



Rekomendacja nr 93/2022

z dnia 23 września 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny produktu leczniczego 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

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Kerendia, Finerenonum, (Finerenon), 20 mg, tabletki, 14 sztuk, GTIN:04057598013581;
- Kerendia, Finerenonum, (Finerenon), 10 mg, tabletki, 14 sztuk, GTIN:04057598013536

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

Uzasadnienie rekomendacji

Pod uwagę wzięto wyniki analizy klinicznej, w której przedstawiono badanie z randomizacją (RCT) porównujące stosowanie finerenonu (FIN) w skojarzeniu z terapią standardową (BT) względem placebo (PLC) + BT – FIDELIO (*FIN stosowano jako terapia dodana do BT*) oraz siedem opracowań wtórnych: Abdelazeem 2022, Zhang 2022, Zhao 2022, Zheng 2022, Fu 2021, Sanchez 2021, Chung 2020.

Wyniki z FIDELIO w subpopulacji pacjentów stosujących insulinoterapię wykazały istotne statystycznie (IS) w grupie FIN+BT vs PLC+BT zmniejszenie ryzyka wystąpienia pierwszorzędnego złożonego punktu końcowego (PK) *rozumianego jako: czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek; utrzymujące się zmniejszenie eGFR o 40%–lub więcej w porównaniu z wartością początkową przez co najmniej 4 tygodnie–lub zgon z powodu choroby nerek*) HR=0,85 (95%CI: 0,73; 0,98); kluczowego drugorzędowego złożonego PK (*rozumianego jako: Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca*) HR=0,82 (95%CI: 0,69; 0,97) oraz drugorzędowego złożonego PK dla nerek (*rozumianego jako: niewydolność nerek; utrzymujące się zmniejszenie eGFR \geq 57% lub zgon z powodu choroby nerek zdarzenia były klasyfikowane jako zgon z przyczyn nerkowych*) HR=0,74 (95%CI: 0,59; 0,94). Niemniej jednak warto wskazać, że przytoczone wyniki znajdują się na granicy IS. Wnioskowanie o znaczeniu ww. efektów zdrowotnych obniża fakt, że wyniki te odnoszą się do porównania z placebo.

Wnioski autorów odnalezionych badań wtórnych mówią o skuteczności FIN w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, zmiany wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości początkowej oraz zmniejszenia stosunku albuminy do kreatyniny w moczu.

Analiza bezpieczeństwa w badaniu FIDELIO nie wykazała IS różnic pomiędzy grupami FIN+BT i PLC+BT, dla częstości zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu (1,3% vs 2%). Dłatego porównania IS wykazano na niekorzyść FIN+BT dla częstości hiperkaliemii i ciężkiej hiperkaliemii. Ponadto w tej grupie pacjentów częściej występowały TEAE, prowadzące do przerwania leczenia: OR=1,31 (95%CI: 1,00; 1,72), NNH=50 (95%CI: 31; 10 000) - była to głównie hiperkaliemia prowadząca do przerwania leczenia: OR = 2,34 (95%CI: 1,36; 4,02), NNH= 00 (95%CI: 50; 100).

Na niepewność wnioskowania wpływa brak badań długookresowych i obserwacyjnych dla analizowanej interwencji i populacji a także fakt, że badanie FIDELIO przeprowadzono w populacji szerszej niż wnioskowana (włączano chorych w stadium 2). Ponadto nie stratyfikowano chorych pod względem wyjściowego stosowania insuliny, a w trakcie badania dozwolone były modyfikacje w leczeniu cukrzycy. Dodatkowo należy podkreślić, że badanie FIDELIO było porównaniem FIN+BT z PLC+BT. Brak jest badań porównujących FIN z aktywnym komparatorem co również wzięto pod uwagę.

Zgodnie z wynikami analizy ekonomicznej stosowanie FIN+BT jest [redacted] niż BT, a oszacowany ICUR dla perspektywy NFZ i wspólnej wyniósł odpowiednio [redacted]

oraz [redacted]

Warto w tym miejscu podkreślić, że zaproponowany przez wnioskodawcę [redacted] Niepewność wnioskowania na podstawie analizy ekonomicznej dotyczy w szczególności ograniczeń wynikających z analizy klinicznej.

Analiza wpływu na budżet wnioskodawcy wykazała, że wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu produktu leczniczego Kerendia, [redacted]

Głównym ograniczeniem tej analizy jest niepewność oszacowania populacji oraz kształtowanie się udziałów w rynku analizowanych leków.

