Metopirone (metyrapon) w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga – analiza ekonomiczna

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038

Analiza wykonana na zlecenie:
Esteve Pharmaceuticals S.A.

Kraków, marzec 2026 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company
Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Zleceniodawca	**Esteve Pharmaceuticals S.A.**	Passeig de La Zona Franca 109 Planta 4 08038 Barcelona Hiszpania

Wykonawca	**Instytut Arcana** **a CERTARA Company**	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków tel./fax. +48 12 263 60 38

Data ukończenia analizy	Marzec 2026 r.

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę Esteve Pharmaceuticals S.A.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów 5

1. Wstęp do opracowania 8

1.1. Cel analizy 8

[redacted] 8

1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego 9

2. Metodyka i założenia analizy ekonomicznej 15

2.1. Strategia analityczna 15

2.2. Struktura modelu ekonomicznego 18

3. Parametry modelu ekonomicznego 21

3.1. Charakterystyka pacjentów w modelu 21

3.2. Skuteczność leczenia 22

3.2.1. Dane kliniczne z badań 22

3.2.2. Przerwanie aktywnego leczenia (dyskontynuacja) 25

[redacted] 27

3.2.4. Terapie definitywne – choroba Cushinga / zespół ektopowy ACTH 27

3.2.5. Choroby współwystępujące 28

3.3. Bezpieczeństwo leczenia 29

3.4. Śmiertelność 31

3.5. Parametry kosztowe 33

3.5.1. Koszty wnioskowanej technologii 33

3.5.2. Koszty komparatora – osilodrostat 34

[redacted] 35

3.5.4. Koszty podania leków 36

3.5.5. Koszty diagnostyki i monitorowania 36

3.5.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych 36

3.6. Użyteczności 38

3.6.1. Użyteczności w populacji ogólnej 38

[redacted] 39

3.6.3. Użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi 40

3.7. Podsumowanie parametrów modelu ekonomicznego 43

4. Wyniki analizy ekonomicznej 45

4.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji ... 45
4.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów ... 47
4.2.1. Analiza podstawowa ... 47
4.2.2. Deterministyczna analiza wrażliwości ... 48
[redacted] ... 56
5.1.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości ... 59
6. Dyskusja i ograniczenia ... 62
7. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe ... 64
8. Piśmiennictwo ... 65
9. Spis tabel, rysunków i wykresów ... 69
10. Załączniki ... 72
10.1. Przegląd analiz ekonomicznych ... 72
10.1.1. Strategia wyszukiwania ... 72
10.1.2. Wyniki przeglądu ... 73
10.2. Przegląd systematyczny użyteczności w populacji ogólnej Polski ... 74
10.2.1. Metodyka przeglądu użyteczności w populacji ogólnej Polski ... 74
10.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski ... 75
10.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski ... 75
10.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski ... 76
10.3. Przegląd użyteczności stanów zdrowia ... 78
10.3.1. Strategia wyszukiwania ... 78
10.3.2. Wyniki przeglądu ... 79
10.4. Walidacja modelu ekonomicznego ... 80
10.4.1. Walidacja wewnętrzna ... 80
10.4.2. Walidacja zewnętrzna ... 80
10.4.3. Walidacja konwergencji ... 80

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
ACTH	Hormonu adrenokortykotropowy (ang. *adrenocorticotropic hormone*)
AE/AEs	Zdarzenie/a niepożądane (ang. *adverse event/events*)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AMSTAR	Skala do oceny jakości przeglądów systematycznych (ang. *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews*)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
bd	Brak danych
BSC	Najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*)
CDC	Dobowa krzywa kortyzolowa (ang. *cortisol „day-curve"*)
CHB	Cena hurtowa brutto
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CI	Przedział ufności (ang. *confidence interval*)
CTCAE	Wspólne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
CUA	Analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*)
CZN	Cena zbytu netto
DB	Badania podwójnie zaślepione (ang. *double-blind*)
DBP	Ciśnienie rozkurczowe (ang. *diastolic blood pressure*)
DCO	Data odcięcia danych (ang. *data cut-off*)
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAS	Ektopowy zespół wydzielania ACTH (ang. *ectopic ACTH syndrome*)
EBM	Medycyna oparta na faktach, medycyna oparta na dowodach (naukowych) (ang. *evidence-based medicine*)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*)
EMTREE	Tezaurus Nauk Przyrodniczych Elsevier (ang. *Elsevier's Life Science Thesaurus*)
EQ-5D-5L	Narzędzie do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w 5 wymiarach (ang. *EuroQol-5 Dimensions-5 Levels*)
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*)
FPG	Glukoza na czczo (ang. *fasting plasma glucose*)
FU	Okres obserwacji (ang. *follow-up*)
GGN	Górna granica normy (ang. *upper limit of normal*)
H2H	Porównanie bezpośrednie (ang. *head to head*)

HbA1c	Hemoglobina glikowana (ang. *glycated hemoglobin*)
HDL-C	Lipoproteiny o dużej gęstości (ang. *high-density lipoprotein cholesterol*)
HR	Hazard względny (ang. *Hazard Ratio*)
HR	Hazard względny (ang. *hazard ratio*)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. *Health Technology Assessment*)
i.v.	Dożylnie (łac. *intravenosa*)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ang. *incremental cost-utility ratio*)
ITT	Analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (ang. *intention-to-treat*)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
kg	Kilogram
LDL-C	Lipoproteiny o małej gęstości (ang. *low-density lipoprotein cholesterol*)
LNSC	Późnonocne stężenie kortyzolu w ślinie (ang. *late-night salivary cortisol*)
LY(s)	Lata życia (ang. *Life Year(s)*)
m	Metr
m^2	Metr kwadratowy
MD	Średnia zmiana (ang. *mean difference*)
MeSH	Kontrolowany słownik pojęć medycznych stosowany do indeksowania artykułów w bazach danych (ang. *Medical Subject Headings*)
MET	metyrapon
mg	Miligram
mg	Miligram
mies.	Miesiąc
mUFC	Średnie 24-godzinne stężenie wolnego kortyzolu w moczu (ang. *mean 24-hour urinary free cortisol concentration*)
MW	Minimalne wymagania (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba badanych pacjentów (zrandomizowanych)
n	Liczba zdarzeń
n/d	Nie dotyczy
NCI-CTCAE	Skala toksyczności zgodnie z kryteriami terminologicznymi zdarzeń niepożądanych Narodowego Instytutu Badań nad Rakiem (ang. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*)
ND	Nieoznaczone
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	*The National Institute for Health and Care Excellence*

NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. *National Institute for Health and Clinical Excellence*)
NR	Nie raportowano (ang. not reported)
OL	Badanie otwarte (ang. *open-label*)
OR	Iloraz szans (ang. *odds ratio*)
ORR	Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. *objective response rate*)
OSI	Osilodrostat
p	Wartość p (współczynnik istotności statystycznej)
PAS	Pasyreotyd
PICOS	Populacja (ang. *Population*), interwencja (ang. *Intervention*), komparator (ang. *Comparator*), wyniki zdrowotne (ang. *Outcomes*), typ badania (ang. *Study*)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PLC	Placebo
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
PSA	Probabilistyczna analiza wrażliwości (ang. *probabilistic sensitivity analysis*)
QALY(s)	Lata życia skorygowane o jakość (ang. Quality-Adjusted Life Year(s))
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*)
RoB2	Skala oceny jakości badań Cochrane (ang. *Risk-of-Bias tool for randomized trials*)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. *Risk Sharing Scheme*)
SAE/SAEs	Ciężkie zdarzenie/a niepożądane (ang. *serious adverse event/events*)
SD	Odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*)
SE	Błąd standardowy (ang. *standard error*)
TRAE/TRAEs	Zdarzenie/a niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*)
tyg.	Tygodnie
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
vs	W porównaniu z (ang. *Versus*)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

1. Wstęp do opracowania

1.1. Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności finansowania w ramach refundacji aptecznej terapii produktem leczniczym Metopirone (metyrapon) stosowanym w leczeniu endogennego zespołu Cushinga (ang. Cushing syndrome, CS).

Analizę przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącymi oceny technologii medycznych [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań dla analiz uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych [55].

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy Esteve Pharmaceuticals S.A.

1.2. Wnioskowane warunki objęcia finansowaniem ze środków publicznych

[redacted]

[redacted]

Parametr	Opis
[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]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

1.3. Zdefiniowanie problemu decyzyjnego

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie ze schematem PICO, obejmującym cztery kluczowe elementy determinujące metodykę analizy: populację (ang. *population*), interwencję (ang. *intervention*), technologie opcjonalne (ang. *comparators*) oraz wyniki – punkty końcowe (ang. *outcomes*).

Populacja

Populację docelową w analizie stanowią pacjenci ***z endogennym zespołem Cushinga*** (CS).

Szczegółowy opis populacji docelowej i wnioskowanego wskazania zamieszczono w analizie problemu decyzyjnego [58].

Interwencja

Metopirone (metyrapon) - schemat dawkowania i sposób podania zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego (ChPL Metopirone):

- W leczeniu zespołu Cushinga, dawka początkowa metyraponu może mieścić się w zakresie od 250 do 1500 mg/dobę zależnie od nasilenia hiperkortyzolizmu i przyczyny zespołu Cushinga. U pacjentów z umiarkowanym zespołem Cushinga leczenie metyraponem można rozpocząć od dawki 750 mg/dobę. U pacjentów z ciężkim zespołem Cushinga dawki początkowe mogą być większe, do 1500 mg/dobę. Mniejsze dawki początkowe można stosować w przypadku łagodnego zespołu Cushinga, gruczolaka nadnerczy lub przerostu nadnerczy.
- Zalecenia dotyczące dawkowania u dzieci i młodzieży opierają się na ograniczonych danych. Opisy przypadków wykazały, że nie ma określonych zaleceń dawkowania do stosowania u dzieci i młodzieży w leczeniu zespołu Cushinga. Dawkę należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta w oparciu o stężenia kortyzolu i tolerancję produktu leczniczego przez pacjenta.

Komparator:

Aktualnie w Polsce w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga jedynym lekiem refundowanym w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) jest produkt leczniczy Isturisa (osilodrostat). Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r. produkt Signifor (pasyreotyd) został wycofany z refundacji w chorobie Cushinga tym samym nie jest adekwatnym komparatorem w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga. Produkt Signifor będzie dostępny

tylko i wyłącznie dla pacjentów kontynuujących rozpoczętą terapie przed 1 kwietnia 2026 roku – patrz poniższy komunikat MZ:

Dniem 31 marca 2026 r. upłynął termin obowiązywania decyzji o objęciu refundacją leków:

- *Signifor, Pasireotidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik flolki, GTIN: 03663502003534,*
- *Signifor, Pasireotidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik flolki, GTIN: 03663502003527.*
- *Signifor, Pasireotidum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 40 mg, 1 fiol. proszku + 1 amp.-strzyk. 2 ml rozp. + 1 igła + 1 łącznik flolki, GTIN: 03663502003510,*

w ramach programu lekowego B.118 Leczenie pacjentów z chorobą Cushinga (ICD-10: E24.0). Wnioskodawca Recordati Rare Diseases SARL przedłożył wnioski o kontynuację refundacji na kolejny okres obowiązywania, jednakże w toku postępowania refundacyjnego, jako że podmiot odpowiedzialny dla leku Signifor podjął decyzję o wycofaniu przedmiotowych wniosków o przedłużenie refundacji w ramach programu B.118. Jednocześnie Wnioskodawca poinformował, iż celem zabezpieczenia kontynuacji terapii chorych, którzy są aktualnie pozostają leczeni w ramach programu lekowego B.118, deklaruje złożenie do Narodowego Funduszu Zdrowia odpowiednich wniosków na podstawie art. 37b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

[redacted]

Wyniki – punkty końcowe

Przeprowadzony systematyczny przegląd literatury [35] potwierdził wysoką skuteczność metyraponu w leczeniu endogennego zespołu Cushinga, zarówno w badaniach klinicznych, jak i w rzeczywistej praktyce. Badanie PROMPT wykazało szybki początek działania (mediana czasu do odpowiedzi: 14 dni) oraz trwały efekt terapeutyczny – normalizacja mUFC u około połowy pacjentów i odpowiedź ogółem u ponad 70% w obserwacji do 36 tygodni. Leczenie wiązało się również z poprawą parametrów metabolicznych, jakości życia oraz objawów klinicznych. Profil bezpieczeństwa oceniono jako akceptowalny — większość zdarzeń niepożądanych była łagodna lub umiarkowana, przewidywalna i możliwa do opanowania poprzez modyfikację dawki.

Metyrapon jest szybko działającym inhibitorem steroidogenezy, który umożliwia normalizację stężenia kortyzolu oraz wspiera przywrócenie fizjologicznego dobowego rytmu jego wydzielania u pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Leczenie metyraponem prowadzi do szybkiego i trwałego obniżenia stężenia kortyzolu, co przekłada się na poprawę jakości życia chorych. Metyrapon posiada również ponad sześć dekad doświadczenia klinicznego oraz korzystny, możliwy do monitorowania profil bezpieczeństwa,

obejmujący niskie ryzyko niewydolności nadnerczy — stanu związanego z istotną chorobowością oraz zwiększoną częstością hospitalizacji

***Metyrapon prowadzi do trwałej normalizacji stężenia kortyzolu* [35]**

W badaniu PROMPT wykazano, że leczenie metyraponem prowadziło do szybkiej i trwałej redukcji stężenia mUFC, mediana spadku wynosiła 49% już w 1. tygodniu oraz 74% w 12. tygodniu terapii. Odsetek pacjentów z normalizacją mUFC w 24. i 36. tygodniu utrzymywał się na stałym poziomie. Poziom odpowiedzi na leczenie wynoszący 80% został osiągnięty już w 12. tygodniu i utrzymywał się w 24. i 36. tygodniu leczenia.

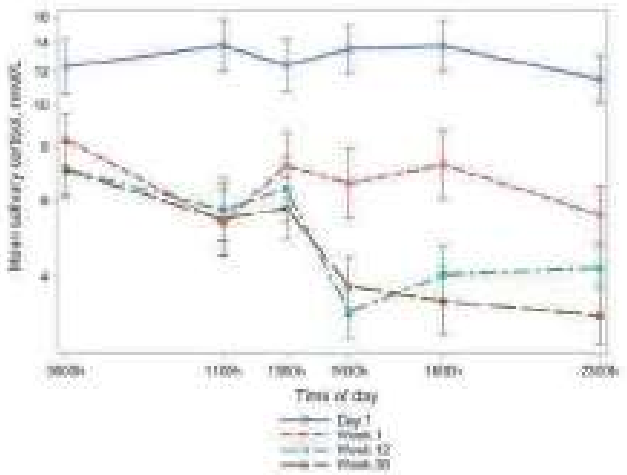
W badaniu *Ceccato 2018* mediana mUFC zmniejszyła się o 67% po 4 tygodniach oraz o 70% po 3 miesiącach terapii, przy czym 71% pacjentów osiągnęło normalizację tego parametru. W badaniu *Daniel 2015* wykazano, że ponad 80% pacjentów uzyskało poprawę stężenia krążącego kortyzolu, a ponad 50% osiągnęło jego normalizację w trakcie leczenia metyraponem. Należy zaznaczyć, że oba badania miały charakter retrospektywny, a uwzględnione populacje pacjentów różniły się od populacji analizowanej w badaniu PROMPT.

***Krótki okres półtrwania metyraponu umożliwia elastyczne dawkowanie, co może wspierać przywrócenie fizjologicznego dobowego rytmu wydzielania kortyzolu* [35]**

Metyrapon charakteryzuje się szybkim początkiem działania, ponieważ średnie stężenie kortyzolu w surowicy zaczyna się obniżać już po 15–30 minutach od podania leku, osiągając maksymalne działanie po około 2 godzinach (przy dawce 40 mg/kg), co potwierdza jego potencjał do szybkiej kontroli hiperkortyzolemii.

Działanie leku utrzymuje się przez okres 6–8 godzin, co umożliwia stopniowe i kontrolowane obniżanie stężenia kortyzolu, przy jednoczesnym zachowaniu fizjologicznego porannego szczytu jego wydzielania.

Wykres 1. Średni dobowy profil stężenia kortyzolu w ślinie w kolejnych wizytach podczas badania [43]



***Obecność chorób współistniejących związanych z zespołem Cushinga może znacząco wpływać na jakość życia pacjentów (QoL)* [35]**

Liczne choroby współistniejące mogą zaburzać codzienne funkcjonowanie pacjentów z zespołem Cushinga, obejmując: zaburzenia snu, osłabienie mięśniowe, zwiększenie masy ciała, utratę pamięci, trudności z koncentracją, trudności w radzeniu sobie z emocjami i funkcjami wykonawczymi, nietolerancję stresu,

chwiejność emocjonalną, drażliwość, lęk i depresję. Powikłania metaboliczne i sercowo-naczyniowe również wpływają na jakość życia (QoL). Normalizacja stężenia kortyzolu wiąże się ze zmniejszeniem chorób współistniejących zależnych od kortyzolu, poprawą jakości snu względem aktywnej choroby oraz poprawą parametrów sercowo-naczyniowych i metabolicznych.

Poprawa stanu chorób współistniejących przekłada się na wzrost jakości życia (QoL) pacjentów oraz może przyczyniać się do redukcji związanych z nimi kosztów. Poprawa objawów klinicznych oraz jakości życia po leczeniu metyraponem utrzymuje się w czasie, co wskazuje na trwałość efektu terapeutycznego. Obserwowana zależność pomiędzy poprawą snu, redukcją bólu i zwiększeniem aktywności fizycznej a lepszą jakością życia u pacjentów z zespołem Cushinga podkreśla znaczenie skutecznego leczenia w zmniejszaniu obciążenia chorobą.

Metyrapon ma dobrze udokumentowany i możliwy do kontrolowania profil bezpieczeństwa, pozwalający na jego stosowanie w szerokich grupach pacjentów, w tym w populacjach szczególnych, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego [35]

Metyrapon ma wieloletnią historię stosowania, sięgającą ponad 60 lat. W badaniu PROMPT poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 17% pacjentów, podczas gdy w badaniu LINC 3 z osilodrostatem odnotowano je u 57% pacjentów. W długoterminowej obserwacji nie raportowano zwiększenia częstości ani pojawienia się nowych zdarzeń niepożądanych; obserwowano natomiast ich stopniowy spadek w czasie. U pacjentów pediatrycznych, osób starszych oraz kobiet w ciąży leczonych metyraponem (off-label) nie obserwowano specyficznych problemów związanych z bezpieczeństwem.

Podczas leczenia metyraponem obserwuje się niższą częstość występowania niewydolności nadnerczy w porównaniu z osilodrostatem [35]

Częstość występowania niewydolności nadnerczy podczas leczenia metyraponem mieści się w szerokim, ale relatywnie niskim zakresie 0–15%. Dane te kontrastują z wynikami uzyskanymi dla osilodrostatu, w przypadku, którego odsetek epizodów niewydolności nadnerczy wynosił 28%.

Dodatkowo, w badaniu *Ceccato 2018 [5]* nie odnotowano występowania opóźnionej niewydolności nadnerczy po zakończeniu leczenia metyraponem.

Metyrapon oraz osilodrostat wykazują podobną skuteczność w redukcji dobowego wydalania wolnego kortyzolu, przy czym leczenie metyraponem wiązało się z mniejszą częstością przerwań terapii spowodowanych zdarzeniami niepożądanymi [35]

W badaniu *Detomas 2024* [11] wykazano, że metyrapon i osilodrostat charakteryzują się porównywalną skutecznością w redukcji 24-godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (24 h-UFC). W tym samym badaniu przerwanie terapii z powodu zdarzeń niepożądanych odnotowano u 11 pacjentów leczonych metyraponem (5%) oraz u 13 pacjentów otrzymujących osilodrostat (10%), co wskazuje na mniejszą częstość przerwań leczenia w grupie metyraponu.

Mediana czasu do uzyskania kontrolowanych wartości 24-godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (UFC) podczas leczenia metyraponem była zbliżona do obserwowanej dla osilodrostatu i wynosiła 34 dni w badaniu PROMPT, wobec 35 dni w badaniu LINC 4 oraz 41 dni w badaniu LINC 3. W badaniu PROMPT odpowiedź na leczenie została osiągnięta w ciągu 14 dni od rozpoczęcia terapii.

Dane z badań obserwacyjnych dodatkowo potwierdzają skuteczność metyraponu w praktyce klinicznej, zarówno w leczeniu krótkoterminowym, jak i długoterminowym, z utrzymaniem kontroli biochemicznej nawet

do 24 miesięcy. Uwzględniając szybki początek działania, trwałość efektu oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, metyrapon pozostaje wartościową opcją terapeutyczną w leczeniu zespołu Cushinga, szczególnie w sytuacjach wymagających szybkiej stabilizacji stanu pacjenta lub w terapii przedoperacyjnej.

W ramach analizy klinicznej [35] w oparciu o wyniki badania PROMPT wykazano wysoką skuteczność metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga:

- Pierwszorzędowy punkt końcowy – **normalizacja średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu** (mUFC ≤165 nmol/24 h) w 12. tygodniu leczenia – osiągnięto u 46,9% pacjentów (23/49; 95% CI: 32,5–61,7), przy medianie dawki 1500 mg/dobę. Efekt utrzymywał się w kolejnych ocenach: 52,5% w 24. tygodniu i 48,6% w 36. tygodniu.

Zmiana mUFC względem wartości wyjściowej:

- Mediana mUFC spadła z 570,3 nmol/24 h (zakres: 291–8476) do 171,3 nmol/24 h w 12. tygodniu ($p < 0,0001$), co odpowiada redukcji o 74%;
- W 24. tygodniu mediana wynosiła 160,2 nmol/24 h (–73%), a w 36. tygodniu 173,0 nmol/24 h (–70%)
- Średnia zmiana mUFC w 12. tygodniu: –679,1 nmol/24 h (SE 68,7).

Odpowiedź na leczenie:

- W 12. tygodniu odpowiedź (pełna lub częściowa) uzyskało 80,9% pacjentów, w 24. tygodniu 77,5%, a w 36. tygodniu 71,4%;
- Częściowa odpowiedź: 31,9% (12. tydz.), 25,0% (24. tydz.), 22,8% (36. tydz.).

Czas do uzyskania efektu:

- Mediana czasu do eukortyzolemii: 34 dni (95% CI: 16–57);
- Mediana czasu do odpowiedzi na leczenie: 14 dni (95% CI: 8–15), co potwierdza szybki początek działania.

Kontrola rytmu dobowego kortyzolu:

- Normalizacja LNSC: 21,7% w 12. tygodniu, 27,3% w 36. tygodniu;
- Częstość nieprawidłowych wahań kortyzolu (AM:PM <1,92) spadła z 74% do 45% ($p = 0,019$).

Parametry metaboliczne i objawy kliniczne:

- Poprawa FPG (–5,3% w 12. tyg.), HbA1c (spadek z 5,7% do 5,4%), insuliny (–8,7% w 12. tyg.);
- Poprawa lipidów: cholesterol całkowity z 5,7 do 5,0 mmol/L, LDL z 3,5 do 3,1 mmol/L;
- Objawy zespołu Cushinga poprawiły się u 66% pacjentów w 12. tygodniu i u 78% w 36. tygodniu.

Jakość życia (QoL):

- Skala CushingQoL: wzrost z 41,5 pkt do 51,0 pkt w 12. tygodniu (**+10 pkt, klinicznie istotna zmiana**), utrzymujący się w 24. i 36. tygodniu;
- Skala Tuebingen CD-25: spadek z 41 pkt do 30 pkt w 36. tygodniu (zmniejszenie wyniku w skali Tuebingen oznacza poprawę w zakresie jakości życia pacjenta).

