Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku **Metopirone (metyrapon)** we wskazaniu:

leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga

Analiza weryfikacyjna

OTOW.4130.8.2026

Data ukończenia: 7 października 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Esteve Pharmaceuticals S.A.).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Esteve Pharmaceuticals S.A o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253, 791)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253, 791)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Esteve Pharmaceuticals S.A*

*Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane osobowe.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy*

*Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Recordati Rare Diseases).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem Recordati Rare Diseases o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Recordati Rare Diseases.*

*Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (nie dotyczy).*
***Zakres wyłączenia jawności**: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.*
***Podstawa prawna wyłączenia jawności**: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2026 r. poz. 85), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[1)] i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)[2)].*
***Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: nie dotyczy.*

[1] podstawa prawna zakreśleń danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).
[2] podstawa prawna zakreśleń w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

17-KGS	17-ketosteroidy (17-ketosteroid)
17-OHCS	17-hydroksykortykosteroidy (17-hydroxycorticosteroid)
AACE	American Association of Clinical Endocrinologists
AB	rzeczywista korzyść (actual benefit)
ACC	rak kory nadnerczy (adrenocortical carcinoma)
ACTH	hormon adrenokortykotropowy (adrenocorticotropic hormone)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
AMSTAR-2	narzędzie do oceny jakości przeglądów systematycznych (A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2)
AOS	ambulatoryjna opieka specjalistyczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ATC	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
b.d.	brak danych
BIA	analiza wpływu na budżet (budget impact analysis)
BMAH	obustronny makronodularny przerost nadnerczy (bilateral macronodular adrenal hyperplasia)
BMI	wskaźnik masy ciała (body mass index)
BSC	najlepsza opieka wspomagająca (best supportive care)
CAV	kliniczna wartość dodana (clinical added value)
CCA	analiza kosztów i konsekwencji (cost-consequences analysis)
CD	cena detaliczna
CeZ	Centrum e-Zdrowia
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CR	całkowita odpowiedź (complete response)
CRH	hormon uwalniający kortykotropinę (corticotropin-releasing hormone)
CS	zespół Cushinga (Cushing's Syndrome)
CSQoL	kwestionariusz Cushing's Syndrome Quality of Life
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (cost-utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	zdefiniowana dawka dobowa (defined daily dose)
EAN	Europejski Kod Towarowy (European Article Number)
EAS	ektopowy zespół wydzielania ACTH (ectopic ACTH syndrome)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMBASE	Excerpta Medica Database
EQ-5D	kwestionariusz oceny jakości życia zależnej od zdrowia (EuroQol 5 Dimensions)
EQ-5D-5L	narzędzie do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w 5 wymiarach (EuroQol-5 Dimensions-5 Levels)
ERCUSYN	European Registry on Cushing's Syndrome
ES	Endocrine Society
ESE	European Society of Endocrinology
ESS	efektywna wielkość próby (effective sample size)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GGN	górna granica normy
GTIN	Globalny Numer Jednostki Handlowej (Global Trade Item Number)

HAS	Haute Autorité de Santé
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (health-related quality of life)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, rewizja 10
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost-utility ratio)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (intention-to-treat)
KK	Konsultant Krajowy
LAR	postać o przedłużonym uwalnianiu (long-acting release)
LNSC	późnowieczorne stężenie kortyzolu w ślinie (late-night salivary cortisol)
LOCF	metoda imputacji brakujących danych (last observation carried forward)
LY	lata życia (life years)
MACS	łagodne autonomiczne wydzielanie kortyzolu (mild autonomous cortisol secretion)
MAIC	porównanie pośrednie z dopasowaniem (matching-adjusted indirect comparison)
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
mITT	zmodyfikowana analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (modified intention-to-treat)
MRI	rezonans magnetyczny
mUFC	średnie dobowe wydalanie wolnego kortyzolu w moczu (mean 24-hour urinary free cortisol)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	nie dotyczy
NET	guz neuroendokrynny (neuroendocrine tumor)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRI	imputacja braku odpowiedzi (non-response imputation)
OR	iloraz szans (odds ratio)
PAS	pasyreotyd
PDD	przepisana dawka dobowa (prescribed daily dose)
PICO	populacja, interwencja, komparator i punkty końcowe (population, intervention, comparator, outcomes)
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe i typ badania (population, intervention, comparator, outcomes, study design)
PO	poziom odpłatności
PR	częściowa odpowiedź (partial response)
PROSPERO	międzynarodowy rejestr protokołów przeglądów systematycznych (International Prospective Register of Systematic Reviews)
PS	Pituitary Society
PTE	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia (quality of life)
RCT	badanie z randomizacją (randomized controlled trial)
RDTL	Ratunkowy Dostęp do Technologii Lekowych
RoB 2.0	narzędzie do oceny ryzyka błędu systematycznego w badaniach z randomizacją (Risk of Bias 2.0)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RT	radioterapia
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SLR	przegląd systematyczny literatury (systematic literature review)

SMR	standaryzowany współczynnik umieralności (standardized mortality ratio)
SOM230	pasyreotyd
TSS	adenomektomia przezklinowa (transsphenoidal surgery)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UE	Unia Europejska
UFC	wolny kortyzol w moczu (urinary free cortisol)
USA	Stany Zjednoczone Ameryki (United States of America)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WLF	wysokość limitu finansowania

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów ... 3
Spis treści ... 6
1. Informacje o wniosku ... 8
2. Kluczowe informacje i wnioski ... 9
3. Problem decyzyjny ... 16
3.1. Technologia wnioskowana ... 16
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne ... 17
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę ... 20
4. Ocena analizy klinicznej ... 22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy ... 22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia ... 22
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy ... 24
4.1.1.2. Ocena badań ... 29
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników ... 29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa ... 30
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności ... 30
4.2.1.1. Metyrapon ... 30
4.2.1.2. Metyrapon vs osilodrostat ... 33
4.2.1.3. Metyrapon vs pasyreotyd ... 33
4.2.1.4. Przegląd systematyczny Galendi 2021 ... 35
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa ... 35
4.2.2.1. Metyrapon ... 35
4.2.2.2. Metyrapon vs osilodrostat ... 36
4.2.2.3. Metyrapon vs pasyreotyd ... 37
4.2.2.4. Przegląd systematyczny Galendi 2021 ... 39
4.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ... 39
5. Ocena analizy ekonomicznej ... 41
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 41
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy ... 41
5.1.2. Dane wejściowe do modelu ... 42
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 45
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej ... 45
5.2.2. Wyniki analizy progowej ... 46
5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości ... 47
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy ... 47
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej ... 48
5.3.2. Obliczenia własne Agencji ... 50
6. Ocena analizy wpływu na budżet ... 53