Wnioskowana technologia pojawia się jedynie w dwóch na osiem odnalezionych rekomendacji towarzystw naukowych. Ponadto nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych.

Prezes Agencji, po zapoznaniu się z opinią Rady Przejrzystości, mając na uwadze wyniki przeprowadzonych analiz i ich ograniczenia, a także niewystarczający [redacted]

[redacted] rekomenduje jak we wstępie. Warto także zwrócić uwagę, że jak dotąd wnioskowana technologia nie jest finansowana w żadnym kraju UE iEFTA (na 30 wskazanych).

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Kerendia, Finerenonum, (Finerenon), 20 mg, tabletki, 14 sztuk, GTIN:04057598013581, proponowana cena zbytu netto (CZN): [REDACTED]
- Kerendia, Finerenonum, (Finerenon), 10 mg, tabletki, 14 sztuk, GTIN:04057598013536, CZN: [REDACTED]

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

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta – 30% odpłatności, w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję [REDACTED]

Problem zdrowotny

- *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 lub okresowej niezdolności do pracy z powodu PChN) jak i ryzyka przedwczesnego zgonu. PChN jest klasyfikowana na 5 kategorii (G1-G5), w zależności od wartości orientacyjnej filtracji kłębuszkowej (eGFR) oraz wielkości albuminurii (A1-A3). Kategoria G5 PChN to niewydolność nerek, leczona dializami lub przeszczepieniem nerki.

Objawy PChN pojawiają się wraz ze zmniejszeniem się GFR i zależą od stopnia zaawansowania chorób. Należą do nich np.: osłabienie, męczliwość, hipotermia, objawy skórne, zaburzenia układu krążenia, pokarmowego, nerwowego i mięśni. GFR na ogół 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. W G3 (GFR 30-59 ml/min/1,73 m²), dochodzi do wystąpienia wielomoczu, nykturii i zwiększonego pragnienia, a u ponad połowy chorych nadciśnienia tętniczego. Obserwowany jest wzrost poziomu mocznika, kreatyniny i kwasu moczowego we krwi, przy jednoczesnym wystąpieniu anemii. W G4 (GFR 15-29 ml/min/1,73 m²) powyższe objawy, zwłaszcza ze strony układu pokarmowego, ulegają nasileniu.

Z danych światowych wynika, że roczna zachorowalność na PChN wynosi około 150/milion osób. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln, z czego 1,5-2 mln w kategorii G3.

Rokowanie zależy od stadium PChN, wielkości albuminurii, postępu choroby podstawowej, występowania czynników przyspieszających postęp choroby oraz wdrożonego postępowania leczniczego. Chorzy na PChN najczęściej umierają z powodów sercowo-naczyniowych i zakażeń. Spośród chorych leczonych nerkozastępczo rocznie umiera 10-15% osób.

- *Cukrzyca typu 2* (ICD-10: E11) - choroba metaboliczna, charakteryzująca się hiperglikemią, wynikającą z obniżenia wrażliwości tkanek na działania insuliny. Cukrzyca typu 2 to najczęstsza przyczyna PChN. Albuminuria jest objawem uszkodzenia nerek i predysponuje do postępu PChN.

W Polsce chorobowość w przypadku tego typu cukrzycy wynosi ok. 9% w populacji pomiędzy 20 a 79 r.ż., roczną zapadalność szacuje się na ok. 200/100 000 osób, a umieralność ok. 15/100 000 osób (> 75. r.ż. umieralność wzrasta nawet do 120/100 000). 70% zgonów jest efektem powikłań sercowo-naczyniowych.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca w analizowanym wskazaniu za komparator dla finerenonu (FIN) uznał aktualnie stosowaną i finansowaną ze środków publicznych terapię podstawową cukrzycy typu 2, tj: metformina; pochodne sulfonilomocznika (glimepiryd, gliklazyd, glipizyd, glikwidozn); insuliny; akarboza; iACE/ARB; beta-blokery; antagoniści kanału wapniowego; leki moczopędne; statyny; leki przeciwplatekcyjne. Niemniej jednak w samych analizach zestawiał FIN w skojarzeniu z terapią standardową (BT) względem samej terapii BT. Na tej podstawie możliwa była ocena FIN stosowanego jako terapia dodana do BT.

Mając na względzie wytyczne kliniczne, polską praktyką kliniczną, a także biorąc pod uwagę technologie obecnie finansowane w przedmiotowym wskazaniu wybór komparatora nie budzi zastrzeżeń.

