. <i>Diabetology & Metabolic Syndrome</i> (2022) 14:81
ERA-EDTA	Sarafidis P, Ferro Ch.J, Morales E, et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists for nephroprotection and cardioprotection in patients with diabetes mellitus and chronic kidney disease. A consensus statement by the EURECA-m and the DIABESITY working groups of the ERA-EDTA. <i>Nephrol Dial Transplant</i> (2019) 34: 208–230
ESC-EASD	Cosentino F, Grant P.J, Aboyans V, et al. 2019. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. <i>European Heart Journal</i> (2020) 41, 255-323.

Pozostałe publikacje

AWA Forxiga 2021	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Forxiga (dapagliflozyna) <i>Dorośli pacjenci z rozpoznaną przewlekłą chorobą nerek z eGFR <60 ml/min/1,73m², albuminurią ≥200 mg/g oraz leczeni terapią opartą na ACE-i/ARB nie krócej niż 4 tygodnie lub z przeciwwskazaniami do tych terapii</i> – analiza weryfikacyjna (AOTMiT-OT-4230-22-2021)
Cukrzyca 2019	Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia - Departament Analiz i Strategii. Raport NFZ „Cukrzyca”. Warszawa, listopad 2019. ISBN: 978-83-944034-4-7
IDF Diabetes Atlas 2021	https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf

Stengel 2019	Stengel B, Metzger M, Combe C, Jacquelinet C, Briançon S, Ayav C, Fouque D, Laville M, Frimat L, Pascal C, Herpe YE, Morel P, Deleuze JF, Schanstra JP, Lange C, Legrand K, Speyer E, Liabeuf S, Robinson BM, Massy ZA. Risk profile, quality of life and care of patients with moderate and advanced CKD: The French CKD-REIN Cohort Study. Nephrol Dial Transplant. 2019 Feb 1;34(2):277-286. doi: 10.1093/ndt/gfy058. PMID: 29635335.
Król 2008	Król E, Rutkowski B. Przewlekła choroba nerek - klasyfikacja, epidemiologia i diagnostyka. Forum Nefrologiczne 2008;1(1):1-6.
ChPL Kerendia Surma 2019	Charakterystyka Produktu Leczniczego Kerendia (data dostępu: 25.08.2022 r.) https://diabetyk.org.pl/cukrzyca-typu-2-rozpowszechnienie-mechanizmy-powstania-zagrozenia/
Król 2009	Król E, Czarniak P, Szcześniak P, Szubert R, Magdoń R, Rutkowski B. Co wiemy o progresji przewlekłej choroby nerek? Wyniki programu PolNef 2007. Nefrol. dial. pol. 2009, 13, 53-57
FDA 2021	Highlights of prescribing information, https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215341s000lbl.pdf (data dostępu 28.05.2022 r.)
VigiAccess	WHO, VigiAccess, Kerendia, finerenon (data dostępu: 31.08.2022 r.) https://www.vigiaccess.org/
ADRReports	EMA EudraVigilance, Kerendia (data dostępu: 31.08.2022 r.) https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+202093283

15. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Kerendia stosowanego u wcześniej leczonych pacjentów insuliną z cukrzycą typu 2 chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią), [REDACTED] Warszawa, 2022 r.
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Kerendia stosowanego wcześniej leczonych pacjentów insuliną z cukrzycą typu 2 chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią), [REDACTED] Warszawa, 2022 r.
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Kerendia stosowanego wcześniej leczonych pacjentów insuliną z cukrzycą typu 2 chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią), [REDACTED], Warszawa, 2022 r.
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Kerendia> stosowanego wcześniej leczonych pacjentów insuliną z cukrzycą typu 2 chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią), [REDACTED], Warszawa, 2022 r.
- Załącznik 5. Analiza racjonalizacyjna dla leku Kerendia stosowanego wcześniej leczonych pacjentów insuliną z cukrzycą typu 2 chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią), [REDACTED], Warszawa, 2022 r.
- Załącznik 6. Wykaz leków refundowanych we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 44. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Benazeprili hydrochloridum w ramach grupy limitowej ; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Lotensin, tabl. powł., 10 mg	28 szt	05909990118915	17,39	18,26	6,56	ryczałt	17,70
Lotensin, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990119011	24,84	26,08	13,13	ryczałt	24,44
Lotensin, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990118816	12,96	13,61	3,28	ryczałt	14,55
Quinaprilum w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Accupro 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990707010	10,69	11,22	3,52	ryczałt	11,99
Accupro 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990707119	16,99	17,84	7,03	ryczałt	17,21
Accupro 40, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991080129	26,03	27,33	13,13	ryczałt	25,69
Accupro 5, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990706914	8,01	8,41	1,76	ryczałt	8,95
Acurenal, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991125516	10,80	11,34	3,52	ryczałt	12,11
Acurenal, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991125615	15,12	15,88	7,03	ryczałt	15,25
Acurenal, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990953882	25,26	26,52	14,07	ryczałt	24,66
Acurenal, tabl. powł., 5 mg	30 szt	05909991125417	7,94	8,34	1,76	ryczałt	8,88
Enalapril maleas w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Enarenal, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990015030	4,26	4,47	5,28	ryczałt	4,02
Enarenal, tabl., 10 mg	60 szt.	05909990015054	8,37	8,79	10,55	ryczałt	7,59
Enarenal, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990020836	7,88	8,27	10,55	ryczałt	7,07
Enarenal, tabl., 20 mg	60 szt	05909990020829	14,58	15,31	20,08	ryczałt	12,80
Enarenal, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990014934	2,91	3,06	2,64	ryczałt	3,88
Enarenal, tabl., 5 mg	60 szt.	05909990014958	5,31	5,58	5,28	ryczałt	5,13
Lisinoprilum w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
LisiHEXAL 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991013417	7,29	7,65	5,28	ryczałt	7,20
LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt.	05909991357337	10,21	10,72	10,55	ryczałt	9,52
LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt.	05909991365691	10,26	10,77	10,55	ryczałt	9,57
LisiHEXAL 20, tabl., 20 mg	30 szt	05909991013516	14,58	15,31	10,55	ryczałt	14,11
LisiHEXAL 5, tabl., 5 mg	30 szt	05909991013318	3,65	3,83	2,64	ryczałt	4,65
Lisinoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990939817	9,72	10,21	5,28	ryczałt	9,76
Lisinoratio 20, tabl., 20 mg	30 szt.	05909990939916	15,66	16,44	10,55	ryczałt	15,24
Lisinoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990939718	6,48	6,80	2,64	ryczałt	7,62
Lisiprol, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990682447	10,04	10,54	4,92	ryczałt	10,34
Lisiprol, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990682461	15,98	16,78	9,85	ryczałt	15,69

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Lisiprol, tabl., 5 mg	28 szt.	0590999068240 9	6,48	6,80	2,46	ryczałt	7,56
Ranopril, tabl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	0590999113312 2	7,34	7,71	4,92	ryczałt	7,51
Ranopril, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	0590999113302 3	13,50	14,18	9,85	ryczałt	13,09
Ranopril, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	0590999113292 7	3,67	3,85	2,46	ryczałt	4,60
Lisinoprilum + Amlodipinum ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Dironorm, tabl., 10+5 mg	30 szt.	05909990701803	13,28	13,94	5,28	ryczałt	13,49
Dironorm, tabl., 20+10 mg	30 sztuk	05909990761685	20,20	21,21	10,55	ryczałt	20,01
Dironorm, tabl., 20+5 mg	30 szt.	05909990970520	18,36	19,28	10,55	ryczałt	18,08
Lisinoprilum + Hydrochlorothiazidum w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Lisiprol HCT, tabl., 10+12,5 mg	30 szt..	059099907083 52	12,53	13,16	5,28	ryczałt	12,72
Lisiprol HCT, tabl., 20+12,5 mg	30szt.	059099907083 69	17,93	18,83	10,55	ryczałt	17,64
Lisiprol HCT, tabl., 20+25 mg	28szt.	059099911677 14	16,85	17,69	9,85	ryczałt	16,60
Perindoprilum w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Prenessa, tabl., 4 mg	30 szt. (1 x 30 szt.)	059099905693 11	10,64	11,17	5,28	ryczałt	10,72
Perindoprilum + Amlodipinum- w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Amlessa, tabl., 4+10 mg	90 tabl.	059099909081 89	35,53	37,31	15,83	ryczałt	35,03
Amlessa, tabl., 4+5 mg	90 tabl.	059099909081 58	35,53	37,31	15,83	ryczałt	35,03
Amlessa, tabl., 8+10 mg	90 tabl.	059099909082 64	70,96	74,51	31,65	ryczałt	68,23
Amlessa, tabl., 8+5 mg	90 tabl.	059099909082 33	70,96	74,51	31,65	ryczałt	68,23
Perindoprilum argininum w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Prestarium 10 mg, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	059099903360 81	30,20	31,71	10,55	ryczałt	30,51
Prestarium 5mg, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	059099903377 74	19,15	20,11	5,28	ryczałt	19,66
Perindoprilum argininum + Amlodipinum- w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Co-Prestarium, tabl., 10+10 mg	30 szt	059099906694 00	26,78	28,12	10,55	ryczałt	26,92
Co-Prestarium, tabl., 10+5 mg	30 szt	059099906693 32	26,78	28,12	10,55	ryczałt	26,92
Co-Prestarium, tabl., 5+10 mg	30 szt	059099906693 87	17,55	18,43	5,28	ryczałt	17,97
Co-Prestarium, tabl., 5+5 mg	30 szt.	059099906693 01	17,55	18,43	5,28	ryczałt	17,97
Perindoprilum argininum + Indapamidum argininum w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Noliprel Bi-Forte, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt.	059099907077 82	35,60	37,38	10,55	Rycałt	36,18
Noliprel Forte, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt.	059099900550 29	23,46	24,63	5,28	Rycałt	24,18
Tertensif Bi-Kombi, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt.	059099907152 06	35,60	37,38	10,55	Rycałt	36,18

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Tertensif Kombi, tabl. powł., 5+1,25 mg	30 szt.	05909990055678	23,46	24,63	5,28	Ryczałt	24,18
Tert-Butylamini Perindoprilum w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Prenessa, tabl., 8 mg	30 sztuk	05909990662494	20,22	21,23	10,55	Ryczałt	20,03
Vidotin, tabl., 4 mg	30 sztuk	05909990653614	8,10	8,51	5,28	Ryczałt	8,06
Vidotin, tabl., 8 mg	30 sztuk	05909990653621	14,58	15,31	10,55	Ryczałt	14,11
Tert-Butylamini Perindoprilum + Amlodipinum - w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Amlessa, tabl., 4+10 mg	30 szt.	05909990908165	12,15	12,76	5,28	ryczałt	12,30
Amlessa, tabl., 4+5 mg	30 szt.	05909990908134	12,15	12,76	5,28	ryczałt	12,30
Amlessa, tabl., 8+10 mg	30 szt.	05909990908240	24,30	25,52	10,55	ryczałt	24,32
Amlessa, tabl., 8+5 mg	30 szt.	05909990908196	24,30	25,52	10,55	ryczałt	24,32
Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	30 szt.	05906414001860	9,94	10,44	5,28	ryczałt	9,99
Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 10 mg	60 szt.	05906414001877	19,87	20,86	10,55	ryczałt	19,65
Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	30 szt.	05906414001839	9,94	10,44	5,28	ryczałt	9,99
Prestożek Combi, tabl., 4 mg + 5 mg	60 szt.	05906414001846	19,87	20,86	10,55	ryczałt	19,65
Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	30 szt.	05906414001921	19,87	20,86	10,55	ryczałt	19,65
Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 10 mg	60 szt.	05906414001938	39,74	41,73	21,10	ryczałt	38,20
Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	30 szt.	05906414001891	19,87	20,86	10,55	ryczałt	19,65
Prestożek Combi, tabl., 8 mg + 5 mg	60 szt.	05906414001907	39,74	41,73	21,10	ryczałt	38,20
Tert-Butylamini Perindoprilum + Indapamidum, w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Co-Prenessa, tabl., 8+2,5 mg	30 szt	05909990850167	21,59	22,67	10,55	ryczałt	21,47
Co-Prenessa 4 mg/1,25 mg tabletki, tabl., 4+1,25 mg	30 szt	05909990746569	13,28	13,94	5,28	ryczałt	13,49
Perindoprilili tosilas + Amlodipinum , w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Vilpin Combi, tabl., 10+10 mg	30 szt.	05909991467715	19,87	20,86	10,55	ryczałt	19,65
Vilpin Combi, tabl., 10+10 mg	30 szt.	05909991137571	24,73	25,97	10,55	ryczałt	24,77
Vilpin Combi, tabl., 10+5 mg	30 szt.	05909991467685	19,87	20,86	10,55	ryczałt	19,65
Vilpin Combi, tabl., 10+5 mg	30 szt.	05909991137526	24,73	25,97	10,55	ryczałt	24,77
Vilpin Combi, tabl., 5+10 mg	30 szt.	05909991467678	9,94	10,44	5,28	ryczałt	9,99
Vilpin Combi, tabl., 5+10 mg	30 szt.	05909991137472	15,01	15,76	5,28	ryczałt	15,31
Vilpin Combi, tabl., 5+5 mg	30 szt.	05909991467647	9,94	10,44	5,28	ryczałt	9,99

