Metopirone (metyrapon) w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga – analiza wpływu na system ochrony zdrowia

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, kwiecień 2026

© 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 [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę Esteve Pharmaceuticals S.A.

Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Indeks skrótów **5**

1. Wstęp **8**

1.1. Cel analizy 8

[redacted] 8

[redacted] 8

2. Metodyka i założenia analizy wpływu na budżet **10**

2.1. Populacja 10

2.2. Perspektywa 10

2.3. Porównywane scenariusze i warianty analizy 10

2.4. Horyzont czasowy 10

2.5. Dyskontowanie 10

2.6. Kalkulator 11

2.7. Forma przedstawienia wyników 11

2.8. Podsumowanie metodyki analizy 11

3. Oszacowanie liczebności populacji **12**

3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana 12

3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację 13

3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana 14

3.4. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji 14

4. Udziały w rynku i zużycie zasobów **15**

4.1. Scenariusz istniejący 15

4.2. Scenariusz nowy 15

[redacted] **17**

[redacted] 17

5.2. Koszty komparatora – osilodrostat 17

5.3. Koszty podania leków 19

[redacted] 19

6. Wyniki analizy wpływu na budżet **20**

6.1. Analiza podstawowa 20

6.1. Analiza wrażliwości 21

7. Aspekty etyczne, społeczne, prawne i wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych . 23
8. Wyniki i wnioski końcowe 25
9. Piśmiennictwo 26
10. Spis tabel, rysunków i wykresów 28

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
AWA	Analiza weryfikacyjna
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*)
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*)
DBD	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*)
HRQoL	Jakość życia związana ze stanem zdrowia (ang. *health-related quality of life*)
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
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
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	Narodowy Instytutu 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. *Outomes*), typ badania (ang. *Study*)
PKB	Produkt Krajowy Brutto
PL	Program lekowy
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

1.1. Cel analizy

Celem analizy było zbadanie wpływu na system ochrony zdrowia wprowadzenia finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego 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 [30].

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy Esteve Pharmaceuticals S.A.

[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]

2. Metodyka i założenia analizy wpływu na budżet

2.1. Populacja

Populację docelową stanowią pacjenci z endogennym zespołem Cushinga (ang. Cushing syndrome, CS). Wnioskowane wskazanie zgodne jest z zarejestrowanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) [7].

[redacted]

Szczegółowy opis wskazania refundacyjnego znajduje się w analizie problemu decyzyjnego [32]. Sposób oszacowania liczebności populacji docelowej opisano w rozdziale 3.2.

2.2. 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]

2.3. Porównywane scenariusze i warianty analizy

W analizie oszacowano koszty generowane przez dwa scenariusze sytuacyjne:

- scenariusz istniejący, zakładający brak refundacji produktu leczniczego Metopirone we wnioskowanym wskazaniu i zachowanie aktualnej praktyki klinicznej;
- scenariusz nowy, uwzględniający wprowadzenie do refundacji aptecznej produktu leczniczego Metopirone stosowanego w leczeniu CS.

2.4. Horyzont czasowy

Niniejszą analizę przeprowadzono dla 2-letniego horyzontu czasowego, przyjmując datę 1 stycznia 2027 roku za prawdopodobny termin wprowadzenia refundacji produktu leczniczego Metopirone we wnioskowanym wskazaniu.

Celem analizy wpływu na budżet jest ocena skutków danej technologii medycznej dla rocznego budżetu opieki zdrowotnej w okresie kilku lat od jej wprowadzenia lub zakończenia finansowania. Analiza powinna obejmować przedział czasu wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub obejmujący co najmniej pierwsze 2 lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii ze środków publicznych [30,1].

2.5. Dyskontowanie

Analiza wpływu na budżet płatnika pokazuje przepływ środków finansowych w czasie, dlatego nie zastosowano dyskontowania kosztów [1].

2.6. Kalkulator

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem kalkulatora skonstruowanego w programie *Microsoft Excel*. W arkuszu zachowano pełne wartości parametrów i wyników, podczas gdy w dokumencie przedstawiono je w formie zaokrąglonej.