Opis wnioskowanego świadczenia

Finerenon (FIN) 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Kerendia (finerenon; FIN) jest wskazany w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych.

Zgodnie z wnioskowanym wskazaniem produkt leczniczy Kerendia ma być stosowany w leczeniu PChN (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązanej z cukrzycą typu 2. u dorosłych leczonych insuliną, zatem oceniane wskazanie jest węższe niż wskazanie rejestracyjne, ponieważ dotyczy pacjentów leczonych insuliną.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączyło:

- badanie pierwotne FIDELIO (publikacje Barkis 2020, Filippatos 2021 i Rossing 2022) – międzynarodowe, wielośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne. Jego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa FIN w porównaniu z placebo (PLC) w leczeniu przewlekłej choroby nerek (stadium 3. i 4., z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. W ramach BT pacjenci z obu grupach otrzymywali leki/grupy leków: iACE, ARB, beta-blokery, alfa-blokery, blokery kanału wapniowego, diuretyki, statyny, leki obniżające poziom potasu, inhibitory agregacji płytek krwi, insulinę, metforminę, sulfonilomocznik, inhibitory alfa-glukozydazy, inhibitory DPP-4, agoniści receptora GLP-1, inhibitory SGLT-2. Oceniane punkty końcowe (PK) to:
 - złożony pierwszorzędowy punkt końcowy: czas do pierwszego wystąpienia niewydolności nerek; utrzymujące się zmniejszenie eGFR o 40% lub więcej w porównaniu z wartością początkową przez co najmniej 4 tygodnie lub zgon z powodu choroby nerek;
 - kluczowy złożony drugorzędowy punkt końcowy: czas do pierwszego wystąpienia zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych; zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem; udar mózgu niezakończony zgonem 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.

Liczba pacjentów ogółem N=5 674 (FIN n=2 833, w tym 1 843 pacjentów leczonych insuliną); PLC n=2 841, w tym 1 794 pacjentów leczonych insuliną). Okres obserwacji 5 lat.

- opracowania wtórne:
 - Abdelazeem 2022 - przegląd systematyczny z metaanalizą - 3 badania RCT. Dorośli z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2., Zhang 2022 [Przegląd systematyczny (5 badań RCT). Dorośli z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2.,
 - Zhao 2022 - Przeglądu systematyczny z metaanalizą (8 badań RCT). Dorośli z przewlekłą chorobą nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2,
 - Zheng 2022 - Przegląd systematyczny (4 badania RCT)]. Pacjenci (w wieku ≥ 18 lat) z T2D i przewlekłą chorobą nerek (UACR ≥ 30 mg/gi eGFR ≤ 90 ml/min/1,73 m²), którzy wcześniej otrzymywali ≥ 4 tygodnie leczenia inhibitorów konwertazy angiotensyny lub blokerów receptora angiotensyny II lub oba,
 - Fu 2021 - Przegląd systematyczny 4 badania RCT. Pacjenci z PChN],
 - Sanchez 2021 [Przegląd systematyczny, odnaleziono 89 badań RCT, 100 kwalifikujących się artykułów, 37 badań międzynarodowych. Dorośli pacjenci powyżej 18 r.ż. z PChN z albuminurią i cukrzycą typu 2,
 - Chung 2020 - Przegląd systematyczny, odnaleziono 44 badania RCT. Dorośli pacjenci z PChN z albuminurią i cukrzycą typu II.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku:

- badania RCT oceniono za pomocą narzędzia RoB-2 opracowanego przez Cochrane Collaboration. Według wnioskodawcy badanie FIDELIO charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu systematycznego we wszystkich analizowanych domenach z wyjątkiem domeny utajnienie kodu randomizacji (ang. allocation concealment) gdzie określono je jako niemożliwe do oszacowania;
- opracowań wtórnych zastosowano skalę AMSTAR 2. Jakość określono jako bardzo niską przeglądu dla przeglądów Abdelazeem 2022, Zhang 2022, Zhao 2022, Zheng 2022, Fu 2021 natomiast dla Sanchez 2021 jako umiarkowaną, a w przypadku Chung 2020 jako wysoką.

Szczegółowy opis wszystkich publikacji znajduje się w AWA i AKL wnioskodawcy.