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Vilpin Combi, tabl., 10+10 mg	30 szt.	059099914677 15	19,87	20,86	10,55	ryczałt	19,65
Perindopriili tosilas + Indapamidum- w ramach grupy limitowej; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Indix Combi, tabl. powl., 10+2,5 mg	30 szt.	059099913166 00	21,60	22,68	10,55	ryczałt	21,48
Indix Combi, tabl. powl., 2,5+0,625 mg	30 szt.	059099910502 90	6,75	7,09	2,64	ryczałt	7,90
Indix Combi, tabl. powl., 5+1,25 mg	30 szt.	059099910503 44	13,50	14,18	5,28	ryczałt	13,73
Ramiprilum grupy limitowej w ramach; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	059099913089 71	10,07	10,57	15,34	ryczałt	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	059099913407 66	10,10	10,61	15,38	ryczałt	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	30 szt.	059099905714 68	12,10	12,71	17,48	ryczałt	12,80
Ampril 10 mg tabletki, tabl., 10 mg	60 szt.	059099905714 75	24,80	26,04	33,44	ryczałt	25,60
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	30 szt.	059099905714 99	6,05	6,35	9,30	ryczałt	6,40
Ampril 5 mg tabletki, tabl., 5 mg	60 szt.	059099905715 05	12,40	13,02	17,79	ryczałt	12,80
Apo-Rami, tabl., 10 mg	28 szt.	059099906533 79	14,15	14,86	19,41	ryczałt	11,95
Apo-Rami, tabl., 2,5 mg	28 szt.	059099906533 55	3,60	3,78	4,92	ryczałt	3,58
Apo-Rami, tabl., 5 mg	28 szt.	059099906533 62	7,19	7,55	9,85	ryczałt	6,46
ApoRami/Ramipril Aurovitas, tabl., 10 mg	30 szt.	059099913260 12	14,90	15,65	20,42	ryczałt	12,80
ApoRami/Ramipril Aurovitas, tabl., 5 mg	30 szt.	059099913259 54	7,45	7,82	10,55	ryczałt	6,62
Axtil, tabl., 10 mg	30 szt.	059099903379 89	15,91	16,71	21,10	ryczałt	13,18
Axtil, tabl., 2,5 mg	30 szt.	059099903379 58	3,96	4,16	5,28	ryczałt	3,71
Axtil, tabl., 5 mg	30 szt.	059099903379 72	7,92	8,32	10,55	ryczałt	7,12
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	059099906617 56	14,04	14,74	19,29	ryczałt	11,95
Piramil 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	059099913446 03	10,10	10,61	15,38	ryczałt	12,80
Piramil 10 mg, tabletki, 10 mg	30 szt.	059099913699 10	12,94	13,59	18,36	ryczałt	12,80
Piramil 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	30 szt.	059099902121 70	4,64	4,87	5,28	ryczałt	4,42
Piramil 5 mg, tabletki, 5 mg	30 szt.	059099913699 03	7,17	7,53	10,48	ryczałt	6,40
Piramil 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	059099902122 48	7,56	7,94	10,55	ryczałt	6,74
Polpril, tabl., 10 mg	28 szt.	059099909246 53	14,71	15,45	19,69	ryczałt	12,26
Polpril, kaps. twarde, 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	059099906946 55	15,97	16,77	19,69	ryczałt	13,58
Polpril, tabl., 2,5 mg	28 szt.	059099909246 08	3,67	3,85	4,92	ryczałt	3,64

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Polpril, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990924646	7,35	7,72	9,85	ryczałt	6,63
Polpril, kaps. twarde, 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990694631	7,87	8,26	9,85	ryczałt	7,17
Ramicor, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991093334	10,10	10,61	15,16	ryczałt	11,95
Ramicor, tabl. powl., 2,5 mg	28 szt.	05909991093280	2,65	2,78	4,30	ryczałt	3,20
Ramicor, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991093303	5,08	5,33	8,13	ryczałt	5,97
Ramipril Genoptim, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991316655	11,88	12,47	17,02	ryczałt	11,95
Ramipril Genoptim, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991316464	5,94	6,24	9,03	ryczałt	5,97
Ramistad 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990017461	10,15	10,66	15,21	ryczałt	11,95
Ramistad 2,5, tabl., 2.5 mg	28 szt.	05909990017447	3,46	3,63	4,92	ryczałt	3,43
Ramistad 5, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990017454	5,56	5,84	8,63	ryczałt	5,97
Ramve 10 mg, kaps. twarde, 10 mg	28 szt.	05909990047987	13,82	14,51	19,07	ryczałt	11,95
Ramve 2,5 mg, kaps. twarde, 2.5 mg	28 szt.	05909990047949	3,46	3,63	4,92	ryczałt	3,43
Ramve 5 mg, kaps. twarde, 5 mg	28 szt.	05909990047963	6,91	7,26	9,85	ryczałt	6,17
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991414153	13,48	14,15	18,70	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991447540	13,48	14,15	18,70	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991411640	13,59	14,27	18,82	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991402006	13,59	14,27	18,82	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991427153	13,59	14,27	18,82	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991463403	13,59	14,27	18,82	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991401566	13,61	14,29	18,84	ryczałt	11,95
Tritace 10, tabl., 10 mg	28 szt.	05909990916016	15,98	16,78	19,69	ryczałt	13,59
Tritace 2,5, tabl., 2.5 mg	28 szt.	05909990478217	7,37	7,74	4,92	ryczałt	7,54
Tritace 5, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990478316	9,83	10,32	9,85	ryczałt	9,23
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991447939	13,82	14,51	19,07	ryczałt	11,95
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991427276	14,15	14,86	19,41	ryczałt	11,95
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991461973	14,15	14,86	19,41	ryczałt	11,95
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990610532	15,55	16,33	21,10	ryczałt	12,80
Vivace 10 mg, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991004392	46,66	48,99	58,39	ryczałt	38,40
Vivace 2,5 mg, tabl., 2.5 mg	30 szt.	05909990610440	3,89	4,08	5,28	ryczałt	3,63

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Vivace 2,5 mg, tabl., 2,5 mg	90 szt.	05909991004378	11,66	12,24	15,83	ryczałt	9,96
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991447953	6,91	7,26	9,85	ryczałt	6,17
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991427252	7,01	7,36	9,85	ryczałt	6,26
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991461959	7,01	7,36	9,85	ryczałt	6,26
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990610495	7,78	8,17	10,55	ryczałt	6,96
Vivace 5 mg, tabl., 5 mg	90 szt.	05909991004385	23,33	24,50	30,68	ryczałt	19,20
Ramiprilum + Felodipinum w grupy limitowej w ramach; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Delmuno 2,5, tabl. powl., 2,5+2,5 mg	28 szt.	05909990973118	11,29	11,85	4,92	ryczałt	11,65
Delmuno 5, tabl. powl., 5+5 mg	28 szt.	05909990973217	14,47	15,19	9,85	ryczałt	14,09
Ramiprilum + Hydrochlorothiazidum; w grupy limitowej w ramach; 44.0, Inhibitory konwertazy angiotensyny - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Ampril HD, tabl., 5+25 mg	30 szt.	05909990573233	11,23	11,79	10,55	ryczałt	10,59
Ampril HL, tabl., 2,5+12,5 mg	30 szt.	05909990573226	8,09	8,49	5,28	ryczałt	8,04
Tritace 2,5 Comb, tabl., 2,5+12,5 mg	28 szt.	05909990885312	8,05	8,45	4,92	ryczałt	8,25
Tritace 5 Comb, tabl., 5+25 mg	28 szt.	05909990885411	9,83	10,32	9,85	ryczałt	9,23
Amlodipinum + Valsartanum blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Avasart Plus, tabl. powl., 10+160 mg	28 szt.	05909991342920	16,20	17,01	18,02	30%	8,65
Avasart Plus, tabl. powl., 5+160 mg	28 szt.	05909991342838	13,11	13,77	18,02	30%	5,41
Avasart Plus, tabl. powl., 5+80 mg	28 szt.	05909991342746	8,10	8,51	9,01	30%	4,77
Dipperam, tabl. powl., 10+160 mg	28 szt.	05907626708288	17,82	18,71	18,02	30%	10,35
Dipperam, tabl. powl., 10+160 mg	56 szt.	05907626709384	34,99	36,74	36,04	30%	18,14
Dipperam, tabl. powl., 5+160 mg	28 szt.	05907626708257	17,82	18,71	18,02	30%	10,35
Dipperam, tabl. powl., 5+160 mg	56 szt.	05907626709377	34,99	36,74	36,04	30%	18,14
Dipperam, tabl. powl., 5+80 mg	28 szt.	05907626708226	8,91	9,36	9,01	30%	5,62
Dipperam, tabl. powl., 5+80 mg	56 szt.	05907626709360	17,50	18,38	18,02	30%	10,02
Amlodipinum + Valsartanum + Hydrochlorothiazidum blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Dipperam HCT, tabl. powl., 10 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	05907626709339	15,13	15,89	18,02	30%	7,53
Dipperam HCT, tabl. powl., 10 + 160 + 25 mg	28 szt.	07613421033347	15,13	15,89	18,02	30%	7,53
Dipperam HCT, tabl. powl., 5 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	07613421033330	15,13	15,89	18,02	30%	7,53
Valtricom, tabl. powl., 10 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	03838989708610	19,92	20,92	18,02	30%	12,56

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Valtricom, tabl. powł., 10 + 160 + 25 mg	28 szt.	038389897086 34	19,92	20,92	18,02	30%	12,56
Valtricom, tabl. powł., 5 + 160 + 12,5 mg	28 szt.	038389897086 27	19,92	20,92	18,02	30%	12,56
Candesartanum cilexetili- blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Candepres, tabl., 16 mg	28 szt.	059099914331 09	15,12	15,88	18,02	30%	7,52
Candepres, tabl., 32 mg	28 szt.	059099914666 02	29,92	31,42	36,04	30%	12,82
Candepres, tabl., 32 mg	30 szt.	059099914741 19	32,04	33,64	38,61	30%	13,54
Candepres, tabl., 32 mg	30 szt.	059099914700 05	32,04	33,64	38,61	30%	13,54
Candepres, tabl., 32 mg	30 szt.	059099914533 98	32,39	34,01	38,61	30%	13,91
Carzap, tabl., 16 mg	28 szt.	059099914548 83	15,07	15,82	18,02	30%	7,46
Carzap, tabl., 16 mg	28 szt.	059099914533 29	15,10	15,86	18,02	30%	7,51
Carzap, tabl., 16 mg	28 szt.	059099914550 57	15,10	15,86	18,02	30%	7,51
Carzap, tabl., 16 mg	56 szt.	059099914548 90	30,13	31,64	36,04	30%	13,04
Carzap, tabl., 16 mg	56 szt.	059099914533 36	30,20	31,71	36,04	30%	13,11
Carzap, tabl., 16 mg	56 szt.	059099914550 64	30,20	31,71	36,04	30%	13,11
Carzap, tabl., 16 mg	56 szt.	059099909371 96	38,88	40,82	36,04	30%	22,22
Carzap, tabl., 32 mg	28 szt.	059099914547 77	30,13	31,64	36,04	30%	13,04
Carzap, tabl., 32 mg	28 szt.	059099914533 67	30,20	31,71	36,04	30%	13,11
Carzap, tabl., 32 mg	28 szt.	059099914551 18	30,20	31,71	36,04	30%	13,11
Carzap, tabl., 32 mg	30 szt.	059099914489 12	32,29	33,90	38,61	30%	13,80
Carzap, tabletki, 32 mg	30 szt.	059099914388 76	32,85	34,49	38,61	30%	14,40
Carzap, tabl., 8 mg	56 szt.	059099909371 03	19,44	20,41	18,02	30%	12,05
Kandesar, tabl., 16 mg	28 szt.	059099909629 45	19,01	19,96	18,02	30%	11,60
Kandesar, tabl., 8 mg	28 szt.	059099909628 39	9,50	9,98	9,01	30%	6,24
Karbis, tabl., 16 mg	28 szt.	059099907721 93	21,60	22,68	18,02	30%	14,32
Karbis, tabl., 16 mg	30 szt.	059099914756 80	15,98	16,78	19,31	30%	7,71
Karbis, tabl., 16 mg	30 szt.	059099914759 25	16,02	16,82	19,31	30%	7,75
Karbis, tabl., 16 mg	60 szt.	059099914756 97	31,97	33,57	38,61	30%	13,47
Karbis, tabl., 16 mg	60 szt.	059099914759 32	32,04	33,64	38,61	30%	13,54
Karbis, tabl., 32 mg	30 szt.	059099914757 58	31,86	33,45	38,61	30%	13,35