Metyrapon jest skuteczną i szybko działającą opcją leczenia zespołu Cushinga, umożliwiającą istotną redukcję stężenia kortyzolu oraz poprawę parametrów metabolicznych i jakości życia pacjentów. Efekt terapeutyczny utrzymuje się w dłuższej obserwacji, co potwierdza jego wartość w leczeniu zarówno krótkoterminowym, jak i przedłużonym.

W oparciu o wyniki badań klinicznych włączonych do analizy efektywności klinicznej [35], w niniejszym analizie założono porównywalność efektu terapeutycznego metyraponu oraz osilodrostatu, tym samym wykonano analizę minimalizacji kosztów. Równocześnie z uwagi na pozytywny wpływ metyrsponu na jakość życia

chorych autorzy modelu uwzględnili miarę efektów zdrowotnych jako uzyskane lata życia skorygowane o jakość (QALY, ang. *quality adjusted life-years*) oraz lata życia (LY, ang. *life years*).

2. Metodyka i założenia analizy ekonomicznej

2.1. Strategia analityczna

Technika analityczna

Analiza ekonomiczna została opracowana w oparciu o wnioski z przygotowanej wcześniej analizy problemu decyzyjnego [58] oraz wyniki analizy kliniczne [35], z wykorzystaniem globalnego modelu ekonomicznego udostępnionego przez Wnioskodawcę [13]. Model ten został dostosowany tak, aby odpowiadał polskiej praktyce klinicznej i warunkom ekonomicznym.

W analizie problemu decyzyjnego [58] opisano aktualną polską praktykę kliniczną leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu oraz uzasadniono wybór technologii alternatywnej dla produktu Metopirone. W analizie klinicznej zaprezentowano dowody naukowe w zakresie skuteczności oraz bezpieczeństwa metyraponu, na podstawie wyników systematycznego wyszukiwania badań klinicznych [35].

Zgodnie z *Wymaganiami minimalnymi MZ* [55] analizę ekonomiczną należy w pierwszej kolejności przeprowadzić w formie analizy użyteczności kosztów (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*), której wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY, ang. *Quality-Adjusted Life Years*), przy zastąpieniu komparatora przez interwencję. W przypadku, gdy nie jest możliwe przeprowadzenie analizy użyteczności kosztów, należy przeprowadzić analizę efektywności kosztów (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*), gdzie wynikiem jest koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LY, ang. *Life Years*). W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną dopuszcza się przeprowadzenie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost-minimization analysis*) z wynikiem w postaci kosztu inkrementalnego. W sytuacji braku możliwości opracowania analizy użyteczności kosztów, efektywności kosztów lub minimalizacji kosztów Wytyczne HTA [35] dopuszczają przeprowadzenie wyłącznie analizy konsekwencji kosztów (między innymi w przypadku heterogenicznych populacji czy sposobu raportowania punktów końcowych w badaniach klinicznych, które wykluczają porównanie skuteczności i bezpieczeństwa interwencji ocenianej z komparatorami).

Zasadniczym elementem analizy użyteczności kosztów jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość i jednocześnie długość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{I\ vs\ K} = \frac{koszt_I - koszt_K}{QALY_I - QALY_K},$$

gdzie I oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

Interpretacja wyników analizy użyteczności kosztów jest zależna od stosunku efektów i kosztów ocenianych technologii, a także od wartości progu opłacalności technologii medycznych w Polsce:

1) W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. W przypadku wartości ICUR wyższej od progu technologia będzie nieefektywna kosztowo.

2) Interwencja oceniana będzie terapią zdominowaną przez komparator, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z wyższymi kosztami i mniejszymi efektami zdrowotnymi. W tym przypadku nie wyznacza się wartości współczynnika ICUR.

3) W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności technologii medycznych w Polsce. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego. W przypadku wartości ICUR niższej od progu technologia będzie nieefektywna kosztowo.

4) Interwencja oceniana będzie terapią dominującą nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi kosztami i wyższymi efektami zdrowotnymi. W tym przypadku nie wyznacza się wartości współczynnika ICUR.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej [35], w niniejszym analizie założono porównywalność efektu terapeutycznego oraz bezpieczeństwa metyraponu oraz osilodrostatu, tym samym wykonano analizę minimalizacji kosztów (CMA).

Perspektywa

W opracowaniu uwzględniono perspektywę finansową płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz perspektywę wspólną płatników (NFZ i pacjent) z uwagi na sposób finansowania wnioskowanej technologii (refundacja apteczna).

[redacted]

Horyzont czasowy

Ze względu na przewlekły charakter zespołu Cushinga (CS) modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Takie podejście pozwala na dokładne oszacowanie długoterminowych skutków zdrowotnych i ekonomicznych [1].

Zgodnie z polskimi, jak i międzynarodowymi wytycznymi HTA (ESTEVE model), horyzont czasowy dla analizy powinien być wystarczająco długi, tak aby uchwycić wszystkie istotne różnice w kosztach i wynikach rozważanych opcji terapeutycznych. Wprawdzie dane długoterminowe dla rozważanych interwencji są ograniczone, niemniej oczekuje się, że skuteczna kontrola hiperkortyzolizmu wpłynie na choroby współistniejące i przeżywalność w dłuższej perspektywie, tym samym w analizie podstawowej założono horyzont dożywotni wynoszący 54 lat. Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia modelowania wynosi 46,4 lat, dlatego też po 54 latach od rozpoczęcia terapii więcej niż 99% pacjentów zmarło, co oznacza, że model uwzględnia wszystkie istotne koszty oraz wyniki zdrowotne. Model umożliwia zmianę długości horyzontu czasowego przez użytkownika: 1, 2, 5- i 10-letni.

Zgodnie z polskimi wytycznymi AOTMiT, cykl modelowy powinien odzwierciedlać najkrótszy okres, w którym spodziewane są istotne zmiany kluczowych parametrów, zgodne z przebiegiem choroby. W modelu globalnym zastosowano cykl 12-tygodniowy, co pozwala na optymalne wykorzystanie dostępnych danych z kluczowych badań. Ponadto zastosowano korektę połowy cyklu, tak aby w sposób optymalny uwzględnić zdarzenia zachodzące w ramach każdego cyklu. Przerwanie terapii (np. z powodu zgonu) może wystąpić w dowolnym czasie a nie jedynie na początku albo na końcu cyklu modelu, wobec powyższego w modelu uwzględniono korektę połowy cyklu. Korekta połowy cyklu modelu pozwala oszacować koszty oraz wyniki zdrowotne zakładając, że zmiany stanów zdrowia mogą wystąpić średnio w połowie cyklu modelu (np. zgon wystąpi „średnio" w połowie cyklu modelu).

Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, dlatego w analizie podstawowej zastosowano dyskontowanie kosztów na poziomie 5,0% oraz efektów zdrowotnych na poziomie 3,5% [1]. W analizie wrażliwości rozważono wariant bez dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych.

Próg opłacalności kosztowej

Wynik ICUR został porównany z aktualnym progiem opłacalności kosztowej, wynoszącym 244 821 PLN/QALY (3 x PKB *per capita* = 3 x 81 607 PLN [39]. Na podstawie tej relacji można ocenić, czy wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna.

Model

Analizę opłacalności ekonomicznej przeprowadzono z wykorzystaniem modelu globalnego decyzyjnego skonstruowanego w programie *Microsoft Excel*, dostarczonego przez Zamawiającego. Model został wykonany w sposób zapewniający możliwość dostosowania do lokalnych adaptacji. Na potrzeby niniejszej analizy przeprowadzono adaptację modelu do warunków polskich – wprowadzono dane wejściowe adekwatne dla Polski. W arkuszu zachowano pełne wartości parametrów i wyników, podczas gdy w dokumencie przedstawiono je w formie zaokrąglonej.

Podsumowanie

Tabela 2. Podsumowanie strategii analitycznej

Parametr	Opis
Technika analityczna	Analiza minimalizacji kosztów (metyrapon vs osilodrostat) [redacted] • [redacted] • [redacted]
Perspektywa analizy	Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ+ pacjent)
Horyzont czasowy	Dożywotni
Dyskontowanie	5,0% dla kosztów (oraz 3,5% dla efektów zdrowotnych w przypadku rozważania wariantu skrajnego)
Próg opłacalności kosztowej	Nie dotyczy z uwagi na CMA (244 821 PLN/QALY – zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa GUS 2025 [39])

2.2. Struktura modelu ekonomicznego

Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z CS oparto na dostarczonym przez wnioskodawcę modelu ekonomicznym w którym zastosowano model Markowa [13].

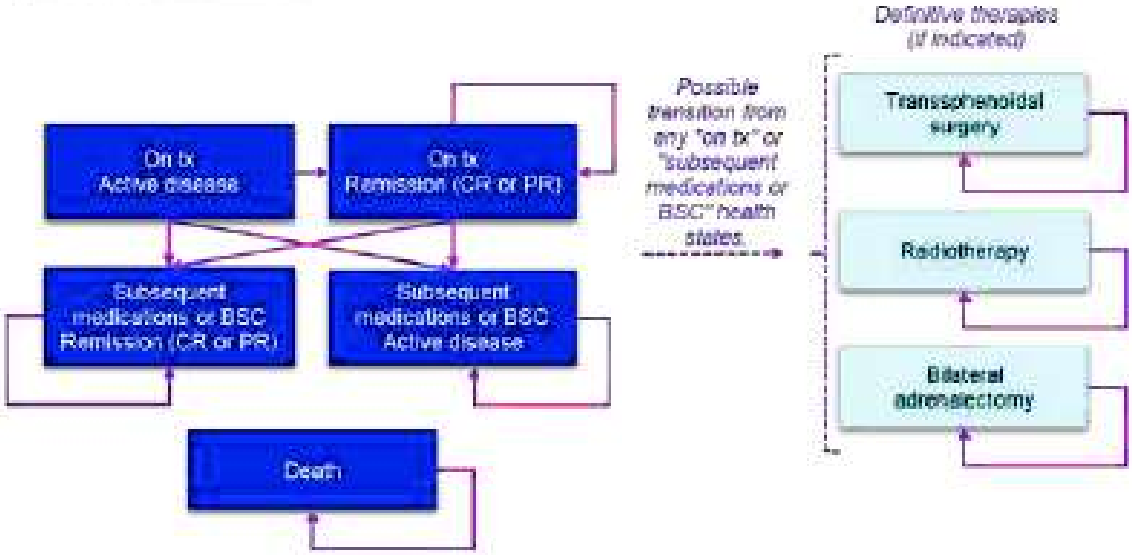
Zalecenia dotyczące dobrej praktyki modelowania sugerują, że wybór struktury modelu powinien uwzględniać takie czynniki jak charakter choroby lub schorzenia, dostępność danych, prostota versus złożoność oraz niepewność oszacowań. Wytyczne HTA podkreślają preferencję dla najprostszej struktury modelu, która nadal odpowiada problemowi decyzyjnemu i jest zgodna z przebiegiem choroby.

Na podstawie tej taksonomii autorzy modelu wybrali model Markowa. Jest to zgodne z naturą CS, schorzenia wiążącego się z długotrwałym postępem choroby z wyraźnymi stanami zdrowia, przez które pacjenci przechodzą, w szczególności uwzględnienie remisji oraz nawrotów choroby. Ponadto struktura kohortowa Markowa jest również idealna do ekstrapolacji dostępnych krótkoterminowych wyników badań klinicznych na długoterminowe, co jest kluczowym czynnikiem w CS, gdzie pacjenci żyją z chorobą przez wiele lat.

Poniższy Rysunek 1 przedstawia strukturę modelu ekonomicznego. Na podstawie dostępnych danych autorzy modelu zdefiniowali możliwe przejścia między głównymi stanami, w szczególności przejście do stanu terminalnego zgon (*Death*) możliwe jest z każdego stanu w modelu. Równocześnie uwzględniono tzw. terapie definitywne obejmujące obustronną adrenalektomię oraz dodatkowo w przypadku pacjentów z chorobą

Cushinga operacje endoskopowe zatok (transfenoidalne) lub radioterapie. Pacjent może przejść do terapii definitywnych z każdego stanu podstawowego.

Rysunek 1. Struktura modelu



Objaśnienie dotyczące stanów modelu:
Skróty: BSC, leczenie objawowe; CR, pełna odpowiedź; PR, częściowa odpowiedź.

W modelu uwzględniono 4 główne stany oraz stan terminalny zgon (***Death***):

On tx Active disease – w wariancie podstawowym analizy autorzy modelu założyli, iż wszyscy pacjenci rozpoczynają leczenie w stanie aktywności choroby.

- [redacted] Z tego stanu zdrowia pacjenci mogą przejść do ***On tx remission (CR or PR)*** zgodnie z danymi z badań klinicznych (tj. uzyskanie całkowitej (CR) lub częściowej odpowiedzi na leczenie (PR)). [redacted]
- Pacjenci, którzy nie osiągnęli remisji przechodzą do stanu ***Subsequent medications or BSC***, gdzie otrzymują kolejną linię leczenia albo leczenie objawowe (BSC). W ramach tego stanu rozróżniono dwa wykluczające się podstany tj.:
    - ***Active disease*** – pacjent znajduje się w nawrocie choroby
    - ***(CR or PR)*** – pacjent uzyskuje remisję całkowitą albo częściową dzięki kolejnej linii leczenia

On tx (CR or PR) – pacjenci poddawani są aktywnemu leczeniu (tj. metyrapon lub osilodrostat) i znajdują się w stanie remisji, w ramach której uwzględniono zarówno całkowitą odpowiedź (CR, ang. *complete response*), jak i częściową odpowiedź (PR, ang. *partial response*). Pacjenci z PR często doświadczają znaczącej poprawy klinicznej i mogą kontynuować leczenie, aby utrzymać lub poprawić kontrolę choroby. W praktyce klinicznej klinicyści często zarządzają pacjentami z PR, utrzymując lub dostosowując terapię, zamiast ją przerywać, szczególnie gdy poziom kortyzolu jest obniżony i objawy się poprawiają. Włączenie zarówno CR, jak i PR do stanu remisji lepiej odzwierciedla rzeczywistość kliniczną, oddaje kontinuum odpowiedzi leczenia

i zapewnia, że model odpowiednio odzwierciedla różnice w wynikach, kosztach i jakości życia między osobami w remisji, a chorymi nieodpowiadającymi na leczenie. Pacjent pozostaje w tym stanie do czasu nawrotu choroby i konieczności zastosowania kolejnej linii leczenia tj. przejście do stanu ***Subsequent medications or BSC*** albo przejścia do jednej z dostępnych terapii definitywnych.

Subsequent medications or BSC – obejmujący leczenie kolejnej linii lub leczenie objawowe BSC. Stan podzielony na dwa podstany z remisją (***CR or PR***) oraz nawrotem objawów choroby (***Active disease***). W modelu uwzględniono uśrednione koszty oraz efekty leczenia kolejnej linii lub BSC. Pacjent pozostaje w tym stanie do czasu przejścia do stanu terminalnego ***Death*** (zgon) albo zastosowania terapii definitywnych.

Dodatkowo w modelu umożliwiono uwzględnienie kosztów oraz efektów zastosowania terapii definitywnej:

- ***Transsphenoidal surgery*** (TSS) – stan uwzględniony tylko w przypadku choroby Cushinga obejmujący przeprowadzenie operacje endoskopowe zatok (transfenoidalne)
- ***Radiotherapy*** – stan uwzględniony tylko w chorobie Cushinga, obejmujący zastosowanie radioterapii z wykorzystaniem Gamma knife oraz Cyber knife (Teleradioterapia Stereotaktyczna)
- ***Bilateral adrenalectomy*** – obustronna adrenalektomia, stand uwzględniony we wszystkich subpopulacjach.

Pacjent po przejściu do jednej z terapii definitywnych pozostaje w tym stanie do czasu zakończenia horyzontu czasowego lub przejścia do stanu terminalnego ***Death*** (zgon).

Z uwagi na silny związek CS z powikłaniami metabolicznymi i sercowo-naczyniowymi, model wprost uwzględnia cztery kluczowe choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, cukrzycę oraz otyłość. Dla tych stanów istnieją opublikowane dane potwierdzające różnice w częstości występowania między pacjentami w remisji, a chorymi z aktywną chorobą (patrz 3.2.5)

W modelu uwzględniono częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AE) specyficznych dla interwencji i komparatorów, tak aby uchwycić ich wpływ kliniczny i ekonomiczny.

3. Parametry modelu ekonomicznego

3.1. Charakterystyka pacjentów w modelu

Docelową grupą w modelu są pacjenci nowo zdiagnozowani z zespołem Cushing (CS) i niekwalifikujący się do operacji, jak i chorzy chcący odłożyć operację, lub pacjenci z nawracającym lub utrzymującym się CS po operacji. Jest to zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym ChPL Metopirone. Autorzy modelu [redacted] uwzględnili różnice w zakresie leczenia i rozwoju choroby w zależności od etiologii endogennego CS, tym samym model obejmuje pięć odrębnych grup pacjentów [13]:

1. Choroba Cushinga
2. Gruczolak nadnerczy
3. Rak kory nadnerczy (ACC)
4. Zespół ektopowego ACTH
5. Inne/nieznane

Model uwzględnia zmianę wieku pacjentów w czasie, począwszy od średniego wieku uczestników analizowanej kohorty. Wiek i płeć są wykorzystywane do oszacowania śmiertelności w modelowanej populacji. Nie zidentyfikowano polskich danych obejmujących powyższe parametry dla rozważanej populacji docelowej, w związku z powyższym, w modelu ekonomicznym wykorzystano dane dotyczące charakterystyki pacjentów pochodzące z głównego badania klinicznego *PROMPT*, które stanowiło najlepsze dostępne źródło informacji o populacji docelowej:

- większość uczestników badania miała chorobę Cushinga (89,8%), czterech pacjentów zespół ACTH pozamaciczny (8,2%), a jeden pacjent obustronną hiperplazję nadnerczy i został sklasyfikowany jako *inna/nieznana przyczyna* (2,0%).

Ze względu na brak danych dla poszczególnych podgrup, autorzy modelu założyli brak różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów z poszczególnych subpopulacji (ESTEVE model).

W przypadku raka kory nadnerczy (ACC) metyrapon podaje się w połączeniu z mitotanem i schematem EDP (etopozyd, doksorubicyna i cisplatyna). Odzwierciedla to praktykę kliniczną, gdzie metyrapon stosuje się do leczenia nadmiaru kortyzolu spowodowanego funkcjonalnymi guzami nadrenokorkowymi, podczas gdy mitotan + EDP stanowi standardową terapię systemową ukierunkowaną na podstawowy nowotwór. Uwaga: powierzchnia ciała pacjentów (BSA) jest wymagana do oszacowania kosztów podawania mitotanu + EDP u pacjentów z ACC, jednakże nie była raportowana w badaniach klinicznych, stąd autorzy modelu założyli uśrednione BSA na poziomie 1,8 m^2. [redacted]

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym

Parametr	Wartość parametru	Źródło danych
Wiek pacjentów w latach	46,4 lat	Badanie *PROMPT*
Odsetek mężczyzn / kobiet (%)	30,6% (mężczyźni) / 69,4% (kobiety)	
Wyjściowa odpowiedź na leczenie (CR/PR)	CR/PR = 0%	

Powierzchnia ciała pacjentów (m^2)	1,80 m^2 (SD=0,28 m^2)	Założenie własne autorów modelu (ESTEVE model)

3.2. Skuteczność leczenia

Dane wejściowe do modelu ekonomicznego w zakresie efektywności i bezpieczeństwa, jak i długoterminowych efektów leczenia zostały opracowane w oparciu o wielozródłowe dane kliniczne [redacted], aby możliwie wiernie odwzorować naturalny przebieg choroby, ścieżki terapeutyczne i wyniki leczenia pacjentów z zespołem Cushinga (CS) [13]. Struktura modelu opiera się na kategoriach odpowiedzi klinicznej: obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR, ang. objective response rate), odpowiedź całkowita (CR, ang. complete response), odpowiedź częściowa (PR, ang. partial respone) oraz brak odpowiedzi (NR, ang. no response) — patrz rozdział 3.2.1. Model uwzględnia również założenia dotyczące przerwania leczenia (rozdział 3.2.2) oraz śmiertelności (rozdział 3.4).

Model uwzględnia heterogeniczność pomiędzy podgrupami CS, obejmując: chorobę Cushinga (pochodzenia przysadkowego), gruczolaka kory nadnerczy, raka kory nadnerczy (ACC), ektopowy zespół ACTH oraz inne/nieokreślone etiologie. Choć większość dostępnych danych dotyczy choroby Cushinga, informacje podgrupowe dla pozostałych etiologii są ograniczone. W oparciu o dostępne dowody model różnicuje opcje terapeutyczne (w tym leczenia późniejsze) oraz śmiertelność według podgrup, natomiast pozostałe parametry kliniczne przyjęto spójne dla wszystkich populacji. Ankietowani klinicyści [13] identyfikują to jako ograniczenie modelu — zwłaszcza że różne etiologie CS występują w odmiennych populacjach pacjentów, cechujących się odmiennymi profilami chorób współistniejących, które w idealnym ujęciu powinny zostać odrębnie uwzględnione. Aktualnie jednak brak jest wystarczająco szczegółowych danych, aby pełniej odzwierciedlić te różnice.

3.2.1. Dane kliniczne z badań

W okresie obserwacji dostępnej dla metyraponu model stosuje wyniki zgodnie z danymi raportowanymi w dostępnych źródłach klinicznych, do maksymalnego czasu obserwacji dla metyraponu [13,35]. W przypadku komparatora model analogicznie wykorzystuje raportowane wyniki tam, gdzie dane są dostępne, ograniczając je do tego samego czasu obserwacji co dla metyraponu, aby uniknąć stronniczości wynikającej z różnej długości obserwacji w poszczególnych badaniach.

W modelu uwzględniono badania kliniczne zgodnie z wynikami opracowania AKL [35] tj. wyłącznie w sytuacji, gdy populacje rozpatrywane w poszczególnych opracowaniach były zbieżne z populacją docelową modelu, tj. obejmowały pacjentów: nowo rozpoznanych i niekwalifikujących się do wczesnego leczenia operacyjnego, pacjentów odraczających zabieg lub chorych z nawrotem bądź aktywną postacią CS po leczeniu chirurgicznym. Model umożliwia dowolną modyfikację danych wejściowych w zakresie skuteczności jak i bezpieczeństwa poszczególnych terapii, ponadto w przypadku kilku różnych badań dla danej interwencji umożliwiono zastosowanie wariantu łączonego (pooled).

W scenariuszu bazowym do metyraponu zastosowano dane z PROMPT (Nieman 2025 [43]), jako najbardziej rzetelne i adekwatne dla tej populacji. Analiza scenariuszowa ocenia wpływ wykorzystania danych z Ceccato 2018 [5] lub danych łączonych (pooled).