2.7. Forma przedstawienia wyników

W analizie oszacowano wpływ wprowadzenia finansowania produktu leczniczego Metopirone na roczne wydatki płatnika publicznego w każdym roku przyjętego horyzontu czasowego, w odniesieniu do wnioskowanego wskazania i docelowej populacji. Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci całkowitych wydatków oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Odnośnie do kosztów łącznych oraz poszczególnych kategorii kosztów zaprezentowano inkrementalne koszty związane z realizacją nowego scenariusza. Koszty inkrementalne obliczono jako różnicę pomiędzy kosztem generowanym przez scenariusz nowy oraz kosztem generowanym przez scenariusz istniejący. Zaprezentowano również zużycie zasobów, wyrażone liczbą pacjentów. Wpływ modyfikacji przyjętych założeń na wyniki zbadano w analizie wrażliwości.

2.8. Podsumowanie metodyki analizy

Tabela 2. Podsumowanie strategii analitycznej

Parametr	Opis
Populacja docelowa	Dorośli pacjenci z zespołem Cushinga wymagający leczenia farmakologicznego
Perspektywa analizy	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. perspektywa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)
Założenia scenariusza istniejącego	Brak refundacji produktu leczniczego Metopirone we wnioskowanym wskazaniu i zachowanie aktualnej praktyki klinicznej;
Założenia scenariusza nowego	Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Metopirone w leczeniu zespołu Cushinga w ramach refundacji aptecznej
Horyzont czasowy	Dwuletni (od stycznia 2027 roku do grudnia 2028 roku)
Dyskontowanie	Brak dyskontowania

3. Oszacowanie liczebności populacji

3.1. Populacja pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Produkt leczniczy Metopirone (metyrapon) jest zarejestrowany w następujących wskazaniach [7]:

- Jako badanie diagnostyczne u pacjentów z niedoborem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i w diagnostyce różnicowej ACTH-zależnego zespołu Cushinga.
- W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga

Zespół Cushinga (CS)

Zgodnie z danymi z Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) [8] liczba pacjentów (według niepowtarzalnych numerów PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 głównym (E24 wraz z rozszerzeniami), u których wykonano procedurę badania kortyzolu (tj. świadczenie z kodem procedury M31 lub M33, wg klasyfikacji ICD-9) w latach 2018-2020 w rozbiciu rocznym przedstawiona została w tabeli poniżej.

Tabela 3. Chorobowość pacjentów (według niepowtarzalnych numerów PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 E24+ w latach 2018-2020 [8]

Kod ICD-10	Liczebność pacjentów z CS		
	2018	2019	2020
E24+	1 479	1 360	968

Równocześnie najnowsze dane NFZ o wykonanych w leczeniu szpitalnym oraz ambulatoryjnej opiece specjalistycznej (AOS) za 2024 rok [10] wskazują na **maksymalnie 923 chorych** z rozpoznaniem E24 którzy uzyskali co najmniej jedno świadczenie refundowane w 2024 roku. Warto zauważyć, iż wskazana liczebność chorych z CS dla 2024 roku jest prawdopodobnie istotnie zawyżona z uwagi na fakt raportowania do NFZ liczby pacjentów z danym rozpoznaniem w konkretnym ośrodku (poradnia/szpital) w danym województwie, stąd wysokie prawdopodobieństwo, iż **część pacjentów korzystała z pomocy więcej niż dwóch ośrodków** i tym samym została podwójnie lub kilkukrotnie uwzględniona we wskazanej liczebności 923 chorych.

Szacowana zapadalność wynosi około 1-2 przypadki na milion mieszkańców na rok [4], czyli w Polsce to około 40 do 80 przypadków rocznie [16].

W oparciu o powyższe dane oraz zgodnie z charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) Metopirone teoretycznie, **nawet 1 479 chorych** mogłoby kwalifikować się do leczenia metyraponem w skali roku – przy założeniu stosowania metyraponu u wszystkich chorych z rozpoznaniem E24 (z rozszerzeniami).