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Karbis, tabl., 8 mg	28 szt.	05909990772162	10,80	11,34	9,01	30%	7,60
Karbis, tabl., 8 mg	30 szt.	05909991475666	7,99	8,39	9,65	30%	4,35
Karbis, tabl., 8 mg	30 szt.	05909991475482	8,00	8,40	9,65	30%	4,36
Karbis, tabl., 8 mg	60 szt.	05909991475673	15,93	16,73	19,31	30%	7,66
Karbis, tabl., 8 mg	60 szt.	05909991475499	16,02	16,82	19,31	30%	7,75
Ranacand, tabl., 16 mg	28 szt.	05909990801350	21,28	22,34	18,02	30%	13,99
Ranacand, tabl., 8 mg	28 szt.	05909990801367	10,64	11,17	9,01	30%	7,43
Candesartanum cilexetili + Amlodipinum- blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Camlocor, tabl., 16 + 10 mg	28 szt.	03838989720544	18,14	19,05	18,02	30%	10,69
Camlocor, tabl., 16 + 5 mg	28 szt.	05909991367732	18,14	19,05	18,02	30%	10,69
Camlocor, tabl., 8 + 5 mg	28 szt.	05909991367510	9,07	9,52	9,01	30%	5,77
Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 10 mg	30 szt.	05906414002140	26,30	27,62	19,31	30%	18,55
Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 10 mg	90 szt.	05906414002171	78,84	82,78	57,92	30%	51,17
Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 5 mg	30 szt.	05906414002089	26,30	27,62	19,31	30%	18,55
Candezek Combi, kaps. twarde, 16 + 5 mg	90 szt.	05906414002119	78,84	82,78	57,92	30%	51,17
Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 10 mg	30 szt.	05906414002027	13,15	13,81	9,65	30%	9,77
Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 10 mg	90 szt.	05906414002058	39,42	41,39	28,96	30%	26,94
Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 5 mg	30 szt.	05906414001969	13,15	13,81	9,65	30%	9,77
Candezek Combi, kaps. twarde, 8 + 5 mg	90 szt.	05906414001990	39,42	41,39	28,96	30%	26,94
Caramlo, tabl., 16 + 10 mg	28 szt.	05909991191832	16,87	17,71	18,02	30%	9,35
Caramlo, tabl., 16 + 5 mg	28 szt.	05909991418076	16,87	17,71	18,02	30%	9,35
Caramlo, tabl., 8 + 5 mg	28 szt.	05909991191764	8,43	8,85	9,01	30%	5,11
Candesartanum cilexetili + Hydrochlorothiazidum blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Candepres HCT, tabl., 16+12,5 mg	30 szt.	05909991450014	16,96	17,81	19,31	30%	8,74
Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909991421649	15,82	16,61	18,02	30%	8,25
Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	56 szt.	05909991421656	31,64	33,22	36,04	30%	14,62
Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	56 szt.	05909990957279	38,88	40,82	36,04	30%	22,22
Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg	56 szt.	05909990957194	19,44	20,41	18,02	30%	12,05
Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909991455361	15,82	16,61	18,02	30%	8,25

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909991432300	17,06	17,91	18,02	30%	9,55
Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	56 szt.	05909991455378	31,64	33,22	36,04	30%	14,62
Karbicombi, tabl., 32+12,5 mg	28 szt.	05909991464011	29,53	31,01	36,04	30%	12,41
Karbicombi, tabl., 32+12,5 mg	28 szt.	05909991432324	34,13	35,84	36,04	30%	17,25
Karbicombi, tabl., 32+12,5 mg	30 szt.	05909991436667	31,64	33,22	38,61	30%	13,12
Karbicombi, tabl., 32+25 mg	28 szt.	05909991463908	29,53	31,01	36,04	30%	12,41
Karbicombi, tabl., 32+25 mg	30 szt.	05909991434977	31,64	33,22	38,61	30%	13,12
Karbicombi, tabl., 32+25 mg	30 szt.	05909991428112	37,80	39,69	38,61	30%	19,59
Candepres HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909990800629	20,22	21,23	18,02	30%	12,87
Candepres HCT, tabl., 32+12,5 mg	28 szt.	05909991063702	38,34	40,26	36,04	30%	21,66
Candepres HCT, tabl., 32+25 mg	28 szt.	05909991064051	38,34	40,26	36,04	30%	21,66
Candepres HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 szt.	05909990800360	10,64	11,17	9,01	30%	7,43
Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909991415907	17,28	18,14	18,02	30%	9,78
Carzap HCT, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909990957255	20,41	21,43	18,02	30%	13,07
Carzap HCT, tabletki, 32+12,5 mg	28 szt.	05909991057596	38,25	40,16	36,04	30%	21,57
Carzap HCT, tabletki, 32+25 mg	28 szt.	05909991058609	38,25	40,16	36,04	30%	21,57
Carzap HCT, tabl., 8+12,5 mg	28 szt.	05909990957170	10,21	10,72	9,01	30%	6,98
Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	28 szt.	05909990865178	21,59	22,67	18,02	30%	14,31
Karbicombi, tabl. powl., 16+12,5 mg	56 szt.	05909990865185	42,55	44,68	36,04	30%	26,08
Karbicombi, tabl., 16+12,5 mg	84 szt.	05909991136840	60,48	63,50	54,06	30%	34,29
Karbicombi, tabl. powl., 32+12,5 mg	28 szt.	05909990865222	42,55	44,68	36,04	30%	26,08
Karbicombi, tabl. powl., 32+25 mg	28 szt.	05909990865260	42,55	44,68	36,04	30%	26,08
Karbicombi, tabl., 8+12,5 mg	28 szt.	05909990865130	10,10	10,61	9,01	30%	6,87
Karbicombi, tabl. powl., 8+12,5 mg	56 szt.	05909990865147	21,28	22,34	18,02	30%	13,99
Karbicombi, tabl., 8+12,5 mg	84 szt.	05909991136833	30,24	31,75	27,03	30%	18,43
Irbesartanum blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Irbesartan Aurovitas, tabl., 150 mg	28 szt.	05909991334178	9,09	9,54	9,01	30%	5,80
Irbesartan Aurovitas, tabl., 300 mg	28 szt.	05909991334208	18,19	19,10	18,02	30%	10,75
Losartanum blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Cozaar, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	059099906744 11	10,84	11,38	9,01	30%	7,64
Losartanum+ Hydrochlorothiazidum blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Hyzaar, tabl. powl., 50+12,5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	059099904336 12	10,84	11,38	9,01	30%	7,64
Losartan HCT Bluefish, tabl. powl., 100+25 mg	28 tabl.	059099908107 96	10,04	10,54	14,79	30%	4,44
Losartanum potassium blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Losacor, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	059099910551 10	11,56	12,14	9,65	30%	8,10
Losartanum kalicum blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Cozaar, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	059099910734 28	21,68	22,76	18,02	30%	14,40
Lorista, tabl. powl., 100 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	059099906386 59	20,06	21,06	18,02	30%	12,70
Lorista, tabl. powl., 50 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	059099908189 14	10,02	10,52	9,01	30%	6,78
Lorista, tabl. powl., 50 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	059099906491 12	20,33	21,35	18,02	30%	12,99
Lorista, tabl. powl., 50 mg	84 szt. (6 blist.po 14 szt.)	059099906491 29	25,92	27,22	27,03	30%	13,90
Losartan Genoptim, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	059099912969 40	5,35	5,62	8,19	30%	2,46
Losartan KRKA, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	059099909566 54	10,80	11,34	9,65	30%	7,30
Losartic, tabl. powl., 50 mg	28 szt.	059099906214 39	10,21	10,72	9,01	30%	6,98
Lozap 50, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	059099905739 05	11,12	11,68	9,65	30%	7,63
Presartan, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	059099907243 45	8,36	8,78	9,65	30%	4,74
Xartan, tabl. powl., 50 mg	30 szt.	059099904811 18	18,65	19,58	9,65	30%	15,54
Losartanum kalicum +Amlodipinum blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Alortia, tabl. powl., 100+10 mg	30 szt.	059099911058 53	23,63	24,81	19,31	30%	15,74
Alortia, tabl. powl., 100+5 mg	30 szt.	059099911057 85	23,63	24,81	19,31	30%	15,74
Alortia, tabl. powl., 50+10 mg	30 szt.	059099911057 23	11,77	12,36	9,65	30%	8,32
Alortia, tabl. powl., 50+10 mg	60 szt.	059099911057 47	23,63	24,81	19,31	30%	15,74
Alortia, tabl. powl., 50+10 mg	90 szt.	059099911057 61	35,45	37,22	28,96	30%	22,77
Alortia, tabl. powl., 50+5 mg	30 szt.	059099911056 55	11,77	12,36	9,65	30%	8,32
Alortia, tabl. powl., 50+5 mg	60 szt.	059099911056 79	23,63	24,81	19,31	30%	15,74
Alortia, tabl. powl., 50+5 mg	90 szt.	059099911056 93	35,45	37,22	28,96	30%	22,77
Losartanum kalicum + Hydrochlorothiazidum blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Hyzaar Forte, tabl. powl., 100+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	059099909705 13	21,68	22,76	18,02	30%	14,40

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Lorista H, tabl. powł., 50+12,5 mg	28 szt.	059099903373 92	10,02	10,52	9,01	30%	6,78
Lorista H, tabl. powł., 50+12,5 mg	56 szt. (4 blist.po 14 szt.)	059099906863 39	20,33	21,35	18,02	30%	12,99
Lorista H, tabl. powł., 50+12,5 mg	84 szt. (6 blist.po 14 szt.)	059099906863 60	30,48	32,00	27,03	30%	18,68
Lorista HD, tabl. powł., 100+25 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	059099906455 65	20,06	21,06	18,02	30%	12,70
Lorista HL, tabl. powł., 100+12,5 mg	28 szt.	059099908164 84	20,20	21,21	18,02	30%	12,85
Lozap HCT, tabl. powł., 50+12,5 mg	30 szt.	059099906119 80	11,12	11,68	9,65	30%	7,63
Presartan H, tabl. powł., 100+25 mg	30 szt.	059099907218 94	21,54	22,62	19,31	30%	13,55
Presartan H, tabl. powł., 50+12,5 mg	30 szt.	059099907216 41	10,77	11,31	9,65	30%	7,27
Telmisartan- blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Telmix, tabl., 40 mg	56 szt.	059099909748 87	20,17	21,18	18,02	30%	12,82
Telmix, tabl., 80 mg	56 szt.	059099909749 93	40,35	42,37	36,04	30%	23,77
Telmisartanum + Amlodipinum blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Telam, tabl., 40+10 mg	28 szt.	059030606166 84	7,55	7,93	9,01	30%	4,19
Telam, tabl., 40+5 mg	28 szt.	059030606166 60	7,55	7,93	9,01	30%	4,19
Telam, tabl., 80+10 mg	28 szt.	059030606167 21	15,11	15,87	18,02	30%	7,51
Telam, tabl., 80+5 mg	28 szt.	059030606167 07	15,11	15,87	18,02	30%	7,51
Teldipin, tabl., 40+10 mg	28 szt.	059099913386 26	10,08	10,58	9,01	30%	6,84
Teldipin, tabl., 40+5 mg	28 szt.	059099913385 41	10,08	10,58	9,01	30%	6,84
Teldipin, tabl., 80+10 mg	28 szt.	059099913387 87	20,15	21,16	18,02	30%	12,80
Teldipin, tabl., 80+5 mg	28 szt.	059099913387 01	20,15	21,16	18,02	30%	12,80
Telmisartanum + Hydrochlorothiazidum blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Actelsar HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	059099910562 47	24,19	25,40	18,02	30%	17,04
Actelsar HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	059099910567 73	24,19	25,40	18,02	30%	17,04
Gisartan, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	059099910800 51	24,30	25,52	18,02	30%	17,16
Gisartan, tabl., 80+25 mg	28 szt.	059099910801 74	24,30	25,52	18,02	30%	17,16
MicardisPlus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	059099910200 26	31,35	32,92	18,02	30%	24,56
MicardisPlus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	059099906530 27	32,08	33,68	18,02	30%	25,33
Polsart Plus, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	059099910794 51	12,40	13,02	9,01	30%	9,28
Polsart Plus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	059099910795 98	24,80	26,04	18,02	30%	17,68

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Polsart Plus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991079703	24,80	26,04	18,02	30%	17,68
Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991388157	9,50	9,98	9,01	30%	6,24
Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991388188	19,01	19,96	18,02	30%	11,60
Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991388218	19,01	19,96	18,02	30%	11,60
Telmisartan HCT EGIS, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991073732	12,10	12,71	9,01	30%	8,97
Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991073848	24,19	25,40	18,02	30%	17,04
Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991073909	24,19	25,40	18,02	30%	17,04
Polsart Plus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991079703	24,80	26,04	18,02	30%	17,68
Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991388157	9,50	9,98	9,01	30%	6,24
Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991388188	19,01	19,96	18,02	30%	11,60
Telmisartan + HCT Genoptim, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991388218	19,01	19,96	18,02	30%	11,60
Telmisartan HCT EGIS, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991073732	12,10	12,71	9,01	30%	8,97
Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991073848	24,19	25,40	18,02	30%	17,04
Telmisartan HCT EGIS, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991073909	24,19	25,40	18,02	30%	17,04
Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991410667	17,23	18,09	18,02	30%	9,73
Telmisartan/hydrochlorothiazide EGIS, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991421816	17,82	18,71	18,02	30%	10,35
Telmix Plus, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991417932	8,89	9,33	9,01	30%	5,59
Telmix Plus, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991417963	17,78	18,67	18,02	30%	10,31
Telmix Plus, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991418007	17,78	18,67	18,02	30%	10,31
Telmizek HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991082338	13,50	14,18	9,01	30%	10,44
Telmizek HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991082529	27,00	28,35	18,02	30%	19,99
Telmizek HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991082598	27,00	28,35	18,02	30%	19,99
Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991095994	11,39	11,96	9,01	30%	8,22
Tezeo HCT, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991096007	22,79	23,93	18,02	30%	15,57
Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991096038	22,79	23,93	18,02	30%	15,57
Tezeo HCT, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991096045	45,58	47,86	36,04	30%	29,25
Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991096069	22,79	23,93	18,02	30%	15,57
Tezeo HCT, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991096076	45,58	47,86	36,04	30%	29,25
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991045180	11,88	12,47	9,01	30%	8,73