Tabela 4. Dane dla metyraponu z badania PROMPT (Nieman 2025 [43]) – liczba pacjentów w poszczególnych tygodniach oraz wyznaczone odsetki odpowiedzi

Tygodnie	ORR	CR	PR	Przerwanie leczenia	Brak odpowiedzi	Łączna liczba pacjentów
12	38	23	15	3	9	50

24	31	21	10	10	9	50
36	25	17	8	15	10	50
Tygodnie	ORR (%)	CR (%)	PR (%)	Przerwanie (%)	Brak odpowiedzi (%)	Łącznie (%)
12	76.0	46.0	30.0	6.0	18.0	100.0
24	62.0	42.0	20.0	20.0	18.0	100.0
36	50.0	34.0	16.0	30.0	20.0	100.0

Tabela 5. Dane dla metyraponu z badania z badania Ceccato 2018 [5]

Tygodnie	ORR	CR	PR	Przerwanie leczenia	Brak odpowiedzi*	Łączna liczba pacjentów
13	25	17	8	6	0	31
26	18	12.06	5.94	13	0	31
52	13	10.14	2.86	18	0	31
104	6	4.92	1.08	25	0	31
Tygodnie**	ORR (%)	CR (%)	PR (%)	Przerwanie (%)	Brak odpowiedzi (%)	Łącznie (%)
12	80.6	54.8	25.8	19.4	0.0	100.0
24	58.1	38.9	19.2	41.9	0.0	100.0
48	41.9	32.7	9.2	58.1	0.0	100.0
108	19.4	15.9	3.5	80.6	0.0	100.0

*Brak danych dotyczących braku odpowiedzi. **Proporcje dostosowano do 12-tygodniowego cyklu modelu. Obserwowane tygodnie zaokrąglono do najbliższej wielokrotności 12 tygodni.

[redacted]

Wyniki badania MOSKETEER (Detomas 2024 [12]):

MOSKETEER jest retrospektywną, wieloośrodkową analizą (20 ośrodków), obejmującą pacjentów z CS leczonych monoterapią przez co najmniej dwa tygodnie: metyraponem (n=221), osilodrostatem (n=131) lub ketokonazolem (n=179). Zmiany 24-godzinnego dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu (UFC) od wartości wyjściowej do 2., 4. i 12. tygodnia oceniano z użyciem modeli z efektami mieszanymi, uwzględniającymi zmienność dawkowania. **Nie stwierdzono istotnej różnicy w tempie redukcji UFC pomiędzy trzema lekami (p=0,51) [12].**

W oparciu o powyższe wyniki autorzy modelu jako bazowy scenariusz wybrali opcję równorzędności efektu terapeutycznego osilodrostatu i metyraponu (MOSKETEER [12]). Alternatywne źródła skuteczności dla osilodrostatu można rozpatrzyć w analizach scenariuszowych.

Tabela 6. Dane dla osilodrostatu z badania LINC-3 (Pivonello 2020 [51]; Fleseriu 2022 [14])

Tygodnie	ORR	CR	PR	Przerwanie leczenia	Brak odpowiedzi	Łączna liczba pacjentów
12	117	98	19	7	13	137
24	113	93	20	19	5	137
48	104	91	13	31	2	137
60	103	86	17	31	3	137
72	96	86	10	39	2	137
130	72	72	0	65	0	137
Tygodnie*	**ORR (%)**	**CR (%)**	**PR (%)**	**Przerwanie (%)**	**Brak odpowiedzi (%)**	**Łącznie (%)**
12	85.4	71.5	13.9	5.1	9.5	100.0
24	82.5	67.9	14.6	13.9	3.6	100.0
48	75.9	66.4	9.5	22.6	1.5	100.0
60	75.4	62.8	12.7	22.6	1.9	100.0
72	70.4	62.8	7.6	28.5	1.2	100.0
132	52.6	52.6	0.0	47.4	0.0	100.0

*Proporcje dostosowano do 12-tygodniowego cyklu modelu. Obserwowane tygodnie zaokrąglono do najbliższej wielokrotności 12.

Tabela 7. Dane dla osilodrostatu z badania LINC-4 (Gadelha 2022 [16]; Gadelha 2023 [15])

Tygodnie	ORR	CR	PR	Przerwanie leczenia	Brak odpowiedzi	Łączna liczba pacjentów
12	40	37	3	3	5	48
24	61	59	2	8	4	73
48	58	50	8	13	2	73
72	45	40	5	25	3	73
96	47	42	5	25	1	73
Tygodnie	**ORR (%)**	**CR (%)**	**PR (%)**	**Przerwanie (%)**	**Brak odpowiedzi (%)**	**Łącznie (%)**
12	83.4	77.1	6.3	6.3	10.3	100.0
24	84.0	80.8	3.1	11.0	5.1	100.0
48	79.5	68.5	11.0	17.8	2.7	100.0
72	61.6	54.8	6.8	34.2	4.1	100.0
96	64.4	57.5	6.8	34.2	1.4	100.0

Skróty: CR – odpowiedź całkowita; N – liczba; ORR – odsetek odpowiedzi obiektywnych; PR – odpowiedź częściowa.

*Przyjęto EOT = 96 tygodni, zgodnie ze stwierdzeniem: *„pacjenci włączeni do opcjonalnej fazy przedłużonej powinni odbyć wizytę kończącą leczenie (EOT) w ciągu 4 tygodni lub do 96. tygodnia, w zależności od tego, co nastąpi wcześniej"*.

Tabela 8. Dane dla osilodrostat vs. metyrapon – OR w oparciu o wyniki MAIC dla odpowiedzi całkowitej (CR) [60]

Analiza	Wartość	Dolna	Górna
CR po 12 tygodniach			
Naive	3.05	1.6	5.84
Primary	2.75	1.29	5.88
Alternative mUFC	2.76	1.3	5.88
Include race	2.28	0.9	5.77
CR po 24 tygodniach			

Naive	2.78	1.46	5.29
Primary	3.28	1.58	6.84
Alternative mUFC	3.16	1.52	6.56
Include race	3.05	1.22	7.58
CR po 36 tygodniach			
Naive	7.15	2.87	17.8
Primary	10.5	1.84	59.95
Alternative mUFC	4.95	1.03	23.83
Include race	7.67	1.17	50.44

Skróty: OR – iloraz szans, ang. odds ratio, CR – odpowiedź całkowita; MAIC – dopasowana skorygowana analiza pośrednia; mUFC – średnie 24-godzinne wydalanie wolnego kortyzolu z moczem.

Pomimo uwzględnienia wszystkich dostępnych danych dotyczących populacji docelowej, wyciąganie jednoznacznych wniosków co do skuteczności leczenia w CS na podstawie porównań między badaniami pozostaje bardzo trudne. Choroba jest wysoce heterogeniczna, obejmuje liczne etiologie podstawowe i różne stopnie ciężkości. Ta heterogeniczność, w połączeniu z rzadkością schorzenia, skutkuje małymi próbami, ograniczającymi moc statystyczną i ogólność wyników. Ponadto zróżnicowanie projektów badań — w tym różnice w kryteriach włączenia i wyłączenia — oraz niespójne definicje i pomiary punktów końcowych (np. niewydolność nadnerczy) dodatkowo komplikują porównania między poszczególnymi badaniami. W związku z powyższym pomimo wykorzystania najlepszych dostępnych dowodów klinicznych dla każdej terapii, wyniki należy interpretować ostrożnie, mając świadomość wspomnianych ograniczeń.

[redacted]

Miesiące	ORR	CR	PR	Przerwanie leczenia	Brak odpowiedzi	Łączna liczba pacjentów
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Tygodnie*	**ORR (%)**	**CR (%)**	**PR (%)**	**Przerwanie (%)**	**Brak odpowiedzi (%)**	**Łącznie (%)**
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

3.2.2. Przerwanie aktywnego leczenia (dyskontynuacja)

Po zakończeniu obserwacji w badaniach przyjmuje się, że pacjenci pozostający na leczeniu nie przechodzą pomiędzy stanami zdrowia „*remisja*" i „*choroba aktywna*". Jednocześnie pacjenci nadal są narażeni na ryzyko przerwania leczenia w czasie, a także utrzymują się prawdopodobieństwa przejścia do TSS, radioterapii, obustronnej adrenalektomii oraz zgonu.

Ponadto pacjenci mogą przerywać leczenie z różnych przyczyn, w tym z powodu działań niepożądanych (AEs), utraty skuteczności, zmiany terapii lub preferencji własnych. [redacted]

Model dopuszcza dwa alternatywne podejścia do modelowania pacjentów, którzy nie osiągają odpowiedzi na leczenie w ciągu pierwszych 12 tygodni:

- **Wykorzystanie danych z badania:** Pacjenci pozostają na leczeniu zgodnie z obserwacjami w badaniu klinicznym. Oznacza to, że część pacjentów, którzy nie osiągnęli odpowiedzi w ciągu pierwszych 12 tygodni, może kontynuować terapię.
- **Założenie wczesnego przerwania:** Wszyscy pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi w ciągu pierwszych 12 tygodni, przerywają leczenie.

W analizie bazowej przyjęto założenie wczesnego przerwania, zgodnie z opinią klinicystów [13].

Równocześnie autorzy modelu umożliwili trzy alternatywne podejścia do ujęcia przerwania leczenia po zakończeniu okresu badania (oprócz bazowego ***Brak przerwań po okresie badania***):

- ***Specyficzne dla terapii 12-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania w czasie***
- ***Jednakowe 12-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania dla wszystkich terapii***
- ***Ustalane przez użytkownika 12-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania***

Przy założeniu braku przerwań, wszyscy pacjenci pozostają na przypisanym leczeniu do momentu przejścia do TSS, radioterapii, obustronnej adrenalektomii lub do zgonu.

Opcja przerwań leczenia dla poszczególnych terapii wykorzystuje dane z dwóch ostatnich obserwowanych punktów czasowych. Przykładowo, jeśli dostępne są odsetki przerwań dla metyraponu w tygodniach 24. i 36., odpowiadające 12-tygodniowe prawdopodobieństwo przerwania oblicza się następująco:

$$p = 1 - \exp\left(\frac{\ln\left(\frac{1 - \text{discontinuation}_{36w}}{1 - \text{discontinuation}_{24w}}\right)}{(36 - 24)/12}\right)$$

Podejście to uwzględnia fakt, że każdy pacjent może przerwać leczenie tylko raz, dzięki czemu ryzyko dotyczy wyłącznie osób nadal pozostających na terapii. Oszacowane 12-tygodniowe prawdopodobieństwa przerwania różnią się w zależności od zbioru danych wejściowych o efektywności leczenia zastosowanego dla danej terapii. Podejście z jednakowym 12-tygodniowym prawdopodobieństwem przerwania stosuje tę samą wartość, wyprowadzoną z danych dla metyraponu do osilodrostatu, utrzymując spójność ryzyka przerwania między terapiami. Opcja definiowana przez użytkownika umożliwia modelującemu określenie 12-tygodniowego prawdopodobieństwa przerwania dla każdej terapii, zapewniając elastyczność w analizach scenariuszowych i wrażliwości.

W analizie podstawowej przyjęto, że pacjenci w stanie remisji ***„On Tx Remission (CR)"*** nie przerywają terapii po okresie badania. [redacted]

3.2.3. Kolejne linie leczenia

[redacted]

[redacted]

Początkowa leczenie		
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.2.4. Terapie definitywne – choroba Cushinga / zespół ektopowy ACTH

Pacjenci z chorobą Cushinga którzy pozostają na leczeniu, zarówno w remisji, jak i w aktywnej chorobie, oraz ci, którzy przeszli na kolejne linie, mogą otrzymać jedną z terapii definitywnych: chirurgia przezklinowa (TSS) albo radioterapie albo obustronną adrenalektomie (jedyna opcja możliwa również w zespole ektopowego ACTH). Pacjenci nie przechodzą pomiędzy terapiami definitywnymi (tj. obustronna adrenalektomię po otrzymaniu TSS lub radioterapii, analogicznie TSS po radioterapii lub adrenalektomii oraz radioterapia po TSS lub adrenalektomii). Jest to upraszczające założenie, uznające, że nie jest możliwe pełne uchwycenie złożoności ścieżek leczenia CS w modelu. Co ważne, założenie to jest stosowane konsekwentnie we wszystkich grupach leczenia, aby zapewnić porównywalność.

Chirurgia przezklinowa (TSS)

W badaniu klinicznym PROMPT czterech pacjentów przerwało leczenie, aby poddać się TSS. Na podstawie tych danych model zakłada, że 8% pacjentów (4/50) przerywa leczenie TSS ze stanów remisyjnych w horyzoncie czasowym modelu. Nie zakłada się, że pacjenci przechodzą bezpośrednio na TSS z aktywnych stanów choroby, co odzwierciedla praktykę kliniczną, w której pacjenci z niekontrolowanym poziomem kortyzolu zazwyczaj wymagają przedoperacyjnej terapii medycznej w celu stabilizacji hiperkortyzolu przed operacją. To założenie potwierdza oczekiwanie, że pacjenci nowo zdiagnozowani, ale nieodpowiedni do wczesnej operacji, którzy chcą odroczyć operację lub mają nawracające lub utrzymujące się CS po wcześniejszej operacji, zazwyczaj przystąpią do TSS tak szybko, jak to klinicznie możliwe. Odsetek

pacjentów znajdujących się w stanie remisji lub aktywnej chorobie po otrzymaniu TSS oparto na opinii klinicystów: 80% w stanie remisji po TSS, a 20% jest w stanie aktywnej choroby [13]. Koszt założono na poziomie 9 380 PLN zgodnie ze statystykami JGP NFZ dla grupy A34D [59].

Radioterapia

[redacted] Aby to odzwierciedlić, model zakłada, że pacjenci przechodzący do stanu zdrowia radioterapii kontynuują początkowe leczenie przez kolejne 2,0 lata, jednocześnie otrzymując radioterapię. W badaniu klinicznym PROMPT [43] żaden pacjent nie otrzymał jednoczesnej radioterapii podczas obserwacji. Podobnie, w Ceccato 2018 [5] zbieranie danych ustało, gdy pacjenci rozpoczęli radioterapię. W związku z tym, w analizie podstawowej założono, że żaden pacjent (0%) nie przechodzi na radioterapię, co jest zgodne z dostępnymi dowodami wykorzystanymi jako podstawą modelu. W analizach scenariuszowych analizowane są przejścia do radioterapii z remisji i aktywnych stanów chorobowych. Zakłada się, że 50% pacjentów osiąga remisję po radioterapii, natomiast pozostali (50%) pozostają w stanie aktywnej choroby. Koszt radioterapii przyjęto na poziomie 22 992 PLN zgodnie ze Statystykami NFZ za 2024 rok (*Teleradioterapia Stereotaktyczna*) [59]

Obustronna adrenalektomia (ang. bilateral adrenalectomy; BA)

W badaniu klinicznym PROMPT [43] jeden z pacjentów przerwał leczenie, aby poddać się obustronnej adrenalektomii. Na podstawie tych danych model zakłada, że 2% pacjentów (1/50) przechodzi na obustronną adrenalektomię z aktywnego stanu zdrowia choroby w ciągu 35 tygodni. Tempo to jest następnie stosowane na pozostałą część horyzontu czasowego modelu. Nie zakłada się, że pacjenci przechodzą bezpośrednio ze stanów remisji na obustronną adrenalektomię. Odzwierciedla to praktykę kliniczną, ponieważ obustronna adrenalektomia jest zarezerwowana dla pacjentów z utrzymującym się lub opornym hiperkortyzolizmem, którego nie można adekwatnie kontrolować terapią medyczną ani innymi interwencjami. Obustronna adrenalektomia to nieodwracalne, ostatnie leczenie związane z dożywotnią niewydolnością nadnerczy oraz koniecznością ciągłej wymiany glikokortykoidów; dlatego nie byłby klinicznie odpowiedni dla pacjentów. Po obustronnej adrenalektomii model zakłada, że 100% pacjentów osiąga remisję, a 0% pozostaje w aktywnej chorobie. Koszt BA założono na poziomie 7 154 PLN zgodnie z analizą ekonomiczną dla Signifor [57].

3.2.5. Choroby współwystepujące

W przypadku chorych z zespołem Cushinga (CS) bez prawidłowej kontroli (tj. bez remisji) istnieją dowody naukowe wskazujące na istotny wzrost ryzyka występowania chorób sercowo-naczyniowych i metabolicznych: nadciśnienie, dyslipidemia, cukrzyca i otyłość, tym samym autorzy modelu zdecydowali się na uwzględnienie prawdopodobieństwo na cykl poprawy lub pogorszenia chorób współistniejących, w zależności od stanu zdrowia pacjenta (remisja lub aktywna choroba) [65]. [redacted]



[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]
[redacted]	

Model uwzględnia prawdopodobieństwo na cykl poprawy lub pogorszenia chorób współistniejących, w zależności od stanu zdrowia pacjenta (remisja lub aktywna choroba). W przypadku bazowym prawdopodobieństwa pochodzą z Mondin 2023 [41], którzy opisali 126 pacjentów z chorobą Cushinga leczonych w jednym ośrodku we Włoszech w latach 2001–2021.[42] Badanie to wykazało częstość występowania nadciśnienia, dyslipidemii, cukrzycy i otyłości na początku i podczas ostatniej obserwacji (mediana 130,5 miesiąca), podzielone na remisję i chorobę utrzymującą, umożliwiając obliczenie prawdopodobieństwa dla cyklu 12-tygodniowego w modelu (patrz poniższa tabela).

Tabela 12. Prawdopodobieństwa współwystępowania wybranych chorób na cykl oszacowane według Mondin 2023 [41]

Współwystępowanie	Stan zdrowia	Prawdopodobieństwo na cykl
Nadciśnienia	Remisji	-1.96%
	Choroba aktywna	-0.17%
Dyslipidemia	Remisji	-1.06%
	Choroba aktywna	0.16%
Cukrzyca	Remisji	-1.09%
	Choroba aktywna	0.00%
Otyłość	Remisji	-0.81%
	Choroba aktywna	-0.09%

Alternatywne wartości w analizie wrażliwości pochodzą z badania Giordano 2011 [17] – dane wyłącznie dla pacjentów w stabilnej remisji po roku (29 pacjentów), porównujące częstość występowania chorób współistniejących na początku badania i po roku [redacted]

Ponieważ model uwzględnia dożywotni horyzont czasowy, natomiast najdłuższa kontrola informująca o chorobach współistniejących wynosiła 130,5 miesięcy (Mondin 2023 [41]), dostępne są dwie opcje w zakresie długoterminowych prawdopodobieństw chorób współwystępujących:

- ***Capped change in co-morbidities*** – zmiana częstości występowania chorób współistniejących w okresie obserwacji z badania, następnie utrzymuje stały odsetek po okresie obserwacji w badaniu
- ***Uncapped change in co-morbidities*** – zmianę częstości występowania chorób współistniejących w horyzoncie czasowym analizy tj. bez żadnych ograniczeń związanych z okresem obserwacji w badaniu

W analizie podstawowej założono ***Uncapped change in co-morbidities***, aby uchwycić ciągłe zmiany chorób współistniejących przez całe życie pacjenta.

3.3. Bezpieczeństwo leczenia

Ciężkie zdarzenia niepożądane (sAE) stopnia 3 lub 4 zostały uwzględnione w modelu ekonomicznym na podstawie danych z kluczowych źródeł klinicznych opisanych w analizie klinicznej oraz rozdziale 3.2.1. Dane dotyczące metyraponu pozyskano z badania PROMPT (Nieman 2025 [43]) oraz Ceccato 2018 [5]; dla osilodrostatu, z LINC-3 (Pivonello 2020 [51]; Fleseriu 2022 [14]) oraz badania LINC-4 (Gadelha 2022 [16]; Gadelha 2023 [15]).

W oparciu o poszczególne publikacje wyodrębniano liczbę chorych z sAE, łączną liczbę pacjentów oraz czas ekspozycji na leczenie, aby obliczyć prawdopodobieństwo wystąpienia AE w ciągu 12 tygodni. W analizie podstawowej dane zbiorcze są wykorzystywane dla metyraponu i osilodrostatu. [redacted]

Pomimo uwzględnienia wszystkich dostępnych dowodów, porównywanie AE między badaniami w CS pozostaje wyzwaniem. Różnice w projektowaniu badań, definicjach AE, systemach oceniania oraz okresach czasowych, w których raportowano AE, przyczyniają się do znacznej niepewności danych. Ponadto heterogeniczność w populacjach pacjentów, długości leczenia oraz praktyka raportowania w różnych badaniach dodatkowo komplikuje bezpośrednie porównanie wskaźników AE między terapiami. W związku z tym, choć model wykorzystuje najlepsze dostępne dane AE dla każdego leczenia, wyniki te należy interpretować z ostrożnością, mając na uwadze inherentne ograniczenia w sposobie definiowania, mierzenia i raportowania AE w różnych badaniach.

Tabela 13. Prawdopodobieństwo wystąpienia AE na cykl w oparciu o dostępne dane z badań [13, 40]

Zdarzenie niepożądane	Metopirone (zbiorcze)	Osilodrostat (zbiorcze)	Pasyreotyd
Nudności	0.000%	0.199%	[redacted]
Biegunka	0.000%	0.050%	
Wymioty	0.000%	0.248%	
Dyspepsja	0.000%	0.000%	
Ból brzucha	0.398%	0.199%	
Zmęczenie	0.000%	0.298%	
Obrzęk obwodowy	0.000%	0.000%	
Osłabienie	0.000%	0.149%	
Objawy grypopodobne/gorączka	0.000%	0.000%	
Ból w klatce piersiowej/kaszel	0.000%	0.099%	
Dyskomfort/ból jamy ustnej i gardła	0.000%	0.050%	
Ból/ból kończyn	0.000%	0.149%	
Ból głowy	0.398%	0.348%	
Zawroty głowy	0.000%	0.000%	
Świąd	0.000%	0.000%	
Łysienie	0.000%	0.000%	
Wysypka świądowa	0.000%	0.050%	
Bóle stawów	0.000%	0.248%	
Bóle mięśni	0.000%	0.248%	
Ból pleców	0.398%	0.000%	
Grypa	0.000%	0.050%	
Zapalenie nosogardła	0.000%	0.050%	
Infekcja górnych dróg oddechowych	0.000%	0.000%	
Infekcja dróg moczowych/zapalenie pęcherza moczowego	0.000%	0.149%	
Zmniejszony apetyt	0.000%	0.050%	
Hipokaliemia	0.000%	0.298%	
Nadciśnienie	0.000%	1.241%	
Niewydolność nadnerczy	0.398%	0.447%	
Zwiększone stężenia kreatyniny we krwi/ostre uszkodzenie nerek	0.000%	0.000%	
Zwiększone stężenie kortykotropiny we krwi	0.000%	0.050%	
Niedobór glikokortykoidów	0.000%	0.248%	
Nieprawidłowy poziom hormonów	0.000%	0.000%	
Zwiększone stężenie testosteronu we krwi	0.000%	0.000%	
Niedokrwistość	0.000%	0.099%	
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	0.000%	0.000%	

Duszność	0.000%	0.000%	[redacted]
Hipertriglicerydemia	0.000%	0.000%	[redacted]
Leukoneutropenia	0.000%	0.000%	[redacted]
Hiperkaliemia	0.000%	0.000%	[redacted]
Zatrzymanie akcji serca	0.000%	0.000%	[redacted]
Apopleksja przysadki	0.000%	0.000%	[redacted]
Nadwrażliwość	0.000%	0.000%	[redacted]
Zapalenie płuc	0.000%	0.000%	[redacted]
Drgawki	0.000%	0.000%	[redacted]
Nowotwór złośliwy	0.000%	0.000%	[redacted]
Niewydolność nerek	0.000%	0.000%	[redacted]
Obrzęk naczynioruchowy	0.000%	0.000%	[redacted]
Zator tętnicy obwodowej	0.000%	0.000%	[redacted]
Hiperglikemia	0.000%	0.000%	[redacted]
Hipoglikemia	0.000%	0.000%	[redacted]
Kamica żółciowa	0.000%	0.000%	[redacted]
Łącznie	**1.580%**	**5.015%**	[redacted]

3.4. Śmiertelność

Ryzyko zgonu z przyczyn naturalnych (niezwiązanych z postępem choroby) oszacowano na podstawie danych Głównego Urzędu Statystycznego na temat śmiertelności w populacji ogólnej przedstawionych w Tablicach Trwania Życia w 2025 roku [27]. Tablice zawierają prawdopodobieństwa zgonu w ciągu roku (niezależnie od przyczyny) w określonym wieku (od 0 do 100 lat), z uwzględnieniem płci. W analizie wykorzystano wartości przeskalowane odsetkiem kobiet i mężczyzn w populacji docelowej (patrz rozdział 3.1): 69,4% kobiet oraz 31,6% mężczyzn. Następnie zastosowano standardową formułę przeskalowującą roczne prawdopodobieństwa zgonu na prawdopodobieństwa odpowiadające długości cyklu modelu (tj. 12 tygodni).