Skuteczność

Subpopulacja pacjentów stosujących insulinoterapię (FIDELIO)

Istotnie statystycznie różnice na korzyść FIN+BT vs PLC+BT wykazano dla mediany czasu obserwacji 2,6 lat dla punktów końcowych:

- złożony pierwszorzędowy PK 18% (332/1 843) FIN+BT vs 21,3% (382/1 794) PLC+BT; 7,85 zdarzeń/100 pacjentolat FIN+BT vs 9,28 zdarzeń/100 pacjentolat PLC+BT; HR=0,85 (95%CI: 0,73; 0,98);
- kluczowy złożony drugorzędowy PK: 13,8% (255/1 843) FIN+BT vs 16,7% (299 /1 794) PLC+BT; 5,56 zdarzeń/100 pacjentola FIN+BT vs 6,79 zdarzeń/100 pacjentolat PLC+BT; HR=0,82 (95%CI: 0,69; 0,97);
- drugorzędowy złożony PK dla nerek PK: 9% (166/1 843) FIN+BT vs 11,5% (207 /1 794) PLC+BT; 3,76 zdarzeń/100 pacjentolat FIN+BT vs 4,48 zdarzeń/100 pacjentolat PLC+BT; HR=0,74 (95%CI: 0,59; 0,94).

Ogólna populacja pacjentów (FIDELIO)

Istotnie statystycznie różnice na korzyść FIN+BT vs PLC+BT wykazano dla mediany czasu obserwacji 2,6 lat dla punktów końcowych:

- złożony pierwszorzędowy PK: 17,8%(504/2 833) FIN+BT vs 21,1%(600/2 841) PLC+BT; HR=0,82 (95% CI 0,73; 0,93, p=0,001).
IS uzyskano dla jednej składowej tego PK tj. utrzymujące się zmniejszenie eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości początkowych – rzadziej występowało w grupie FIN+BT – HR=0,81 (95%CI:0,72; 0,92);
- kluczowy złożony drugorzędowy PK: 13%(367/2 833) FIN+BT vs 14,8%(420/2 841) PLC+BT; HR=0,86 (95% CI 0,75; 0,99, p=0,03).
Nie uzyskano IS dla składowych tego PK;
- drugorzędowy złożony PK dla nerek: 8,9%(252/2 833) FIN+BT vs 11,5%(326/2 841) PLC+BT; HR=0,76 (95% CI 0,65; 0,90).
IS uzyskano dla jednej składowej tego PK tj. utrzymujące się zmniejszenie eGFR $\geq 57\%$ – rzadziej występowało w grupie FIN+BT; HR=0,68 (95%CI: 0,55; 0,82)

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

Szczegóły przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) i Analizie Klinicznej (AKL) wnioskodawcy

Bezpieczeństwo

Subpopulacja pacjentów stosujących insulinoterapię (FIDELIO)

Istotnie statystycznie (mediana czasu obserwacji 2,6 lat) różnice wykazano na:

- niekorzyść FIN+BT vs PLC+BT dla:
 - częstości ciężkiej hiperkaliemii (w ocenie badacza): 1% (19/1 838) FIN+BT vs 0,2% (4/1 790) PLC+BT; OR=4,66 (95%CI: 1,58; 13,74);
 - częstości występowania działań niepożądanych oraz hiperkaliemii (w ocenie badacza)
 - działania niepożądane: 24% (441/1 838) FIN+BT vs 16,8% (301/1 790) PLC+BT; OR=1,56 (95%CI: 1,33, 1,84), NNH=14 (95%CI: 10; 20);
 - hiperkaliemia (w ocenie badacza): 12,9% (237/1 838) FIN+BT vs 5,5% (99/1 790) PLC+BT; OR=2,53 (95%CI: 1,98, 3,23), NNH=14 (95%CI: 11; 16);
 - częstości występowania wybranych ciężkich zdarzeń niepożądanych
 - hiperkaliemia (w ocenie badacza): 1,6% (29/1 838) FIN+BT vs 0,6% (10/1 790) PLC+BT; OR=2,85 (95%CI: 1,39; 5,87), NNH=100 (95%CI: 58; 250);
 - hiperkaliemia: 1,5% (27/1 838) FIN+BT vs 0,6% (10/1 790) PLC+BT; OR=2,65 (95%CI: 1,28; 5,50), NNH=111 (95%CI: 62; 333);
 - częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych
 - hiperkaliemia (w ocenie badacza): 19,5% (359/1 838) FIN+BT vs 9,8% (175/1 790) PLC+BT; OR=2,24 (95%CI: 1,85; 2,72), NNH=10 (95%CI: 8; 14);
 - hiperkaliemia: 17% (313/1 838) FIN+BT vs 8,6% (154/1 790) PLC+BT; OR=2,18 (95%CI: 1,78; 2,68), NNH=12 (95%CI: 9; 16);
 - obniżenie GFR: 6,8% (125/1 838) FIN+BT vs 5% (89/1 790) PLC+BT; OR=1,39 (95%CI: 1,05; 1,85), NNH=50 (95%CI: 29; 333);
 - częstości występowania hospitalizacji w związku z wystąpieniem hiperkaliemii: 1,5%(27/1 838) FIN+BT vs 0,3% (6/1 790) PLC+BT, OR=4,43 (95%CI: 1,83; 10,76), NNH=100 (50; 100);
 - częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia