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991045203	23,76	24,95	18,02	30%	16,59
Tolucombi, tabl., 40+12,5 mg	84 szt.	05909991045265	38,24	40,15	27,03	30%	26,83
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991045692	23,76	24,95	18,02	30%	16,59
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991045722	47,52	49,90	36,04	30%	31,30
Tolucombi, tabl., 80+12,5 mg	84 szt.	05909991045746	76,47	80,29	54,06	30%	51,08
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991045807	23,76	24,95	18,02	30%	16,59
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991045852	47,52	49,90	36,04	30%	31,30
Tolucombi, tabl., 80+25 mg	84 szt.	05909991045876	76,47	80,29	54,06	30%	51,08
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 40+12,5 mg	28 szt.	05909991081874	8,61	9,04	9,01	30%	5,30
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 40+12,5 mg	56 szt.	05909991081898	17,22	18,08	18,02	30%	9,72
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+12,5 mg	28 szt.	05909991081942	17,22	18,08	18,02	30%	9,72
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+12,5 mg	56 szt.	05909991081966	34,44	36,16	36,04	30%	17,56
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+25 mg	28 szt.	05909991082062	17,22	18,08	18,02	30%	9,72
Toptelmi HCT, tabl. drażowane, 80+25 mg	56 szt.	05909991082086	34,44	36,16	36,04	30%	17,56
Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg	28 szt.	05909991226381	12,15	12,76	9,01	30%	9,01
Zanacodar Combi, tabl., 40+12,5 mg	56 szt.	05909991330040	17,80	18,69	18,02	30%	10,33
Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909991226398	24,30	25,52	18,02	30%	17,16
Zanacodar Combi, tabl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909991330057	35,60	37,38	36,04	30%	18,78
Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg	28 szt.	05909991226404	24,30	25,52	18,02	30%	17,16
Zanacodar Combi, tabl., 80+25 mg	56 szt.	05909991330064	35,60	37,38	36,04	30%	18,78
Valsartanum- blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Avasart, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990773763	20,20	21,21	18,02	30%	12,85
Avasart, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909990773695	10,25	10,76	9,01	30%	7,02
Bespres, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990751877	19,66	20,64	18,02	30%	12,28
Bespres, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990751594	9,83	10,32	9,01	30%	6,58
Diovan, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990929214	26,58	27,91	18,02	30%	19,55
Dipper - Mono, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990831067	20,74	21,78	18,02	30%	13,42
Dipper - Mono, tabl. powl., 160 mg	56 szt.	05909990831081	32,29	33,90	36,04	30%	15,30
Dipper - Mono, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	05909990831159	37,80	39,69	36,04	30%	21,09

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Dipper - Mono, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909990830961	10,37	10,89	9,01	30%	7,15
Dipper - Mono, tabl. powl., 80 mg	56 szt.	05909990830985	15,71	16,50	18,02	30%	8,14
Tensart, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990682065	18,74	19,68	18,02	30%	11,32
Tensart, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990681877	9,72	10,21	9,01	30%	6,47
Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990074969	20,50	21,53	18,02	30%	13,18
Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	60 szt.	05909990818983	43,92	46,12	38,61	30%	26,02
Valsacor 160 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 160 mg	90 szt.	05909990818990	64,80	68,04	57,92	30%	36,43
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	05909991460914	23,65	24,83	31,46	30%	9,44
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	05909991455798	23,73	24,92	31,55	30%	9,47
Valsacor 320 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 320 mg	28 szt.	05909990779147	41,00	43,05	36,04	30%	24,45
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	28 szt. (4 blist.po 7 szt.)	05909990074945	10,25	10,76	9,01	30%	7,02
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	60 szt.	05909990818853	21,97	23,07	19,31	30%	14,00
Valsacor 80 mg tabletki powlekane, tabl. powl., 80 mg	90 szt.	05909990818860	32,40	34,02	28,96	30%	19,57
Valsartan Medical Valley, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909991282608	11,88	12,47	16,72	30%	5,02
Valsartan Medical Valley, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909991282455	5,94	6,24	8,81	30%	2,64
Valtap, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990804580	12,10	12,71	16,96	30%	5,09
Valtap, tabl. powl., 160 mg	56 szt.	05909991088118	24,19	25,40	32,03	30%	9,61
Valtap, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909990804542	6,21	6,52	9,01	30%	2,78
Valtap, tabl. powl., 80 mg	56 szt.	05909991088101	12,42	13,04	17,29	30%	5,19
Valzek, tabl., 160 mg	28 szt.	05909991202330	18,36	19,28	18,02	30%	10,92
Valzek, tabl., 80 mg	28 szt.	05909991202286	9,18	9,64	9,01	30%	5,90
Vanatex, tabl. powl., 160 mg	28 szt.	05909990827480	20,74	21,78	18,02	30%	13,42
Vanatex, tabl. powl., 80 mg	28 szt.	05909990827459	10,37	10,89	9,01	30%	7,15
Valsartanum+ Hydrochlorothiazidum blokery receptora angiotensyny II w ramach grupy limitowej 45.0, Antagoniści angiotensyny II - produkty jednoskładnikowe i złożone							
Co-Bespres, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990874255	20,74	21,78	18,02	30%	13,42
Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909991282028	15,88	16,67	18,02	30%	8,32
Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909991305949	15,88	16,67	18,02	30%	8,32
Co-Bespres, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990740864	20,84	21,88	18,02	30%	13,52
Co-Bespres, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909990740833	9,75	10,24	9,01	30%	6,50

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Co-Dipper, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990829989	20,79	21,83	18,02	30%	13,47
Co-Dipper, tabl. powl., 160+12,5 mg	56 szt.	05909990830008	31,01	32,56	36,04	30%	13,96
Co-Dipper, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909990830107	20,79	21,83	18,02	30%	13,47
Co-Dipper, tabl. powl., 160+25 mg	56 szt.	05909990830138	34,56	36,29	36,04	30%	17,69
Co-Dipper, tabl. powl., 320+12,5 mg	28 szt.	05909990830176	37,80	39,69	36,04	30%	21,09
Co-Dipper, tabl. powl., 320+25 mg	28 szt.	05909990830244	37,80	39,69	36,04	30%	21,09
Co-Dipper, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909990829927	10,40	10,92	9,01	30%	7,18
Co-Dipper, tabl. powl., 80+12,5 mg	56 szt.	05909990829941	17,28	18,14	18,02	30%	9,78
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990740246	20,50	21,53	18,02	30%	13,18
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	56 tabl.	05909990740253	38,34	40,26	36,04	30%	21,66
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+12,5 mg	98 szt.	05909990740260	66,96	70,31	63,07	30%	35,48
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909990740277	20,50	21,53	18,02	30%	13,18
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	56 tabl.	05909990740284	38,34	40,26	36,04	30%	21,66
Co-Valsacor, tabl. powl., 160+25 mg	98 szt.	05909990740291	66,96	70,31	63,07	30%	35,48
Co-Valsacor, tabl. powl., 320+12,5 mg	28 szt.	05909990847464	41,00	43,05	36,04	30%	24,45
Co-Valsacor, tabl. powl., 320+25 mg	28 szt.	05909990847501	41,00	43,05	36,04	30%	24,45
Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 tabl.	05909990740192	9,61	10,09	9,01	30%	6,35
Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg	56 tabl.	05909990740208	19,17	20,13	18,02	30%	11,77
Co-Valsacor, tabl. powl., 80+12,5 mg	98 szt.	05909990740239	33,48	35,15	31,54	30%	19,18
Tensart HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990704262	18,74	19,68	18,02	30%	11,32
Valtap HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990801961	12,10	12,71	16,96	30%	5,09
Valtap HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	56 szt.	05909991067557	24,19	25,40	32,03	30%	9,61
Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909990802005	12,42	13,04	17,29	30%	5,19
Valtap HCT, tabl. powl., 160+25 mg	56 szt.	05909991067564	24,84	26,08	32,71	30%	9,81
Vanatex HCT, tabl. powl., 160+12,5 mg	28 szt.	05909990862375	21,55	22,63	18,02	30%	14,27
Vanatex HCT, tabl. powl., 160+25 mg	28 szt.	05909990862399	21,55	22,63	18,02	30%	14,27
Vanatex HCT, tabl. powl., 80+12,5 mg	28 szt.	05909990862351	10,26	10,77	9,01	30%	7,03
Propranololi hydrochloridum- w ramach 39.0, grupy limitowej Lekii beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego							
Propranolol Accord, tabl. powl., 10 mg	50 szt.	05909991033507	2,43	2,55	1,40	ryczałt	2,95

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Propranolol Accord, tabl. powł., 40 mg	50 szt.	05909991033590	3,80	3,99	5,58	ryczałt	3,20
Propranolol WZF, tabl., 10 mg	50 szt.	05909990112111	3,89	4,08	1,40	ryczałt	4,48
Propranolol WZF, tabl., 40 mg	50 szt.	05909990112210	6,09	6,39	5,58	ryczałt	5,60
Sotalolum- leki beta-adrenolityczne w ramach 39.0.grupy limitowej Lekii beta-adrenolityczne - nieselektywne - do stosowania doustnego							
Sotahexal 160, tabl., 160 mg	20 szt.	05909990309115	10,80	11,34	8,93	30%	7,50
Sotahexal 80, tabl., 80 mg	20 szt.	05909990309016	6,05	6,35	4,46	30%	4,50
Acebutololum w ramach 40.0 grupy limitowej, Lekii beta-adrenolityczne selektywne do stosowania doustnego							
Acebutolol Gedeon Richter, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	05909990109920	8,75	9,19	5,94	ryczałt	8,30
Acebutolol Gedeon Richter, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909990110018	16,31	17,13	11,89	ryczałt	11,71
Acebutololi hydrochloridum w ramach 40.0 grupy limitowej, Lekii beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego							
Acebutolol Aurovitas, tabl. powł., 200 mg	30 szt.	05909991370916	6,18	6,49	5,94	ryczałt	5,60
Acebutolol Aurovitas, tabl. powł., 400 mg	30 szt.	05909991370954	12,38	13,00	11,89	ryczałt	7,58
Bisoprololum w ramach 40.0 grupy limitowej, Lekii beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego							
Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	05909991197049	16,85	17,69	22,88	ryczałt	6,40
Bicardef 10 mg, tabl. powł., 10 mg	90 tabl.	05909991197056	25,27	26,53	33,18	ryczałt	9,60
Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	05909991197070	8,42	8,84	11,89	ryczałt	3,43
Bicardef 5 mg, tabl. powł., 5 mg	90 tabl.	05909991197063	12,64	13,27	17,54	ryczałt	4,80
Coronal 10, tabl. powł., 10 mg	60 tabl.	05909990633869	14,84	15,58	20,77	ryczałt	6,40
Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	60 tabl.	05909990633807	7,42	7,79	11,06	ryczałt	3,20
Bisoprololi fumaras w ramach 40.0 grupy limitowej, Lekii beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego							
Bisoprolol VP, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991152017	6,91	7,26	10,53	ryczałt	3,20
Bisoprolol VP, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991151911	3,46	3,63	5,48	ryczałt	3,20
Bisoratio 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991015114	7,72	8,11	11,38	ryczałt	3,20
Bisoratio 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991015015	4,70	4,94	5,94	ryczałt	4,05
Coronal 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990633852	7,02	7,37	10,64	ryczałt	3,20
Coronal 5, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909990633791	4,05	4,25	5,94	ryczałt	3,37
Sobycor, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991097523	9,32	9,79	11,89	ryczałt	4,36
Sobycor, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909991097554	18,63	19,56	23,78	ryczałt	7,37
Sobycor, tabl. powł., 5 mg	30 szt.	05909991097400	4,65	4,88	5,94	ryczałt	3,99
Sobycor, tabl. powł., 5 mg	60 szt.	05909991097448	9,32	9,79	11,89	ryczałt	4,36
Carvedilolum w ramach 40.0 grupy limitowej, Lekii beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego							

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Atram 12,5, tabl., 12.5 mg	30 szt.	05909990570430	7,67	8,05	3,96	30%	6,51
Atram 25, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990570409	10,31	10,83	7,93	30%	7,63
Atram 6,25, tabl., 6.25 mg	30 szt.	05909990570454	6,24	6,55	1,98	30%	5,77
Avedol, tabl. powl., 12.5 mg	30 szt.	05909990074099	8,79	9,23	3,96	30%	7,69
Avedol, tabl. powl., 25 mg	30 szt.	05909990074129	11,44	12,01	7,93	30%	8,81
Avedol, tabl. powl., 6.25 mg	30 szt.	05909990074051	6,69	7,02	1,98	30%	6,25
Carvedilol-ratiopharm, tabl., 12.5 mg	30 szt.	05909990727148	8,15	8,56	3,96	30%	7,02
Carvedilol-ratiopharm, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990727193	10,69	11,22	7,93	30%	8,02
Carvedilol-ratiopharm, tabl., 6.25 mg	30 szt.	05909990727100	6,21	6,52	1,98	30%	5,75
Carvetrend, tabl., 12.5 mg	30 szt.	05909991017019	8,96	9,41	3,96	30%	7,87
Carvetrend, tabl., 25 mg	30 szt.	05909991017118	10,91	11,46	7,93	30%	8,26
Carvetrend, tabl., 3.125 mg	30 szt.	05909991016814	7,21	7,57	0,99	30%	7,19
Carvetrend, tabl., 6.25 mg	30 szt.	05909991016913	6,69	7,02	1,98	30%	6,25
Coryol, tabl., 6.25 mg	30 szt.	05909990983315	6,63	6,96	1,98	30%	6,19
Coryol 12,5 mg, tabl., 12.5 mg	30 szt.	05909990216505	8,77	9,21	3,96	30%	7,67
Coryol 25 mg, tabl., 25 mg	30 szt.	05909990216567	10,80	11,34	7,93	30%	8,14
Coryol 3,125 mg, tabl., 3.125 mg	30 szt.	05909990216604	6,75	7,09	0,99	30%	6,70
Vivacor, tabl., 12.5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990687909	9,40	9,87	3,96	30%	8,33
Vivacor, tabl., 12.5 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990687930	18,79	19,73	7,93	30%	16,53
Vivacor, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990687862	11,88	12,47	7,93	30%	9,27
Vivacor, tabl., 25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990687879	23,76	24,95	15,85	30%	17,82
Vivacor, tabl., 6.25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990687886	6,48	6,80	1,98	30%	6,03
Vivacor, tabl., 6.25 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990687893	12,96	13,61	3,96	30%	12,07
Metoprololi tartras w ramach 40.0 grupy limitowej, Leki beta-adrenolityczne selektywne do stosowania doustnego							
Metocard, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990034529	7,56	7,94	7,93	ryczałt	5,56
Metocard, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990034420	5,51	5,79	3,96	ryczałt	6,26
Nebivololum w ramach 40.0 grupy limitowej, Leki beta-adrenolityczne - elektywne do stosowania doustnego							
Daneb, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990750290	10,23	10,74	11,10	ryczałt	5,93
Ebivol, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990662425	8,79	9,23	11,89	ryczałt	3,81
Ebivol, tabl., 5 mg	60 szt.	05909990662456	17,28	18,14	23,33	ryczałt	6,40