Choroba Cushinga

Model wykorzystuje standaryzowany współczynnik umieralności (SMR – ang. *Standardized Mortality Ratio*) do wyznaczenia śmiertelności specyficznej dla stanów zdrowia w przebiegu choroby Cushinga. Użytkownik może wybrać jeden z czterech kluczowych źródeł: Mondin 2023 [41], Ragnarsson 2019 [53], van Haalen 2015 [63] oraz Graversen 2012 [26]:

- Mondin 2023 [41] raportowali dane 126 pacjentów z chorobą Cushinga leczonych w jednym ośrodku referencyjnym we Włoszech w latach 2001–2021. Ryzyko zgonu było istotnie zwiększone wśród pacjentów z utrzymującą się chorobą przy ostatniej obserwacji (SMR 4,99; 95% CI [2,15–9,83]; p < 0,001), natomiast nie było zwiększone u pacjentów w remisji (SMR 1,66; 95% CI [0,34–4,85]; p = 0,543), niezależnie od historii leczenia.
- Ragnarsson 2019 [53] przeprowadzili duże retrospektywne badanie z wykorzystaniem danych ze Szwedzkiego Krajowego Rejestru Pacjentów (1987–2013), oceniając śmiertelność w chorobie Cushinga. Wśród 419 pacjentów w remisji SMR wyniósł 1,9 (95% CI 1,5–2,3), w porównaniu z 6,9 (95% CI 4,3–10,0) u 40 pacjentów bez remisji. Analizy regresji Coxa wskazały wiek, status remisji, czas trwania remisji oraz obustronną adrenalektomię (BA) jako istotne predyktory śmiertelności. Zauważono, że pacjenci w remisji po BA mieli iloraz hazardów (HR) równy 2,7 względem pacjentów w remisji bez BA.
- van Haalen 2015 [63] przeprowadzili przegląd systematyczny i metaanalizę badań dotyczących śmiertelności w chorobie Cushinga. Wykazano łączny SMR równy 4,6 (95% CI 2,9–7,3)

u pacjentów bez odpowiedzi na leczenie oraz łączny SMR 2,5 (95% CI 1,4–4,2) wśród chorych, z biochemiczną stabilizacją.

- Graversen 2012 [26] przeprowadzili przegląd systematyczny i metaanalizę obejmującą pacjentów z chorobą Cushinga i gruczolakiem nadnercza. W chorobie Cushinga pacjenci z utrzymującą się chorobą po operacji mieli SMR 3,73 (95% CI 2,31–6,01), podczas gdy osoby osiągające remisję początkową miały śmiertelność porównywalną z populacją ogólną (SMR 1,23; 95% CI 0,51–2,97).

Tabela 14. SMR specyficzne dla stanów zdrowia (remisja vs choroba aktywna) – dane z piśmiennictwa

Subpopulacja	Remisja	Choroba aktywna
Mondin 2023 [41]	1,7	5,0
Ragnarsson 2019 [53]	1,9	6,9
Van Haalen 2015 [53]	2,5	4,6
Graversen 2012 [26]	1,23	3,73

Skróty: SMR – standaryzowany współczynnik umieralności.

W analizie podstawowej zastosowano SMR z pracy Ragnarsson 2019, ponieważ obejmuje ona dużą populację pacjentów, odzwierciedla bardziej współczesne dane i jest zgodna z podejściem stosowanym w innych modelach ekonomicznych i ocenach HTA dla CS. W analizach scenariuszowych oceniono wpływ zastosowania SMR z pozostałych źródeł.

Przyjmuje się, że pacjenci poddani TSS lub radioterapii osiągają remisję; w konsekwencji przypisuje się im SMR dla remisji. Śmiertelność po obustronnej adrenalektomii (BA; bilateral adrenalectomy) jest ujęta w modelu oddzielnie, ponieważ pacjenci ci charakteryzują się odmiennym długoterminowym profilem ryzyka. Chociaż operacja zapewnia kontrolę poprzez eliminację źródła nadmiaru kortyzolu, skutkuje trwałą niewydolnością nadnerczy, wymagającą stałej substytucji glikokortykosteroidów i narażającą chorych na ryzyko przełomów nadnerczowych oraz powikłań wynikających z braku równowagi hormonalnej. Ponadto obustronną adrenalektomię wykonuje się zwykle u pacjentów z chorobą ciężką lub opomą na leczenie, często po długotrwałej hiperkortyzolemii oraz nieodwracalnych uszkodzeniach metabolicznych i sercowo-naczyniowych. W konsekwencji, nawet po uzyskaniu kontroli biochemicznej, pacjenci ci doświadczają wyższej długoterminowej śmiertelności w porównaniu z chorymi osiągającymi remisję dzięki leczeniu radykalnemu lub farmakoterapii. Autorzy publikacji Ragnarsson 2019 raportują iloraz hazardu HR~2,7 dla pacjentów w remisji po BA względem chorych w remisji bez obustronnej adrenalektomii. Dlatego w modelu stosuje się tę wartość jako dodatkową korektę do SMR dla remisji u pacjentów po BA.

W przypadku chorych otrzymujących leczenie objawowe BSC założono, iż wszyscy znajdują się w stanie aktywności choroby i tym samym przypisano śmiertelność zgodną z przyjętym wariantem (patrz Tabela 14).

Gruczolak nadnercza, ACC, ektopowy zespół ACTH oraz inne/nieznana przyczyna CS

W celu ujęcia różnic w ryzyku śmiertelności między podtypami CS, zidentyfikowano jedno istotne badanie Yaneva 2013 [68] raportujące SMR dla wszystkich etiologii CS uwzględnionych w niniejszym modelu ekonomicznym. Retrospektywne badanie obejmowało pacjentów z CS leczonych w okresie 45 lat w ośrodku trzeciego stopnia referencyjności w Bułgarii. Autorzy modelu uznali opracowanie za wysoko relewantne, dostarczające SMR dla wszystkich interesujących etiologii. Równocześnie ze względu jednak na historyczny charakter danych, jednoośrodkowość i potencjalnie ograniczoną reprezentatywność dla współczesnych lub szerszych populacji, dane te wykorzystano wyłącznie do wyznaczenia względnych różnic przeżycia między poszczególnymi subpopulacjami CS (patrz % zmiana w poniższej tabeli). Różnice te zastosowano

do wybranego źródła SMR dla choroby Cushinga, które jest nowsze i uznane za bardziej uogólnione. Dodatkowym ograniczeniem pracy Yaneva 2013 jest brak prezentacji SMR z rozbiciem według statusu remisji.

Tabela 15. SMR specyficzne dla poszczególnych subpopulacji CS – Yaneva 2013 [68]

Populacje	N	SMR	Dolna	Górna	% zmiany
Choroba Cushinga	240	1,88	0,69	4,08	0,0%
Gruczolak nadnercza	64	1,67	0,20	6,02	-11,2%
Rak kory nadnercza	29	48,00	30,75	71,42	2453,2%
Ektopowy zespół ACTH	12	13,33	0,00	24,59	609,0%
Inne/nieznane	10	4,00	0,48	14,45	112,8%
Łącznie CS	**386**	**4,05**	**2,59**	**5,80**	**115,4%**

Skróty: ACTH – hormon adrenokortykotropowy; CS – zespół Cushinga; N – liczba; SMR – standaryzowany współczynnik umieralności.

Przyjmując Ragnarsson 2019 [53] w analizie podstawowej jako źródło SMR dla choroby Cushinga, uzyskuje się następujące SMR specyficzne dla podtypów CS (patrz poniższa tabela). Model umożliwia wykonanie dowolnej modyfikacji w zakresie SMR w szczególności analizy scenariuszowe uwzględniają alternatywne źródła SMR dla choroby Cushinga (patrz *Tabela 14. SMR specyficzne dla stanów zdrowia (remisja vs choroba aktywna) – dane z piśmiennictwa*).

Tabela 16. SMR wykorzystane w analizie podstawowej dla poszczególnych subpopulacji CS – w oparciu o Ragnarsson 2019 [53] oraz Yaneva 2013 [68]

Subpopulacja	Remisja	Choroba aktywna
Choroba Cushinga	1,8	6,9
Gruczolak nadnercza	1,69	6,13
Rak kory nadnercza (ACC)	45,51	176,17
Ektopowy zespół ACTH	13,47	48,92
Inne/nieznana	4,04	14,68

Podejście do modelowania śmiertelności po TSS, radioterapii, obustronnej adrenalektomii oraz w BSC odzwierciedla metodę zastosowaną dla choroby Cushinga, przy czym stosuje się właściwe SMR dla remisji i aktywnej choroby.

3.5. Parametry kosztowe

3.5.1. Koszty wnioskowanej technologii

Zgodnie z charakterystyką produktu lekowego (ChPL) w leczeniu zespołu Cushinga, dawka początkowa metyraponu może mieścić się w zakresie od 250 do 1500 mg/dobę zależnie od nasilenia hiperkortyzolizmu i przyczyny zespołu Cushinga [7]. U pacjentów z umiarkowanym zespołem Cushinga leczenie metyraponem można rozpocząć od dawki 750 mg/dobę. U pacjentów z ciężkim zespołem Cushinga dawki początkowe mogą być większe, do 1500 mg/dobę. Mniejsze dawki początkowe można stosować w przypadku łagodnego zespołu Cushinga, gruczolaka nadnerczy lub przerostu nadnerczy.

W ramach niniejszej analizy autorzy modelu zdecydowali się na podejście wysoce konserwatywne i uwzględnienie dawkowania zgodnie z badaniem PROMPT: tj. dawka początkowa 994,9 mg, następnie w trakcie leczenia zwiększona do 1 358,7 mg w grupie chorych z odpowiedzią na leczenie, natomiast **uwzględniono również pacjentów bez odpowiedzi na terapię metyraponem** (tj. w stanie aktywności choroby) którzy nadal kontynuowali leczenie w istotnie większych dawkach wynoszących około 1 958 mg –

2 230 mg/dzień. [redacted]

Warto odnotować, iż w oparciu o wieloośrodkowe, retrospektywne, obserwacyjne badanie typu ***real world*** (*real-life*), obejmującego dane z 20 ośrodków na świecie Detomas 2024 (MOSKETEER) [11] wyjściowa mediana dawki dobowej wynosiła **750 mg (IQR 500–1000 mg)**. W trakcie terapii dawka była stopniowo zwiększana, osiągając na 12. tygodniu leczenia **1000 mg** (IQR 500–1250 mg), co odzwierciedla praktykę dostosowywania dawkowania do odpowiedzi klinicznej i uzyskiwanych wartości biochemicznych. W badaniu wykazano brak różnic w zakresie odpowiedzi terapeutycznej pomiędzy metyraponem a osilodrostatem. Uzyskane wyniki badania MOSKETEER wskazuje na porównywalną skuteczność ocenianych leków w zakresie redukcji 24 godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (24 h UFC).

[redacted]

3.5.2. Koszty komparatora – osilodrostat

Spośród możliwych schematów leczenia, uwzględniając kryteria włączenia oraz przeanalizowane wytyczne kliniczne, za najbardziej odpowiedni komparator dla leku Metopirone (metyrapon) u pacjentów z zespołem Cushinga uznano osilodrostat. Ponadto w przypadku subpopulacji z chorobą Cushinga (około 60-70% pacjentów z CS [54]) możliwe było do końca marca 2026 roku zastosowanie pasyreotydu (aktualnie tylko pacjenci kontynuujący rozpoczętą terapię pasyreotydem przed kwietniem 2026 mogą ją nadal kontynuować na dotychczasowych warunkach).

Koszt osilodrostatu refundowanego w ramach procedury RDTL wykorzystano najnowsze dane udostępnione przez wnioskodawcę dla opakowania Isturisa 1mg, 5 mg oraz 10 mg.

Tabela 17. Rzeczywiste koszty komparatora – osilodrostat

Lek	Cena zbytu netto [PLN]	Limit finansowania NFZ [PLN]	Cena rzeczywista (przetargowa) [PLN]	Liczba mg /opakowanie	Koszt NFZ / mg [PLN]
Isturisa 60 x 1 mg (osilodrostat)	Produkt dostępny w ramach RDTL		7 876,76	60	131,28 PLN
Isturisa 60 x 5 mg (osilodrostat)			31 513,86	300	105,05 PLN

Isturisa 60 x 10 mg (osilodrostat)		33 090,16	600	55,15 PLN

Dawkowanie osilodrostatu przyjęto zgodnie z wynikami badania LINC 4 (Gadelha 2023 [15]): średnia dawka początkowa 4,0 mg, następnie nieznaczny wzrost dawki do poziomu 9,1 mg w 12 tygodniu, 9,6 mg w 24 tygodniu leczenia oraz 10,4 mg w 36 tygodniu leczenia.

[redacted]

3.5.3. Koszty alternatywnego (dodatkowego) komparatora – pozostałe

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

3.5.4. Koszty podania leków

W analizie przyjęto, że podanie leków dostępnych w formie doustnej (metyrapon oraz osilodrostat) nie będzie wiązać się, z dodatkowymi kosztami (opakowania leków będą wydawane w ramach wizyt kontrolnych oraz monitorowania leczenia). [redacted]

3.5.5. Koszty diagnostyki i monitorowania

[redacted]

Monitorowanie zdarzeń niepożądanych i odpowiedzi na leczenie stanowi część rutynowej opieki, przy czym ze względu na ograniczenia praktyczne rzadko stosuje się 24-godzinne badanie wolnego kortyzolu w moczu. Ponieważ monitorowanie leczenia nie różnią się znacząco między poszczególnymi opcjami, koszty te uznaje się za ujęte w ogólnych kosztach modelu związanych ze stanem zdrowia, a nie jako oddzielne pozycje związane z konkretnym leczeniem.

[redacted]

3.5.6. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

W rozdziale *3.3 **Bezpieczeństwo leczenia*** przedstawiono prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzenia niepożądanego w jednym cyklu. Koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych (stopień 3 lub 4) przyjęto w oparciu o opublikowane analizy ekonomiczne na stronie BIP AOTMiT oraz statystyki JGP NFZ [59]. Model

oblicza koszt każdego cyklu poprzez pomnożenie prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzenia niepożądanego przez związany z nim koszt, co daje koszt 12-tygodniowy, który stosuje się w każdym cyklu.

Tabela 15. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z leczeniem działań niepożądanych

Zdarzenie niepożądane (AEs)	Koszt jednostkowy leczenia zdarzenia niepożądanego [PLN]	Źródło
Nudności	83 PLN	Zgodnie z założeniami analizy Signifor (pasireotyd) [57] uwzględniono koszt wizyty ambulatoryjnej [66] (*W7 Świadczenia specjalistyczne 1-go typu: 44 punkty x 1,89 PLN/punkt dane za 2026 rok [33]*)
Biegunka	83 PLN	
Wymioty	83 PLN	
Niestrawność	83 PLN	
Ból brzucha	83 PLN	
Zmęczenie	83 PLN	
Obrzęk obwodowy	83 PLN	
Osłabienie	83 PLN	
Objawy grypopodobne/gorączka	83 PLN	
Ból w klatce piersiowej/kaszel	83 PLN	
Dyskomfort/ból jamy ustnej i gardła	83 PLN	
Ból/ból kończyn	83 PLN	
Ból głowy	83 PLN	
Zawroty głowy	83 PLN	
Świąd	83 PLN	
Łysienie	83 PLN	
Wysypka świądowa	83 PLN	
Bóle stawów	83 PLN	
Bóle mięśni	83 PLN	
Ból pleców	83 PLN	
Grypa	83 PLN	
Zapalenie nosogardła	83 PLN	
Infekcja górnych dróg oddechowych	9 639 PLN	AOTMiT analiza ekonomiczna: AW_OT_423.1.17.2025_Imfinzi_Lynparza_AE
Infekcja dróg moczowych/zapalenie pęcherza moczowego	1 612 PLN	Statystyka NFZ: IOP L29
Zmniejszony apetyt	83 PLN	Zgodnie z założeniami analizy Signifor (pasireotyd) [57] uwzględniono koszt wizyty ambulatoryjnej [66]
Hipokaliemia	125 PLN	Analiza Signifor (pasireotyd) [57]
Nadciśnienie	121 PLN	Analiza Signifor (pasireotyd) [57]
Niewydolność nadnerczy	7 461 PLN	AOTMiT 53_AW_OT.423.0.10.2025_Ryeqo_AE.pdf
Podwyższony poziom kreatyniny we krwi	83 PLN	Zgodnie z założeniami analizy Signifor (pasireotyd) [57] uwzględniono koszt wizyty ambulatoryjnej [66] (*W7 Świadczenia specjalistyczne 1-go typu: 44 punkty x 1,89 PLN/punkt dane za 2026 rok [33]*)
Podwyższony poziom kortykotropiny we krwi	83 PLN	
Niedobór glikokortykoidów	83 PLN	
Nieprawidłowy poziom hormonów	83 PLN	

Podwyższony poziom testosteronu we krwi	83 PLN	
Niedokrwistość	10 883 PLN	AOTMIT: /033_AW_Keytruda_OT.423.1.18.2025_AE.pdf
Podwyższony poziom enzymów wątrobowych	7 174 PLN	AOTMIT: 30_AW_Klaqsil_WS_423%203%202025%20AE.pdf
Duszność	75 PLN	Zgodnie z założeniami analizy Signifor (pasyreotyd) [57] uwzględniono koszt wizyty ambulatoryjnej [66] (*W7 / Świadczenia specjalistyczne 1-go typu: 44 punkty x 1,89 PLN/punkt dane za 2026 rok [33]*)
Hipertriglicerydemia	5 430 PLN	AOTMIT 53_AW_OT.423.0.10.2025_Ryeqo_AE.pdf
Leukoneutropenia	12 049 PLN	AOTMIT: AW_OT.423.1.13.2025_Belwrsa_AE_REOPTR.pdf
Hiperkaliemia	2 789 PLN	Statystyka JGP NFZ K26 ZABURZENIA WODNO-ELEKTROLITOWE
Zatrzymanie akcji serca	13 458 PLN	Statystyka JGP NFZ E59 NAGŁE ZATRZYMANIE KRĄŻENIA
Apoplaksja przysadki	3 810 PLN	Statystyka JGP NFZ K16 CHOROBY PRZYSADK
Nadwrażliwość	2 231 PLN	Założono koszt równoważny kosztom leczenia Obrzęku naczynioruchowego
Zapalenie płuc	4 360 PLN	Statystyka JGP NFZ D48 ZAPALENIE PŁUC BEZ PW
Drgawki	6 478 PLN	Statystyka JGP NFZ P23 PADACZKA
Nowotwór złośliwy	35 000 PLN	Niska częstość występowania zdarzenia niepożądanego. Koszt zgodny z Herman 2022 [30] pacjenci z rakiem odbytnicy
Niewydolność nerek	10 430 PLN	Statystyka JGP NFZ: L82 OSTRA NIEWYDOLNOŚĆ NEREK
Obrzęk naczynioruchowy	2 231 PLN	Statystyka JGP NFZ: S33 CHOROBY ALERGICZNE >17 R.Ż.
Zator tętnicy obwodowej	7 541 PLN	Statystyka JGP NFZ: A45 CHOROBY NACZYŃ MÓZGOWYCH - LECZENIE ZACHOWAWCZE
Hiperglikemia	5 071 PLN	Statystyka JGP NFZ: K37 CUKRZYCA ZE STANAMI HIPERGLIKEMICZNYMI
Hipoglikemia	4 182 PLN	Statystyka JGP NFZ: K35 CUKRZYCA Z POWIKŁANIAMI I INNE STANY HIPOGLIKEMICZNE
Kamica żółciowa	1 607 PLN	Statystyka JGP NFZ: G26 CHOROBY DRÓG ŻÓŁCIOWYCH

3.6. Użyteczności

Użyteczności stanów zdrowia są miarami jakości życia przypisanymi różnym stanom zdrowia, które stosuje się w celu oceny korzyści zdrowotnych wynikających z zastosowania różnych technologii medycznych. Wartość 1 oznacza pełne zdrowie, a 0 – stan równoważny śmierci.

W modelu uwzględniono następujące rodzaje użyteczności:

- Użyteczności w populacji ogólnej,
- Użyteczności związane ze stanami zdrowia w modelu (remisja oraz choroba aktywna),
- Obniżenie użyteczności związane z wystąpieniem u pacjenta zdarzeń niepożądanych.

3.6.1. Użyteczności w populacji ogólnej

W tabeli poniżej przedstawiono użyteczności w populacji ogólnej Polski pochodzące z pracy *Golicki 2021* [23]. Użyteczności w populacji ogólnej Polski przyjęto w oparciu o dane odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu literatury (zobacz rozdział 10.2).

Tabela 20. Użyteczności w populacji ogólnej [23]

Grupa wiekowa (w latach)	Wartość użyteczności w grupie badanej	Wartość użyteczności dla kobiet	Wartość użyteczności dla mężczyzn
18-24	0,983	0,981	0,985
25-34	0,975	0,973	0,978
35-44	0,967	0,966	0,969
45-54	0,935	0,924	0,947
55-64	0,900	0,908	0,890
65-74	0,860	0,845	0,880
75+	0,760	0,749	0,780

Zostały one następnie bezpośrednio zaadoptowane w modelu ekonomicznym z dopasowaniem do odpowiednich przedziałów wiekowych pacjentów.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

3.6.3. Użyteczności związane ze zdarzeniami niepożądanymi

W modelu ekonomicznym uwzględniono wartość spadku użyteczności (ang. *disutility*) zarówno dla chorób współistniejących jak i związany z wystąpienie działań niepożądanych (AEs) stopnia 3 lub 4 w przypadku leczenia metyraponem lub komparatorami. Wartość domyślne *disutility* dla każdego AEs oraz chorób współwystępujących przyjęto zgodnie z wynikami badania Sullivan 2011 [60] zidentyfikowanego przez autorów modelu. Badanie to zawiera obszerny katalog wartości użyteczności dla szerokiego zakresu chorób przewlekłych, oparty na danych z amerykańskiego badania MEPS, ale z zastosowaniem wag preferencji brytyjskiego kwestionariusza EQ-5D-3L. Katalog zawiera zarówno nieskorygowane średnie wyniki EQ-5D, jak i skorygowane wartości dla 135 przewlekłych schorzeń z klasyfikacji ICD-9, z uwzględnieniem wieku, chorób współistniejących i czynników socjodemograficznych przy użyciu modeli regresji. Wartości te mają największe zastosowanie w przypadku chorób przewlekłych.
W przypadku zdarzeń niepożądanych wartości stosuje się przez okres 14 dni dla większości zdarzeń, z wyjątkiem niewydolności nadnerczy i wzrostu aktywności enzymów wątrobowych/hepatotoksyczności, które zakłada się, że trwają odpowiednio 30 i 60 dni [13].