Częstość występowania poszczególnych postaci endogennego zespołu Cushinga określono na podstawie danych z europejskiego rejestru zespołu Cushinga ERCUSYN (w oparciu o analizę Orlewska 2015 [26]):

Tabela 4. Częstość występowania poszczególnych postaci endogennego zespołu Cushinga

Subpopulacja		Wartość podstawowa	Minimum	Maksimum
Liczba chorych z zespołem Cushinga, w tym:		968	923	1 479
Choroba Cushinga	66%	639	609	976

Subpopulacja		Wartość podstawowa	Minimum	Maksimum
Gruczolak nadnerczy	5%	48	46	74
Rak kory nadnerczy (ACC)	22%	213	203	325
Zespół ektopowego ACTH	5%	48	46	74
Inne/nieznane	2%	19	18	30

3.2. Populacja docelowa, wskazana we wniosku o refundację

Zgodnie z danymi z bazy ERCUSYN 2014 zaprezentowanym w opracowaniu Orlewska 2015 [26] farmakoterapię otrzymuje 31,5% chorych z zespołem Cushinga, w tym 61% leczonych jest przed operacją, 32% po operacji, a 23% otrzymuje tylko farmakoterapię. Liczbę chorych w populacji polskiej, którzy kwalifikowaliby się do leczenia przed- i pooperacyjnego oraz wyłącznej farmakoterapii przedstawiono w poniższej tabeli. Liczbę pacjentów z CS wyznaczono zgodnie z danymi NFZ na poziomie 968 chorych (wartość bazowa – dane dla 2020 roku) oraz odpowiednio wartości skrajne 923 (rok 2024) i 1 479 chorych (rok 2018) [8, 10]. Równocześnie zapadalność przyjęto na poziomie około 60 przypadków rocznie (średnia z wartości skrajnych około 40 do 80 przypadków rocznie [3]). W ramach scenariuszy skrajnych wykorzystano odpowiednio minimalną (40 chorych) oraz maksymalną (80 chorych) liczbę nowych przypadków CS w skali roku.

Tabela 5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia metyraponem

#	Parametr	Wartość podstawowa	Minimum	Maksimum
1	Liczba zdiagnozowanych chorych z CS (dane NFZ lata 2018-2020 oraz 2024)	968	923	1 479
2	% pacjentów przed operacją wymagających leczenia [26]	0,0%		
3	% pacjentów po operacji wymagających leczenia [26]	0,0%		
4	% pacjentów otrzymujących wyłącznie leczenie farmakologiczne (7,2% = 31,5% x 23%) [26]	7,2%		
5	**Liczba aktualnie zdiagnozowanych pacjentów z CS leczonych farmakologicznie (=1 x suma (2-3))**	**70**	67	107
6	Liczba nowo diagnozowanych chorych z CS w skali roku	60	40	80
7	% pacjentów przed operacją wymagających leczenia (19,2%=31,5% x 61%) [26]	19,2%		
8	% pacjentów po operacji wymagających leczenia (10,1%=31,5% x 32%) [26]	10,1%		
9	% pacjentów otrzymujących wyłącznie leczenie farmakologiczne (7,2% = 31,5% x 23%) [26]	7,2%		
10	**Liczba nowo diagnozowanych w skali roku pacjentów z CS leczonych farmakologicznie (=6 x suma (7-9))**	**22**	15	29
11	% pacjentów kontynuujących rozpoczęte leczenie w kolejnym roku*	50%		
12	Łączna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia metyraponem w I roku refundacji (=5+10)	**92**	81	136
13	Łączna liczba pacjentów kwalifikujących się do leczenia metyraponem w II roku refundacji (=5 + 10x11 + 10)	**103**	89	151

* W oparciu o wyniki modelu globalnego ESTEVE bazującego na badaniach klinicznych dla metyraponu i osilodrostatu około 50% chorych kontynuuje leczenie w drugim i kolejnych latach [12,22], stąd zastosowano korektę tylko w przypadku pacjentów rozpoczynających leczenie w I roku (chorzy kontynuujących terapię przez dwa i więcej lat prawdopodobnie są w stanie remisji)

Warto zauważyć, iż wyznaczona powyżej liczba jest zbliżona z liczebnością wykorzystywaną zarówno w analizie Ketokonzole HRA [2,3] jak i Signifor [31]: populacja chorych z zespołem Cushinga na poziomie około 100-130 pacjentoterapii w skali roku (tj. pacjentów kontynuujących leczenie przez cały rok). Równocześnie zgodnie z danymi NFZ w Polsce w lata 2023-2024 leczonych było odpowiednio:

- osilodrostat w ramach RDTL: 35 chorych w 2023 roku oraz 41 chorych w 2024 roku [21]
- pasyreotyd w ramach programu lekowego: 28 pacjentów w 2023 roku oraz 40 chorych w 2024 roku (w 2021 roku terapią objęto 2 pacjentów, w 2022 roku – 11 pacjentów) [27].