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet 53
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy 53
6.1.2. Dane wejściowe do modelu 53
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet 54
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej 54
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości 55
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy 56
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet 57
6.3.2. Obliczenia własne Agencji 58
7. Uwagi do zapisu programu lekowego 60
8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych 61
9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach 62
10. Źródła 64

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami	25.05.2026 r. PLR.4500.670.2026.3.ZLE

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Metopirone (metyrapon), kapsułki miękkie, 250 mg, 50 kaps., GTIN: 05909991185473
- Wnioskowane wskazanie:
  Leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

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

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Deklarowany poziom odpłatności:

- ryczałt

Grupa limitowa:

- Nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

– [redacted]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK X NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

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

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

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Metopirone (metyrapon) we wskazaniu leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym w zakresie leczenia pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Ustalona kategoria refundacyjna, poziom odpłatności oraz grupa limitowa (nowa grupa limitowa ze względu na brak adekwatnej terapii alternatywnej refundowanej w ramach listy leków refundowanych MZ) nie budzą zastrzeżeń. Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Metopirone

Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Metopirone (metyrapon), 250 mg, 50 kaps., GTIN: 05909991185473						Ryczałt	3,20

CD – cena detaliczna; CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF – wysokość limitu finansowania

Problem zdrowotny[3]

Endogenny zespół Cushinga (ang. *Cushing's Syndrome*, CS) to rzadka grupa zaburzeń endokrynologicznych spowodowana długotrwałym narażeniem na wysokie stężenia glikokortykoidów pochodzenia endogennego (wytwarzanych przez korę nadnerczy). CS endogenny obejmuje CS zależny od hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) (75–80% przypadków) oraz CS nadnerczowy (20–25%). Zespół Cushinga zależny od ACTH wynika z gruczolaków przysadki (choroba Cushinga; 80%) lub z ektopowego wydzielania ACTH (20%). Zespół Cushinga nadnerczowy wynika z jednostronnych nowotworów kory nadnerczy, zarówno łagodnych (gruczolak kory nadnerczy), jak i złośliwych (rak kory nadnerczy), lub z guzkowej choroby kory nadnerczy.

Typowe objawy kliniczne to otyłość tułowia i twarzy, zespół hiperkataboliczny (cieńsza skóra, fioletowe rozstępy, wybroczyny, siniaki bez widocznego urazu, osłabienie mięśni proksymalnych z amiotrofią, osteoporoza), a u dzieci – przyrost masy ciała przy spowolnieniu tempa wzrostu. CS może mieć łagodny przebieg lub jeden z objawów może być wyraźnie nasilony; niektóre z nich mogą być powszechne w populacji ogólnej, takie jak otyłość, cukrzyca, nadciśnienie, osteoporoza lub zaburzenia psychiczne.

Szacunkowa ogólna częstość występowania wynosi od 0,7 do 2,4 na milion mieszkańców rocznie.[4] Średni wiek w momencie rozpoznania wynosi 50 lat, a choroba występuje znacznie częściej u kobiet.

Rokowanie zależy od przyczyny CS oraz stopnia nasilenia powiązanych powikłań. W większości przypadków CS można skutecznie leczyć. Nieleczone CS może stanowić zagrożenie dla życia.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wskazał osilodrostat oraz pasyreotyd (w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga).

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu farmakologicznym stosuje się głównie inhibitory steroidogenezy nadnerczy (ketokonazol, metyrapon, mitotan i etomidat, a także osilodrostat). Możliwe jest również zastosowanie leków działających na poziomie przysadki (kabergolina, pasyreotyd) oraz antagonisty receptora glukokortykoidowego (mifepriston). Leczenie farmakologiczne rekomendowane jest przede wszystkim u pacjentów z utrzymującą się lub nawrotową chorobą, niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub oczekujących na efekt radioterapii (ES 2015, PS 2021, ERCUSYN 2018). Spośród inhibitorów steroidogenezy nadnerczy osilodrostat i metyrapon charakteryzują się najszybszym działaniem w zakresie obniżania stężenia wolnego kortyzolu w moczu (ang. *urinary free cortisol*, UFC). Leki te są dostępne w postaci doustnej, natomiast etomidat może być podawany dożylnie w bardzo ciężkich przypadkach (PS 2021).

Wśród opcji leczenia zespołu Cushinga Eksperci wymieniają osilodrostat, ketokonazol, pasyreotyd, mitotan, etomidat, kabergolinę oraz mifepriston. Aktualne rozpowszechnienie poszczególnych terapii znacząco różni się

[3] https://www.orpha.net/en/disease/detail/641613, ostatnia aktualizacja: 02.2024 r. [dostęp: 09.09.2026].
[4]Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 010/2020 (19.02.2021); Isturisa (osilodrostat) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_010.pdf.

w ocenie Ekspertów. Dla osilodrostatu Eksperci wskazują wartości od 10-15% do 79,5%, dla pasyreotydu: od 1-5% do 20% (zastosowanie wyłącznie w chorobie Cushinga; wg Konsultanta Krajowego: wykazuje skuteczność u ok. 30% chorych z chorobą Cushinga), dla ketokonazolu: <1% do <5% (ograniczona skuteczność, ryzyko działań niepożądanych), dla kabergoliny <1% (zastosowanie wyłącznie w chorobie Cushinga), dla etomidatu <1% (wyłącznie w bardzo ciężkiej hiperkortyzolemii, jako lek doraźny), dla mifepristonu <1%. Zastosowanie mitotanu ogranicza się wyłącznie do pacjentów z rakiem kory nadnerczy).

Jako terapię najskuteczniejszą Eksperci zgodnie wskazują osilodrostat, ponadto Konsultant Wojewódzki wymienia również etomidat a jeszcze inny Ekspert – metyrapon.

Eksperci zwracają uwagę, że w zależności od etiologii zespołu Cushinga oraz nasilenia hiperkortyzolemii stosuje się odmienne leczenie farmakologiczne. W chorobie Cushinga możliwe jest leczenie celowane pasyreotydem, którego skuteczność nie została potwierdzona w innych postaciach zespołu Cushinga. W chorobie Cushinga znajduje zastosowanie także kabergolina, której nie stosuje się w innych postaciach zespołu Cushinga.