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Ivineb, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990805495	8,16	8,57	11,10	ryczałt	3,77
Nebicard, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991390358	16,07	16,87	21,82	ryczałt	5,97
Nebicard, tabl., 10 mg	56 szt.	05909991390372	32,15	33,76	41,43	ryczałt	11,95
Nebicard, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990685189	12,37	12,99	11,10	ryczałt	8,18
Nebicard, tabl., 5 mg	56 szt.	05909990685202	18,36	19,28	22,19	ryczałt	8,01
Nebilenin, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990689774	13,15	13,81	11,10	ryczałt	9,00
Nebilet, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990670185	12,44	13,06	11,10	ryczałt	8,25
Nebinad, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990648719	12,10	12,71	11,10	ryczałt	7,90
Nebispes, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990673865	10,69	11,22	11,10	ryczałt	6,41
NebivoLEK, tabl., 5 mg	28 szt.	05909990653300	9,61	10,09	11,10	ryczałt	5,28
NebivoLEK, tabl., 5 mg	56 szt.	05907626703597	16,42	17,24	22,19	ryczałt	5,97
Nebivolol Aurovitas, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991357047	8,23	8,64	11,10	ryczałt	3,83
Nebivolol Krka, tabl., 5 mg	30 szt.	03838989716172	8,69	9,12	11,89	ryczałt	3,70
Nebivor, tabl., 5 mg	100 szt.	05909990641000	30,78	32,32	39,44	ryczałt	10,67
Nebivor, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990640997	9,18	9,64	11,89	ryczałt	4,22
Nedal, tabl., 5 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990642809	14,15	14,86	11,10	ryczałt	10,05
Nebivololi hydrochloridum 40.0, Leki beta-adrenolityczne - selektywne - do stosowania doustnego							
Nebivolol Genoptim, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991369552	7,78	8,17	11,10	ryczałt	3,35
Amiloridi hydrochloridum + Hydrochlorothiazidum w ramach 36.0, grupy limitowej. Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe							
Tialorid, tabl., 5+50 mg	50 tabl.	05909990206025	6,48	6,80	9,50	30%	2,85
Tialorid mite, tabl., 2,5+25 mg	50 tabl.	05909990373819	5,94	6,24	5,11	30%	4,13
Indapamidum w ramach 36.0 grupy limitowej, Leki moczopędne - tiazydowe i sulfonamidowe							
Diuresin SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990975815	8,26	8,67	7,36	30%	5,60
Diuresin SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	60 szt.	05909991276621	12,07	12,67	14,72	30%	5,98
Indapamide SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	05909990644933	4,48	4,70	6,78	30%	2,03
Indapamide SR Genoptim, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	05909990799398	4,75	4,99	7,07	30%	2,12
Indapen, tabl. powł., 2,5 mg	20 szt.	05909990863013	6,47	6,79	8,18	30%	3,32
Indapen SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	05909990665907	6,04	6,34	7,36	30%	3,27
Indapres, tabl. powł., 2,5 mg	30 szt.	05909990223121	8,10	8,51	11,65	30%	3,50
Indix SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	05909991025014	5,03	5,28	7,36	30%	2,21

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Indix SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	90 szt.	05908289660401	15,10	15,86	20,54	30%	6,16
Ipres long 1,5, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	05909990012688	6,38	6,70	7,36	30%	3,63
Opamid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	05909990770182	6,10	6,41	7,36	30%	3,35
Rawel SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	05909990424801	4,87	5,11	7,19	30%	2,16
Rawel SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	60 szt.	05909990424849	9,74	10,23	13,84	30%	4,15
Symapamid SR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt.	05909990734993	4,83	5,07	7,15	30%	2,15
Tertensif SR, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 1,5 mg	30 szt. (1 blist.po 30 szt.)	05909990738212	10,14	10,65	7,36	30%	7,58
Indapamidum +Amlodipinum w ramach 36.0 grupy limitowej, Leki moczopędne tiazydowe i sulfonamidowe							
Tertens-AM, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 1,5+10 mg	30 szt.	05909991092566	12,61	13,24	7,36	30%	10,17
Tertens-AM, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 1,5+5 mg	30 szt.	05909991092597	11,53	12,11	7,36	30%	9,04
Cloпамidum- w ramach 36.0 grupy limitowej, Leki moczopędne tiazydowe i sulfonamidowe							
Cloпамid VP, tabl., 20 mg	20 szt.	05909990141012	3,74	3,93	7,78	30%	2,33
Furosemidum, ramach 37.0 grupy limitowej 37.0, Leki moczopędne pętłowe							
Furosemid Medreg, tabl., 40 mg	30 szt.	08595566451974	4,37	4,59	7,02	ryczałt	3,20
Furosemidum Polfarmex, tabl., 40 mg	30 szt. (3 x 10)	05909990223794	6,32	6,64	8,87	ryczałt	3,40
Furosemidum Polpharma, tabl., 40 mg	30 szt.	05909990135028	6,13	6,44	8,87	ryczałt	3,20
Amlodipinum w ramach 41.0 grupy limitowej, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny							
Adipine, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990642267	8,53	8,96	12,52	30%	3,76
Adipine, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990642311	5,08	5,33	7,20	30%	2,35
Agen 10, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991099022	9,76	10,25	13,81	30%	4,14
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991436636	16,42	17,24	22,83	30%	6,85
Agen 10, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991067540	16,85	17,69	23,28	30%	6,98
Agen 5, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991098926	4,90	5,15	7,20	30%	2,16
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991436759	8,21	8,62	12,18	30%	3,65
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991067533	8,42	8,84	12,41	30%	3,72
Agen 5, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991295233	8,53	8,96	12,52	30%	3,76
Aldan, tabl., 10 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991008734	10,69	11,22	14,40	30%	4,70
Aldan, tabl., 5 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909991008635	5,51	5,79	7,20	30%	2,80
Alneta, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991068073	10,69	11,22	14,40	30%	4,70
Alneta, tabl., 10 mg	60 szt.	05909991068097	19,96	20,96	26,55	30%	7,97
Alneta, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991067977	5,35	5,62	7,20	30%	2,63

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Alneta, tabl., 5 mg	60 szt.	05909991067991	9,98	10,48	14,04	30%	4,21
Amlodipine Bluefish, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990800551	6,03	6,33	9,89	30%	2,97
Amlodipine Bluefish, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990800469	3,01	3,16	5,21	30%	1,56
Amlodipine Orion, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991392079	6,43	6,75	10,31	30%	3,09
Amlodipine Orion, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991392062	3,24	3,40	5,45	30%	1,64
Amlomyl, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990842698	6,91	7,26	10,82	30%	3,25
Amlomyl, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990842476	3,89	4,08	6,13	30%	1,84
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991361020	6,15	6,46	9,85	30%	2,96
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991464462	9,61	10,09	13,65	30%	4,10
Amlopin 10 mg, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990048977	12,26	12,87	14,40	30%	6,35
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	28 szt.	05909991361013	4,07	4,27	6,19	30%	1,86
Amlopin 5 mg, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990048939	6,10	6,41	7,20	30%	3,43
Amlozek, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990799817	14,83	15,57	14,40	30%	9,05
Amlozek, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990799718	10,56	11,09	7,20	30%	8,10
Cardilopin, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990907519	9,72	10,21	13,77	30%	4,13
Cardilopin, tabl., 2,5 mg	30 szt.	05909990907311	4,10	4,31	3,60	30%	2,82
Cardilopin, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990907410	4,86	5,10	7,15	30%	2,15
Normodipine, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990993116	8,49	8,91	12,47	30%	3,74
Normodipine, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990993017	4,21	4,42	6,47	30%	1,94
Tenox, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990963119	10,69	11,22	14,40	30%	4,70
Tenox, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990963010	5,35	5,62	7,20	30%	2,63
Tenox, tabl., 5 mg	90 szt.	05909990421824	16,04	16,84	21,43	30%	6,43
Vilpin, tabl., 10 mg	28 szt.	05909991283797	6,48	6,80	10,19	30%	3,06
Vilpin, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991042912	10,48	11,00	14,40	30%	4,49
Vilpin, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990621217	5,13	5,39	7,20	30%	2,40
Amlodipini besilas w ramach 41.0 grupy limitowej, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny							
ApoAmlo, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991322885	5,94	6,24	9,80	30%	2,94
ApoAmlo, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991322816	3,02	3,17	5,23	30%	1,57
Felodipinum, w ramach limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny							
Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	28 szt.	05909990344918	13,87	14,56	13,44	30%	8,54

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Plendil, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 5 mg	28 szt.	05909990344819	10,29	10,80	6,72	30%	8,02
Lacidipinum w ramach grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny							
Lacipil, tabl. powł., 2 mg	28 szt.	05909990650521	6,26	6,57	3,36	30%	5,18
Lacipil, tabl. powł., 4 mg	28 szt.	05909990650620	12,53	13,16	6,72	30%	10,39
Lacipil, tabl. powł., 6 mg	28 szt.	05909990625697	18,81	19,75	10,08	30%	15,35
Lacydyna, tabl. powł., 4 mg	28 szt.	05909991105563	10,09	10,59	6,72	30%	7,81
Lacydyna, tabl. powł., 6 mg	28 szt.	05909991105549	16,20	17,01	10,08	30%	12,61
Nitrendipinum w ramach grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny							
Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990694778	3,83	4,02	3,60	ryczałt	4,65
Nitrendypina EGIS, tabl., 10 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990694785	7,67	8,05	7,20	ryczałt	6,10
Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990694761	5,62	5,90	7,20	ryczałt	3,95
Nitrendypina EGIS, tabl., 20 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990694754	11,32	11,89	14,40	ryczałt	7,45
Ramiprilum + Amlodipinum w ramach grupy limitowej 41.0, Antagoniści wapnia - pochodne dihydropirydyny							
Egiramlon, kaps. twarde, 10+10 mg	30 szt.	05909990936885	12,20	12,81	14,40	30%	6,29
Egiramlon, kaps. twarde, 10+5 mg	30 szt.	05909990936854	6,10	6,41	7,20	30%	3,43
Egiramlon, kaps. twarde, 5+10 mg	30 szt.	05909990936809	12,20	12,81	14,40	30%	6,29
Egiramlon, kaps. twarde, 5+5 mg	30 szt.	05909990936779	6,10	6,41	7,20	30%	3,43
Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+10 mg	30 szt.	05909991142759	12,05	12,65	14,40	30%	6,13
Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+10 mg	60 szt.	05909991142728	24,11	25,32	28,80	30%	10,75
Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+5 mg	30 szt.	05909991142636	6,03	6,33	7,20	30%	3,34
Ramizek Combi, kaps. twarde, 10+5 mg	60 szt.	05909991142643	12,05	12,65	14,40	30%	6,13
Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+10 mg	30 szt.	05909991142681	12,05	12,65	14,40	30%	6,13
Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+10 mg	60 szt.	05909991142674	24,11	25,32	28,80	30%	10,75
Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+5 mg	30 szt.	05909991142520	6,03	6,33	7,20	30%	3,34
Ramizek Combi, kaps. twarde, 5+5 mg	60 szt.	05909991142513	12,05	12,65	14,40	30%	6,13
Rimal, kaps. twarde, 10+10 mg	30 szt.	05903060611542	12,06	12,66	14,40	30%	6,14
Rimal, kaps. twarde, 10+5 mg	30 szt.	05903060611504	6,03	6,33	7,20	30%	3,34
Rimal, kaps. twarde, 5+10 mg	30 szt.	05903060611467	12,06	12,66	14,40	30%	6,14
Rimal, kaps. twarde, 5+5 mg	30 szt.	05903060611429	6,03	6,33	7,20	30%	3,34
Sumilar, kaps. twarde, 10+10 mg	30 szt.	05907626709520	12,05	12,65	14,40	30%	6,13