- hiperkaliemia w ocenie badacza prowadząca do przerwania leczenia: 2,4% (45/1 838) FIN+BT vs 1,1% (19/1 790) PLC+BT; OR=2,34 (95%CI: 1,36; 4,02), NNH=100 (95%CI: 50; 100);
- TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 7,1% (131/1 838) FIN+BT vs 5,5% (99/1 790) PLC+BT; OR=1,31 (95%CI: 1,00; 1,72) – wynik na granicy IS, NNH=50 (95%CI: 31; 10 000);
- korzyść FIN+BT vs PLC+BT w przypadku:
 - częstości występowania wybranych ciężkich zdarzeń niepożądanych:
 - hipoglikemia: 0,8% (14/1 838) FIN+BT vs 1,5% (26/1 790) PLC+BT; OR=0,52 (95%CI: 0,27; 1,00) – wynik na granicy IS, NNT=143 (95%CI: 72; 10 000);
 - częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych
 - hipoglikemia: 6,6% (121/1 838) FIN+BT vs 9,2% (165/1 790) PLC+BT; OR=0,69 (95%CI: 0,54; 0,89), NNT= 34 (95%CI: 25; 100);
 - nadciśnienie: 7,9% (145/1 838) FIN+BT vs 9,8% (176/1 790) PLC+BT; OR = 0,79 (95%CI: 0,62; 0,99), NNT = 50 (95%CI: 27; 1 112);
 - obrzęk obwodowy: 7,6% (139/1 838) FIN+BT vs 12,1% (217/1 790) PLC+BT; OR=0,59 (95%CI: 0,47; 0,74), NNT = 20 (95%CI: 17; 34);
 - zapalenie płuc: 5,3% (97/1 838) FIN+BT vs 7,3% (130/1 790) PLC+BT; OR=0,71 (95%CI: 0,54; 0,93), NNT=50 (95%CI: 28;250);
 - zaparcia: 4,4% (81/1 838) FIN+BT vs 6,2% (111/1 790) PLC+BT; OR = 0,70 (95%CI: 0,52; 0,94), NNT = 56 (95%CI: 31; 334).

W badaniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FIN+BT vs PLC+BT m.in.: w częstości występowania: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich działań niepożądanych.

Ogólna populacja pacjentów (FIDELIO)

Istotne statystycznie (mediana czasu obserwacji 2,6 lat) różnice wykazano na:

- niekorzyść FIN+BT vs PLC+BT dla:
 - częstości występowania działań niepożądanych oraz hiperkaliemii
 - działania niepożądane: 22,9% (646/2 827) FIN+BT vs 15,9% (326/2 831) PLC+BT; OR=1,57 (95%CI: 1,37; 1,80), NNH=14 (95%CI: 11 20);
 - hiperkaliemia (w ocenie badacza): 11,8% (333/2 827) FIN+BT vs 4,8% (135/2 831) PLC+BT; OR=2,67 (95%CI: 2,17; 3,28), NNH=14 (95%CI: 12; 16);
 - częstości występowania wybranych ciężkich zdarzeń niepożądanych w czasie trwania leczenia
 - hiperkaliemia (ocena badacza): 1,6% (44/2 827) FIN+BT vs 0,4% (12/2 831) PLC+BT; OR=3,71 (95%CI: 1,96; 7,05), NNH = 100 (95%CI: 50; 100);
 - częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych w czasie trwania leczenia
 - zaburzenia metabolizmu i odżywiania: 37% (1 045/2 827) FIN+BT vs 33,8% (958/2 831) PLC+BT; OR=1,15 (95%CI: 1,03; 1,28); NNH=33 (95%CI: 16; 100);
 - hiperkaliemia (w ocenie badacza): 18,3% (516/2 827) FIN+BT vs 9% (255/2 831) PLC+BT; OR=2,26 (95%CI: 1,92; 2,65), NNH=11 (95%CI: 9; 14);
 - hiperkaliemia: 15,8% (446/2 827) FIN+BT vs 7,8% (221/2 831) PLC+BT; OR=2,21 (95%CI: 1,87; 2,62), NNH=12 (95%CI: 10; 16);