Konsultant Krajowy podkreśla, że zgodnie z wytycznymi klinicznymi metyrapon jest preferowaną opcją terapeutyczną u kobiet w ciąży z zespołem Cushinga, choć dostępne dane dotyczące bezpieczeństwa jego stosowania w tej populacji pozostają ograniczone. Jednocześnie wskazuje, że u pacjentów z ciężką hiperkortyzolemią, wymagających stosowania wysokich dawek leków, wygodniejszą i bardziej praktyczną opcję leczenia może stanowić osilodrostat, co wynika z możliwości przyjmowania mniejszej liczby tabletek na dobę. Konsultant Wojewódzki z kolei wśród korzyści z leczenia metyraponem wymienia możliwość stosowania we wszystkich postaciach hiperkortyzolemii, szybki początek i krótki czas działania umożliwiający precyzyjne dostosowanie dawki oraz możliwość stosowania w terapii skojarzonej.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie Ekspertów oraz dostępność refundacyjną w warunkach polskich, za opcje alternatywne dla metyraponu należy uznać osilodrostat oraz pasyreotyd (w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga). Należy jednak zaznaczyć, że obecnie obie technologie są finansowane wyłącznie w ramach procedury RDTL.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie 3 Ekspertów: prof. dr hab. Marka Ruchały, Konsultanta Krajowego (KK) w dziedzinie endokrynologii, prof. dr hab. n. med. Wojciecha Zgliczyńskiego, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii oraz prof. dr hab. n. med. Beaty Kos-Kudły, Kierownik Kliniki Endokrynologii i Nowotworów Neuroendokrynnych Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. Opinie zostały przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Eksperci wskazują, że hiperkortyzolemia wiąże się z poważnymi konsekwencjami zdrowotnymi i wymaga odpowiednio szybkiego wdrożenia leczenia. KK podkreśla, że nieleczona hiperkortyzolemia jest stanem zagrożenia życia. Jednocześnie wskazuje na występujące opóźnienia w rozpoczęciu leczenia, wynikające zarówno z długiego czasu do rozpoznania choroby (często przekraczającego 5 lat), jak i z trudności organizacyjnych związanych z dostępem do leczenia w ramach RDTL.

Wśród parametrów związanych z przebiegiem lub nasileniem choroby Eksperci wymieniają głównie: normalizację stężenia kortyzolu (w tym m.in. dobowego wydalania kortyzolu z moczem – UFC), dobowy rytm kortyzolu, poprawę objawów klinicznych zespołu Cushinga, jakość życia, redukcję masy ciała, kontrolę ciśnienia tętniczego oraz kontrolę glikemii i parametrów lipidowych.

Według oszacowań Ekspertów liczba chorych z zespołem Cushinga w Polsce wynosi ok. 1 000 do 3 000 osób, a choroba Cushinga stanowi najczęstszą postać zespołu Cushinga (ok. 56–72% przypadków). Zdaniem Ekspertów metyrapon mógłby znaleźć zastosowanie u ok. 15-40% pacjentów z endogennym zespołem Cushinga wymagających terapii długoterminowej. Jeden z Ekspertów oszacował liczbę pacjentów leczonych przewlekle wskazując 70 osób w pierwszym roku i 100 osób w drugim roku. Większy udział w leczeniu metyrapon może mieć jako leczenie pomostowe przed zabiegiem operacyjnym (według oszacowań jednego z Ekspertów ok. 80% chorych).

Zdaniem Ekspertów jednym z głównych problemów systemowych pozostaje ograniczona dostępność terapii z grupy inhibitorów steroidogenezy. W szczególności osilodrostat, uznawany za najskuteczniejszy doustny inhibitor steroidogenezy, jest obecnie finansowany w ramach procedury RDTL, co wiąże się z dodatkowymi wyzwaniami organizacyjnymi i może opóźniać rozpoczęcie leczenia. Wśród innych problemów wymienia się: brak refundacji części leków (przez co koszt może być barierą dla przewlekłego leczenia), konieczność częstego monitorowania kortyzolu, elektrolitów, ciśnienia, glikemii i działań niepożądanych oraz polipragmazję (pacjenci często wymagają jednoczesnego leczenia nadciśnienia, cukrzycy, dyslipidemii, osteoporozy i zaburzeń psychicznych). Zdaniem Ekspertów poprawę sytuacji pacjentów mogłoby przynieść utworzenie koordynowanego

systemu opieki opartego na ośrodkach referencyjnych, skrócenie i ujednolicenie ścieżki diagnostycznej, zwiększenie dostępności inhibitorów steroidogenezy, w tym metyraponu i osilodrostatu (zdaniem KK: poprzez objęcie ich refundacją aptieczną), rozwój opieki ambulatoryjnej umożliwiającej przekierowanie pacjentów z leczenia szpitalnego do AOS oraz zapewnienie długoterminowej, multidyscyplinarnej opieki obejmującej również leczenie powikłań i wsparcie psychologiczne.

Eksperci zgodnie wskazują na zasadność objęcia finansowaniem ze środków publicznych terapii metyraponem u pacjentów z endogennym zespołem Cushinga, jednocześnie zwracając uwagę na potencjalne ryzyka związane z refundacją leku. Zdaniem KK dostępność metyraponu w refundacji aptecznej mogłaby prowadzić do wypierania skuteczniejszych terapii z przyczyn ekonomicznych lub organizacyjnych. Istnieje również ryzyko potencjalnego nażywania leku w populacjach pacjentów, dla których skuteczność leczenia nie została odpowiednio udokumentowana, np. u pacjentów z łagodnym autonomicznym wydzielaniem kortyzolu (MACS). W związku z tym decyzje o włączeniu leczenia powinny być podejmowane w wyspecjalizowanych ośrodkach posiadających doświadczenie w leczeniu hiperkortyzolemii. Inny Ekspert wskazuje wśród potencjalnych zagrożeń również wykorzystywanie refundacji do zakupu produktu leczniczego we wskazaniu innym niż wnioskowane, tj. w celach diagnostycznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Badanie PROMPT – metyrapon

Dostępne dowody dotyczące skuteczności klinicznej metyraponu pochodzą głównie z jednoramiennego badania III/IV fazy PROMPT, obejmującego pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Ograniczono się do analizy kluczowych punktów końcowych, tj. odpowiedzi na leczenie, zmiany mUFC oraz jakości życia pacjentów.

Wśród pacjentów leczonych metyraponem w ocenie po 12., 24. i 36. tyg. odsetek potwierdzonych odpowiedzi wyniósł odpowiednio: 80,9%, 77,5% i 71,4%. Całkowitą odpowiedź na leczenie (pierwszorzędowy punkt końcowy, zdefiniowany jako normalizacja średniego 24-godzinnego stężenia wolnego kortyzolu w moczu – mUFC) uzyskano w 46,9% (po 12. tyg.), 52,5% (po 24. tyg.) i 48,6% (po 36. tyg.) przypadków. Częściową odpowiedź na leczenie odnotowano u 31,9% pacjentów w 12. tyg., 25,0% w 24. tyg. oraz 22,8% w 36. tyg. Odsetek uczestników badania, u których potwierdzono brak odpowiedzi na leczenie wyniósł od 19,1% w 12. tyg. do 28,6% w 36. tyg. Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 14 dni a mediana czasu do osiągnięcia eukortyzolemii 34 dni.