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Sumilar, kaps. twarde, 10+5 mg	30 szt.	05907626709513	6,03	6,33	7,20	30%	3,34
Sumilar, kaps. twarde, 5+10 mg	30 szt.	05907626709506	12,05	12,65	14,40	30%	6,13
Sumilar, kaps. twarde, 5+5 mg	30 szt.	05907626709490	6,03	6,33	7,20	30%	3,34
Verapamilum w ramach grupy limitowej 42.0, Antagoniści wapnia - pochodne fenylloalkiloaminy							
Staveran 120, tabl. powl., 120 mg	20 tabl.	05909990045419	5,62	5,90	8,17	ryczałt	3,20
Staveran 40, tabl. powl., 40 mg	20 tabl.	05909990045211	2,30	2,42	2,72	ryczałt	3,21
Staveran 80, tabl. powl., 80 mg	20 tabl.	05909990045310	4,10	4,31	5,45	ryczałt	3,63
Atorvastatinum w ramach grupy limitowej 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA							
Apo-Atorva, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990787586	7,61	7,99	4,10	30%	6,40
Apo-Atorva, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990787609	14,26	14,97	8,21	30%	11,64
Apo-Atorva, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990787647	25,87	27,16	16,41	30%	19,74
Atoris, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990991815	7,52	7,90	4,10	30%	6,30
Atoris, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05909990336647	22,51	23,64	12,31	30%	18,41
Atoris, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990991914	10,44	10,96	8,21	30%	7,63
Atoris, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	05909991013806	19,98	20,98	16,41	30%	13,56
Atoris, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05909990419173	31,32	32,89	24,62	30%	21,01
Atoris, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	05909990885282	14,36	15,08	12,31	30%	9,85
Atoris, tabl. powl., 30 mg	60 szt.	05909990885299	27,21	28,57	24,62	30%	16,69
Atoris, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990623464	20,88	21,92	16,41	30%	14,50
Atoris, tabl. powl., 40 mg	60 szt.	05909990623471	39,96	41,96	32,83	30%	25,33
Atoris, tabl. powl., 40 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990623488	62,64	65,77	49,24	30%	39,58
Atoris, tabl. powl., 60 mg	30 szt.	05909990885336	31,32	32,89	24,62	30%	21,01
Atoris, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909990885374	41,75	43,84	32,83	30%	27,21
Atorvagen, tabl. powl., 20 mg	30 szt. (bute ka)	05909990938926	6,79	7,13	8,21	30%	3,80
Atorvagen, tabl. powl., 40 mg	30 szt. (bute ka)	05909990938995	13,59	14,27	16,41	30%	6,85
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	30 szt.	05909991321611	5,71	6,00	8,21	30%	2,67
Atorvastatin Aurovitas, tabletki powlekane, 20 mg	90 szt.	05909991321659	17,14	18,00	23,35	30%	7,01
Atorvastatin Aurovitas, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909991321710	10,79	11,33	15,40	30%	4,62
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909991382896	2,92	3,07	4,10	30%	1,48
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991382902	5,83	6,12	8,21	30%	2,79

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	07311920002252	15,47	16,24	21,59	30%	6,48
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	05909991382919	7,73	8,12	11,51	30%	3,45
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909991382926	11,65	12,23	16,30	30%	4,89
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 40 mg	60 szt.	07311920002276	20,62	21,65	28,00	30%	8,40
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 40 mg	90 szt.	07311920002269	30,93	32,48	40,76	30%	12,23
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 60 mg	30 szt.	05909991382933	15,47	16,24	21,59	30%	6,48
Atorvastatin Bluefish AB, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909991382940	20,62	21,65	28,00	30%	8,40
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990900053	3,24	3,40	4,10	30%	1,81
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990899920	6,70	7,04	8,21	30%	3,71
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	60 szt.	05909990899951	11,96	12,56	16,41	30%	5,14
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05909990899975	17,93	18,83	24,19	30%	7,26
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990900275	13,39	14,06	16,41	30%	6,64
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	60 szt.	05909990900305	23,90	25,10	31,45	30%	9,44
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	90 szt.	05909990900336	35,86	37,65	45,93	30%	13,78
Atorvastatin Genoptim, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909990900459	23,78	24,97	31,32	30%	9,40
Atorvasterol, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990077847	7,77	8,16	4,10	30%	6,57
Atorvasterol, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990077939	15,54	16,32	8,21	30%	12,99
Atorvasterol, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990078028	31,09	32,64	16,41	30%	25,22
Atorvasterol, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909991041298	28,26	29,67	32,83	30%	13,04
Atorvox, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990573400	7,02	7,37	4,10	30%	5,78
Atorvox, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990573530	11,88	12,47	8,21	30%	9,14
Atorvox, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991479992	9,51	9,99	13,89	30%	4,17
Atorvox, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990573547	22,03	23,13	16,41	30%	15,71
Atractin, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990078141	5,59	5,87	4,10	30%	4,29
Atractin, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990078264	11,06	11,61	8,21	30%	8,28
Atractin, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990078356	22,12	23,23	16,41	30%	15,81
Atrox, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909991011383	32,13	33,74	32,83	30%	17,11
Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990905508	5,08	5,33	4,10	30%	3,75
Lambrinex, tabl. powl., 10 mg	60 szt.	05909990905539	6,80	7,14	8,21	30%	3,81

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Lambrinex, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909990905553	10,10	10,61	12,31	30%	5,38
Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990905638	8,49	8,91	8,21	30%	5,58
Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909990905652	13,48	14,15	16,41	30%	6,73
Lambrinex, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990905676	19,82	20,81	24,62	30%	8,93
Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990905782	17,00	17,85	16,41	30%	10,43
Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	60 szt.	05909990905805	26,09	27,39	32,83	30%	10,76
Lambrinex, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05909990905867	38,34	40,26	48,54	30%	14,56
Larus, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990078707	6,48	6,80	8,21	30%	3,47
Storvas CRT, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909991042097	4,00	4,20	4,10	30%	2,61
Storvas CRT, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909991042103	7,99	8,39	8,21	30%	5,06
Storvas CRT, tabl. powł., 30 mg	30 szt.	05909991415976	7,67	8,05	11,44	30%	3,43
Storvas CRT, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909991042134	15,98	16,78	16,41	30%	9,36
Storvas CRT, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	05909991419042	15,34	16,11	21,46	30%	6,44
Storvas CRT, tabl. powł., 80 mg	30 szt.	05909991042141	31,32	32,89	32,83	30%	16,26
Torvacard, tabl. powł., 80 mg	30 tabl.	05909990957071	39,59	41,57	32,83	30%	24,94
Torvacard 10, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990338290	6,75	7,09	4,10	30%	5,49
Torvacard 20, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990338368	9,72	10,21	8,21	30%	6,88
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990338436	18,31	19,23	16,41	30%	11,81
Torvacard 40, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05909990338443	55,50	58,28	49,24	30%	32,09
Torvalipin, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990053179	6,48	6,80	4,10	30%	5,21
Torvalipin, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990053230	10,48	11,00	8,21	30%	7,68
Torvalipin, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990053278	19,01	19,96	16,41	30%	12,54
Tulip, tabl. powł., 10 mg	30 szt.	05909990998814	7,56	7,94	4,10	30%	6,35
Tulip, tabl. powł., 10 mg	60 szt.	05909990998821	15,12	15,88	8,21	30%	12,55
Tulip, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909990998838	22,68	23,81	12,31	30%	18,58
Tulip, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	05909990998913	12,05	12,65	8,21	30%	9,32
Tulip, tabl. powł., 20 mg	60 szt.	05909990998920	22,46	23,58	16,41	30%	16,16
Tulip, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990998937	33,53	35,21	24,62	30%	23,33
Tulip 40 mg, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	05909990810161	16,42	17,24	16,41	30%	9,82

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	60 tabl.	05909990810178	27,71	29,10	32,83	30%	12,47
Tulip 40 mg, tabl. powl., 40 mg	90 tabl.	05909990810185	41,55	43,63	49,24	30%	17,44
Tulip 80 mg, tabl. powl., 80 mg	30 szt.	05909990810208	42,93	45,08	32,83	30%	28,45
Lovastatin w ramach grupy limitowej 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA.							
Liprox, tabl., 20 mg	28 szt.	05909990842315	12,58	13,21	3,40	30%	11,89
Lovastatinum w ramach grupy limitowej 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA.							
Lovasterol, tabl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990422159	12,96	13,61	3,40	30%	12,29
Rosuvastatinum w ramach grupy limitowej 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA							
ApoRoza, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991425883	5,69	5,97	7,66	30%	2,91
ApoRoza, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991425906	11,38	11,95	15,32	30%	5,12
ApoRoza, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991425920	22,77	23,91	30,01	30%	9,00
ApoRoza, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991422875	2,84	2,98	3,83	30%	1,50
Crosovo, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991021184	5,68	5,96	7,66	30%	2,90
Crosovo, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991021337	11,50	12,08	15,32	30%	5,27
Crosovo, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991021375	22,64	23,77	29,87	30%	8,96
Ridlip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991000141	6,67	7,00	7,66	30%	3,94
Ridlip, tabl. powl., 10 mg	90 szt.	05909991375799	17,39	18,26	23,61	30%	7,08
Ridlip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991000158	13,35	14,02	15,32	30%	7,20
Ridlip, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909991476984	12,04	12,64	16,41	30%	5,22
Ridlip, tabl. powl., 20 mg	90 szt.	05909991375812	34,78	36,52	44,79	30%	13,44
Ridlip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909991000165	23,11	24,27	30,37	30%	9,11
Ridlip, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	05909991000103	3,34	3,51	3,83	30%	2,03
Ridlip, tabl. powl., 5 mg	90 szt.	05909991375775	8,69	9,12	12,31	30%	3,89
Romazic, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990919604	6,12	6,43	8,21	30%	3,10
Romazic, tabl. powl., 15 mg	30 szt.	05909991435950	9,17	9,63	12,31	30%	4,40
Romazic, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990919659	12,42	13,04	16,41	30%	5,62
Romazic, tabl. powl., 30 mg	30 szt.	05909991435981	18,35	19,27	24,62	30%	7,39
Romazic, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990919673	24,52	25,75	32,10	30%	9,63
Romazic, tabl. powl., 5 mg	30 szt.	05909990919574	3,07	3,22	4,10	30%	1,63
Rosutrox, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991085674	5,79	6,08	7,66	30%	3,02

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Rosutrox, tabl. powł., 10 mg	56 szt.	05909991085698	11,53	12,11	15,32	30%	5,29
Rosutrox, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909991085759	11,57	12,15	15,32	30%	5,33
Rosutrox, tabl. powł., 20 mg	56 szt.	05909991085773	23,07	24,22	30,32	30%	9,10
Rosutrox, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909991085841	23,13	24,29	30,39	30%	9,12
Rosutrox, tabl. powł., 40 mg	56 szt.	05909991085865	46,14	48,45	57,75	30%	17,33
Rosutrox, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909991085599	2,86	3,00	3,83	30%	1,52
Rosutrox, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991085636	5,77	6,06	7,66	30%	3,00
Roswera, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990895250	6,39	6,71	7,66	30%	3,65
Roswera, tabl. powł., 10 mg	90 szt.	05909990895304	18,55	19,48	24,62	30%	7,60
Roswera, tabl. powł., 15 mg	28 szt.	05909990895380	9,59	10,07	11,49	30%	5,23
Roswera, tabl. powł., 15 mg	56 szt.	05909990895403	17,33	18,20	22,98	30%	7,21
Roswera, tabl. powł., 15 mg	90 szt.	05909990895458	27,83	29,22	36,06	30%	10,82
Roswera, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990895533	12,79	13,43	15,32	30%	6,62
Roswera, tabl. powł., 20 mg	90 szt.	05909990895588	37,11	38,97	47,25	30%	14,18
Roswera, tabl. powł., 30 mg	28 szt.	05909990895663	19,19	20,15	22,98	30%	9,16
Roswera, tabl. powł., 30 mg	56 szt.	05909990895687	34,67	36,40	44,30	30%	13,29
Roswera, tabl. powł., 30 mg	90 szt.	05909990895724	55,66	58,44	68,72	30%	20,62
Roswera, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990895786	25,59	26,87	30,64	30%	11,52
Roswera, tabl. powł., 40 mg	90 szt.	05909990895892	74,22	77,93	90,14	30%	27,04
Roswera, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990895106	3,20	3,36	3,83	30%	1,88
Roswera, tabl. powł., 5 mg	90 szt.	05909990895182	9,28	9,74	12,31	30%	4,51
Suvaradio, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990791743	5,77	6,06	7,66	30%	3,00
Suvaradio, tabl. powł., 10 mg	84 szt.	05909990791781	16,61	17,44	22,54	30%	6,76
Suvaradio, tabl. powł., 20 mg	28 szt.	05909990791873	11,53	12,11	15,32	30%	5,29
Suvaradio, tabl. powł., 20 mg	84 szt.	05909990791927	33,23	34,89	42,79	30%	12,84
Suvaradio, tabl. powł., 40 mg	28 szt.	05909990792009	22,84	23,98	30,08	30%	9,02
Suvaradio, tabl. powł., 40 mg	84 szt.	05909990792061	66,47	69,79	81,48	30%	24,44
Suvaradio, tabl. powł., 5 mg	28 szt.	05909990791606	2,85	2,99	3,83	30%	1,51
Zahron, tabl. powł., 10 mg	28 szt.	05909990802623	5,70	5,99	7,66	30%	2,93

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Zahron, tabl. powl., 10 mg	56 szt.	059099908026 47	11,45	12,02	15,32	30%	5,20
Zahron, tabl. powl., 15 mg	28 szt.	059099913339 59	8,59	9,02	11,49	30%	4,18
Zahron, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	059099913339 73	17,16	18,02	22,98	30%	7,04
Zahron, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	059099908026 85	12,85	13,49	15,32	30%	6,67
Zahron, tabl. powl., 20 mg	56 szt.	059099908027 08	22,68	23,81	29,91	30%	8,97
Zahron, tabl. powl., 30 mg	28 szt.	059099913340 62	17,16	18,02	22,98	30%	7,04
Zahron, tabl. powl., 30 mg	56 szt.	059099913340 86	34,33	36,05	43,95	30%	13,19
Zahron, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	059099908027 53	22,68	23,81	29,91	30%	8,97
Zahron, tabl. powl., 40 mg	56 szt.	059099908027 77	45,36	47,63	56,93	30%	17,08
Zahron, tabl. powl., 5 mg	28 szt.	059099908025 62	2,84	2,98	3,83	30%	1,50
Zahron, tabl. powl., 5 mg	56 szt.	059099908025 86	5,70	5,99	7,66	30%	2,93
Zaranta, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	059099907777 85	6,10	6,41	7,66	30%	3,36
Zaranta, tabl. powl., 15 mg	56 szt.	059970013693 33	17,12	17,98	22,98	30%	6,99
Zaranta, tabl. powl., 15 mg	90 szt.	059099913470 79	27,41	28,78	35,62	30%	10,69
Zaranta, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	059099907778 39	12,20	12,81	15,32	30%	5,99
Zaranta, tabl. powl., 30 mg	56 szt.	059970013693 40	34,24	35,95	43,85	30%	13,16
Zaranta, tabl. powl., 30 mg	90 szt.	059099913471 09	54,82	57,56	67,84	30%	20,35
Zaranta, tabletki powlekane, 40 mg	28 szt.	059099907778 53	22,68	23,81	29,91	30%	8,97
Simvastatinum w ramach grupy limitowej 46.0, Leki wpływające na gospodarkę lipidową - inhibitory reduktazy HMG-CoA							
Apo-Simva 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	059099906182 79	5,94	6,24	2,74	30%	5,18
Apo-Simva 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	059099906182 86	10,80	11,34	5,47	30%	9,22
Apo-Simva 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	059099906182 93	17,82	18,71	10,94	30%	14,12
Simcovas, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	059099906495 32	6,05	6,35	5,11	30%	4,37
Simcovas, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	059099906496 55	12,10	12,71	10,21	30%	8,46
Simratio 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	059099910197 23	5,29	5,55	2,55	30%	4,57
Simratio 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	059099910198 22	10,37	10,89	5,11	30%	8,91
Simratio 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	059099910199 45	20,84	21,88	10,21	30%	17,63
Simvacard 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	059099909401 10	4,65	4,88	2,55	30%	3,90
Simvacard 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	059099909402 19	8,75	9,19	5,11	30%	7,21