- obniżenie GFR: 22,9% (646/2 827) FIN+BT vs 15,9% (326/2 831) PLC+BT; OR=1,37 (95%CI: 1,09; 1,73), NNH=50 (95%CI: 33; 250);
- częstości występowania hospitalizacji w związku z wystąpieniem hiperkaliemii: 22,9% (646/2 827) FIN+BT vs 15,9% (326/2 831) PLC+BT; OR=5,06 (95%CI: 2,37; 10,84), NNH=100 (50; 100);
- częstości występowania zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia
 - TEAE prowadzące do przerwania leczenia: 22,9% (646/2 827) FIN+BT vs 15,9% (326/2 831) PLC+BT; OR=1,25 (95%CI: 1,01; 1,55), NNH=100 (95%CI: 31; 1 000);
- korzyść FIN+BT vs PLC+BT w przypadku:
 - częstości występowania wybranych zdarzeń niepożądanych:
 - hipoglikemia: 5,3% (151/2 827) FIN+BT vs 6,9% (194/2 831) PLC+BT; OR=0,77 (95%CI: 0,62; 0,69), NNT=50 (95%CI: 34; 334);
 - hipoglikemia (w ocenie badacza): 1% (28/2 827) FIN+BT vs 2,2% (61/2 831) PLC+BT; OR=0,45 (95%CI: 0,29; 0,71), NNT=100 (95%CI: 50; 100);
 - zaburzenia psychiczne: 5,2% (148/2 827) FIN+BT vs 6,8% (192/2 831) PLC+BT; OR=0,76 (95%CI: 0,61; 0,95), NNT=50 (95%CI: 34; 334);
 - nadciśnienie: 7,5% (212/2 827) FIN+BT vs 9,6% (273/2 831) PLC+BT; OR=0,76 (95%CI: 0,63; 0,92), NNT=50 (95%CI: 25; 100);
 - obrzęk obwodowy: 6,6% (186/2 827) FIN+BT vs 10,7% (304/2 831) PLC+BT; OR=0,59 (95%CI: 0,48; 0,71), NNT=25 (95%CI: 17; 34);
 - zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: 18,1% (512/2 827) FIN+BT vs 22,8% (645/2 831) PLC+BT; OR=0,75 (95%CI: 0,66; 0,85), NNT=20 (95%CI: 15; 34).

W badaniu nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FIN+BT vs PLC+BT m.in.: w częstości występowania: zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu, ciężkich działań niepożądanych

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy.

Opracowania wtórne

Autorzy odnalezionych przeglądów (*Abdelazeem 2022, Zhang 2022, Zhao 2022, Zheng 2022, Fu 2021, Sanchez 2021, Chung 2020*) dla populacji chorych z przewlekłą chorobą nerek oraz cukrzycą typu 2 wnioskuje o skuteczności FIN w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych, zmiany wartości eGFR o $\geq 40\%$ względem wartości początkowej oraz zmniejszenia stosunku albuminy do kreatyniny w moczu. Odnośnie do profilu bezpieczeństwa wskazywano, że ryzyko hiperkaliemii było wyższe w grupie chorych stosujących FIN vs PLC a także, że nie zaobserwowano różnicy w częstości występowania zdarzeń niepożądanych ogółem.

Szczegółowe informacje znajdują się w AWA i AKL wnioskodawcy.

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych przez pacjentów bardzo często ($\geq 1/10$) należała: hiperkaliemia, a często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): hiponatremia, niedociśnienie tętnicze, świąd, zmniejszenie współczynnika przesączania kłębuszkowego.

Informacje na podstawie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Kerendia (finerenon) na stronach internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Amerykańskiej Agencji do spraw Żywności i Leków (FDA), europejską bazę danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach

niepożądanych leków (ADRReports), WHO UMC (centralna baza danych Światowej Organizacji Zdrowia, zawierająca informacje na temat podejrzewanych działań niepożądanych leków).