W kolejnych punktach czasowych obserwowano poprawę jakości życia ocenianej przy użyciu skali CSQoL, przy czym za klinicznie istotną uznano zmianę o co najmniej 10,1 pkt, którą odnotowano w 24. i 36. tygodniu obserwacji. Odnotowano również poprawę jakości życia wg skali Tuebingen CSQoL, przy czym nie podano informacji na temat istotności statystycznej ani istotności klinicznej uzyskanych wyników.

Badania dla komparatorów

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (metyrapon) z komparatorami (osilodrostat, pasyreotyd), wnioskodawca przeprowadził porównanie skuteczności klinicznej metodą prostego zestawienia wyników badań. Wyniki dotyczące skuteczności osilodrostatu pozyskano z 2 badań z randomizacją (RCTs): LINC 3 i LINC 4, natomiast wyniki dotyczące pasyreotydu – z jednego RCT: G2304.

- LINC 3 i LINC 4 – osilodrostat

W badaniu LINC 3, po 12., 24. i 48. tyg. leczenia osilodrostatem, uzyskanie odpowiedzi na leczenie potwierdzono odpowiednio u 85,4%, 82,5% i 75,9% pacjentów. Po 12, 36 i 48 tyg. leczenia w badaniu LINC 4 odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł odpowiednio 81,3%, 87,7% i 79,5%. W badaniu LINC 3 i LINC 4 odsetek całkowitych odpowiedzi na leczenie wyniósł odpowiednio: 71,5% i 77,1% (po 12 tyg.), 67,9% (LINC 3; po 24 tyg.), 80,8% (LINC 4; po 36 tyg.) i 66,4% oraz 68,5% (po 48 tyg.).

- G2304 – pasyreotyd

W badaniu G2304 odsetek odpowiedzi na leczenie pasyreotydem wyniósł 50,0% i 56,6% odpowiednio dla dawek 10 mg i 30 mg, po 7 miesiącach i 44,0% dla obu dawek łącznie po 12 mies. Odsetek całkowitych odpowiedzi po leczeniu pasyreotydem wyniósł odpowiednio dla dawek 10 mg i 30 mg: 25,7% i 34,2% (po 3 mies.), 32,4% i 36,8% (po 6 mies.) oraz 33,8% i 35,5% (po 9 mies.).

Analiza MAIC – Hickey 2025

Wnioskodawca włączył do przeglądu publikację Hickey 2025, stanowiącą analizę porównania pośredniego z dopasowaniem (ang. *Matched Adjusted Indirect Comparison*, MAIC) dla osilodrostatu i metyraponu. W AKL wnioskodawcy nie przedstawiono jednak wyników ani wniosków z ww. publikacji. W związku z powyższym zostały one przedstawione w niniejszej AWA. Do analizy wykorzystano dane indywidualnych pacjentów pochodzące z dwóch badań oceniających osilodrostat, tj. LINC 3 i LINC 4. Dane dotyczące metyraponu pozyskano z badania

PROMPT. Analiza podstawowa wykazała, że stosowanie osilodrostatu wiązało się z większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z metyraponem po 12. tyg. (OR=2,75 [95%CI: 1,29; 5,88]), po 24. tyg. (OR=3,28 [95%CI: 1,58; 6,84]) a także po 36. tyg. leczenia (OR=10,50 [95%CI: 1,84; 59,96]). Uzyskane wyniki sugerują, że leczenie osilodrostatem wiąże się z wyższym odsetkiem pacjentów osiągających normalizację stężenia kortyzolu w porównaniu z leczeniem metyraponem we wszystkich analizowanych punktach czasowych.

Skuteczność praktyczna

Wyniki badań obserwacyjnych dotyczących skuteczności praktycznej metyraponu (Verhelst 1991, Daniel 2015, Ceccato 2018, Detomas 2022 i Detomas 2024) zasadniczo potwierdzają wyniki uzyskane w badaniu PROMPT. W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej obserwowano obniżenie stężenia kortyzolu już w pierwszych tygodniach terapii oraz normalizację dobowego wydalania wolnego kortyzolu z moczem (mUFC) u około 55-76% pacjentów, zależnie od badania, długości obserwacji oraz przyjętej definicji odpowiedzi na leczenie.

Ograniczenia

W związku z brakiem badań pierwotnych bezpośrednio porównujących (*head-to-head*) skuteczność kliniczną metyraponu względem komparatorów (osilodrostatu i pasyreotydu), ocena efektywności klinicznej była możliwa wyłącznie na podstawie prostego zestawienia wyników pochodzących z odrębnych badań. Wyniki te należy jednak interpretować z dużą ostrożnością ze względu na istotną heterogeniczność metodologiczną i kliniczną badań PROMPT (metyrapon), LINC 3 i LINC 4 (osilodrostat) oraz G2304 (pasyreotyd), dotyczącą m.in. charakterystyki populacji, długości okresu obserwacji oraz definicji ocenianych punktów końcowych, jak również braku analizy ITT w badaniu PROMPT. W ramach różnic w definicjach punktów końcowych należy zwrócić uwagę na odmienne kryteria normalizacji mUFC, wynikające z przyjęcia różnych wartości górnej granicy normy (GGN). W badaniu PROMPT za wartość prawidłową uznawano mUFC ≤165 nmol/24 h, natomiast w badaniach LINC 3 i LINC 4 mUFC ≤138 nmol/24 h. Różnice w przyjętych progach normalizacji mUFC mogą wpływać na odsetek pacjentów osiągających kontrolę biochemiczną choroby, tym samym utrudniając porównanie skuteczności ocenianych terapii. Mając na uwadze powyższe ograniczenia, należy stwierdzić, że dostępne dowody kliniczne nie pozwalają na wykazanie przewagi którejkolwiek interwencji, jak również na potwierdzenie ich równorzędności klinicznej.

Wyniki analizy MAIC (Hickey 2025) również obarczone są niepewnością, m.in. ze względu na zastosowanie niezakotwiczonego MAIC (ang. *unanchored MAIC*), który opiera się na założeniu, że wszystkie czynniki prognostyczne i czynniki mające wpływ na efekt leczenia zostały zidentyfikowane i uwzględnione w analizie.

Analiza bezpieczeństwa

Badanie PROMPT – metyrapon

Analiza bezpieczeństwa metyraponu opierała się na wynikach badania PROMPT, w którym do 36. tyg. jakiekolwiek zdarzenie niepożądane (AE) wystąpiło u 94% badanych. AEs związane z lekiem odnotowano u 62% badanych, a ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) u 24% (12 pacjentów). W wyniku wystąpienia zdarzeń niepożądanych leczenie przerwano u 4 pacjentów, w tym u 3 pacjentów zdarzenia te zostały zakwalifikowane jako związane z leczeniem. AEs miały w większości przypadków nasilenie łagodne (80%) lub umiarkowane (56%). Najczęściej raportowane (>10%) AEs obejmowały: nudności (38%); zmęczenie (26%); ból głowy (22%); zmniejszony apetyt (18%); zawroty głowy i nadciśnienie tętnicze (14%); niewydolność nadnerczy oraz obrzęki obwodowe (12%).