Warto odnotować, iż brak opublikowanych danych dotyczących spadków użyteczności związanych z wystąpieniem AE albo chorób współwystępujących w populacji pacjentów z chorobą Cushinga, niemniej podejście oparte na danych dla populacji ogólnej dotychczas było w pełni akceptowalne przez agencję AOTMiT. Kluczową zaletą podejścia zaproponowanego przez autorów modelu jest spójne wykorzystanie jednego źródła danych dla wszystkich chorób współistniejących i zdarzeń niepożądanych, co zapewnia wewnętrzną spójność wartości użyteczności stosowanych w całym modelu.

Tabela 22. Spadek wartości użyteczności związany z wystąpieniem chorób współwystępujących – Sullivan 2011 [60]

Choroby współwystępujące	Wartość spadku użyteczności (ang. *disutility*)	Źródło – Sullivan 2011 [60]
Nadciśnienie tętnicze	-0.0375	*096 Essential Hypertension*
Dyslipidemia	-0.0029	*053 Disorders Of Lipid Metabolism*
Cukrzyca	-0.0593	*049 Diabetes Mellitus Without Complications* oraz *050 Diabetes Mellitus With Complications*
Otyłość	-0.0341	*058 Other Nutritional, Endocrine, And Me*

Poniższej tabeli zamieszczono dane dotyczące *disutility* związanego z AE.

Tabela 23. Spadek wartości użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 – Sullivan 2011 [60]

Zdarzenie niepożądane (AEs)	Spadek wartości użyteczności związany z AE (disutility)	Czas trwania AE [dni]	Źródło
Nudności	-0.0512	14	*155 – Other Gastrointestinal Disorders*
Biegunka	-0.0512	14	*155 – Other Gastrointestinal Disorders*
Wymioty	-0.0512	14	*155 – Other Gastrointestinal Disorders*
Niestrawność	-0.0512	14	*155 – Other Gastrointestinal Disorders*
Ból brzucha	-0.0512	14	*155 – Other Gastrointestinal Disorders*
Zmęczenie	-0.0695	14	*095 – Other Nervous System Disorders*
Obrzęk obwodowy	-0.0531	14	*117 – Other Circulatory Disease*
Osłabienie	-0.0695	14	*095 – Other Nervous System Disorders*
Objawy grypopodobne/gorączka	-0.0695	14	*095 – Other Nervous System Disorders*
Ból w klatce piersiowej/kaszel	-0.0389	14	*102 – Nonspecific Chest Pain*
Dyskomfort/ból jamy ustnej i gardła	-0.0103	14	*094 – Other Ear And Sense Organ Disorders*
Ból/ból kończyn	-0.0988	14	*204 – Other Non-Traumatic Joint Disorders*
Ból głowy	-0.0296	14	*084 – Headache, Including Migraine*
Zawroty głowy	-0.0695	14	*095 – Other Nervous System Disorders*
Świąd	-0.0006	14	*200 – Other Skin Disorders*
Łysienie	-0.0006	14	*200 – Other Skin Disorders*
Wysypka świądowa	-0.0006	14	*200 – Other Skin Disorders*
Bóle stawów	-0.0988	14	*204 – Other Non-Traumatic Joint Disorders*
Bóle mięśni	-0.0230	14	*212 – Other Bone Disease And Musculoskeletal Deformities*
Ból pleców	-0.0853	14	*205 – Spondylosis, Intervertebral Disc Disorders*
Grypa	-0.0269	14	*127 – Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
Zapalenie nosogardła	-0.0269	14	*127 – Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
Infekcja górnych dróg oddechowych	-0.0269	14	*127 – Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
Infekcja dróg moczowych/zapalenie pęcherza moczowego	-0.0704	14	*162 – Other Diseases of Bladder and Urethra*
Zmniejszony apetyt	-0.0695	14	*095 – Other Nervous System Disorders*
Hipokaliemia	0.0000	14	*Nieprawidłowości laboratoryjne; często bezobjawowe*
Nadciśnienie	-0.0375	14	*098 Essential Hypertension*
Niewydolność nadnerczy	-0.0123	30	*051 Other Endocrine Disorders*
Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi/ostre uszkodzenie nerek	-0.0963	14	*161 – Other Diseases Of Kidney And Ureters*
Zwiększone stężenie kortykotropiny we krwi	0.0000	14	*Nieprawidłowości laboratoryjne; często bezobjawowe*
Niedobór glikokortykoidów	0.0000	14	*Nieprawidłowości laboratoryjne; często bezobjawowe*
Nieprawidłowy poziom hormonów	0.0000	14	*Nieprawidłowości laboratoryjne; często bezobjawowe*
Zwiększone stężenie testosteronu we krwi	0.0000	14	*Nieprawidłowości laboratoryjne; często bezobjawowe*
Niedokrwistość	-0.0200	14	*059 Deficiency and Other Anaemia*
Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	-0.0384	60	*151 - Other Liver Disease*

Zdarzenie niepożądane (AEs)	Spadek wartości użyteczności związany z AE (disutility)	Czas trwania AE (dni)	Źródło
Duszność	-0.0299	14	*127 – Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
Hipertriglicerydemia	0.0000	14	*Nieprawidłowości laboratoryjne; często bezobjawowe*
Leukoneutropenia	0.0000	14	*Nieprawidłowości laboratoryjne; często bezobjawowe*
Hiperkaliemia	0.0000	14	*Nieprawidłowości laboratoryjne; często bezobjawowe*
Zatrzymanie akcji serca	-0.0445	14	*107 Cardiac Arrest And Ventricular Fibrillation*
Apoplaksja przysadki	-0.0123	14	*051 Other Endocrine Disorders*
Nadwrażliwość	-0.0024	14	*198 Other Inflammatory Condition Of Skin*
Zapalenie płuc	-0.0299	14	*127 – Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
Drgawki	-0.0669	14	*083 - Epilepsy, Convulsions*
Nowotwór złośliwy	-0.0086	14	*043 - Malignant Neoplasm Without Specification*
Niewydolność nerek	-0.0963	14	*161 - Other Diseases Of Kidney And Ureters*
Obrzęk naczynioruchowy	-0.0024	14	*198 Other Inflammatory Condition Of Skin*
Zator tętnicy obwodowej	-0.0542	14	*115 - Aortic, Peripheral, And Visceral Arterial Embolism*
Hiperglikemia	0.0000	14	*Nieprawidłowości laboratoryjne; często bezobjawowe*
Hipoglikemia	-0.0565	14	*050 - Diabetes Mellitus With Complications*
Kamica żółciowa	-0.0329	14	*138 - Oesophageal Disorders*

3.7. Podsumowanie parametrów modelu ekonomicznego

W poniższej tabeli zestawiono parametry wejściowe modelu (w przypadku dużej ilości danych podano odwołanie do odpowiedniego miejsca w dokumencie) oraz wartości przyjęte do analizy wrażliwości.

Tabela 24. Podsumowanie parametrów modelu ekonomicznego

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości		Komentarze i uzasadnienie zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Deterministyczna	Probabilistyczna	
Koszt matyraponu	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt terapii standardowej osilodrostat	[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]			
Koszt podania leków	Patrz rozdział 3.5.4	± 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Koszt diagnostyki i monitorowania	Patrz rozdział 3.5.5	± 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych	Patrz rozdział 3.5.6	± 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Koszt terapii definitywnych	Patrz rozdział 3.2.4	± 20% w stosunku do wartości z analizy podstawowej		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Użyteczności w stanach zdrowia w modelu	[redacted]	Nie dotyczy (analiza CMA – brak różnic w zakresie QALY). [redacted]		W modelu istnieje możliwość dowolnej modyfikacji w zakresie wartości użyteczności (nie wpływa to jednak na wynik analizy CMA, [redacted]
Użyteczności związane z AEs oraz chorobami współwystępującymi	[redacted]	[redacted]		W modelu istnieje możliwość dowolnej modyfikacji w zakresie wartości użyteczności (nie wpływa to jednak na wynik analizy CMA, [redacted]
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	Patrz rozdział 3.1	Zgodnie z danymi z badania PROMPT – Patrz rozdział 3.1		Przyjęto zakres w celu zbadania wpływu zmiany wielkości parametru na wynik analizy
Dane kliniczne z badań	Patrz rozdział 3.2	Nie dotyczy (analiza CMA – brak różnic w zakresie efektywności terapeutycznej pomiędzy matyraponem, a osilodrostatem)		[redacted]
Prawdopodobieństwo zgonu z populacji ogólnej	[redacted]	[redacted]		[redacted]
Horyzont czasowy	Dożywotni (54 lata)	1 rok, 2 lata, 5 lat, 10 lat	-	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1], model pozwala na zmianę wartości parametru.
Stopy dyskontowe	Koszty: 5,0% Efekty: 3,5%	Koszty: 0,0% Efekty: 0,0%	-	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1].

Parametr	Wartość	Analiza wrażliwości		Komentarze i uzasadnienia zakresów zmienności w analizie wrażliwości
		Deterministyczna	Probabilistyczna	
Długość cyklu	12 tygodni (96 dni)	-	-	Nie dotyczy
Próg opłacalności kosztowej	244 821 PLN/QALY	-	-	Wartość ustalona urzędowo, aktualna na dzień zakończenia analizy ekonomicznej.

4. Wyniki analizy ekonomicznej

4.1. Zestawienie kosztów i konsekwencji

W tabeli poniżej przedstawiono koszty i efekty zdrowotne stosowania porównywanych technologii, obliczone w modelu.

Tabela 26. Zestawienie kosztów i konsekwencji zdrowotnych

Parametr	Metyrapon	Osilodrostat	Różnica
Choroba Cushinga			
Zestawienie kosztów - perspektywa NFZ			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	-2 246 421
Zestawienie kosztów - perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	-2 245 337
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – porównania z osilodrostatem (brak różnic)			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	[redacted]	[redacted]	0,00
Liczba lat życia [LY]	[redacted]	[redacted]	0,00
Gruczolak nadnerczy			
Zestawienie kosztów - perspektywa NFZ			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	-2 340 896
Zestawienie kosztów - perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	-2 339 705

Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – porównanie z ośiodrostatem (brak różnic)			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	11,28	11,28	0,00
Liczba lat życia [LY]	15,93	15,93	0,00
Rak kory nadnerczy (ACC)			
Zestawienie kosztów – wyniki bez RSS			
[redacted]			
Całkowite koszty [PLN]			-712 705
Zestawienie kosztów - perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)			
[redacted]			
Całkowite koszty [PLN]			-712 338
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – porównanie z ośiodrostatem (brak różnic)			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	2,58	2,58	0,00
Liczba lat życia [LY]	3,64	3,64	0,00
Zespół ektopowego ACTH			
Zestawienie kosztów - perspektywa NFZ			
[redacted]			
Zestawienie kosztów - perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)			
[redacted]			
Całkowite koszty [PLN]			
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – porównanie z ośiodrostatem (brak różnic)			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	5,58	5,58	0,00
Liczba lat życia [LY]	7,75	7,75	0,00
Inne/nieznane			
Zestawienie kosztów - perspektywa NFZ			

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	-1 984 260
Zestawienie kosztów - perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Całkowite koszty [PLN]	[redacted]	[redacted]	-1 983 249
Zestawienie konsekwencji zdrowotnych – porównanie z osilodrostatem (brak różnic)			
Liczba lat życia skorygowanych o jakość [QALY]	8,95	8,95	0,00
Liczba lat życia [LY]	12,49	12,49	0,00

Kluczowym elementem wpływającym na różnicę w kosztach całkowitych jest koszt osilodrostatu. Pozostałe kategorie kosztowe nie wpływają istotnie na różnicę pomiędzy rozważanymi opcjami terapeutycznymi.

4.2. Wyniki analizy minimalizacji kosztów

4.2.1. Analiza podstawowa

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki przeprowadzonej analizy ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej. Wyniki przedstawiają wartości zdyskontowane oszacowane dla dożywotniego horyzontu czasowego, w przeliczeniu na jednego „uśrednionego" pacjenta.

[redacted]

Subpopulacja	Interwencja	Komparator	Różnica	Cena progowa Metopironu* [PLN]
Perspektywa NFZ – koszty całkowite w poszczególnych subpopulacjach				
Choroba Cushinga	[redacted]	[redacted]	-2 246 481	[redacted]
Gruczolak nadnerczy	[redacted]	[redacted]	-2 340 896	[redacted]
Rak kory nadnerczy (ACC)	[redacted]	[redacted]	-712 705	[redacted]
Zespół ektopowego ACTH	[redacted]	[redacted]	-1 374 462	[redacted]
Inna/nieznana	[redacted]	[redacted]	-1 984 260	[redacted]
Metyrapon jest terapią dominującą (istotnie niższe koszty) w każdej z rozpatrywanych subpopulacji				
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) – koszty całkowite w poszczególnych subpopulacjach				
Choroba Cushinga	[redacted]	[redacted]	-2 245 337	[redacted]
Gruczolak nadnerczy	[redacted]	[redacted]	-2 339 705	[redacted]

Subpopulacja	Interwencja	Komparator	Różnica	Cena progowa Metopirone® [PLN]
Rak kory nadnerczy (ACC)	[redacted]	[redacted]	-712 338	[redacted]
Zespół ektopowego ACTH	[redacted]	[redacted]	-1 373 779	[redacted]
Inna/nieznana	[redacted]	[redacted]	-1 993 249	[redacted]
Metyrapon jest terapią dominującą (istotnie niższe koszty) w każdej z rozpatrywanych subpopulacji				

[redacted]

Wyniki analizy CMA z perspektywy NFZ oraz wspólnej wskazują, że terapia metyraponem jest opcją dominującą nad osilodrostatem (tj. opcja istotnie tańsza przynosząca ogromne oszczędności dla płatnika, przy równoczesnym zbliżonym efekcie terapeutycznym).

4.2.2. Deterministyczna analiza wrażliwości

W celu oceny stabilności uzyskanych wyników przeprowadzono analizę wrażliwości, w ramach której testowano skrajne wartości poszczególnych parametrów. W modelu istnieje możliwość modyfikacji dowolnej zmiennej wykorzystywanej w kalkulacjach i przeprowadzenia szerokiej analizy jednokierunkowej. W niniejszym dokumencie zdecydowano się na przedstawienie najważniejszych wariantów jednokierunkowej analizy wrażliwości mające największy wpływ na zmianę wyniku CMA w zakresie oszczędności płatnika publicznego (tj. odpowiednio zmniejszenie lub zwiększenie oszczędności).

[redacted]

[redacted]

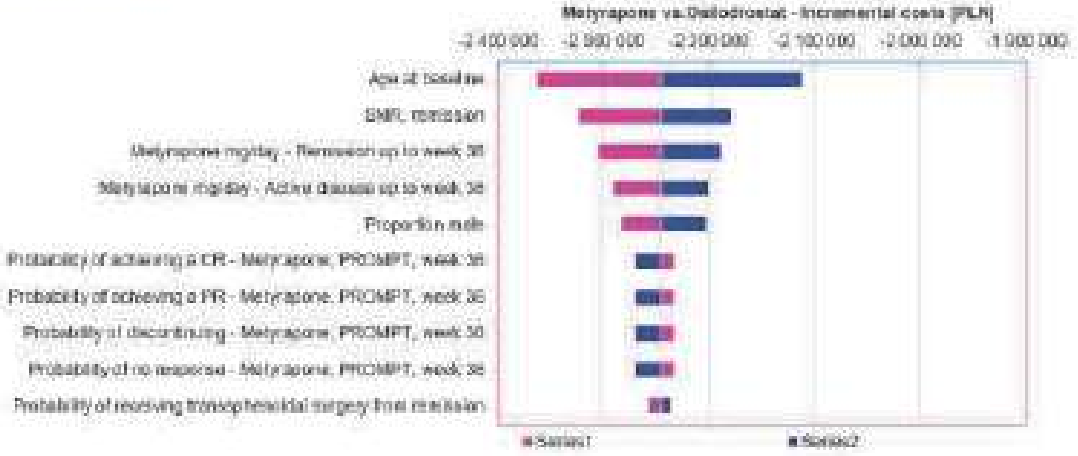
lp.	Opis wariantu analizy wrażliwości – w analizie uwzględniono wartości skrajne (min/max) poszczególnych parametrów
	Choroba Cushinga
1.	Wiek w momencie rozpoczęcia badania
2.	SHR, remisja
3.	Metyrapon w mg/dobę – remisja do 36. tygodnia
4.	Metyrapon w mg/dobę – aktywna postać choroby do 36. tygodnia
5.	Odsetek mężczyzn
6.	Prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej remisji (CR) – metyrapon, badanie PROMPT, 36. tydzień
7.	Prawdopodobieństwo osiągnięcia częściowej remisji (PR) – metyrapon, badanie PROMPT, 36. tydzień
8.	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia – metyrapon, PROMPT, 36. tydzień
9.	Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi – metyrapon, PROMPT, 36. tydzień
10.	Prawdopodobieństwo poddania się operacji przezsfenoidalnej od momentu osiągnięcia remisji
	Gruczolak nadnerczy
1.	Wiek w momencie rozpoczęcia badania
2.	SHR, remisja
3.	Metyrapon w mg/dobę – remisja do 36. tygodnia
4.	Metyrapon w mg/dobę – aktywna postać choroby do 36. tygodnia
5.	Odsetek mężczyzn
6.	Prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej remisji (CR) – metyrapon, badanie PROMPT, 36. tydzień
7.	Prawdopodobieństwo osiągnięcia częściowej remisji (PR) – metyrapon, badanie PROMPT, 36. tydzień
8.	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia – metyrapon, PROMPT, 36. tydzień
9.	Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi – metyrapon, PROMPT, 36. tydzień
10.	Prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej remisji (CR) – metyrapon, PROMPT, 12. tydzień
	Rak kory nadnerczy (ACC)
1.	Wiek w momencie rozpoczęcia badania
2.	SHR, remisja
3.	Odsetek mężczyzn
4.	SHR, aktywna postać choroby
5.	Metyrapon w mg/dobę – remisja do 36. tygodnia
6.	Metyrapon w mg/dobę – aktywna postać choroby do 36. tygodnia
7.	Prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej remisji (CR) – metyrapon, PROMPT, 36. tydzień
8.	Prawdopodobieństwo osiągnięcia częściowej remisji (PR) – metyrapon, PROMPT, 36. tydzień
9.	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia – metyrapon, PROMPT, 36. tydzień

Lp.	Opis wariantu analizy wrażliwości – w analizie uwzględniono wartości skrajne (min/max) poszczególnych parametrów
10	Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi – metyrapon, PROMPT, 36. tydzień
	Zespół ektopowego ACTH
1.	Wiek w momencie rozpoczęcia badania
2.	SHR, remisja
3.	Odsetek mężczyzn
4.	Metyrapon w mg/dobę – remisja do 36. tygodnia
5.	Metyrapon w mg/dobę – aktywna postać choroby do 36. tygodnia
6	Prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej remisji (CR) – metyrapon, badanie PROMPT, 36. tydzień
7	Prawdopodobieństwo osiągnięcia częściowej remisji (PR) – metyrapon, badanie PROMPT, 36. tydzień
8	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia – metyrapon, PROMPT, 36. tydzień
9	Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi – metyrapon, PROMPT, 36. tydzień
10	SHR, aktywna postać choroby
	Inne/nieznane
1.	Wiek w momencie rozpoczęcia badania
2.	SHR, remisja
3.	Odsetek mężczyzn
4.	Metyrapon w mg/dobę – remisja do 36. tygodnia
5.	Metyrapon w mg/dobę – aktywna postać choroby do 36. tygodnia
6	Prawdopodobieństwo osiągnięcia całkowitej remisji (CR) – metyrapon, badanie PROMPT, 36. tydzień
7	Prawdopodobieństwo osiągnięcia częściowej remisji (PR) – metyrapon, badanie PROMPT, 36. tydzień
8	Prawdopodobieństwo przerwania leczenia – metyrapon, PROMPT, 36. tydzień
9	Prawdopodobieństwo braku odpowiedzi – metyrapon, PROMPT, 36. tydzień
10	SHR, aktywna postać choroby

[redacted]

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono na poniższym diagramie oraz w tabeli.