- FDA w publikacji z 2021 przedstawia ostrzeżenie dotyczące potencjalnie występującej hiperkaliemii. Pacjenci z obniżoną wydajnością pracy nerek i wyższym poziomem potasu we krwi są bardziej narażeni na ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. 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;
- W bazie ADRReports jako najczęściej występujących zdarzenia niepożądane dla FIN wskazywano: zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych (37 przypadków), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (33), zaburzenia nerek i dróg moczowych (19) oraz zaburzenia żołądka i jelit (9);
- W bazie WHO jako najczęściej występujących zdarzenia niepożądane dla FIN wskazywano: zaburzenia dotyczące wyników badań diagnostycznych (44), zaburzenia metabolizmu i odżywiania (25), zaburzenia żołądka i jelit (24), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (23) oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych (18).

Na stronach URPL, EMA nie odnaleziono komunikatów na temat bezpieczeństwa stosowania FIN.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań długookresowych i obserwacyjnych dla analizowanej interwencji i populacji. Ponadto nie stratyfikowano chorych pod względem wyjściowego stosowania insuliny, a w trakcie badania dozwolone były modyfikacje w leczeniu cukrzycy. Na niepewność wnioskowania wpływa także fakt, że do badania FIDELIO włączano również chorych w stadium 2 PChN (z bardzo wysoką albuminurią oraz $eGFR \geq 25 < 75$ ml/min/1,73 m²), których nie obejmuje populacja docelowa. Za kolejne ograniczenie można uznać fakt, że wyniki dla docelowej populacji przedstawione zostały na podstawie publikacji Rossing 2022, w której uwzględniono podgrupę chorych stosujących insulinę z randomizowanego badania FIDELIO.

Szczegółowy opis wszystkich ograniczeń przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji.

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Aktualnie próg opłacalności wynosi 166 758 zł (3 x 55 586 zł)

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

Ocena opłacalności stosowania w Polsce terapii Kerendia (finerenon; FIN) została przeprowadzona z zastosowaniem analizy kosztów-użyteczności (ang. cost utility analysis, CUA).

W analizie przyjęto:

- interwencja: FIN stosowany jako terapia dodana do leczenia podstawowego (BT),
- komparatory: BT.
- perspektywa: płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ), wspólna (NFZ i pacjenta);
- horyzont czasowy: dożywotni (przyjęto 34,24 lat);
- kategorie kosztowe: 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;
- dyskontowanie: roczna stopa dyskontowa 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, z perspektywy NFZ oraz wspólnej, stosowanie terapii [redacted] Dla porównania [redacted] oszacowany ICUR oraz progowa cena zbytu netto (pCZN) wynoszą dla perspektywy:

- NFZ – ICUR [redacted] a pCZN [redacted]
- Wspólnej – ICUR [redacted] a pCZN [redacted]

W analizie wrażliwości wnioskodawca przeprowadził:

- deterministyczną, jednokierunkową analizę wrażliwości – testowano łącznie 170 scenariuszy dla alternatywnych wartości. [redacted]
- probabilistyczną analizę wrażliwości – która wykazała, że prawdopodobieństwo użyteczności kosztowej przy porównaniu [redacted] dla perspektywy:
 - NFZ wynosi w wariancie [redacted]
 - wspólnej w wariancie [redacted]

Ograniczenia

Główne ograniczenia analizy ekonomicznej związane są z ograniczeniami analizy klinicznej, gdyż w dużej mierze została ona oparta na jej wynikach (wszystkie efekty zdrowotne opierają się na odnalezionych oraz opisanych badaniach w AKL). Ponadto 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. Należy także zwrócić uwagę, że w modelu wykorzystano dane kliniczne dla populacji ogólnej badania FIDELIO, która jest szersza niż wnioskowana.

Ograniczenia omówiono szerzej w AWA.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 463, z późn. zm.).

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

W analizowanym przypadku nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji – wnioskodawca uwzględnił bowiem badanie RCT (FIDELIO) porównujące skuteczność kliniczną stosowania FIN+BT względem PLC+BT - brak aktywnego komparatora.

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

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

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

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

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

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

Analizę wpływu na budżet (AWB) przeprowadzono w celu oszacowania wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kerendia (finerenon; FIN) w leczeniu przewlekłej choroby nerek u dorosłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych insuliną.

Założenia analizy:

- perspektywa: płatnika publicznego i perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta);
- horyzont czasowy: 2-letni (przyjęto rozpoczęcie refundacji w styczniu 2023 roku);

- kategorie kosztowe: 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
- liczebność populacji w:
 - I roku [REDACTED]
 - II roku [REDACTED]

Zgodnie z wynikami analizy podstawowej, wydanie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Kerendia, z perspektywy:

- NFZ będzie się wiązało ze [REDACTED]
- wspólnej to [REDACTED]

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w której testowano 69 alternatywnych wariantów zakładających zmienność parametrów m.in.: populacyjnych, udziału leków.