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Simvacard 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990940318	17,50	18,38	10,21	30%	14,13
Simvachol, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990941025	3,46	3,63	2,55	30%	2,65
Simvachol, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990941124	6,91	7,26	5,11	30%	5,28
Simvachol, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990941223	13,82	14,51	10,21	30%	10,27
Simvagen 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990743650	5,03	5,28	5,11	30%	3,30
Simvagen 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990743667	10,07	10,57	10,21	30%	6,32
SimvaHEXAL 10, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990623273	5,56	5,84	2,74	30%	4,78
SimvaHEXAL 20, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990623297	11,12	11,68	5,47	30%	9,55
SimvaHEXAL 40, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990623334	19,76	20,75	10,94	30%	16,16
Simvastatin Aurovitas, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990731565	1,94	2,04	3,64	30%	1,09
Simvastatin Aurovitas, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990731671	3,89	4,08	6,98	30%	2,09
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990723591	2,65	2,78	2,55	30%	1,80
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990723812	3,99	4,19	5,11	30%	2,21
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990723829	4,27	4,48	5,47	30%	2,36
Simvastatin Bluefish, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990724031	7,96	8,36	10,21	30%	4,11
Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05907553016012	4,18	4,39	5,11	30%	2,40
Simvastatin Genoptim, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05907553016029	7,96	8,36	10,21	30%	4,11
Simvasterol, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990927616	5,94	6,24	2,55	30%	5,26
Simvasterol, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990927715	11,79	12,38	5,11	30%	10,40
Simvasterol, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990927838	22,03	23,13	10,21	30%	18,88
Vasilip, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909990914012	5,08	5,33	2,55	30%	4,36
Vasilip, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990914111	10,78	11,32	5,11	30%	9,34
Vasilip, tabl. powl., 40 mg	28 szt.	05909990982714	17,28	18,14	10,21	30%	13,89
Vastan, tabl. powl., 10 mg	28 szt.	05909991073114	4,80	5,04	2,55	30%	4,06
Vastan, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909991073213	10,11	10,62	5,11	30%	8,64
Ximve, tabl. powl., 10 mg	30 szt.	05909990935116	5,65	5,93	2,74	30%	4,87
Ximve, tabl. powl., 20 mg	28 szt.	05909990055722	10,51	11,04	5,11	30%	9,06
Ximve, tabl. powl., 20 mg	30 szt.	05909990935215	11,26	11,82	5,47	30%	9,70
Ximve, tabl. powl., 40 mg	30 szt.	05909990935314	18,99	19,94	10,94	30%	15,35

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Zocor 10, tabl. powl., 10 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990365913	5,40	5,67	2,55	30%	4,69
Zocor 20, tabl. powl., 20 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990366026	10,79	11,33	5,11	30%	9,35
Zocor 40, tabl. powl., 40 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990769124	21,58	22,66	10,21	30%	18,41
Clopidogrelum w ramach grupy limitowej 23.1, Doustne leki przeciwplatekcyjne							
Agregex, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05909991251949	15,10	15,86	21,22	30%	6,37
Agregex, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05909991397005	15,12	15,88	21,23	30%	6,37
Agregex, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05909990754748	18,35	19,27	24,62	30%	7,39
Areplex, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05909991167011	26,87	28,21	24,62	30%	16,33
Clopidix, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05909990625826	18,85	19,79	24,62	30%	7,91
Clopidogrel Bluefish, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05909990768141	14,53	15,26	20,61	30%	6,18
Clopidogrel KRKA, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05909991029388	16,20	17,01	22,36	30%	6,71
Grepid, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05909990727667	15,66	16,44	21,79	30%	6,54
Pegorel, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05909990793730	15,66	16,44	21,79	30%	6,54
Plavocorin, tabl. powl., 75 mg	28 szt. (2 blist.po 14 szt.)	05909990762729	19,55	20,53	24,62	30%	8,65
Vixam, tabl. powl., 75 mg	30 szt.	05909990866533	20,51	21,54	26,38	30%	8,67
Zyllt, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05901878600475	14,13	14,84	20,19	30%	6,06
Zyllt, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05903792743382	14,15	14,86	20,21	30%	6,06
Zyllt, tabl. powl., 75 mg	28 szt.	05909991109219	16,20	17,01	22,36	30%	6,71
Ticlopidini hydrochloridum w ramach grupy limitowej 23.2, Doustne leki przeciwplatekcyjne - tyklopidyna							
Aclotin, tabl. powl., 0,25 g	20 szt.	05909990667116	9,09	9,54	11,57	30%	4,74
Aclotin, tabl. powl., 0,25 g	60 szt.	05909990334971	26,68	28,01	34,72	30%	10,42
Insulinum aspartum w ramach grupy limitowej 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej							
Insulin aspart Sanofi, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	10 wstrzykiwaczy 3 ml SoloStar	05909991429171	173,26	181,92	191,76	ryczałt	14,82
NovoMix 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990879915	114,48	120,20	95,88	ryczałt	40,98
NovoMix 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3ml	05909990614981	114,48	120,20	95,88	ryczałt	40,98
NovoRapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	1 fiol.po 10 ml	05909991369668	66,42	69,74	63,92	ryczałt	19,07
NovoRapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml	05909990451814	111,13	116,69	95,88	ryczałt	37,47
Insulinum glulisinum w ramach grupy limitowej 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej							
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	1 fiol.po 10 ml	05909990008483	70,20	73,71	63,92	ryczałt	23,04
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990008575	107,46	112,83	95,88	ryczałt	33,61
Apidra, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrz. SoloStar po 3 ml	05909990617197	108,00	113,40	95,88	ryczałt	34,18

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Insulinum humanum w ramach grupy limitowej 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej							
Actrapid Penfill, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990237920	78,47	82,39	95,05	ryczałt	4,00
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958566	158,54	166,47	183,13	ryczałt	8,00
Gensulin M30 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853113	82,16	86,27	95,88	ryczałt	7,05
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958573	158,54	166,47	183,13	ryczałt	8,00
Gensulin M40 (40/60), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853311	82,16	86,27	95,88	ryczałt	7,05
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958580	158,54	166,47	183,13	ryczałt	8,00
Gensulin M50 (50/50), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990853519	85,57	89,85	95,88	ryczałt	10,63
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958597	158,54	166,47	183,13	ryczałt	8,00
Gensulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852413	85,57	89,85	95,88	ryczałt	10,63
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990958603	158,54	166,47	183,13	ryczałt	8,00
Gensulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990852116	85,57	89,85	95,88	ryczałt	10,63
Humulin M3 (30/70), zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246014	82,26	86,37	95,88	ryczałt	7,15
Humulin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990246717	82,26	86,37	95,88	ryczałt	7,15
Humulin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990247011	82,26	86,37	95,88	ryczałt	7,15
Insulatard Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348923	78,47	82,39	95,05	ryczałt	4,00
Insuman Basal, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672448	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4,00
Insuman Comb 25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672585	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4,00
Insuman Rapid, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990672363	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4,00
Mixtard 30 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990238323	78,47	82,39	95,05	ryczałt	4,00
Mixtard 50 Penfill, zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990348121	78,47	82,39	95,05	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 2, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022921	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 3, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023027	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 4, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023126	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4,00
Polhumin Mix - 5, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991023324	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4,00
Polhumin N, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022525	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4,00
Polhumin R, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909991022822	79,27	83,23	95,88	ryczałt	4,00
Insulinum lisprum w ramach grupy limitowej 14.1, Hormony trzustki - insuliny ludzkie i analogi insuliny ludzkiej							
Humalog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990692422	114,70	120,44	95,88	ryczałt	41,22
Humalog Mix25, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455010	115,35	121,12	95,88	ryczałt	41,90

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Humalog Mix50, zawiesina do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml	05909990455614	115,35	121,12	95,88	ryczałt	41,90
Insulin Lispro Sanofi, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 100 j./ml	10 wstrz. 3 ml SoloStar	05909991333553	173,03	181,68	191,76	ryczałt	14,58
Liprolog, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	1 fiol. a 10 ml	05909990005482	57,67	60,55	63,92	ryczałt	9,87
Liprolog, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909990005536	170,00	178,50	191,76	ryczałt	11,40
Liprolog Junior KwikPen, roztwór do wstrz., 100 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05907677973123	84,24	88,45	95,88	ryczałt	9,23
Liprolog KwikPen, roztwór do wstrz., 200 j.m./ml	5 wstrzyk. po 3 ml	05999885490165	170,00	178,50	191,76	ryczałt	11,40
Insulinum degludecum w ramach grupy limitowej 14.3 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny							
Tresiba, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909991107833	181,44	190,51	152,97	30%	99,09
Tresiba, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 200 j/ml	3 wstrzykiwacze po 3 ml (FlexTouch)	05909991107864	217,73	228,62	183,56	30%	116,93
Insulinum degludecum + Insulinum aspartum w ramach grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki - długodziałające analogi insuliny							
Ryzodeg, roztwór do wstrzykiwań, 100 j.m./ml	5 wkł.po 3 ml Penfill	05909991371562	149,85	157,34	152,97	30%	65,93
Insulinum detemirum w ramach grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki długodziałające analogi insuliny							
Levemir, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j/ml	5 wkł.po 3 ml (Penfill)	05909990005741	181,44	190,51	152,97	30%	99,09
Insulinum glarginum w ramach grupy limitowej 14.3, Hormony trzustki długodziałające analogi insuliny							
Abasaglar, roztwór do wstrzykiwań we wkładzie, 100 j.m./ml	10 wkł.po 3 ml	05909991201982	272,65	286,28	305,94	30%	91,78
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wkładów po 3 ml	05909990895717	169,56	178,04	152,97	30%	86,62
Lantus, roztwór do wstrzykiwań, 100 j/ml	5 wstrzykiwaczy SoloStar po 3 ml	05909990617555	169,56	178,04	152,97	30%	86,62
Toujeo, roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu, 300 j/ml	10 wstrzykiwaczy SoloStar po 1,5 ml	05909991231538	481,14	505,20	458,91	30%	207,20
Metforminum w ramach grupy limitowej 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym							
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 tabl.	05909990933198	16,84	17,68	22,08	ryczałt	5,41
Metformini hydrochloridum w ramach grupy limitowej 15.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - biguanidy o działaniu przeciwcukrzycowym							
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990765423	5,40	5,67	7,36	ryczałt	3,77
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990765430	9,40	9,87	13,71	ryczałt	3,20
Avamina, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05903792661600	13,12	13,78	18,79	ryczałt	4,80
Avamina, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990765379	2,59	2,72	3,68	ryczałt	3,41
Avamina, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990765386	4,70	4,94	7,20	ryczałt	3,20
Avamina, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05903792661563	6,57	6,90	10,03	ryczałt	3,20
Avamina, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990765393	4,32	4,54	6,26	ryczałt	3,47
Avamina, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990765409	8,10	8,51	12,00	ryczałt	3,20
Avamina, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05903792661587	11,16	11,72	16,21	ryczałt	4,08
Avamina SR, tabl. o przedl. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991395322	11,73	12,32	7,36	ryczałt	10,42

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991395339	23,49	24,66	14,72	ryczałt	16,98
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991395278	23,44	24,61	14,72	ryczałt	16,93
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991395247	5,86	6,15	3,68	ryczałt	6,84
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991395254	11,73	12,32	7,36	ryczałt	10,42
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991395261	17,60	18,48	11,04	ryczałt	13,77
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991395285	8,80	9,24	5,52	ryczałt	8,67
Avamina SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991395292	17,60	18,48	11,04	ryczałt	13,77
Etform, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991352417	22,68	23,81	29,44	ryczałt	6,78
Etform, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991352400	12,31	12,93	14,72	ryczałt	5,25
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698141	7,58	7,96	7,36	ryczałt	6,06
Etform 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698172	11,37	11,94	11,04	ryczałt	7,23
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	05909990698257	10,47	10,99	12,51	ryczałt	5,17
Etform 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt. (9 blist.po 10 szt.)	05909990698271	15,70	16,49	18,77	ryczałt	6,29
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	07613421049331	38,70	40,64	29,44	ryczałt	23,61
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	07613421049317	9,68	10,16	7,36	ryczałt	8,26
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	07613421049324	19,34	20,31	14,72	ryczałt	12,63
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	07613421049270	19,34	20,31	14,72	ryczałt	12,63
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	07613421049256	4,84	5,08	3,68	ryczałt	5,77
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	07613421049263	9,68	10,16	7,36	ryczałt	8,26
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	07613421049300	29,02	30,47	22,08	ryczałt	18,20
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	07613421049287	7,25	7,61	5,52	ryczałt	7,04
Etform SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	07613421049294	14,52	15,25	11,04	ryczałt	10,54
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	22,31	23,43	29,44	ryczałt	6,40
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05903060614444	22,31	23,43	29,44	30%	8,83
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	5,65	5,93	7,36	ryczałt	4,03
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990078974	5,65	5,93	7,36	30%	3,04
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	11,86	12,45	14,72	ryczałt	4,77
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990078981	11,86	12,45	14,72	30%	5,99
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	17,14	18,00	22,08	ryczałt	5,73