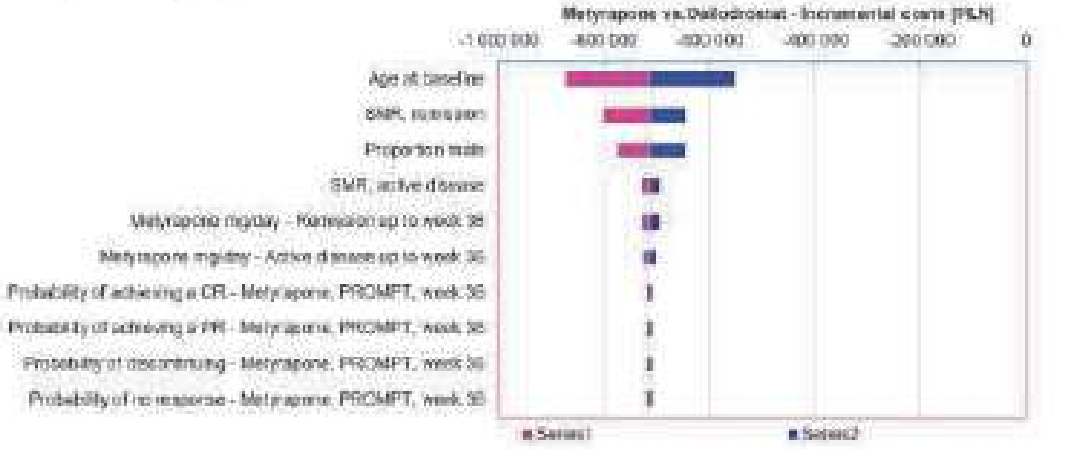
Wykres 2. Diagram tornado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie metyrapon vs osilodrostat – choroba Cushinga



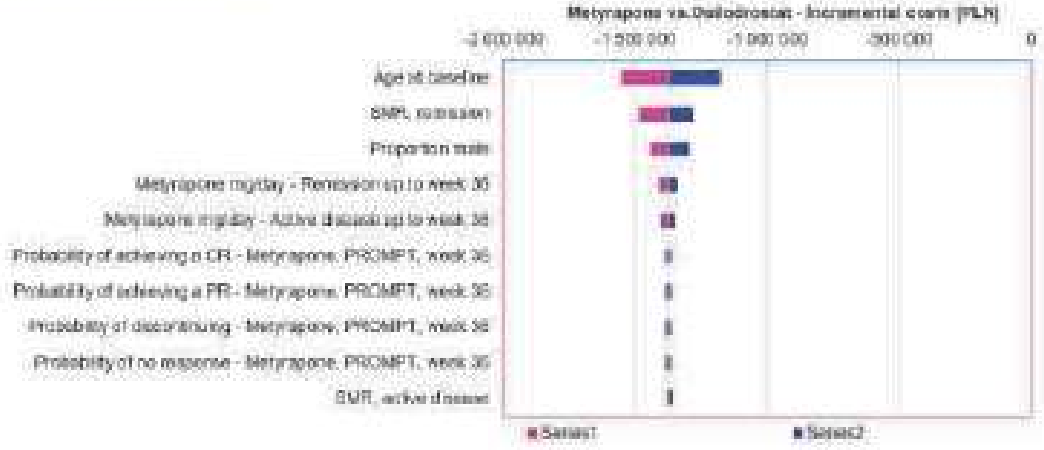
Wykres 3. Diagram tornado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie metyrapon vs osilodrostat – Gruczolak nadnerczy



Wykres 4. Diagram tornado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie metyrapon vs osilodrostat – Rak kory nadnerczy (ACC)



Wykres 5. Diagram tornado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie metyrapon vs osilodrostat – Zespół ektopowego ACTH



Wykres 6. Diagram tornado: wyniki jednokierunkowej deterministycznej analizy wrażliwości; porównanie metyrapon vs osilodrostat – Inne/nieznane

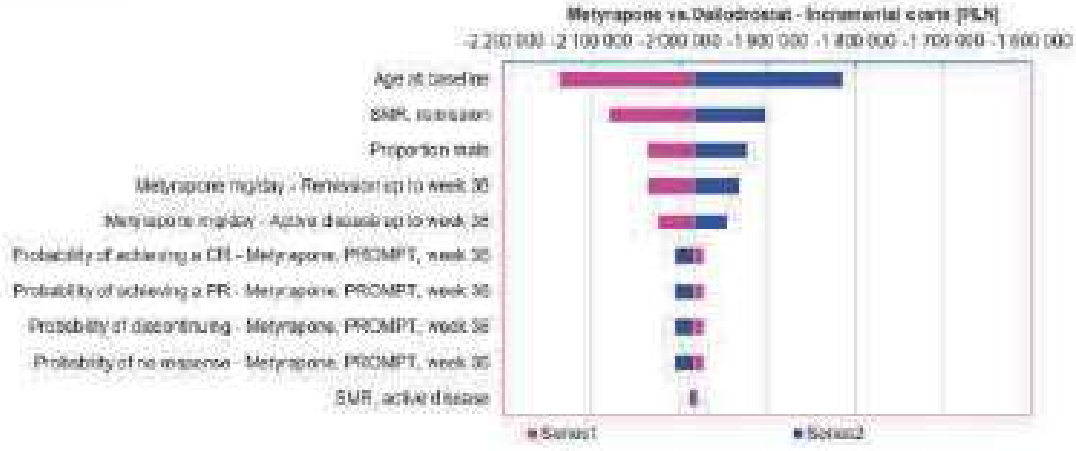


Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ

Wariant analizy	Wartość minimalna parametru				Wartość maksymalna parametru			
	Interwencja – koszty [PLN]	Komparator – koszty [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]]	Cena progowa* [PLN]	Interwencja – koszty [PLN]	Komparator – koszty [PLN]	Koszt inkrementalny [PLN]]	Cena progowa* [PLN]
Choroba Cushinga								
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	-2 246 481	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]
1.	[redacted]	[redacted]	-2 363 195	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 113 067	[redacted]
2.	[redacted]	[redacted]	-2 323 823	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 179 398	[redacted]
3.	[redacted]	[redacted]	-2 304 506	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 186 455	[redacted]
4.	[redacted]	[redacted]	-2 291 319	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 201 652	[redacted]
5.	[redacted]	[redacted]	-2 282 546	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 203 142	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	-2 233 610	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 269 104	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	-2 233 610	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 269 104	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	-2 233 610	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 269 104	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	-2 233 610	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 269 104	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	-2 256 600	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 235 438	[redacted]
Guz czołowy nadnerczy								
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	-2 340 896	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]
1.	[redacted]	[redacted]	-2 459 446	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 205 653	[redacted]
2.	[redacted]	[redacted]	-2 415 123	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 276 057	[redacted]
3.	[redacted]	[redacted]	-2 401 483	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 280 309	[redacted]
4.	[redacted]	[redacted]	-2 387 704	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 294 089	[redacted]
5.	[redacted]	[redacted]	-2 376 563	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 297 930	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	-2 327 462	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 364 511	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	-2 327 462	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 364 511	[redacted]

8	[redacted]	[redacted]	-2 327 462	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 364 511	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	-2 327 462	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 364 511	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	-2 343 290	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 337 579	[redacted]
Rak kory nadnerczy (ACC)								
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	-712 705	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]
1.	[redacted]	[redacted]	-873 087	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-553 946	[redacted]
2.	[redacted]	[redacted]	-798 950	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-646 922	[redacted]
3.	[redacted]	[redacted]	-775 418	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-645 999	[redacted]
4.	[redacted]	[redacted]	-721 016	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-694 940	[redacted]
5.	[redacted]	[redacted]	-729 358	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-696 052	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	-725 571	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-699 840	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	-708 960	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-719 290	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	-708 960	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-719 290	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	-708 960	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-719 290	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	-708 960	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-719 290	[redacted]
Zespół ektopowego ACTH								
Analiza podstawowa	[redacted]	[redacted]	-1 374 482	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]
1.	[redacted]	[redacted]	-1 556 636	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 181 260	[redacted]
2.	[redacted]	[redacted]	-1 462 824	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 285 893	[redacted]
3.	[redacted]	[redacted]	-1 441 833	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 298 874	[redacted]
4.	[redacted]	[redacted]	-1 408 906	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 340 057	[redacted]
5.	[redacted]	[redacted]	-1 401 077	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 347 686	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	-1 366 813	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 387 963	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	-1 366 813	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 387 963	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	-1 366 813	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 387 963	[redacted]

9	[redacted]	[redacted]	-1 366 813	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 367 963	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	-1 384 540	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 364 509	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 984 269	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-	[redacted]
1.	[redacted]	[redacted]	-2 136 480	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 815 142	[redacted]
2.	[redacted]	[redacted]	-2 079 197	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 903 227	[redacted]
3.	[redacted]	[redacted]	-2 035 914	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 923 690	[redacted]
4.	[redacted]	[redacted]	-2 035 181	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 933 339	[redacted]
5.	[redacted]	[redacted]	-2 023 600	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 944 920	[redacted]
6	[redacted]	[redacted]	-1 972 955	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 004 132	[redacted]
7	[redacted]	[redacted]	-1 972 955	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 004 132	[redacted]
8	[redacted]	[redacted]	-1 972 955	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 004 132	[redacted]
9	[redacted]	[redacted]	-1 972 955	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-2 004 132	[redacted]
10	[redacted]	[redacted]	-1 988 656	[redacted]	[redacted]	[redacted]	-1 979 875	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Tabela 29. Wyniki analizy ekonomicznej – wariant teoretyczny CUA – porównanie z osilodrostatem

Subpopulacja	Interwencja		Komparator		Koszt oraz efekt inkrementalny		ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa* [PLN]	CZN równość CUI** [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]			
Perspektywa NFZ									
Choroba Cushinga	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2.318.707	[redacted]	[redacted]
Gruczolak nadnerczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2.160.231	[redacted]	[redacted]
Rak kory nadnerczy (ACC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.621.691	[redacted]	[redacted]
Zespół ektopowego ACTH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.716.942	[redacted]	[redacted]
Inne/nieznane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1.924.920	[redacted]	[redacted]

Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)									
Choroba Cushinga	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 317 999	[redacted]	[redacted]
Gruczolak nadnerczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	2 159 567	[redacted]	[redacted]
Rak kory nadnerczy (ACC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1 621 199	[redacted]	[redacted]
Zespół ektopowego ACTH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1 718 421	[redacted]	[redacted]
Inne/nieznane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	1 924 332	[redacted]	[redacted]
[redacted]									
[redacted]									

Wyniki analiza CUA wskazują, iż wnioskowana interwencja jest opcją opłacalną kosztowo w porównaniu z komparatorem [redacted] Równocześnie ceny progowe produktu Metopirone są znacznie wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Dodatkowo, ponieważ zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust 3 Ustawy Refundacyjnej [62] zgodnie z sugestią ze strony Agencji oszacowano cenę zbytu netto produktu Metopirone przy której następuje zrównanie kosztów stosowania wnioskowanej interwencji z kosztem stosowania technologii medycznej dotychczas finansowanej ze środków publicznych, o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania:

- Z uwagi na fakt, iż jedynym refundowanym komparatorem jest osilodrostat (w ramach RDTL), tym samym należy oszacować cenę zbytu netto produktu Metopirone przy której następuje zrównanie kosztów stosowania metyraponu z kosztami stosowania osilodrostatu (tj. jedynej refundowanej opcji leczenia w zespole Cushinga)
- Ponieważ zespół Cushinga wymaga ciągłego, długoletniego leczenia tym samym zasadnym jest rozważenie kalkulacji ceny zbytu netto produktu Metopirone w oparciu o zrównanie kosztu za dzienną dobową dawkę (DDD) rozważanych terapii:
    - W przypadku osilodrostatu WHO określiła dzienną dobową dawkę leku na poziomie 10 mg [64].
    - Równocześnie brak określenia DDD dla metyraponu, tym samym zgodnie z ustawa refundacyjna oraz powszechną praktyką Ministerstwa Zdrowia w zakresie wyznaczania marzy detalicznej, niezbędne jest określenie najczęściej stosowanej dobowej dawka leku (PDD) dla metyraponu:
        - W oparciu o badanie obserwacyjne Daniel 2015 [10], w szczególności z rzeczywistej praktyki klinicznej raportowane mediany końcowych dawek wynosiły: 1 375 mg/dobę w chorobie Cushinga, 1 500 mg/dobę w ektopowym zespole ACTH, 750 mg/dobę w łagodnych chorobach nadnerczy oraz 1 250 mg/dobę w raku kory nadnerczy.
        - W wieloośrodkowym, retrospektywnym badaniu typu ***real world*** (*real-life*), obejmującego dane z 20 ośrodków na świecie Detomas 2024 (MOSKETEER) [11] wyjściowa mediana dawki dobowej wynosiła **750 mg (IQR 500–1000 mg).** W trakcie terapii dawka była stopniowo zwiększana, osiągając w 12. tygodniu leczenia **1000 mg**

(IQR 500–1250 mg), co odzwierciedla praktykę dostosowywania dawkowania do odpowiedzi klinicznej i uzyskiwanych wartości biochemicznych. W badaniu wykazano **brak różnic w zakresie odpowiedzi terapeutycznej** pomiędzy metyraponem a osilodrostatem. Uzyskane wyniki badania MOSKETEER wskazuje na porównywalną skuteczność ocenianych leków w zakresie redukcji 24 godzinnego wydalania wolnego kortyzolu (24 h UFC).

- Zgodnie z danymi wewnętrznymi wnioskodawcy standardowe dawki metyraponu w większości przypadków klinicznych nie przekraczają 1 500 mg (większe dawki dotyczą pacjentów z bardzo ciężką postacią choroby), tym samym przyjęte założenie o PDD na poziomi 1 000 mg wydaje się prawidłowe.
- W ramach niniejszego uzupełnienie zdecydowano się na przyjęcie PDD dla metyraponu na poziomie 1 000 mg. Równocześnie zgodnie z ChPL Metopirone oraz Isturisa uwzględniono w obliczeniach również minimalne i maksymalne dawki rozważanych leków: 250 mg / 6 000 mg dla metyraponu oraz 4 mg / 60 mg dla osilodrostatu

Cena zbytu netto produktu Metopirone (50 x 250 mg) szacowana na podstawie art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji leku wynosi odpowiednio:

[redacted]

Wyznaczona cena zbytu netto produktu Metopirone zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji jest kilkukrotnie wyższa niż zaprezentowana we wniosku refundacyjnym.

[redacted]

W przypadku wariantu alternatywnego (teoretycznego) tj. porównanie z pasyreotydem potencjalnie dostępnym w ramach RDTL w chorobie Cushinga, leczenie z wykorzystaniem metyraponu jest opcją dominującą względem pasyreotydu (tj. terapia tańsza i bardziej efektywna).

Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej – wariant teoretyczny CUA – porównanie z pasyreotydem – pacjenci z chorobą Cushinga

Interwencja		Komparator		Koszt oraz efekt inkrementalny		ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa * [PLN]
Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Metyrapon jest terapią dominującą	[redacted]
[redacted]							
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Metyrapon jest terapią dominującą	[redacted]
[redacted]							

[redacted]

[redacted]

- Terapia z wykorzystaniem metyraponu jest opcją wysoce efektywna kosztowo względem osilodrostatu, [redacted] Równocześnie ceny progowe produktu Metopirone są znacznie wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.
- Terapia z wykorzystaniem metyraponu jest opcją dominującą względem pasyreotydu (tj. opcja tańsza i bardziej efektywna)

5.1.1. Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA, ang. *Probabilistic Sensitivity Analysis*) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Celem probabilistycznej analizy wrażliwości jest ocena wpływu niepewności związanej z oszacowaniem parametrów modelu dla poszczególnych strategii leczenia. W analizie probabilistycznej niepewne parametry (np. składowe kosztów, prawdopodobieństwa, użyteczności) są definiowane nie poprzez pojedynczą, średnią wartość, lecz założony *a priori* (na podstawie aktualnej wiedzy, charakterystycznych własności rozkładów itp.) rozkład prawdopodobieństwa. Tym sposobem w ramach analizy PSA możliwe jest – w przeciwieństwie do prostej analizy wrażliwości – jednoczesne uwzględnienie niepewności związanej z oszacowaniem nawet wszystkich parametrów modelu. W analizie PSA, w każdym powtórzeniu symulacji *Monte Carlo* wybierane są (dla każdego z rozważanych parametrów) losowo wartości z zadanych rozkładów. Poprzez wielokrotne powtórzenie procesu generowane są wartości, które zbiorczo reprezentują rozkład wyników analizy użyteczności kosztów. Należy zaznaczyć, że probabilistyczna analiza wrażliwości odzwierciedla rozrzut wyników analizy wynikający z niepewności na poziomie oszacowań parametrów modelu (tzw. niepewność drugiego rodzaju – *2nd order uncertainty*), a nie ze zmienności między poszczególnymi pacjentami (niepewność pierwszego rodzaju – *1st order uncertainty*).

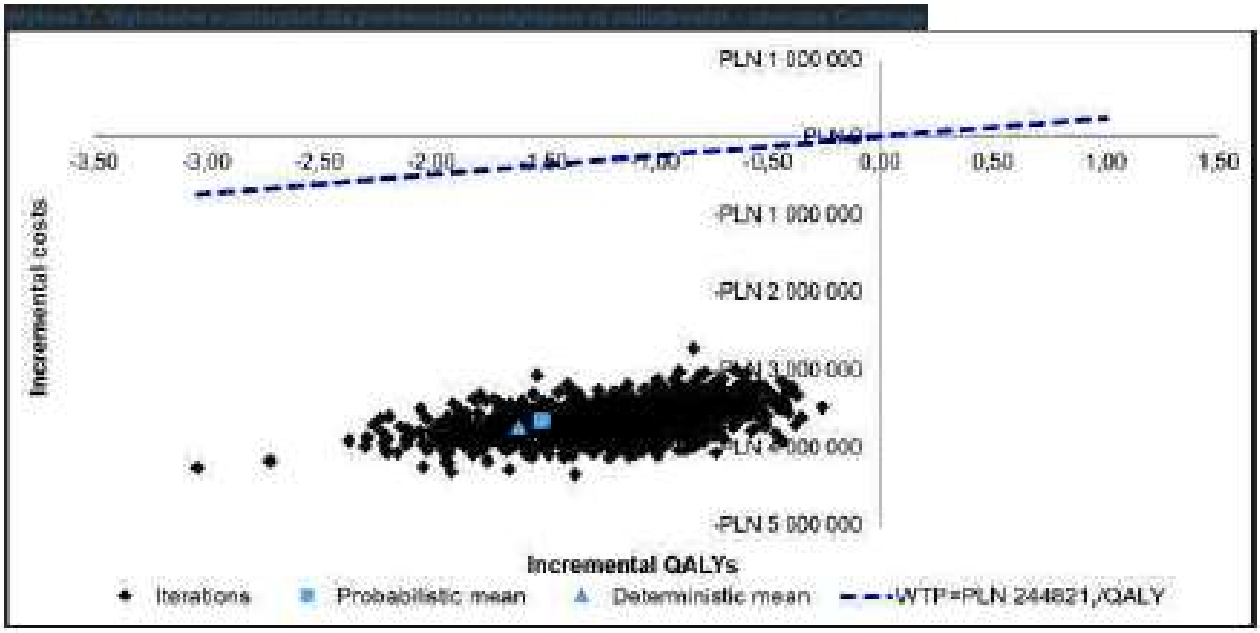
[redacted]

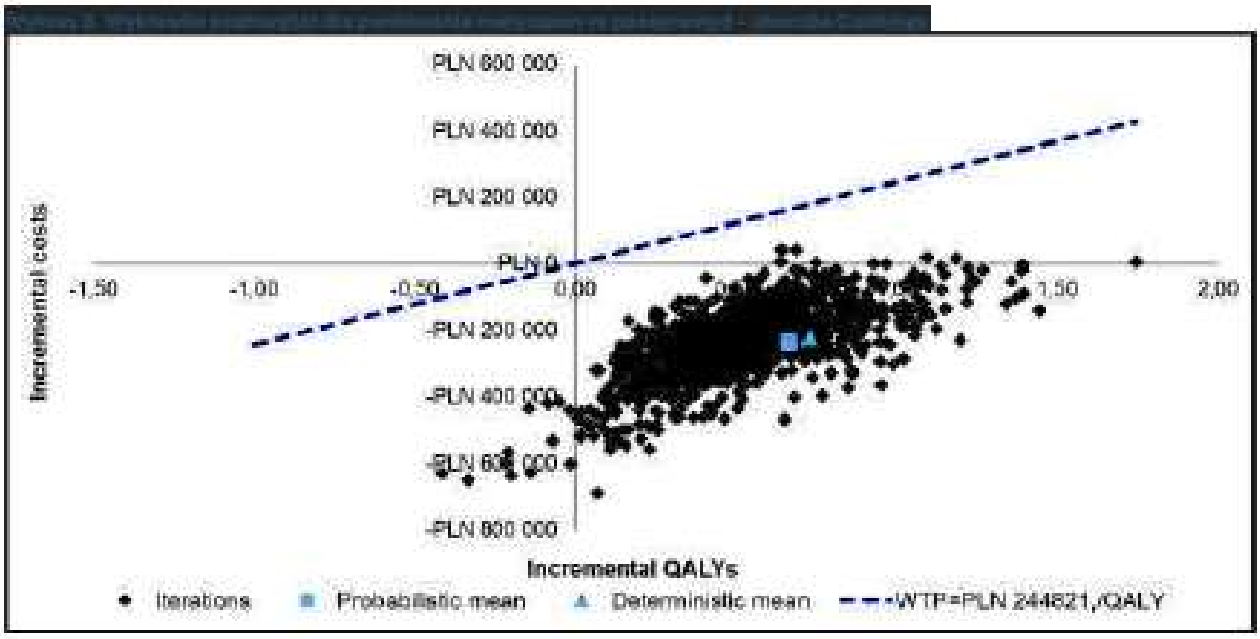
Tabela 31. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości: metyrapon vs komparator – perspektywa NFZ

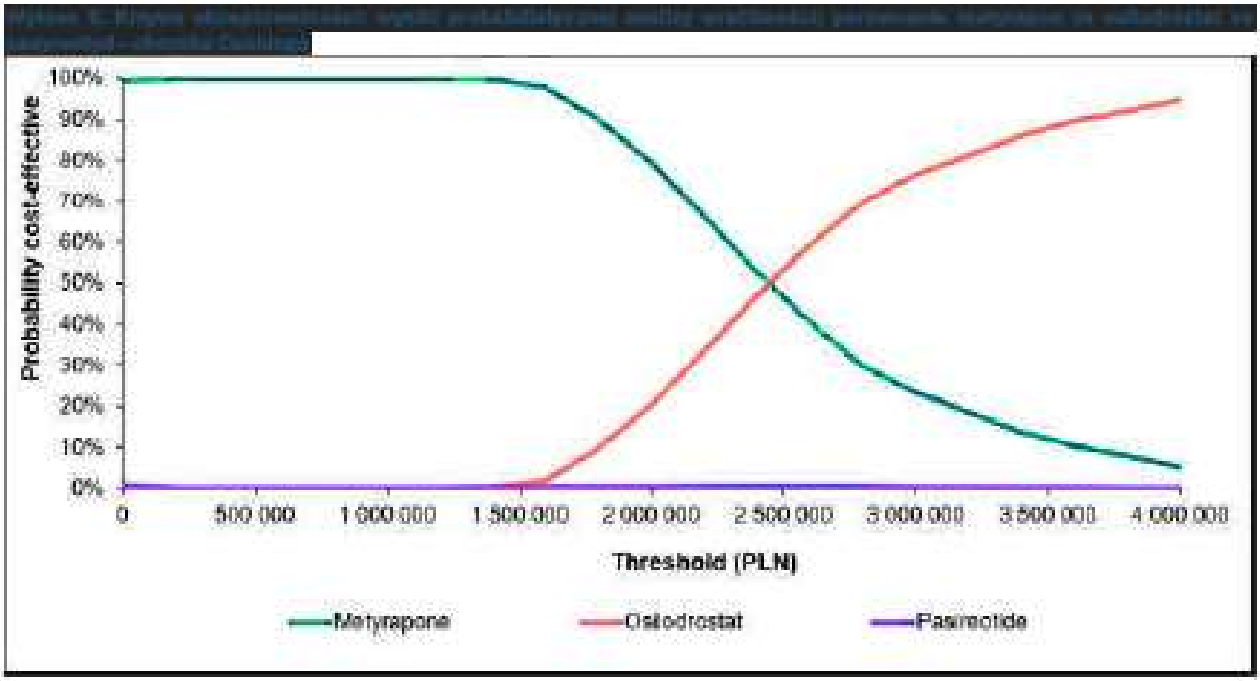
Parametr	Metyrapon	Komparator	Różnica
Metyrapon vs Osilodrostat			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	2 410 222 PLN/QALY		
Metyrapon vs Pasyreotyd			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
ICUR [PLN/QALY]	Metyrapon jest terapią dominującą (tj. opcja tańsza oraz bardziej efektywna)		

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości potwierdzają wyniki analizy deterministycznej:

- wnioskowana interwencja jest opcją opłacalną kosztowo w porównaniu z osilodrostatem [redacted]
- Terapia z wykorzystaniem metyraponu jest opcją dominującą względem pasyreotydu (tj. opcja tańsza i bardziej efektywna)




PLN 600 000
PLN 400 000
PLN 200 000
PLN 0
-PLN 200 000
-PLN 400 000
-PLN 600 000
-PLN 800 000
-1,50
-1,00
-0,50
0,00
1,50
2,00
Incremental costs
Incremental QALYs
Iterations
Probabilistic mean
Deterministic mean
WTP=PLN 244821,/QALY


100%
90%
80%
70%
60%
50%
40%
30%
20%
10%
0%
Probability cost-effective
0
500 000
1 000 000
1 500 000
2 000 000
2 500 000
3 000 000
3 500 000
4 000 000
Threshold (PLN)
Metyrapone
Osilodrostat
Pasireotide

6. Dyskusja i ograniczenia

Analiza ekonomiczna została przeprowadzona z wykorzystaniem dostarczonego modelu ekonomicznego ESTEVE [13]. Model stanowi pewne uproszczenie rzeczywistości i w sposób przybliżony prognozuje rozwój postępu choroby i wpływ optymalnej terapii na efekty leczenia. Niniejsza analiza posiada pewne ograniczenia, z których należy zdawać sobie sprawę podczas interpretacji wyników. Równocześnie autorzy modelu, jak i osoby dostosowujące model do warunków Polskich w ramach oszacowania kosztów i efektów przyjmowali konserwatywne założenia, które w sposób niekorzystny wpływały na wyniki analizy (tj. ograniczały koszty po stronie komparatora):

- Jednym z głównych ograniczeń jest brak badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego Metopirone z adekwatnym komparatorem (tj. osilodrostatem)
- Odnotowano heterogeniczność metodologiczną oraz kliniczną w zakresie cech wyjściowych pacjentów oraz charakterystyki choroby pomiędzy włączonymi badaniami do analizy klinicznej: w badaniach LINC 3, LINC 4, G2304 występują różnice w populacji, schematach dawkowania i okresach obserwacji, co utrudnia bezpośrednie porównania;
- Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego podyktowany brakiem dostępności badań o najwyższej jakości wymuszał przeprowadzenie zestawienia danych mający wyłącznie charakter jakościowy (*naive comparison*), co znacząco ogranicza możliwość wskazania przewagi którejkolwiek z interwencji.
- Standard opieki w zespole Cushinga jest bardzo niejednorodny, z niewielkim wachlarzem dostępnych refundowanych opcji terapeutycznych, stąd ograniczone są wiarygodne dane (badania) w polskiej populacji chorych.
- Kolejnym ograniczeniem analizy jest to, że w badaniu PROMPT nie zebrano żadnych danych dotyczących EQ-5D, więc nie ma bezpośredniego pomiaru jakości życia w tej skali, przy równoczesnym istotnie statystycznie i klinicznie wzroście w skali CushingQoL: z 41,5 pkt do 51,0 pkt w 12. tygodniu (+10 pkt, klinicznie istotna zmiana), utrzymujący się w 24. i 36. Tygodniu. Dodatkowo wyniki w skali Tuebingen CD-25: spadek z 41 pkt do 30 pkt w 36. tygodniu potwierdzają poprawę w QoL. Autorzy modelu globalnego nie zdecydowali się na ekstrapolacje wyników w skali Cushing QoL na EQ-5D.
- Ponadto dane dotyczące jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia mają w przeważającej mierze charakter krótkoterminowy, stanowiąc istotną lukę, zwłaszcza że przewlekłe leczenie CS obejmuje utrzymujące się działania niepożądane oraz narastanie/zmianę chorób współistniejących, które łącznie kształtują jakość życia pacjentów.
- W zakresie sekwencjonowania pierwszej i kolejnych linii leczenia dostępność danych jest ograniczona, co wymusza przyjęcie założeń dotyczących ekstrapolacji długoterminowej efektywności i bezpieczeństwa terapii.
- Charakterystykę początkową pacjentów, która ma kluczowe znaczenie dla kosztów leków w grupie standardowej opieki, ustalono w oparciu o dane z badania PROMPT, co może nie odzwierciedlać rzeczywistej charakterystyki pacjentów w Polsce.
- Dane dotyczące kosztów, które znalazły się w obliczeniach, opracowano na podstawie najbardziej aktualnych zarządzeń oraz danych NFZ, niemniej cykliczne zmiany w zakresie taryfikacji mogą wpłynąć na wyniki przeprowadzonych oszacowań.