[REDACTED] na zmianę wyników względem analizy podstawowej [REDACTED]

[REDACTED] Podkreślenia jednak wymaga, że żadna zmiana parametrów nie wpływa na wnioskowanie – [REDACTED]

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy są założenia dotyczące liczebności populacji, a także przyszłych udziałów w rynku dla wnioskowanej technologii. Biorąc pod uwagę dane z polskich, międzynarodowych badań oraz opinii ekspertów, liczebność populacji i związane z nią wydatki płatnika publicznego mogą być wyższe niż oszacowane w analizach wnioskodawcy. Ponadto niepewność wnioskowania związana jest także z ograniczeniami wskazanymi w analizie klinicznej i ekonomicznej.

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w AWA.

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

Zastosowanie zaproponowanego w ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) przez wnioskodawcę rozwiązania (t. możliwości obniżenia ceny urzędowej każdego leku widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych i w ramach wykazu leków stosowanych w chemioterapii (...)) przy obejmowaniu refundacją, podczas wydawania nowej decyzji administracyjnej dotyczącej analizowanych grup leków) pozwoli w jego ocenie na wygenerowanie

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono wytyczne kliniczne następujących towarzystw naukowych:

- Grupa Robocza Polskiego Towarzystwa Nefrologicznego ds. Zaburzeń Metabolicznych i Hormonalnych w Chorobach Nerek (PTN 2019, Polska);
- Polskie Towarzystwo Diabetologiczne (PTD 2021, Polska);
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE 2022, Wielka Brytania);
- Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO 2022, Międzynarodowe);
- American Diabetes Association (ADA 2022, Stany Zjednoczone);
- Brazilian Society of Diabetes (BDS 2022, Brazylia);
- European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA2019, Międzynarodowe);
- European Society of Cardiology - European Association for the Study of Diabetes (ESC-EASD 2019, Międzynarodowe).

Odnalezione wytyczne wskazują, że optymalne postępowanie u chorych obciążonych PChN w przebiegu CT2 powinno być rozumiane holistycznie jako połączenie terapii cukrzycy w ramach podstawowej opieki zdrowotnej lub diabetologii oraz PChN w ramach opieki nefrologicznej. Ponadto zalecają, że schematy leczenia PChN w przebiegu CT2 są w większości przypadków ustalane indywidualnie na podstawie poziomu: GFR, albumin w moczu, HbA1c, z uwzględnieniem działań nefro- i kardioprotekcyjnych nowych leków.

PTN zaleca, że 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. 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.

Warto zwrócić uwagę także, na wytyczne NICE 2022 w których wskazano, że u osób dorosłych z przewlekłą chorobą nerek i cukrzycą typu 2 należy zaproponować bloker receptora angiotensyny (ARB) lub inhibitor konwertazy angiotensyny (ACE).

Wnioskowaną technologię wymieniono w wytycznych ADA 2022 i KDIGO 2022. ADA 2022 zaleca zastosowanie FIN u pacjentów z PChN mających zwiększone ryzyko do wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych lub w grupie ryzyka zachorowania na PChN lub u tych u których nie można stosować SGLT2 (inhibitory kotransportera glukozy-sodowego 2). Wytyczne KDIGO 2022 wskazują na zastosowanie tiazdu lub diuretyku (FIN należy do grupy diuretyków (antagoniści aldosteronu)) pętlowego przed leczeniem SGLT2i, w przypadku ryzyka hipowolemii.

Rekomendacje refundacyjne

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

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.07.2022 r. (znak: PLR.4500.1325.2022.3.ELA; PLR.4500.1324.2022.3.ELA) dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 90/2022 z dnia 19 września 2022 roku w sprawie oceny leku Kerendia (finerenonum) we wskazaniu: leczenie chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. u dorosłych leczonych insuliną

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2022 z dnia 19 września 2022 roku w sprawie oceny leku Kerendia (finerenonum) we wskazaniu: leczenie chorych na przewlekłą chorobę nerek (stadium 3 i 4, z albuminurią) powiązaną z cukrzycą typu 2. u dorosłych leczonych insuliną
2. Analiza weryfikacyjna nr OT.4230.6.2022 „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.”; Data ukończenia: 08.09.2022 r.