Badania dla komparatorów

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (metyrapon) z komparatorami (osilodrostat, pasyreotyd), wnioskodawca przeprowadził porównanie bezpieczeństwa metodą prostego zestawienia wyników badań. Wyniki dotyczące bezpieczeństwa osilodrostatu pozyskano z 2 RCTs: LINC 3 i LINC 4, natomiast wyniki dotyczące pasyreotydu – z jednego RCT: G2304.

- LINC 3 i LINC 4 – osilodrostat

Odsetek pacjentów, u których potwierdzono występowanie AEs podczas leczenia osilodrostatem wyniósł 95,8% (LINC 4; w 12. tyg.) i 100% (LINC 3; w 48. tyg.). SAEs odnotowano u 4,2% (LINC 4; w 12. tyg.) i 36,5% (LINC 3; w 48. tyg.) pacjentów leczonych osilodrostatem.

Analiza bezpieczeństwa w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazuje, że nadciśnienie tętnicze, ból głowy, zawroty głowy, nudności, zmęczenie oraz obrzęki obwodowe występowały z porównywalną częstością u pacjentów leczonych metyraponem i osilodrostatem. Biegunka oraz ból stawów były częściej raportowane u pacjentów otrzymujących osilodrostat.

- G2304 – pasyreotyd

Zestawiono wyniki z najbardziej zbliżonych okresów obserwacji w obu badaniach, tj. z 36-tygodniowego (~9 mies.) obserwacji w badaniu PROMPT oraz z 12-miesięcznej obserwacji w badaniu G2304. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiekolwiek AEs, wyniósł 98,6% i 100% w grupach otrzymujących pasyreotyd w dawce 10 mg i 30 mg. SAEs odnotowano u odpowiednio u 28,4% i 22,4% pacjentów leczonych pasyreotydem. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych podczas 12-miesięcznej obserwacji. stwierdzono odpowiednio u 32,4% i 28,9% pacjentów leczonych pasyreotydem. Analiza bezpieczeństwa w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazuje, że ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie oraz obrzęki obwodowe występowały z porównywalną częstością u pacjentów leczonych metyraponem i pasyreotydem. Różnice dotyczyły natomiast zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego. Biegunka była częściej raportowana u pacjentów otrzymujących pasyreotyd, podczas gdy nudności występowały częściej w grupie leczonej metyraponem.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, przeprowadził analizę użyteczności kosztów (CUA), uznając ją jednak za wariant alternatywny analizy, podczas gdy jako główną technikę analityczną przyjął analizę minimalizacji kosztów (CMA). W ocenie analityków Agencji podejście to nie jest właściwe, w związku z czym w niniejszej AWA przedstawiono wyłącznie wyniki CUA.

Z uwagi na fakt, iż analiza kliniczna nie zawiera badań randomizowanych dowodzących wyższości interwencji nad komparatorami w opinii analityków Agencji **zachodzą** okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Wnioskodawca przeprowadził analizę z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (perspektywa NFZ oraz wspólna) stosowanie metyraponu w miejsce osilodrostatu jest tańsze i mniej skuteczne (w każdej z analizowanych subpopulacji). Oszacowany ICUR wyniósł od ok. 1,6 mln do 2,3 mln PLN zależnie od subpopulacji (wartości te znajdują się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (244 821 PLN/QALY)). Przekroczenie progu opłacalności w przypadku interwencji tańszej a jednocześnie mniej skutecznej wskazuje, że stosowanie metyraponu przewyższa koszt alternatywny wynikający z rezygnacji ze stosowania komparatora.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (perspektywa NFZ oraz wspólna) stosowanie metyraponu w miejsce pasyreotydu jest tańsze i skuteczniejsze (metyrapon uznano za terapię dominującą). Należy podkreślić, że wnioskodawca uznał porównanie z pasyreotydem jako wariant alternatywny.

Wnioskodawca oszacował cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów jest równa progowi opłacalności tj. 244 821 PLN/QALY. Oszacowane ceny progowe produktu leczniczego Metopirone są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto (vs osilodrostat: od zależnie od subpopulacji; vs pasyreotyd:).

Zgodnie z art. 13 ust. 3 wnioskodawca oszacował CZN metyraponu względem komparatorów: osilodrostatu i pasyreotydu, przy których dochodzi do zrównania kosztów stosowania leków. Oszacowana cena zbytu netto produktu leczniczego Metopirone względem osilodrostatu wynosi oraz
Oszacowana CZN produktu leczniczego Metopirone względem pasyreotydu wynosi . Należy podkreślić, że analiza przeprowadzona przez wnioskodawcę nie uwzględnia wszystkich kosztów składających się na całkowite koszty poszczególnych terapii, co w opinii analityków Agencji nie jest w pełni zgodne z założeniem szacowania cen zgodnie z art. 13 ust. 3. Ponadto wnioskodawca przyjął nieprawidłowe założenie, że komparatorem o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR) jest osilodrostat. Należy jednak zwrócić uwagę, że w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga refundowanym komparatorem charakteryzującym się najkorzystniejszym CUR jest pasyreotyd,

Przeprowadzona przez wnioskodawcę probabilistyczna analiza wrażliwości potwierdza wyniki analizy podstawowej.

Głównymi ograniczeniami analizy są: brak bezpośrednich porównań między metyraponem i komparatorami, niepewność dotycząca przyjętych cen komparatorów, dane dotyczące skuteczności pasyreotydu w 36. tygodniu leczenia nie zostały zaczerpnięte z badania G2304, uznanie pasyreotydu za komparator alternatywny, założenia dotyczące dawkowania nie znajdują pełnego odzwierciedlenia w przywołanych źródłach, brak przedstawienia wyników dla populacji łącznej (wnioskodawca przedstawił wyniki analizy ekonomicznej wyłącznie w podziale na poszczególne subpopulacje).

Obliczenia własne

W związku z niepewnością dotyczącą cen komparatorów (osilodrostatu i pasyreotydu) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z uwzględnieniem cen na podstawie danych NFZ (baza CeZ). Ponadto w związku ze zidentyfikowaną przez analityków Agencji nieprawidłowością w założeniach przyjętych przez wnioskodawcę dotyczących odsetków odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów otrzymujących pasyreotyd w 36. tygodniu w ramach obliczeń własnych przyjęto wartości alternatywne, zgodne z badaniem G2304.