- Wreszcie, w celu ograniczenia złożoności modelu przyjęto uproszczenie, iż pacjenci, którzy po TSS lub radioterapii przechodzą do stanu remisji, pozostają w tym stanie. Mając na uwadze, że założenie to jest stosowane spójnie we wszystkich ramionach porównawczych oraz że jedynie niewielki odsetek pacjentów docelowo otrzymuje leczenie definitywne, wpływ tego uproszczenia na wyniki porównawcze jest prawdopodobnie ograniczony.
- Brak polskich danych dotyczących kosztów ogólnych związanych z opieką nad pacjentem w stanie remisji lub w stanie aktywności choroby wymusił oparcie się na estymacjach bazujących na dostępnych publikacjach z rynku USA oraz ogólnych kosztach opieki zdrowotnej w Polsce.
- W ramach niniejszej adaptacji modelu globalnego [13] do warunków polskich przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała istotny wpływ założenia dotyczącego kolejnych linii leczenia po niepowodzeniu metyraponu lub osilodrostatu zarówno na efekty jak i koszty po stronie komparatora, tym samym autorzy niniejszej analizy zdecydowali się na podejście wysoce konserwatywne (na niekorzyść metyraponu) poprzez założenie braku różnic pomiędzy rozważanymi lekami (metyraponem i osilodrostatem) w zakresie kolejnej linii leczeni.

7. Podsumowanie wyników i wnioski końcowe

Wyniki analizy CMA z perspektywy NFZ wskazują, że terapia metyraponem **jest dominująca** względem osilodrostatu (tj. zauważalne ogromne oszczędności przy równoczesnym zbliżonym efekcie terapeutycznym).

Aktualnie w Polsce brakuje dostępu do szerokiego wachlarza opcji terapeutycznych dla pacjentów z zespołem Cushinga. Z tego względu refundacja metyraponu wypełniłaby istotną lukę terapeutyczną przyczyniając się do poprawy wyników leczenia oraz zwiększenia dostępności do nowoczesnych terapii w Polsce.

Równocześnie w przypadku alternatywnej analizy CUA (w oparciu o dane bezpośrednio z badań – porównanie naiwne) leczenie z wykorzystanie metyraponu **jest opcja dominująca względem pasyreotydu** (tj. terapia tańsza i bardziej efektywna) oraz opcją **wysoce efektywną kosztowo** w porównaniu z osilodrostatem.

8. Piśmiennictwo

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf
2. AOTMiT; Zlecenie 187/2019 Signifor; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_ms/2019/187/AWA/os.4331.47.2019_awa_signifor_25102019_bip.pdf
3. Bancos, I., et al., 7790 A Non-interventional, Multinational, Phase IV Study to Evaluate the Long-Term Safety and Efficacy of Osilodrostat in Patients with Endogenous Cushing's Syndrome (LINC 6): 1-Year Real-World Interim Analysis. Journal of the Endocrine Society, 2024. 8(Supplement_1): p. bvae163.1098.
4. Bjorstad A.; R. Schmid; B. Roser The cost-effectiveness of ketoconazole versus metyrapone for the treatment of cushing's syndrome in a Swedish setting Value in Health 2016; 19(7)
5. Ceccato, F., et al., Metyrapone treatment in Cushing's syndrome: a real-life study. Endocrine, 2018. 62: p. 701-711.
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Isturisa: EMA; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/isturisa-epar-product-information_pl.pdf
7. Charakterystyka Produktu Leczniczego Metopirone; Rejestru Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej; Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPLWMiPB):: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/medicinal-products/3237?/characteristic
8. Charakterystyka produktu leczniczego Signifor, EMA; https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/signifor-epar-product-information_pl.pdf
9. Dane DGL NFZ Raporty refundacyjne; W związku z art. 102 ust. 5 pkt. 31 i 31a ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych Centrala NFZ podaje do wiadomości informację o wielkości kwoty refundacji i pozostałych parametrów określonych w ustawie leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych; https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/ .
10. Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S, Munir A, Boelaert K, Chortis V, Cuthbertson DJ, Daousi C, Rajeev SP, Davis J, Cheer K, Drake W, Gunganah K, Grossman A, Gurnell M, Powlson AS, Karavitaki N, Huguet I, Keamey T, Mohit K, Meeran K, Hill N, Rees A, Lansdown AJ, Trainer PJ, Minder AE, Newell-Price J. Effectiveness of Metyrapone in Treating Cushing's Syndrome: A Retrospective Multicenter Study in 195 Patients. J Clin Endocrinol Metab. 2015 Nov;100(11):4146-54. doi: 10.1210/jc.2015-2516. Epub 2015 Sep 9. PMID: 26353009; PMCID: PMC5393433.
11. Detomas et al. Comparison of Metyrapone, OSilodrostat and KEToconazolE in the short-term thERapy of endogenous Cushing's syndrome: the MOSKETEER study. Presented at the 26th European Congress of Endocrinology 2024.
12. Detomas, M., et al. Comparison of metyrapone, osilodrostat and ketoconazole in the short-term therapy of endogenous Cushing. In Endocrine Abstracts. 2023. Bioscientifica.
13. [redacted]
14. Fleseriu, M., et al., Long-term outcomes of osilodrostat in Cushing's disease: LINC 3 study extension. European journal of endocrinology, 2022. 187(4): p. 531-541.
15. Gadelha, M., et al., Long-term efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease: results from the LINC 4 study extension. Frontiers in Endocrinology, 2023. 14: p. 1236465.
16. Gadelha, M., et al., Randomized trial of osilodrostat for the treatment of Cushing disease. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2022. 107(7): p. e2882-e2895.

17. Giordano, R., et al., Metabolic and cardiovascular outcomes in patients with Cushing's syndrome of different aetiologies during active disease and 1 year after remission. Clinical endocrinology, 2011. 75(3): p. 354-360

18. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. Pharmacoeconomics. 2019 Sep;37(9):1165-1176. doi: 10.1007/s40273-019-00811-7. PMID: 31161386; PMCID: PMC6830402.

19. Golicki D, Jakubczyk M, Niewada M, Wrona W, Busschbach JJ. Valuation of EQ-5D health states in Poland: first TTO-based social value set in Central and Eastern Europe. Value Health. 2010 Mar-Apr;13(2):289-97.

20. Golicki D, Niewada M, Hout BV, Janssen MF, Pickard AS. Interim EQ-5D-5L Value Set for Poland: First Crosswalk Value Set in Central and Eastern Europe. Value Health Reg Issues. 2014 Sep;4:19-23.

21. Golicki D, Niewada M. EQ-5D-5L Polish population norms. Arch Med Sci. 2017 Feb 1;13(1):191-200.

22. Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. Pol Arch Med Wewn. 2013;123(1-2):18-26.

23. Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021 May 25;131(5):484-486. doi: 10.20452/pamw.15943. Epub 2021 Apr 20. PMID: 33876895

24. Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021 May 25;131(5):484-486.

25. Golicki, D., Niewada, M., Jakubczyk, M., Wrona, W., & Hermanowski, T. Self-assessed health status in Poland: EQ-5D findings from the Polish valuation study. Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej. 2010. 120(7–8), 276–281.

26. Graversen, D., et al., Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. European Journal of Internal Medicine, 2012. 23(3): p. 278-282.

27. GUS. Trwanie życia w 2025 r. https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2025-r-,2,20.html

28. GUS; Baza demografia; Wyniki badań bieżących; https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Tables.aspx

29. GUS; Wydatki na ochronę zdrowia w latach 2023-20255; https://publikacje.new.stat.gov.pl/portal-publikacje/wydatki-na-ochrone-zdrowia-w-latach-2023-2025

30. Herman, K.J., et al., Variation in treatment modalities, costs and outcomes of rectal cancer patients in Poland. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia, 2015. 19(5): p. 400-409.

31. Ho W, Druce M. Quality of life in patients with adrenal disease: A systematic review. Clin Endocrinol (Oxf). 2018 Aug;89(2):119-128. doi: 10.1111/cen.13715. Epub 2018 May 17. PMID: 29672878.

[redacted]

33. Informator o zawartych umowach NFZ; https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/

34. Jakubczyk M. What if 0 is not equal to 0? Inter-personal health utilities anchoring using the largest health gains. Eur J Health Econ. 2022 Nov 8. doi: 10.1007/s10198-022-01537-8. Epub ahead of print. PMID: 36344630.

[redacted]

36. Knoble N, Nayroles G, Cheng C, Arnould B. Illustration of patient-reported outcome challenges and solutions in rare diseases: a systematic review in Cushing's syndrome. Orphanet J Rare Dis. 2018 Dec 19;13(1):228. doi: 10.1186/s13023-018-0958-4. PMID: 30567582; PMCID: PMC6299940.

37. Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL); https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-ws-aktualizacji-wykazu-lekow-niepodlegajacych-finansowaniu-w-ramach-rdtl

38. Komunikat Ministra Zdrowia ws. aktualizacji wykazu leków finansowanych w ramach RDTL; https://www.gov.pl/web/zdrowie/komunikat-ministra-zdrowia-ws-aktualizacji-wykazu-lekow-finansowanych-w-ramach-rdtl

39. Komunikat Prezesa AOTMiT w sprawie obowiązującej wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość; https://www.aotm.gov.pl/aktualnosci/najnowsze/komunikat-prezesa-aotmit-w-sprawie-obowiazujacej-wysokosci-progu-kosztu-uzyskania-dodatkowego-roku-zycia-skorygowanego-o-jakosc-2/

40. Lacroix A, Gu F, Gallardo W, et al. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. The Lancet Diabetes and Endocrinology. 2018; 6(1):17-26. doi:10.1016/s2213-8587(17)30326-1.

41. Mondin, A., et al., Complications and mortality of Cushing's disease: report on data collected over a 20-year period at a referral centre. Pituitary, 2023. 26(5): p. 551-560.

42. Newell-Price J., B. M. K. Biller, M. Fleseriu, et al., " Impact of Osilodrostat on Health-Related Quality of Life in Cushing's Disease: Analysis of Patient-Reported Outcomes From the Phase III LINC 3 and LINC 4 Clinical Trials," Clinical Endocrinology 0 (2026): 1-12. https://doi.org/10.1111/cen.70166.

43. Nieman L, Boscaro M, Scaroni C, et al. Prospective study of metyrapone in endogenous Cushing's syndrome (PROMPT). European Journal of Endocrinology. 2025;193(3):391-402. doi:10.1093/ejendo/lvaf181.

[redacted]

45. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2026 r.

46. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.

47. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r.

48. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2025 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021–2023. https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2021-2023-na-poziomie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,12.html

49. Pago-Wilson G, Oak B, Silber A, Okeyo JC, Ortiz N, O'Hara M, Moloney S, Geer EB. Holistic burden of illness in patients with endogenous Cushing's syndrome: A systematic literature review. Endocrinol Diabetes Metab. 2024 Jan;7(1):e464. doi: 10.1002/edm2.464. Epub 2023 Dec 20. PMID: 38124436; PMCID: PMC10782070.

50. Pivonello, R., et al. Comparative efficacy and safety of osilodrostat vs metyrapone for the treatment of Cushing. in Endocrine Abstracts. 2024. Bioscientifica

51. Pivonello, R., et al., Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. The Lancet Diabetes & Endocrinology, 2020. 8(9): p. 748-761.

52. Portal Statystyki NFZ; https://statystyki.nfz.gov.pl/

53. Ragnarsson, O., et al., Overall and disease-specific mortality in patients with Cushing disease: a Swedish nationwide study. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2019. 104(6): p. 2375-2384.

54. Reincke M, Cushing Syndrome: A Review. JAMA. 2023;330(2):170-181, https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2807073.

55. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają

odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz.U. 2023 poz. 2345), https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345

56. Schmidt, F., et al. Health state utility value of Cushing syndrome patients after bilateral adrenalectomy-systematic literature review and mapping to EQ-5D. In Endocrine Abstracts. 2023. Bioscientifica.

57. Signifor ® (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga Analiza ekonomiczna, https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6245-187-2019-zlc

[redacted]

59. Statystyka NFZ; https://statystyki.nfz.gov.pl/

60. Sullivan, P.W., et al., Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. Medical Decision Making, 2011. 31(6): p. 800-804.

61. Swearingen B, Wu N, Chen SY, Pulgar S, Biller BM. Health care resource use and costs among patients with cushing disease. Endocr Pract. 2011 Sep-Oct;17(5):681-90. doi: 10.4158/EP10368.OR. PMID: 21454233.

62. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (Dz. U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późniejszymi zmianami; tekst jednolity Dz.U. 2025 poz. 907)

63. Van Haalen, F.M., et al., Management of endocrine disease: mortality remains increased in Cushing's disease despite biochemical remission: a systematic review and meta-analysis. European journal of endocrinology, 2015. 172(4): p. R143-R149.

64. WHO ATC Index; https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/

65. Yaneva, M., K. Kalinov, and S. Zacharieva, Mortality in Cushing's syndrome: data from 386 patients from a single tertiary referral center. European journal of endocrinology, 2013. 169(5): p. 621-627.

66. Zarządzenie nr 103/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna.

9. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

[redacted] 8

Tabela 2. Podsumowanie strategii analitycznej 18

Tabela 3. Charakterystyka pacjentów w modelu ekonomicznym 21

Tabela 4. Dane dla metyraponu z badania PROMPT (Nieman 2025 [43]) – liczba pacjentów w poszczególnych tygodniach oraz wyznaczone odsetki odpowiedzi 22

Tabela 5. Dane dla metyraponu z badania z badania Ceccato 2018 [5] 23

Tabela 6. Dane dla osilodrostatu z badania LINC-3 (Pivonello 2020 [51]; Fleseriu 2022 [14]) 24

Tabela 7. Dane dla osilodrostatu z badania LINC-4 (Gadelha 2022 [16]; Gadelha 2023 [15]) 24

Tabela 8. Dane dla osilodrostat vs. metyrapon – OR w oparciu o wyniki MAIC dla odpowiedzi całkowitej (CR) [50] 24

[redacted] 25

[redacted] 27

[redacted] 28

Tabela 12. Prawdopodobieństwa współwystępowania wybranych chorób na cykl oszacowane według Mondlin 2023 [41] 29

Tabela 13. Prawdopodobieństwo wystąpienia AE na cykl w oparciu o dostępne dane z badań [13, 40] 30

Tabela 14. SMR specyficzne dla stanów zdrowia (remisja vs choroba aktywna) – dane z piśmiennictwa 32

Tabela 15. SMR specyficzne dla poszczególnych subpopulacji CS – Yaneva 2013 [68] 33

Tabela 16. SMR wykorzystane w analizie podstawowej dla poszczególnych subpopulacji CS – w oparciu o Ragnarsson 2019 [53] oraz Yaneva 2013 [68] 33

Tabela 17. Rzeczywiste koszty komparatora – osilodrostat 34

[redacted] 35

Tabela 19. Koszty jednostkowe świadczeń związanych z leczeniem działań niepożądanych 37

Tabela 20. Użyteczności w populacji ogólnej [23] 39

[redacted] 39

Tabela 22. Spadek wartości użyteczności związany z wystąpieniem chorób współwystępujących – Sullivan 2011 [60] 40

Tabela 23. Spadek wartości użyteczności związany z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub 4 – Sullivan 2011 [60] 41

Tabela 24. Podsumowanie parametrów modelu ekonomicznego 43

[redacted] 45

[redacted] 47

[redacted] 49

Tabela 28. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ 53
[redacted] 56
Tabela 30. Wyniki analizy ekonomicznej – wariant teoretyczny CUA – porównanie z pasireotydem – pacjenci z chorobą Cushinga 58
[redacted] 60
Tabela 32. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych 72
Tabela 33. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) przez Ovid 72
Tabela 34. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych 73
Tabela 35. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: przegląd użyteczności w populacji ogólnej Polski 75
Tabela 36. Charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski 77
Tabela 37. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego użyteczności 78
Tabela 38. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline 78

Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu 19
Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych – oceniana interwencja 74
Rysunek 3. Diagram PRISMA opisujący wyniki przeglądu użyteczności 79

Spis wykresów

Wykres 1. Średni dobowy profil stężenia kortyzolu w ślinie w kolejnych wizytach podczas badania [43] 11
[redacted] 51
[redacted] 51
[redacted] 51
[redacted] 52
[redacted] 52
[redacted] 60
[redacted] 61
[redacted] 61

10. Załączniki

10.1. Przegląd analiz ekonomicznych

10.1.1. Strategia wyszukiwania

W celu zidentyfikowania opublikowanych analiz ekonomicznych oceniających opłacalność wnioskowanej technologii przeprowadzono przegląd systematyczny w trzech bazach: *Medline* (przez Ovid), *Embase* (przez Ovid) oraz *The Cochrane Library* (bazy *Cochrane Database of Systematic Reviews*; przez Ovid). Dodatkowo przeprowadzono wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych. Przegląd analiz ekonomicznych został przeprowadzony jednocześnie z przeglądem badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo w analizie klinicznej [35]. Dodatkowo sprawdzono również zidentyfikowane w ramach analizy problemu decyzyjnego rekomendacje refundacyjne dla ocenianej interwencji pod kątem dostępnych analiz ekonomicznych [58].

[redacted]

Do przeglądu zostały włączone badania spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Tabela 32. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych

Element oceny	Kryteria włączenia badań	Kryteria wykluczenia badań
Populacja	Pacjenci z zespołem Cushinga	Inna niż w kryteriach włączenia
Interwencja	Metopirone	Inna niż w kryteriach włączenia
Komparatory	Dowolny komparator (preferowany osilodrostat)	Inne niż w kryteriach włączenia
Metodyka	Analiza ekonomiczna, w której przedstawiono porównanie kosztów i efektów zdrowotnych stosowania interwencji z komparatorami	Inna niż w kryteriach włączenia
Typy publikacji	Publikacje pełnotekstowe, abstrakty lub postery konferencyjne	Inne niż w kryteriach włączenia
Lata publikacji	Bez ograniczeń	-

Strategie wyszukiwania przeprowadzono w dniu 13 sierpnia 2026 r.

Tabela 33. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) i Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) przez Ovid

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników			
		MEDLINE	Embase	CCTR	CDSR
1.	metyrapone/	3424	5721	99	0
2.	(Metyrapone or Methbipyranone or Methopyrapone or Metopirone or Metopiron or "Métopirone" or "SU 4885" or "SU-4885" or "54-36-4").af.	4827	6381	162	8
3.	1 or 2	4827	6381	162	8

lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników			
		MEDLINE	Embase	CCTR	CDSR
4.	Cushing syndrome/ or Cushing disease/ or Pituitary ACTH Hypersecretion/ or ACTH secreting adenoma/ or ACTH-Secreting Pituitary Adenoma/ or ACTH Syndrome, Ectopic/ or ectopic corticotropin production/	16004	27459	182	0
5.	("Cushing Syndrome" or "Syndrome, Cushing" or "Cushing's Syndrome" or "Syndrome, Cushing's" or Hypercortisolism or ("Pituitary ACTH Hypersecretion" or "ACTH-Secreting Pituitary Adenoma" or "ectopic ACTH syndrome")).af.	20747	26236	614	60
6.	4 or 5	20931	33154	614	60
7.	3 and 6	762	1837	14	1

Data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2026 r.