Ponadto zgodnie z nowymi danymi NFZ za 2025 rok pasyreotydem leczonych było 41 chorych (w tym u 39 z nich faktycznie rozliczono świadczenie podania leku) [9], co potwierdza stabilność rynku oraz brak istotnego wzrostu liczby chorych wymagających leczenia farmakologicznego (tj. rzeczywista liczba pacjentów wymagających leczenia farmakologicznego może oscylować w granicach 80-90 chorych w skali roku).

W oparciu o powyższe dane bez straty ogólności w ramach niniejszej analizy zdecydowano się analogicznie jak autorzy wcześniejszych opracowań zaakceptowanych przez AOTMiT na uwzględnienie w dalszych oszacowaniach uśrednionego kosztu pacjentoterapii, tj. pacjenta leczonego cały rok przez 365 dni średnią dzienną dobową dawką (DDD) wg. WHO ATC [34]: odpowiednio 10 mg dla osilodrostatu oraz najczęściej stosowaną dobową dawka leku (PDD) 1 000 mg dla metyraponu [11].

3.3. Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia [24] aktualnie produkt Metopirone nie jest refundowany, [redacted]

3.4. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji

Zestawienie wyników przeprowadzonego oszacowania liczebności populacji zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 6. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji

Wariant	Liczba pacjentów		
	Stan aktualny	I rok	II rok
Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	923 – 1 479	923 – 1 479	923 – 1 479
Populacja docelowa, wskazana we wniosku refundacyjnym	Około 92 chorych	92	103
Populacja, w której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	–	–	–

4. Udziały w rynku i zużycie zasobów

W poniższych rozdziałach przedstawiono udziały rynkowe w populacji docelowej przyjęte w scenariuszu istniejącym oraz w scenariuszu nowym (zakładającym wprowadzenie finansowania produktu Metopirone ze środków publicznych w rozpatrywanym wskazaniu). Udziały w rynku, przyłożone do określonej w poprzednim rozdziale liczebności populacji docelowej, stanowią podstawę do oszacowania zużycia zasobów w analizie.

4.1. Scenariusz istniejący

W scenariuszu istniejącym uwzględniono osilodrostat jako jedyną terapie obecnie finansowaną przez płatnika publicznego w ramach procedury RDTL w populacji chorych na CS. Założono tym samym, iż potencjalnie wszyscy pacjenci dotychczas leczeni pasyreotydem (w ramach kontynuacji programu lekowego zgodnie z informacją MZ [24]) zostaną objęci terapią osilodrostatem od 2027 roku.

Tabela 7. Udziały w rynku oraz liczba pacjentów leczonych w scenariuszu istniejącym

	2027	2028
Udział w liczbie leczonych pacjentów		
Metyrapon	0,00%	0,00%
Osilodrostat	100,0%	100,0%
Łącznie	**100%**	**100,00%**
Liczba osób rozpoczynających leczenie danym schematem		
Metyrapon	0	0
Osilodrostat	92	103
Łącznie	**92**	**103**

4.2. Scenariusz nowy

W scenariuszu nowym uwzględniono wprowadzenie refundacji metyraponu, tym samym założono [redacted] równomierny rozkład pacjentów pomiędzy dostępne finansowane opcje terapeutyczne: osilodrostat (50%) oraz metyrapon (50%). Ponadto w scenariuszu maksymalnym założono istotnie większe przejęcie rynku przez metyrapon (60% w I roku refundacji oraz 90% w II roku refundacji). Szczegółowe kalkulacje zamieszczono w modelu BIM dołączonym do niniejszego raportu.