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie metyraponu w miejsce osilodrostatu jest [redacted] (w każdej z analizowanych subpopulacji). Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]

Wyniki oszacowań własnych wskazują na zmianę wnioskowania względem oszacowań wnioskodawcy – stosowanie metyraponu w miejsce pasyreotydu jest [redacted]. Oszacowany ICUR wyniósł [redacted]

Analitycy oszacowali cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów jest równa progowi opłacalności tj. 244 821 PLN/QALY. Oszacowane ceny progowe [redacted]

Zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analitycy Agencji oszacowali CZN wnioskowanej technologii, przy których koszt stosowania metyraponu nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej. W porównaniu z osilodrostatem oszacowane ceny [redacted] Oszacowana CZN dla porównania z pasyreotydem [redacted]

Przeprowadzona przez analityków weryfikacja analizy probabilistycznej potwierdza, że w przypadku porównania z osilodrostatem [redacted] W przypadku porównania z pasyreotydem [redacted]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 stycznia 2027 roku.

Liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym oszacowano na podstawie danych NFZ, danych literaturowych oraz opinii ekspertów. Zgodnie z wynikami wnioskodawcy ocenianą technologię będzie stosować 46 pacjentów w I roku oraz 52 w II roku. [redacted] wnioskodawca założył równomierny rozkład pacjentów pomiędzy osilodrostat (50%) i metyrapon (50%).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie metyraponu finansowaniem ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu spowoduje spadek wydatków całkowitych ponoszonych przez płatnika publicznego (NFZ) o ok. 7,2 mln PLN w I roku oraz o ok. 8,1 mln PLN w II roku refundacji. Wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ.

W przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizie wrażliwości największy wpływ na wydatki inkrementalne miało przyjęcie alternatywnych założeń w zakresie liczebności populacji docelowej (136 pacjentów w I roku i 151 pacjentów w II roku), przy jednocześnie większym przejęciu rynku (60% w I roku i 90% w II roku). W powyższym wariancie prognozuje się [redacted]

Głównymi ograniczeniami analizy są: niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej oraz udziałów w rynku, brak uwzględnienia jednego z komparatorów (pasyreotydu) w podziale rynku, ograniczony zakres analizy (uwzględniono wyłącznie koszty leków i koszty podania). Część założeń przyjętych w toku estymacji oparto na opiniach ekspertów, których treść nie została udostępniona Agencji, co uniemożliwia ich weryfikację.

Obliczenia własne

W związku z niepewnością dotyczącą cen komparatorów (osilodrostatu i pasyreotydu) analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z uwzględnieniem cen na podstawie danych NFZ (baza CeZ) oraz z uwzględnieniem pasyreotydu w podziale rynku (założono następujące udziały: metyrapon 35%, osilodrostat 35%, pasyreotyd 30%).

W przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej objęcia metyraponu finansowaniem ze środków publicznych, prognozowane [redacted]

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną wydaną przez HAS (Francja). W uzasadnieniu stanowiska wskazuje się na znaczną rzeczywistą korzyść ze stosowania metyraponu, przy jednocześnie niewielkiej klinicznej wartości dodanej w leczeniu endogennego zespołu Cushinga. Zwraca się uwagę na niską jakość dostępnych dowodów naukowych.

Uwagi dodatkowe

Produkt leczniczy Metopirone we wnioskowanym wskazaniu był przedmiotem oceny AOTMiT w 2016 r.[5] Proces zakończył się wydaniem negatywnej opinii Rady Przejrzystości oraz negatywnej rekomendacji Prezesa Agencji. Główne argumenty decyzji dotyczyły m.in. braku porównania metyraponu z właściwym komparatorem (ketokonazolem) oraz niewykazania efektywności kosztowej metyraponu w porównaniu z najlepszą opieką wspomagającą (BSC).

Ponadto, produkt leczniczy Metopirone był również przedmiotem oceny AOTMiT w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) w 2020 r.[6] Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji zaopiniowali pozytywnie zasadność finansowania metyraponu we wskazaniu: zespół Cushinga (ICD-10: E24) w ramach RDTL. W uzasadnieniu decyzji wskazano na korzyści w zakresie skuteczności klinicznej. Równocześnie zwrócono uwagę na niską jakość dostępnych dowodów naukowych oraz brak bezpośredniego czy też pośredniego porównania wnioskowanej technologii z komparatorami.

[5] zlecenie AOTMiT nr 126/2015 https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/4170-126-2015-zlc.
[6] zlecenie AOTMiT nr 47/2020 https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6614-47-2020-zlc?highlight=WyJtZXRvcGlyb25lIl0=.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Metopirone (metyrapon), kapsułki miękkie, 250 mg, 50 kaps., GTIN: 05909991185473
Kod ATC	Grupa farmakoterapeutyczna: Środek diagnostyczny, badanie czynności przysadki, kod ATC: V04CD01
Droga podania	Doustnie
Dawkowanie (zastosowanie lecznicze)	Dorośli 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. Dawkę metyraponu należy dostosować indywidualnie do potrzeb danego pacjenta oraz zależnie od tolerancji produktu leczniczego. Dawka podtrzymująca waha się od 500 do 6 000 mg/dobę. Dawkę należy podawać w trzech lub czterech dawkach podzielonych. Dawkę dobową należy dostosować po kilku dniach mając na celu obniżenie średnich stężeń kortyzolu w osoczu/surowicy i (lub) stężeń wolnego kortyzolu w zbiórce dobowej moczu do prawidłowej wartości docelowej lub do osiągnięcia maksymalnej tolerowanej dawki metyraponu. Średnie stężenia kortyzolu w surowicy/osoczu można obliczyć na podstawie średnich z 5 lub 6 próbek osocza/surowicy pobranych w ciągu dnia lub na podstawie stężeń kortyzolu otrzymanych przed podaniem porannej dawki. Cotygodniowe monitorowanie stężeń kortyzolu w osoczu/surowicy i (lub) stężeń wolnego kortyzolu w dobowej zbiórce moczu jest konieczne dla umożliwienia dalszego dostosowania dawki w razie konieczności. Okres dobierania dawki wynosi zwykle od 1 do 4 tygodni. Kiedy stężenia kortyzolu są bliskie optymalnym, do obserwacji wystarczą dłuższe odstępy czasowe (zwykle raz w miesiącu lub co 2 miesiące). Do pełnej blokady kortyzolu za pomocą metyraponu może być dodana terapia zastępcza, polegająca na podawaniu fizjologicznych dawek kortykosteroidów (schemat blokowania i terapii zastępczej). Należy ją rozpocząć, kiedy stężenie kortyzolu w surowicy lub moczu mieści się w prawidłowym zakresie, a dawki metyraponu są zwiększane w celu osiągnięcia pełnego zahamowania wydzielania kortyzolu. W przypadku szybkiego zwiększania dawki lub pacjentów z cyklicznym zespołem Cushinga, można dodać terapię zastępczą fizjologicznymi dawkami kortykosteroidów. Dzieci i młodzież 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.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Produkt leczniczy Metopirone działa poprzez hamowanie syntezy adrenokortykosteroidu. Zmniejsza wytwarzanie kortyzolu i kortykosteronu poprzez hamowanie reakcji 11β-hydroksylacji w korze nadnerczy. Usunięcie silnego hamującego sprzężenia zwrotnego wywieranego przez kortyzol powoduje zwiększenie wytwarzania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) przez przysadkę. Ciągła blokada reakcji enzymatycznych prowadzących do wytwarzania kortyzolu i kortykosteronu powoduje znaczne zwiększenie wydzielania przez korę nadnerczy ich bezpośrednich prekursorów – 11-dezoksykortyzolu i dezoksykortykosteronu – które są słabymi inhibitorami uwalniania ACTH, oraz skorelowane zwiększenie stężeń tych steroidów w osoczu i ich metabolitów w moczu. Obecność tych metabolitów można w łatwy sposób stwierdzić poprzez wykonanie pomiaru 17-hydroksykortykosteroidów (17–OHCS) lub 17-ketosteroidów (17–KGS) w moczu. Produkt leczniczy Metopirone jest stosowany w badaniu diagnostycznym w oparciu o te właściwości, z pomiarami stężenia 11-dezoksykortyzolu w osoczu i 17–OHCS w moczu jako wskaźnikiem odpowiedzi przysadkowego ACTH. Ponadto produkt leczniczy Metopirone może hamować biosyntezę aldosteronu powodując łagodną natriurezę.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.07.2014 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23.04.2019 r. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 21994