Tabela 34. Strategia wyszukiwania w rejestrach badań klinicznych

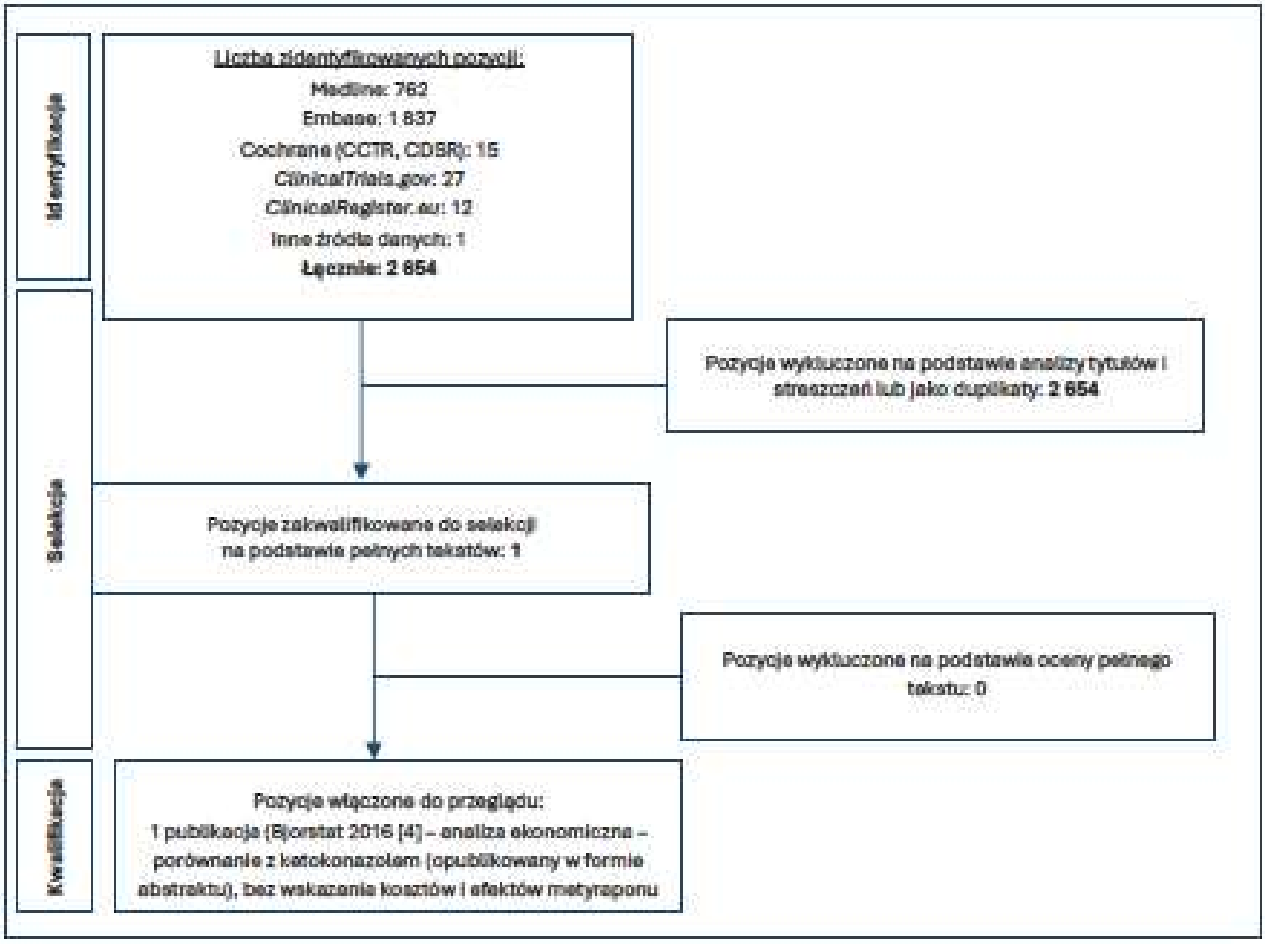
lp.	Rejestr	Hasła kwerendy	Liczba wyników
1.	https://clinicaltrials.gov/	metyrapone OR Metopirone OR SU 4885	27
2.	https://www.clinicaltrialsregister.eu/		12

Data ostatniego wyszukiwania: 13.08.2026 r.

10.1.2. Wyniki przeglądu

W wyniku przeglądu badań przeprowadzonego zgodnie z zdefiniowaną strategią wyszukiwania zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną dotyczącą metyraponu w rozważanej populacji chorych z zespołem Cushinga. Poniżej zaprezentowano diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych.

Rysunek 2. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania analiz ekonomicznych – oceniana interwencja



10.2. Przegląd systematyczny użyteczności w populacji ogólnej Polski

10.2.1. Metodyka przeglądu użyteczności w populacji ogólnej Polski

W ramach przeglądu systematycznego włączono prace spełniające zdefiniowane poniżej kryteria:

Kryteria włączenia prac do przeglądu systematycznego:

- populacja: populacja ogólna Polski;
- wiek populacji: bez ograniczenia do jakiejkolwiek grupy wiekowej, jednocześnie preferowane są użyteczności zależne od wieku;
- metodyka: badanie pierwotne lub wtórne, w ramach którego przedstawiono ocenę użyteczności; wyszukiwanie przeprowadzono możliwie szeroko, bez zawężenia do specyficznych narzędzi pomiaru użyteczności;
- język publikacji: bez ograniczeń;
- rok publikacji: w bazie PubMed bez ograniczeń.

Kryteria wyłączenia prac z przeglądu systematycznego:

- populacja: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia;
- metodyka: inna niż zdefiniowana kryteriami włączenia, w szczególności: opisy pojedynczych przypadków, prace poglądowe, ocena jakości życia w skalach nieodpowiadających użyteczności.

[redacted]

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 14.10.2025 r.

10.2.2. Strategia wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

W poniższej tabeli przedstawiono strategię wyszukiwania użyteczności w populacji Polski.

Tabela 35. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie Medline przez PubMed: przegląd użyteczności w populacji ogólnej Polski

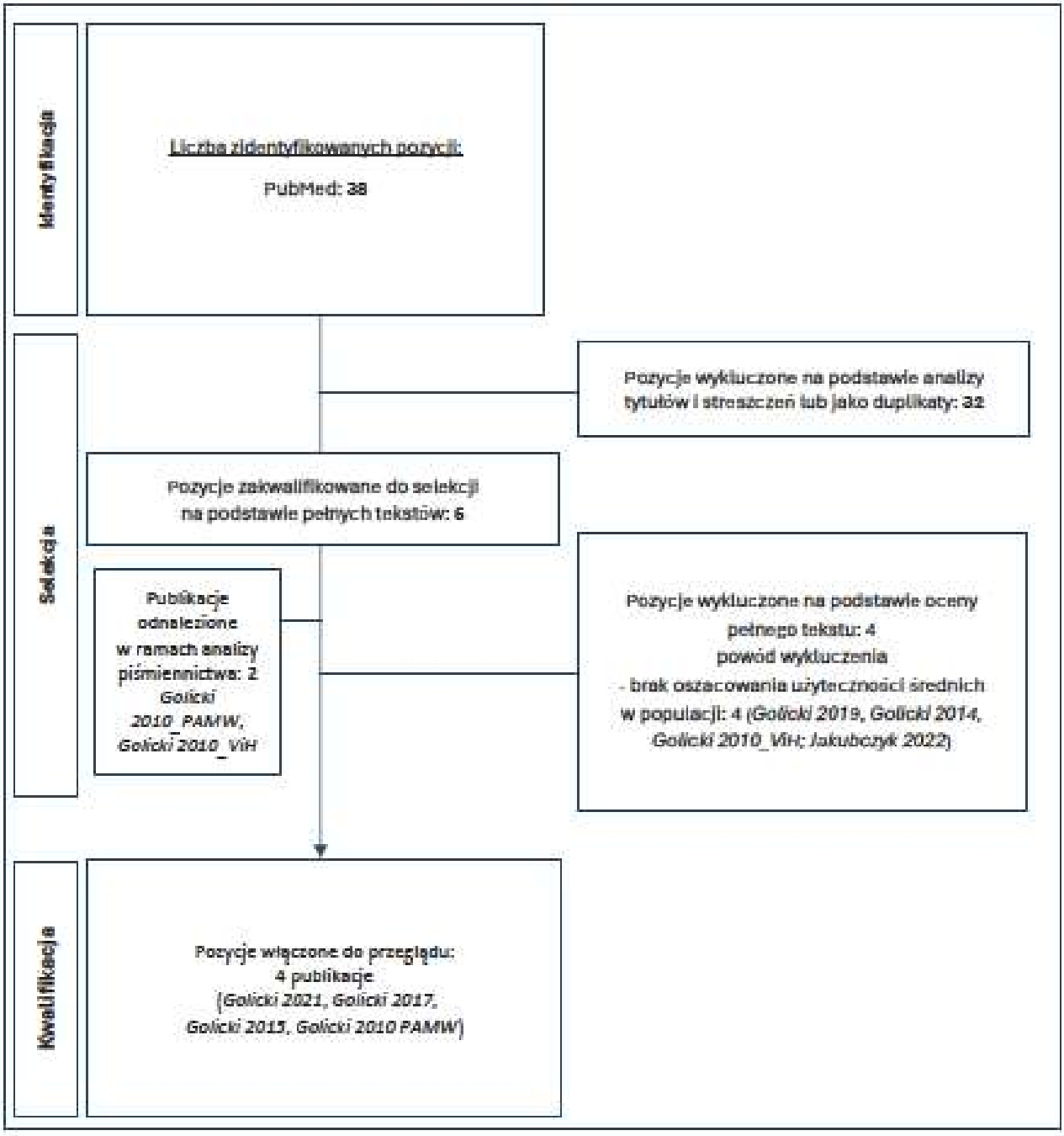
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
#1	"quality of well-being"[Title/Abstract] OR QoL[Title/Abstract] OR "standard gamble"[Title/Abstract] OR "time trade-off"[Title/Abstract] OR TTO[Title/Abstract] OR "time tradeoff"[Title/Abstract] OR hui[Title/Abstract] OR hui1[Title/Abstract] OR hui2[Title/Abstract] OR hui3[Title/Abstract] OR euroqol[Title/Abstract] OR "euro qol"[Title/Abstract] OR "eq5d"[Title/Abstract] OR "eq 5d"[Title/Abstract]	86 981
#2	"reference values"[Title/Abstract] OR "reference value"[Title/Abstract] OR "normative values"[Title/Abstract] OR "normative values"[Title/Abstract] OR utility[Title/Abstract] OR utilities[Title/Abstract] OR utility"[Title/Abstract]	356,515
#3	#1 AND #2	7 327
#4	"Poland" OR "Polish"	51 918
#5	#3 AND #4	38

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone w dniu 14.10.2025 r.

10.2.3. Diagram wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

Poniżej przedstawiono diagram opisujący wyniki wyszukiwania użyteczności.

Diagram 1. Diagram PRISMA opisujący wyniki wyszukiwania publikacji – użyteczności w populacji ogólnej Polski



Referencje: włączone – *Golicki 2021* [24], *Golicki 2017* [21], *Golicki 2015* [22] oraz *Golicki 2010_PAMW* [25]; wyłączone – *Golicki 2019* [18], *Golicki 2014* [20], *Golicki 2010_VIH* [19] oraz *Jakubczyk 2022* [34].

10.2.4. Opis wyników wyszukiwania użyteczności w populacji ogólnej Polski

W bazie PubMed odnaleziono 38 abstraktów. Trzydzieści dwa rekordy wykluczono na etapie przeglądu abstraktów.

Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji zweryfikowano piśmiennictwo, identyfikując w ten sposób dwie publikacje *Golicki 2010_VIH* [19], *Golicki 2010_PAMW* [25].

Na etapie analizy pełnych tekstów publikacji wyłączone zostały 4 prace: *Golicki 2019* [18], *Golicki 2014* [20], *Golicki 2010_VIH* [19] oraz *Jakubczyk 2022* [34], które nie zawierała oszacowania użyteczności średnich w populacji.

Finalnie włączono 4 publikacje: *Golicki 2021* [24], *Golicki 2017* [21], *Golicki 2015* [22] oraz *Golicki 2010_PAMW* [25]. W niniejszej analizie ekonomicznej uwzględniono dane z najaktualniejszej publikacji - *Golicki 2021* [24].

Poniżej przedstawiono charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski.

Tabela 36. Charakterystykę publikacji opisujących użyteczności w populacji ogólnej Polski

	Cel badania	Metodyka	Narzędzie pomiaru	Użyteczności w podgrupach wiekowych
Golicki 2021 [24]	Wyznaczenie norm wartości EQ-5D-5L dla populacji Polski, w oparciu o reprezentatywną próbkę dorosłych.	Reprezentatywna próba 3 963 dorosłych Polaków. W badaniu posłużono się rekomendowaną przez Grupę EuroQoL oraz AOTMiT hybrydową metodę obliczania wskaźnika EQ-5D-5L – połączenie metod *time trade-off* (TTO) i *discrete choice experiment* (DCE).	EQ-5D-5L; normy polskie TTO i DCE (model hybrydowy)	• 18-24: 0,983 • 25-34: 0,975 • 35-44: 0,967 • 45-54: 0,935 • 55-64: 0,900 • 65-74: 0,860 • 75+: 0,760
Golicki 2017 [21]	Wyznaczenie norm wartości EQ-5D-5L dla populacji Polski, w oparciu o reprezentatywną próbkę dorosłych.	Reprezentatywna próba 3 963 dorosłych Polaków. Rekrutację do badania oraz przeprowadzenie wywiadu z badanymi przeprowadziło Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS). Czas przeprowadzenia badania: marzec - czerwiec 2014.	EQ-5D-5L; normy polskie TTO	• 18-24: 0,963 • 25-34: 0,953 • 35-44: 0,938 • 45-54: 0,898 • 55-64: 0,856 • 65-74: 0,813 • 75+: 0,723
Golicki 2015 [22]	Wyznaczenie norm wartości EQ-5D (EQ-5D-3L) dla populacji Polski, w oparciu o dużą, reprezentatywną próbę.	Reprezentatywna próba 3 941 dorosłych Polaków. Rekrutację do badania oraz przeprowadzenie wywiadu z badanymi przeprowadziło Centrum Badania Opinii Społecznej (CBOS). Czas przeprowadzenia badania: marzec - czerwiec 2014.	EQ-5D-3L; normy polskie TTO	• 18-24: 0,968 • 25-34: 0,962 • 35-44: 0,943 • 45-54: 0,903 • 55-64: 0,861 • 65-74: 0,815 • 75+: 0,730
Golicki 2010_PAMW [25]	Ocena stanu zdrowia reprezentatywnej próby ogólnej populacji Polski z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.	Reprezentatywna (pod kątem wieku i płci) próba 317 dorosłych Polaków. Losowano były osoby dorosłe odwiedzające pacjentów spośród 8 ośrodków medycznych (Warszawa, Skierniewice, Puławy). Czas	EQ-5D; normy polskie TTO	• 18-24: 0,941 • 25-34: 0,939 • 35-44: 0,929 • 45-54: 0,900 • 55-64: 0,894 • 65+: 0,798

		przeprowadzenia badania: luty – maj 2008.		

10.3. Przegląd użyteczności stanów zdrowia

W analizie wykorzystano wyniki szerokiego najnowszego przeglądu użyteczności Page-Wilson 2024 [49] oraz wcześniejszych opracowań Ho 2018 [31] oraz Knoble 2018 [36], ponieważ uwzględniały one szerokie wyszukiwanie w zakresie m.in. wartości użyteczności dla pacjentów z zespołem Cushinga. W związku z tym obecne wyszukiwanie miało charakter aktualizacyjny i zostało ograniczone do najnowszych publikacji z okresu 04 grudzień 2020 – 23 lipca 2026, aby zidentyfikować jedynie nowe dane opublikowane po zakończeniu wcześniejszego przeglądu Page-Wilson 2024 [49] oraz uniknąć dublowania wcześniej ocenionych źródeł.

W celu odnalezienia wartości użyteczności stanów zdrowia pacjentów z zespołem Cushinga (CS) przeprowadzono przegląd systematyczny w bazie *Medline* (przez *PubMed*).

Wyszukane publikacje poddano selekcji na podstawie tytułów, streszczeń oraz pełnych tekstów.

Do przeglądu zostały włączone badania spełniające zdefiniowane poniżej kryteria kwalifikacji.

Tabela 37. Kryteria kwalifikacji do przeglądu systematycznego użyteczności

Element oceny	Kryteria włączenia badań	Kryteria wykluczenia badań
Populacja	Pacjenci z zespołem Cushinga	Inna niż w kryteriach włączenia
Metodyka	Badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny użyteczności stanów zdrowia, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu	Inna niż w kryteriach włączenia (w szczególności: przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków, opracowania poglądowe, badania interwencyjne – z wyjątkiem tych dla wnioskowanej technologii i komparatora)
Typy publikacji	Publikacje pełnotekstowe, abstrakty lub postery konferencyjne	Inne niż w kryteriach włączenia
Lata publikacji	Od dnia 04 grudnia 2020 roku*	-

*Przegląd użyteczności Page-Wilson 2024 [49] wykonano dnia 04 grudnia 202 roku

10.3.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 23 lipca 2026 roku.

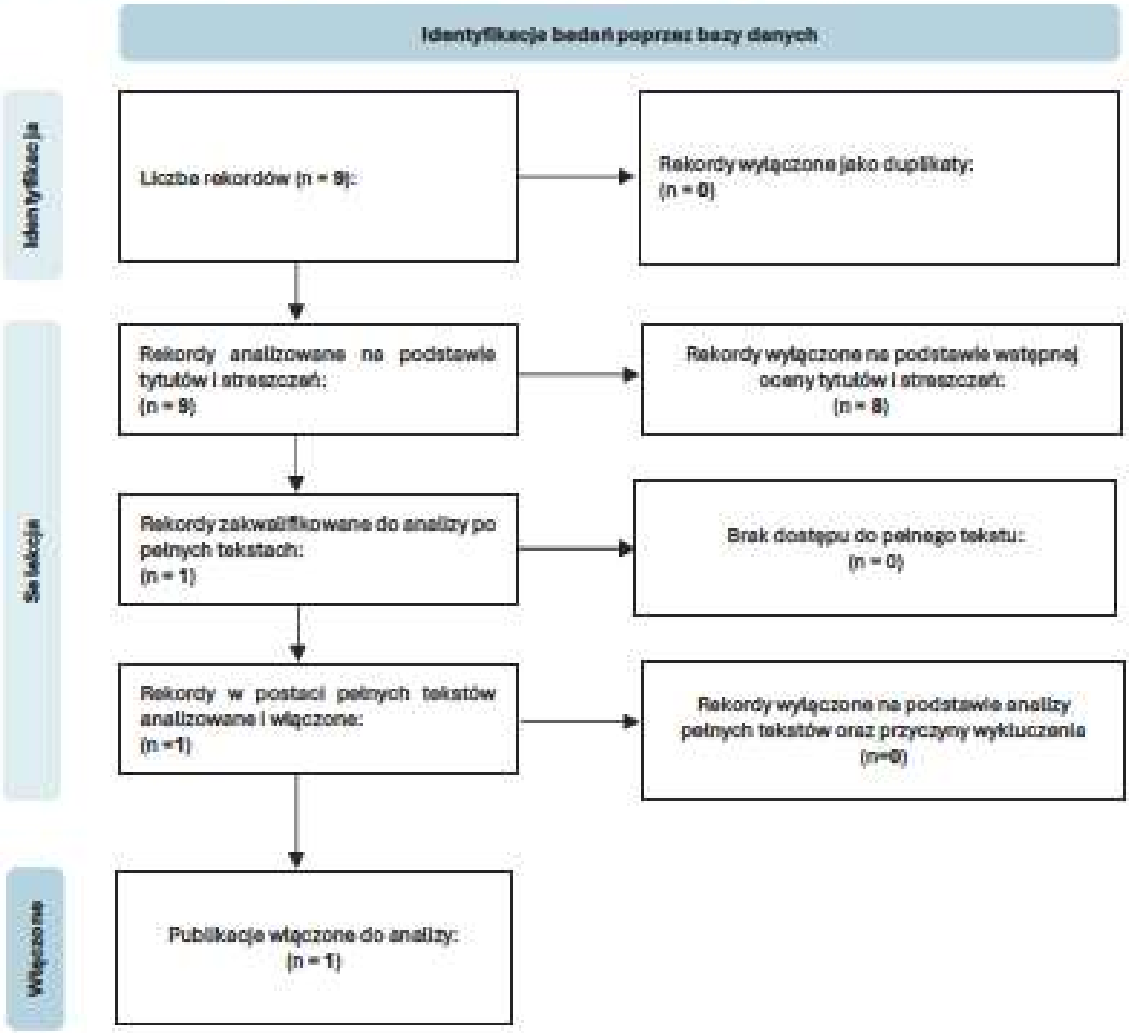
Tabela 38. Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie *Medline*

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników
1.	"Cushing Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Cushing"[Title/Abstract] OR "Cushing's Syndrome"[Title/Abstract] OR "Syndrome, Cushing's"[Title/Abstract] OR Hypercortisolism[Title/Abstract] OR "Pituitary ACTH Hypersecretion" [Title/Abstract] OR "ACTH-Secreting Pituitary Adenoma"[Title/Abstract] OR "ectopic ACTH syndrome"[Title/Abstract]	14 519
2.	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "ef 6D" OR ef-6D OR tto OR"time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	62 688
3.	#1 AND #2	33
4.	#3 Limit: Publikacja od dnia 04 grudnia 2000 roku	9

10.3.2. Wyniki przeglądu

Wyniki przeglądu użyteczności przedstawiono na poniższym diagramie PRISMA.

Rysunek 3. Diagram PRISMA opisujący wyniki przeglądu użyteczności



Odnaleziono jedną publikację Newell-Price 2026 [42], która spełniała zdefiniowane kryteria włączenia do przeglądu:

- W analizie post hoc połączonych danych z badań fazy III LINC 3 i LINC 4 oceniano jakość życia związaną ze zdrowiem u 185 pacjentów z chorobą Cushinga leczonych osilodrostatem, wykorzystując m.in. kwestionariusz EQ-5D-5L. Wyjściowa średnia wartość użyteczności EQ-5D-5L w całej populacji wynosiła 0,7 (SD: 0,2), co wskazuje na istotne obniżenie jakości życia pacjentów z aktywną chorobą Cushinga. Wyjściowe wartości użyteczności były wyższe u pacjentów z łagodnym hiperkortyzolizmem niż u chorych z umiarkowaną lub ciężką aktywnością choroby: odpowiednio 0,8 vs 0,7 i 0,7. W trakcie leczenia osilodrostatem istotną statystycznie poprawę wartości EQ-5D-5L obserwowano od 26. tygodnia w grupach pacjentów z umiarkowanym i ciężkim hiperkortyzolizmem, przy utrzymaniu efektu do 72. tygodnia. W grupie z łagodną aktywnością choroby nie stwierdzono istotnych zmian użyteczności w czasie. Wyniki wskazują, że większy potencjał poprawy jakości życia dotyczył

pacjentów z wyjściowo większą aktywnością choroby, natomiast u chorych z łagodnym hiperkortyzolizmem obserwowano wyższe wartości wyjściowe i ograniczony efekt dalszej poprawy.

Zidentyfikowane badanie potwierdza prawidłowe podejście autorów modelu w zakresie wybranych do analizy podstawowej wartości wyjściowych [13].

10.4. Walidacja modelu ekonomicznego

W celu potwierdzenia poprawności i wiarygodności wyników modelu ekonomicznego przeprowadzono walidację wewnętrzną i zewnętrzną.

10.4.1. Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna obejmuje testy mające na celu identyfikację błędów strukturalnych i obliczeniowych. Przeprowadzana jest przez wprowadzenie skrajnych wartości parametrów oraz analizę powtarzalności wyników, jak również sprawdzenie poprawności formuł obliczeniowych.

Dodatkowym elementem walidacji wewnętrznej była jednokierunkowa analiza wrażliwości, mająca na celu potwierdzenie przewidywalności wpływu zmian parametrów na wyniki końcowe poprzez sprawdzenie, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych zmiennych w zdefiniowanym zakresie uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów. Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w rozdziale 4.2.2.

Walidacja wewnętrzna nie wykazała żadnych błędów w modelu.

10.4.2. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna polega na weryfikacji zgodności wyników modelu z danymi empirycznymi i wynikami badań obserwacyjnych poprzez porównanie ich z dostępną literaturą, wynikami badań klinicznych lub danymi z rzeczywistej praktyki. Celem jest potwierdzenie, że prognozy modelu są spójne z rzeczywistymi wynikami zdrowotnymi lub kosztowymi.

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 komparatora w porównaniu z ocenianymi interwencjami.

10.4.3. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na ocenie zgodności wyników analizy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowane jedną analizę ekonomiczną dla wnioskowanej interwencji:

- *Bjorstad A; R. Schmid; B. Roser The cost-effectiveness of ketoconazole versus metyrapone for the treatment of cushing's syndrome in a Swedish setting Value in Health 2016; 19(7): A672-A673*

Z uwagi na fakt, iż jest to abstrakt konferencyjny oraz dokonano porównania z niesadekwatnym komparatorem (tj. ketokonazolem) bez wskazania kosztów i efektów metyraponu walidacja konwergencji nie ma zastosowania.