Tabela 8. Udziały w rynku oraz liczba pacjentów leczonych w scenariuszu nowym

	2027	2028
Udział w liczbie leczonych pacjentów		
Metyrapon	50,0%	50,0%
Osilodrostat	50,0%	50,0%
Łącznie	**100%**	**100,00%**

	2027	2028
Liczba osób rozpoczynających leczenie danym schematem		
Metyrapon	46	52
Osilodrostat	46	52

W oparciu o oszacowania modelu BIM roczne zużycie w postaci liczby zrefundowanych opakowań Metopirone wyniesie odpowiednio 1 344 w I roku refundacji (2027) oraz 1 504 opakowania w II roku refundacji (2028).

[redacted]

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.

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

Tabela 9. 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 DDD wyznaczonym przez WHO/ATC [34] na poziomie 10 mg/dobę. Dawka ta jest zgodna z wynikami badania LINC 4 (Gadelha 2023 [13]): średnia dawka wynosiła odpowiednio 9,1 mg w 12 tygodniu leczenia, 9,6 mg w 24 tygodniu leczenia oraz 10,4 mg w 36 tygodniu leczenia.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

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

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]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.1. Analiza podstawowa

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Metopirone w ramach refundacji aptecznej roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) istotnie **zmniejszyłyby się o około** [redacted] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego". [redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

6.1. Analiza wrażliwości

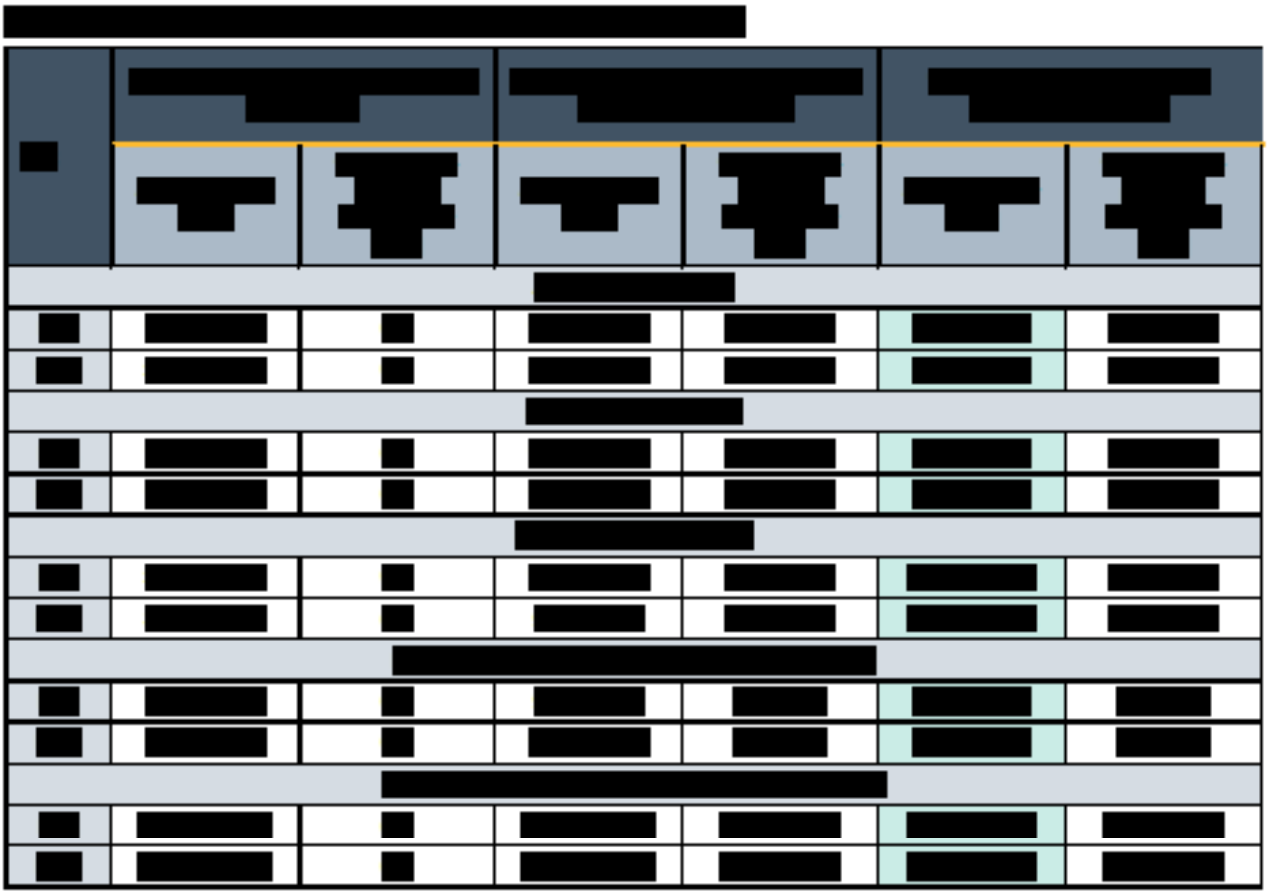
W ramach analizy scenariuszy skrajnych uwzględniono większą/mniejszą liczebność populacji docelowej odpowiednio w ramach scenariusza maksymalnego i minimalnego (patrz Tabela 5) oraz dodatkowo w scenariuszu maksymalnym istotnie większe przejęcie rynku przez metyrapon (60% w I roku refundacji oraz 90% w II roku refundacji). Ponadto zgodnie z sugestią AOTMiT uwzględniono odpowiednio minimalne oraz maksymalne dawkowanie metyraponu i osilodrostatu:

- 250 mg (=dawka początkowa) lub 6 000 mg metyraponu (w trzech lub czterech dawkach podzielonych np. 4 x 1 500 mg) – ChPL Metopirone [7])
- 4 mg (=2 mg dwa razy na dobę) lub 60 mg osilodrostatu (=30 mg dwa razy na dobę) – ChPL Isturisa [6]

[redacted]

[redacted]

Równocześnie uwzględnienie odpowiednio minimalnej lub maksymalnych dawek rozważanych leków nie wpływa na wnioskowanie, choć w wariancie z maksymalnymi dawkami następuje istotny wzrost oszczędności płatnika publicznego.



7. Aspekty etyczne, społeczne, prawne i wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Pozytywna decyzja w zakresie objęcia refundacją metyraponu (produkt leczniczy Metopirone) nie będzie skutkować dodatkowymi nakładami związanymi z potrzebą przeszkolenia personelu medycznego. Stosowanie metyraponu nie będzie wymagać dodatkowych nakładów pracy w porównaniu z innymi lekami podawanymi w formie doustnej. Ponadto proponowany schemat monitorowania leczenia metyraponem jest zbieżny ze schematami monitorowania osilodrostatu w ramach RDTL, wobec powyższego wprowadzenie terapii metyraponem nie będzie skutkować istotnymi zmianami w ramach monitorowania. Pozytywna decyzja w zakresie objęcia refundacją metyraponu (produkt leczniczy Metopirone) nie powinna skutkować istotnymi konsekwencjami w wydatkach publicznych w sektorach innych niż ochrona zdrowia.

W tabeli poniżej zaprezentowano podsumowanie aspektów etycznych, społecznych i prawnych związanych z wprowadzeniem do refundacji metyraponu.

Tabela 15. Podsumowanie analizy aspektów etycznych, społecznych i prawnych

Ocena wpływu decyzji o finansowaniu rozważanej technologii ze środków publicznych	
Wpływ na koszty lub wyniki dotyczące osób innych niż stosujące rozważaną technologię oraz ich opiekunowie	Nie zidentyfikowano
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak faworyzacji jakiejkolwiek grupy pacjentów.
Niekwestionowana równość dostępu do technologii medycznej przy jednakowych potrzebach	Wprowadzenie refundacji produktu leczniczego Metopirone zapewni równy dostęp do technologii.
Spodziewana duża korzyść dla wąskiej grupy osób/korzyść mała, ale powszechna	Korzyść powszechna w populacji określonej zgodnie z wnioskiem refundacyjnym.
Technologia jako odpowiedź na niezaspokojone dotychczas potrzeby grup społecznie upośledzonych	Nie dotyczy.
Technologia jako odpowiedź dla osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	Nie dotyczy.
Powodowanie problemów społecznych	Nie powoduje problemów społecznych.
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Zgodnie z wynikami analizy klinicznej pozytywny
Groźba niezaakceptowania postępowania przez poszczególnych chorych	Brak ryzyka braku akceptacji
Powodowanie lub zmiana stygmatyzacji	Nie powoduje ani nie zmienia stygmatyzacji.