Zarejestrowane wskazania do stosowania	• 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.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Brak

Źródło: ChPL Metopirone.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- American Association of Clinical Endocrinologists (AACE); https://pro.aace.com/clinical-guidance;
- Endocrine Society (ES); https://www.endocrine.org/clinical-practice-guidelines;
- European Society of Endocrinology (ESE), https://www.ese-hormones.org/;
- European Registry on Cushing's Syndrome (ERCUSYN); (https://www.ercusyn.eu/;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN); https://www.nccn.org/;
- Pituitary Society (PS); https://pituitarysociety.org/guidelines/;
- Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne (PTE); https://www.ptendo.org.pl/strony/41-wytyczne-pte.html.

Ponadto, przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe przy wykorzystaniu wyszukiwarki internetowej. Zastosowano następujące słowa kluczowe: „*Cushing's syndrome*", „*hypercortisolemia*", „*hypercortisolism*" „*guidelines*". Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 09.09.2026 r. i ograniczono do wytycznych opublikowanych po dacie rejestracji ocenianej interwencji, tj. do wytycznych opublikowanych po 2014 roku. W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono łącznie 4 dokumenty (wytyczne amerykańskie, europejskie i międzynarodowe), wytycznych praktyki klinicznej. Nie odnaleziono polskich wytycznych. Odnaleziono jeden nowszy dokument: wytyczne NCCN 2026 (ver. 1.2026).

Leczenie chirurgiczne stanowi postępowanie pierwszej linii u pacjentów z zespołem/chorobą Cushinga, przy czym preferowaną metodą w chorobie Cushinga jest przezklinowe usunięcie guza przysadki (ES 2015, PS 2021, ERCUSYN 2018).

W przypadku przetrwałej lub nawracającej choroby zalecane jest leczenie drugiej linii, obejmujące ponowną interwencję chirurgiczną, radioterapię oraz farmakoterapię (ES 2015, PS 2021, ERCUSYN 2018).

W leczeniu farmakologicznym stosuje się głównie inhibitory steroidogenezy nadnerczy (ketokonazol, metyrapon, mitotan i etomidat, a także osilodrostat). Możliwe jest również zastosowanie leków działających na poziomie przysadki (kabergolina, pasyreotyd) oraz antagonisty receptora glukokortykoidowego (mifepriston). Leczenie farmakologiczne rekomendowane jest przede wszystkim u pacjentów z utrzymującą się lub nawrotową chorobą, niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub oczekujących na efekt radioterapii (ES 2015, PS 2021, ERCUSYN 2018). Spośród inhibitorów steroidogenezy nadnerczy osilodrostat i metyrapon charakteryzują się najszybszym działaniem w zakresie obniżania stężenia wolnego kortyzolu w moczu (ang. *urinary free cortisol,* UFC). Leki te są dostępne w postaci doustnej, natomiast etomidat może być podawany dożylnie w bardzo ciężkich przypadkach (PS 2021).

W przypadku nieskuteczności monoterapii można rozważyć zastosowanie terapii skojarzonej. Pomimo, iż w wytycznych PS 2021 wskazuje się na brak wystarczających dowodów umożliwiających określenie preferowanych schematów leczenia skojarzonego, jako możliwe opcje terapeutyczne wymieniono m.in. połączenie ketokonazolu z metyraponem (PS 2021; ES 2015) oraz ketokonazolu z osilodrostatem (PS 2021).

Obustronna adrenalektomia jest rozważana jako opcja leczenia u pacjentów z nieskutecznością innych metod terapeutycznych lub wymagających szybkiej kontroli ciężkiej hiperkortyzolemii (ES 2015, PS 2021, ERCUSYN 2018).