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Formetic, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990078998	17,14	18,00	22,08	30%	7,55
Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05903060614406	11,16	11,72	14,72	ryczałt	4,04
Formetic, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05903060614406	11,16	11,72	14,72	30%	5,26
Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990078943	3,21	3,37	3,68	ryczałt	4,06
Formetic, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990078943	3,21	3,37	3,68	30%	1,96
Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990078950	6,40	6,72	7,36	ryczałt	4,82
Formetic, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990078950	6,40	6,72	7,36	30%	3,83
Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967	8,56	8,99	11,04	ryczałt	4,28
Formetic, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909990078967	8,56	8,99	11,04	30%	4,39
Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05903060614420	18,96	19,91	25,02	ryczałt	5,82
Formetic, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05903060614420	18,96	19,91	25,02	30%	7,89
Formetic, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990079001	4,74	4,98	6,26	ryczałt	3,91
Formetic, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990079025	9,49	9,96	12,51	ryczałt	4,14
Formetic, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909990079032	14,58	15,31	18,77	ryczałt	5,11
Glucophage, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990789306	9,50	9,98	12,51	ryczałt	4,16
Glucophage 1000 mg, tabl. powł., 1000 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990717248	5,67	5,95	7,36	ryczałt	4,05
Glucophage 500 mg, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990789276	3,99	4,19	3,68	ryczałt	4,88
Glucophage 850 mg, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990789290	5,51	5,79	6,26	ryczałt	4,72
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909990864461	31,04	32,59	14,72	ryczałt	24,91
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt. (2 blist.po 15 szt.)	05909990624751	7,40	7,77	3,68	ryczałt	8,46
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt. (4 blist.po 15 szt.)	05909990624768	15,52	16,30	7,36	ryczałt	14,40
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909990213429	11,10	11,66	5,52	ryczałt	11,09
Glucophage XR, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909990213436	23,27	24,43	11,04	ryczałt	19,72
Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909991415365	4,70	4,94	7,20	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991415372	9,40	9,87	13,71	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991415389	14,09	14,79	19,80	ryczałt	4,80
Metcrean, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909991415303	2,34	2,46	3,63	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909991415310	4,70	4,94	7,20	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	05909991415327	7,04	7,39	10,52	ryczałt	3,20

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Metcrean, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909991415334	3,99	4,19	6,18	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909991415341	7,97	8,37	11,86	ryczałt	3,20
Metcrean, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	05909991415358	11,96	12,56	17,05	ryczałt	4,08
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991415686	9,88	10,37	7,36	ryczałt	8,47
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991415693	19,76	20,75	14,72	ryczałt	13,07
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991415624	4,94	5,19	3,68	ryczałt	5,88
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991415631	9,87	10,36	7,36	ryczałt	8,46
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909991415648	14,81	15,55	11,04	ryczałt	10,84
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991415655	7,41	7,78	5,52	ryczałt	7,21
Metcrean XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991415662	14,82	15,56	11,04	ryczałt	10,85
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991425845	20,52	21,55	27,56	ryczałt	6,40
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909991252069	21,60	22,68	28,69	ryczałt	6,40
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990053056	5,71	6,00	7,36	ryczałt	4,10
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909991425821	10,26	10,77	14,61	ryczałt	3,20
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990933181	11,18	11,74	14,72	ryczałt	4,06
Metformax 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909991425838	15,39	16,16	21,17	ryczałt	4,80
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	3,79	3,98	3,68	ryczałt	4,68
Metformax 500, tabl., 500 mg	30 szt.	05909990126316	3,79	3,98	3,68	30%	2,58
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	7,58	7,96	7,36	ryczałt	6,06
Metformax 500, tabl., 500 mg	60 szt.	05909990935253	7,58	7,96	7,36	30%	5,07
Metformax 850, tabl., 850 mg	30 szt.	05909990450718	5,28	5,54	6,26	ryczałt	4,47
Metformax 850, tabl., 850 mg	60 szt.	05909990935260	10,47	10,99	12,51	ryczałt	5,17
Metformax 850, tabl., 850 mg	90 szt.	05909990935277	15,70	16,49	18,77	ryczałt	6,29
Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991404918	11,71	12,30	7,36	ryczałt	10,40
Metformax SR 1000, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991404925	23,43	24,60	14,72	ryczałt	16,92
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909990652112	7,56	7,94	3,68	ryczałt	8,63
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909990933167	15,24	16,00	7,36	ryczałt	14,09
Metformax SR 500, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 500 mg	90 szt.	05909990933174	22,86	24,00	11,04	ryczałt	19,29
Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991404895	9,02	9,47	5,52	ryczałt	8,90

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Metformax SR 750, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991404901	18,04	18,94	11,04	ryczałt	14,23
Metformin Bluefish, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990705894	4,37	4,59	6,85	ryczałt	3,20
Metformin Bluefish, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990705474	2,34	2,46	3,63	ryczałt	3,20
Metformin Bluefish, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990705726	3,72	3,91	5,90	ryczałt	3,20
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	120 szt.	05909990221028	22,36	23,48	29,44	ryczałt	6,45
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	30 szt.	05909990220984	5,59	5,87	7,36	ryczałt	3,98
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	60 szt.	05909990220991	11,18	11,74	14,72	ryczałt	4,06
Siofor 1000, tabl. powł., 1000 mg	90 szt.	05909990221004	16,77	17,61	22,08	ryczałt	5,34
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	120 szt.	05909990457236	11,19	11,75	14,72	ryczałt	4,07
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	30 szt.	05909990457212	3,19	3,35	3,68	ryczałt	4,04
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	60 szt.	05909990457229	5,59	5,87	7,36	ryczałt	3,98
Siofor 500, tabl. powł., 500 mg	90 szt.	04013054024331	8,39	8,81	11,04	ryczałt	4,10
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	120 szt.	05909990457335	19,07	20,02	25,02	ryczałt	5,92
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	30 szt.	05909990457311	4,75	4,99	6,26	ryczałt	3,92
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	60 szt.	05909990457328	9,45	9,92	12,51	ryczałt	4,11
Siofor 850, tabl. powł., 850 mg	90 szt.	04013054024348	14,31	15,03	18,77	ryczałt	4,83
Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	120 szt.	05909991394585	44,71	46,95	29,44	ryczałt	29,92
Siofor XR 1000 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991394554	11,18	11,74	7,36	ryczałt	9,84
Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	120 szt.	05909991394462	23,36	24,53	14,72	ryczałt	16,85
Siofor XR 500 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991394431	5,79	6,08	3,68	ryczałt	6,77
Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	120 szt.	05909991394516	33,53	35,21	22,08	ryczałt	22,94
Siofor XR 750 mg, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991394486	8,38	8,80	5,52	ryczałt	8,23
Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991271756	11,74	12,33	7,36	ryczałt	10,43
Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991271763	23,49	24,66	14,72	ryczałt	16,98
Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991271695	5,89	6,18	3,68	ryczałt	6,87
Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991271701	11,77	12,36	7,36	ryczałt	10,46
Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991271732	8,82	9,26	5,52	ryczałt	8,69
Symformin XR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991271749	17,65	18,53	11,04	ryczałt	13,82
Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	30 szt.	05909991453558	9,31	9,78	7,36	ryczałt	7,88

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 1000 mg	60 szt.	05909991453572	18,62	19,55	14,72	ryczałt	11,87
Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	30 szt.	05909991453497	4,65	4,88	3,68	ryczałt	5,57
Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 500 mg	60 szt.	05909991453473	9,31	9,78	7,36	ryczałt	7,88
Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	30 szt.	05909991453510	6,99	7,34	5,52	ryczałt	6,77
Zenofor SR, tabl. o przedł. uwalnianiu, 750 mg	60 szt.	05909991453534	13,98	14,68	11,04	ryczałt	9,97
Gliclazidum w ramach grupy limitowej -16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika							
Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991267155	8,64	9,07	8,23	ryczałt	6,41
Clazicon, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267162	8,64	9,07	8,23	ryczałt	6,41
Diabrezide, tabl., 80 mg	40 szt.	05909990359912	8,59	9,02	5,49	ryczałt	8,39
Diagen, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991216023	8,64	9,07	8,23	ryczałt	6,41
Diaprel MR, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990443017	20,79	21,83	8,23	ryczałt	19,17
Diazidan, tabl., 80 mg	60 szt.	05909990911127	13,23	13,89	8,23	ryczałt	11,23
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909990647224	11,99	12,59	8,23	ryczałt	9,93
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	90 szt.	05909990647231	17,98	18,88	12,35	ryczałt	14,64
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991056100	11,88	12,47	8,23	ryczałt	9,81
Gliclada, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991056131	23,76	24,95	16,46	ryczałt	18,88
Gliclada, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 90 mg	30 szt.	05909991267230	19,32	20,29	12,35	ryczałt	16,05
Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	60 tabl.	05909991004002	9,57	10,05	8,23	ryczałt	7,39
Gliclastad, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	90 tabl.	05909991004026	17,82	18,71	12,35	ryczałt	14,47
Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991256548	9,07	9,52	8,23	ryczałt	6,85
Glikuron, tabletki o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991263171	18,14	19,05	16,46	ryczałt	12,98
Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991226299	11,99	12,59	8,23	ryczałt	9,93
Oziclide MR, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 tabl.	05909991226305	23,98	25,18	16,46	ryczałt	19,10
Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 szt.	05909991267186	8,91	9,36	8,23	ryczałt	6,70
Salson, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	60 szt.	05909991267193	17,82	18,71	16,46	ryczałt	12,64
Symazide MR 30, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	60 szt.	05909991291648	8,75	9,19	8,23	ryczałt	6,53
Symazide MR 60, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	30 tabl.	05909991257392	9,57	10,05	8,23	ryczałt	7,39
Glimepiridum w ramach grupy limitowej 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika							
Amaryl 2, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990744916	7,78	8,17	8,23	ryczałt	5,50
Amaryl 3, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990745012	12,74	13,38	12,35	ryczałt	9,14

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
Amaryl 4, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990745111	11,88	12,47	16,46	ryczałt	6,40
Diaril, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990566082	3,83	4,02	4,12	ryczałt	4,35
Diaril, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990566105	6,64	6,97	8,23	ryczałt	4,31
Diaril, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990566129	9,47	9,94	12,35	ryczałt	5,70
Diaril, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990566143	11,83	12,42	16,41	ryczałt	6,40
Glibetic 1 mg, tabl., 1 mg	30 szt.	05909991097615	3,88	4,07	4,12	ryczałt	4,40
Glibetic 2 mg, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991097516	7,85	8,24	8,23	ryczałt	5,58
Glibetic 3 mg, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991097417	11,55	12,13	12,35	ryczałt	7,89
Glibetic 4 mg, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991097318	13,81	14,50	16,46	ryczałt	8,43
GlimeHexal 1, tabl., 1 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337453	2,97	3,12	4,12	ryczałt	3,45
GlimeHexal 2, tabl., 2 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990337521	5,94	6,24	8,23	ryczałt	3,58
GlimeHexal 3, tabl., 3 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338078	8,91	9,36	12,35	ryczałt	5,12
GlimeHexal 4, tabl., 4 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338146	11,83	12,42	16,41	ryczałt	6,40
GlimeHexal 6, tabl., 6 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	05909990338207	18,04	18,94	24,18	ryczałt	9,60
Glimepiride Aurovitas, tabl., 2 mg	30 szt.	05909991365790	5,64	5,92	8,23	ryczałt	3,26
Glimepiride Aurovitas, tabl., 3 mg	30 szt.	05909991365868	8,46	8,88	12,19	ryczałt	4,80
Glimepiride Aurovitas, tabl., 4 mg	30 szt.	05909991365936	11,28	11,84	15,83	ryczałt	6,40
Symglic, tabl., 1 mg	30 szt.	05909990570348	2,72	2,86	4,11	ryczałt	3,20
Symglic, tabl., 2 mg	30 szt.	05909990570355	5,57	5,85	8,22	ryczałt	3,20
Symglic, tabl., 3 mg	30 szt.	05909990570362	7,68	8,06	11,37	ryczałt	4,80
Symglic, tabl., 4 mg	30 szt.	05909990573196	10,80	11,34	15,33	ryczałt	6,40
Symglic, tabl., 6 mg	30 szt.	05909990570379	17,81	18,70	23,93	ryczałt	9,60
Glipizidum w ramach grupy limitowej 16.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - pochodne sulfonylomocznika							
Glipizide BP, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990791712	9,72	10,21	4,12	ryczałt	10,54
Acarbosum w ramach grupy limitowej 17.0, Doustne leki przeciwcukrzycowe - inhibitory alfa-glukozydazy - akarboza							
Adeksa, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990893423	13,28	13,94	18,23	30%	5,47
Adeksa, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990893386	9,40	9,87	9,12	30%	6,08
Glucobay 100, tabl., 100 mg	30 szt.	05909990285518	13,28	13,94	18,23	30%	5,47
Glucobay 50, tabl., 50 mg	30 szt.	05909990285419	7,45	7,82	9,12	30%	4,03