Wywoływanie lęku	Nie wywołuje lęku.
Powodowanie dylematów moralnych	Proces leczenia nie powoduje dylematów moralnych.
Stwarzanie problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Nie stwarza takich problemów.
Obecność sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie ze środków publicznych jest zgodne z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi.
Stwarzanie konieczności dokonania zmian w prawie/przepisach	Brak wpływu
Oddziaływanie na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Refundacja nie oddziałuje negatywnie na prawa pacjenta lub prawa człowieka.
Konieczność szczególnego informowania pacjenta lub uzyskiwania jego zgody na stosowanie technologii	Stosowanie technologii nie wymaga szczególnego informowania pacjenta bądź odmiennego od standardowego uzyskania jego zgody.
Potrzeba zapewnienia pacjentowi poufności postępowania przy stosowaniu technologii	Stosowanie technologii nie wiąże się z koniecznością zapewnienia pacjentowi poufności postępowania.
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta, potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze metody postępowania	Analogicznie jak w przypadku pozostałych leków dotychczas stosowanych w CS

8. Wyniki i wnioski końcowe

Endogenny zespół Cushinga to rzadka choroba endokrynologiczna, spowodowana nadmierną produkcją kortyzolu (hiperkortyzolemia) przez organizm. Najczęstszym typem endogennego zespołu Cushinga jest Choroba Cushinga. Prawidłowa diagnostyka i terapia CS są kluczowe, ponieważ przedłużony nadmiar glikokortykoidów znacząco zwiększa zachorowalność i śmiertelność. Jedyną metodą leczenia przyczynowego jest chirurgiczne usunięcie guza, co czyni zabieg operacyjny leczeniem pierwszego wyboru w endogennym CS, niezależnie od jego etiologii. Jeśli operacja nie może być przeprowadzona lub jest przeciwwskazana, konieczne mogą być terapie drugiego rzutu, takie jak leczenie farmakologiczne, obustronna adrenalektomia (BADX) lub radioterapia. W Polsce istnieje niezaspokojona potrzeba w zakresie dostępności refundowanych inhibitorów steroidogenezy. Refundacja metyraponu:

- umożliwi szybszy i szerszy dostęp do skutecznej terapii w trybie ambulatoryjnym,
- poprawi przygotowanie do operacji, zmniejszy ryzyko powikłań (nadciśnienie, cukrzyca, infekcje, osteoporoza),
- zredukuje liczbę hospitalizacji i koszty leczenia,
- poprawi jakość życia i przeżywalność dzięki kontroli hiperkortyzolemii,
- stworzy możliwość terapii skojarzonej (np. metyrapon + osilodrostat) w ciężkich przypadkach.

Refundacja metyraponu stanowi racjonalne uzupełnienie obecnych opcji terapeutycznych i realną odpowiedź na niezaspokojoną potrzebę medyczną w leczeniu endogennego zespołu Cushinga w Polsce. Wprowadzenie tej terapii może znacząco poprawić wyniki leczenia, bezpieczeństwo pacjentów i efektywność systemu ochrony zdrowia.

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 stanowi więc realną opcję terapeutyczną dla pacjentów z CS, którzy przeszli wiele linii leczenia, zaspokajając największą potrzebę medyczną – dostęp do terapii.

Wyniki analizy BIA

W przypadku wprowadzenia refundacji produktu Metopirone w ramach refundacji aptecznej roczne wydatki płatnika publicznego (budżet NFZ) istotnie **zmniejszyłyby się** [redacted] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego".

9. 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. Analiza BIA dla Ketokonazole HRA; BIP AOTMiT 2018; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/033/AW/033_AW_OT_4330_5_Ketoconazole_HRA_BIA.pdf
3. Analiza weryfikacyjna nr. OT.4330.5.2018; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/033/AWA/033_AWA_OT_4330_5_Ketoconazole_HRA_26.04.2018.pdf
4. AOTMIT, Isturisa (osilodrostat) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych, Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 010/2020, https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tti/RAPORTY/2020_010.pdf
5. AOTMiT; Zlecenie 187/2019 Signifor; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/187/AWA/ot.4331.47.2019_awa_signifor_25102019_bip.pdf
6. Charakterystyka produktu leczniczego Isturisa (osilodrostat) https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/isturisa
7. Charakterystyka produktu leczniczego Metopirone. https://rejestrymedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/32378/characteristic
8. Dane NFZ; Informacje o pacjentach z rozpoznaniem Zespołu Cushinga; https://dane.gov.pl/pl/dataset/3041/resource/45494/table
9. Dane NFZ; Programy lekowe 2025; Zestawienie zawiera informacje o liczbie pacjentów i wartości refundacji świadczeń związanych w podaniem leku w ramach programu lekowego w 2025 roku; https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/liczba-pacjentow-koszty-wszystkie-programy-lekowe
10. Dane NFZ; Rozpoznania świadczeń w leczeniu szpitalnym oraz AOS w 2024 roku; https://dane.gov.pl/pl/dataset/4550,rozpoznania-swiadczen-w-leczeniu-szpitalnym-oraz-a/resource/61368/table
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.

[redacted]

13. 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.
14. GUS; Baza Demografia; https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/StartIntro.aspx
15. Informator o zawartych umowach NFZ; https://www.nfz.gov.pl/o-nfz/informator-o-zawartych-umowach/

[redacted]

18. 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

19. 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

20. Medicinal Product Register of Latvia; https://dati.zva.gov.lv/zalu-registrs/en/?iss=1&q=isturisa&IK-1=1&IK-2=2&NAC=on&SAT=on&DEC=on&ESC=on&ESI=on&PIM=on&RNF=on

21. NFZ o zdrowiu. Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych (RDTL); https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/raporty/ratunkowy-dostep-rdtl

[redacted]

23. 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.

24. 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.

25. 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.

[redacted]

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

28. Programy lekowe 2025; Zestawienie zawiera informacje o liczbie pacjentów i wartości refundacji świadczeń związanych w podaniem leku w ramach programu lekowego w 2025 roku; https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/liczba-pacjentow-koszty-wszystkie-programy-lekowe

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

30. 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

31. Signifor® (pasyreotyd) w leczeniu dorosłych z chorobą Cushinga – analiza wpływu na system ochrony zdrowia; https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/187/AW/187_aw_ot.4331.47.2019_signifor_bia.pdf

[redacted]

33. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.), https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938 (data dostępu 01.07.2025).

34. WHO ATC/DDD index; https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/?code=H02CA02

10. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

[redacted] 8

Tabela 2. Podsumowanie strategii analitycznej 11

Tabela 3. Chorobowość pacjentów (według niepowtarzalnych numerów PESEL) z rozpoznaniem ICD-10 E24+ w latach 2018-2020 [8] 12

Tabela 4. Częstość występowania poszczególnych postaci endogennego zespołu Cushinga 12

Tabela 5. Oszacowanie liczebności populacji docelowej kwalifikującej się do leczenia metyraponem 13

Tabela 6. Podsumowanie oszacowania liczebności populacji 14

Tabela 7. Udziały w rynku oraz liczba pacjentów leczonych w scenariuszu istniejącym 15

Tabela 8. Udziały w rynku oraz liczba pacjentów leczonych w scenariuszu nowym 15

Tabela 9. Rzeczywiste koszty komparatora – osilodrostat 18

Tabela 10. Wyniki analizy BIA – perspektywa płatnika publicznego (NFZ) 20

Tabela 11. Wyniki analizy BIA – perspektywa wspólna (NFZ + pacjenta) 20

Tabela 12. Wyniki analizy BIA – perspektywa płatnika publicznego (NFZ) 21

Tabela 13. Wyniki analizy BIA – perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) 22

Tabela 14. Podsumowanie analizy aspektów etycznych, społecznych i prawnych 23