Wytyczne NCCN (NCCN 2026 ver. 1.2026) dotyczą przede wszystkim pacjentów z guzami nadnerczy oraz nowotworami neuroendokrynnymi przebiegającymi z hiperkortyzolemią. Zalecenia koncentrują się na leczeniu przyczynowym nowotworu oraz kontroli hiperkortyzolemii. W wytycznych wskazano również na możliwość zastosowania mitotanu oraz osilodrostatu w celu kontroli hiperkortyzolemii związanej z guzami nadnerczy lub ektopowym wydzielaniem ACTH.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ES 2015	**Pierwsza linia leczenia** • Rekomenduje się wstępną resekcję zmian pierwotnych leżących u podstaw choroby Cushinga (CD), zarówno ektopowych, jak i nadnerczowych (nowotwór, gruczolak oraz choroba obustronna), chyba że zabieg chirurgiczny nie jest możliwy lub jest mało prawdopodobne, by znacząco zmniejszył nadmiar glikokortykoidów. (1|⊕⊕⊕⊕) o Rekomenduje się przeprowadzenie resekcji jednostronnej przez doświadczonego chirurga specjalizującego się w chirurgii nadnerczy we wszystkich przypadkach łagodnych zmian jednostronnych. (1|⊕⊕⊕○) o Rekomenduje się zlokalizowanie i resekcję guzów ektopowych wydzielających ACTH wraz z wycięciem węzłów chłonnych, jeśli jest to wskazane. (1|⊕⊕⊕⊕) o Rekomenduje się selektywną adenomektomię przezklinową (TSS) wykonywaną przez doświadczonego chirurga specjalizującego się w zabiegach na przysadce mózgowej jako optymalną metodę leczenia choroby Cushinga u dzieci i dorosłych. (1|⊕⊕⊕⊕) o Rekomenduje się chirurgiczną resekcję w przypadku obustronnych schorzeń nadnerczy (1|⊕⊕○○) oraz sugeruje się leczenie farmakologiczne mające na celu blokowanie aktywności nieprawidłowych receptorów hormonalnych w przypadku obustronnego makronodularnego przerostu nadnerczy (BMAH) (2|⊕⊕○○). **Druga linia leczenia** • Powtórna operacja przezklinowa o Sugeruje się powtórną operację przezklinową zwłaszcza u pacjentów, u których stwierdzono niepełną resekcję lub u których w badaniach obrazowych wykryto zmianę w przysadce mózgowej. (2|⊕⊕○○) • Radioterapia (RT) o Sugeruje się zastosowanie RT/radiochirurgii u pacjentów, u których terapia TSS nie przyniosła oczekiwanych rezultatów lub u których wystąpił nawrót CD. (2|⊕⊕○○) o Rekomenduje się zastosowanie RT w przypadkach, gdy gruczolak kortykotropowy powoduje istotne objawy wynikające z ucisku na otaczające tkanki lub wykazuje cechy miejscowej inwazji. (1|⊕⊕⊕○) • Leczenie farmakologiczne o Rekomenduje się stosowanie inhibitorów steroidogenezy (ketokonazol, **metyrapon**, mitotan i etomidat) w następujących sytuacjach: leczenie drugiej linii po TSS z lub bez RT/radiochirurgią; jako podstawowe leczenie ektopowego wydzielania ACTH (EAS) u pacjentów z ukrytym lub przerzutowym EAS; oraz jako leczenie wspomagające w celu zmniejszenia poziomu kortyzolu w raku nadnerczy. (1|⊕⊕⊕) – Metyrapon i ketokonazol można stosować w skojarzeniu w celu lepszego opanowania ciężkiej hiperkortyzolemii o Sugeruje się leczenie farmakologiczne ukierunkowane na przysadkę mózgową (kabergolina i pasyreotyd) u pacjentów z chorobą Cushinga, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub u których choroba utrzymuje się po zabiegu TSS. (2|⊕⊕⊕○) o Sugeruje się podawanie antagonisty glikokortykoidów (mifepriston) pacjentom z cukrzycą lub nietolerancją glukozy, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego lub u których po TSS utrzymują się objawy choroby. (2|⊕⊕⊕○) o Sugeruje się terapię celowaną w leczeniu zespołu ektopowego ACTH. (2|⊕⊕⊕○) • Obustronna adrenalektomia o Sugeruje się obustronną adrenalektomię w przypadku utajonego lub przerzutowego ektopowego wydzielania ACTH (EAS) lub jako ratujące życie leczenie doraźne u pacjentów z bardzo ciężką chorobą zależną od ACTH, której nie da się szybko opanować za pomocą terapii farmakologicznej. (2|⊕⊕⊕○) Siła rekomendacji: rekomendacje silne oznaczono jako „1" i sformułowano z użyciem określenia „rekomenduje się"; rekomendacje słabe oznaczono jako „2" i sformułowano jako „sugeruje się". Jakość dowodów: bardzo niska jakość ⊕○○○, niska jakość ⊕⊕○○, umiarkowana jakość ⊕⊕⊕○, wysoka jakość ⊕⊕⊕⊕.
ERCUSYN 2018	Leczeniem z wyboru zespołu Cushinga zależnego od przysadki jest operacyjne usunięcie guza przysadki. W przypadku wystąpienia pooperacyjnej hiperkortyzolemii należy rozpocząć leczenie substytucyjne glikokortykosteroidami, aż do przywrócenia funkcji osi przysadka–nadnercza. Po niepowodzeniu leczenia operacyjnego w drugiej linii leczenia można zastosować radioterapię. Farmakoterapia przy pomocy inhibitorów steroidogenezy nadnerczowej (**metyrapon**, ketokonazol) może być stosowana w okresie przedoperacyjnym w celu opanowania objawów hiperkortyzolemii i jej szkodliwych skutków, a także być może zmniejszeniu powikłań pooperacyjnych. Farmakoterapia może być stosowana w przypadkach, w których oczekuje się na efekty radioterapii. Leczenie farmakologiczne należy również zastosować u pacjentów, u których leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia było nieskuteczne, zanim zostanie przeprowadzona obustronna adrenalektomia. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii farmakologicznych ukierunkowanych na czynność wydzielniczą guza przysadki, takich jak kabergolina i SOM230 [pasyreotyd] u pacjentów z gruczolakami przysadki wydzielającymi ACTH pozostaje obecnie w sferze badań. Jakość dowodów naukowych i siła rekomendacji – nie podano.
NCCN 2026 ver. 1.2026	**Zalecenia dotyczące hiperkortyzolemii w kontekście guzów nadnerczy/NET** Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia hiperkortyzolemii (z zespołem Cushinga lub bez), zależą od źródła nadmiaru kortyzolu (nadnercza, przysadka lub ektopowe). **Leczenie guzów nadnerczy**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Hiperkortyzolemia (z zespołem Cushinga lub bez) może być związana zarówno z łagodnymi nowotworami nadnerczy (gruczolakiem nadnerczy), jak i z nowotworami złośliwymi nadnerczy. • Łagodne guzy nadnerczy (<4 cm) należy usunąć chirurgicznie. • Ważne jest, aby pacjenci z guzem nadnerczy wydzielającym kortyzol otrzymywali glikokortykoidy w okresie okołooperacyjnym, ponieważ wydzielanie kortyzolu przez przeciwległe nadnercze zostanie przejściowo zahamowane. • U pacjentów ze zlokalizowanym rakiem gruczołowo-komórkowym (ACC) zaleca się chirurgiczne wycięcie guza wraz z usunięciem węzłów chłonnych widocznych w badaniu radiologicznym lub klinicznym; zabieg ten może wymagać usunięcia sąsiednich struktur. • W przypadku nowotworów o wysokim ryzyku złośliwości zaleca się wykonanie adrenalektomii otwartej ze względu na zwiększone ryzyko nawrotu miejscowego i rozprzestrzenienia się nowotworu do otrzewnej w przypadku zabiegu laparoskopowego. • Istnieją trzy opcje leczenia w przypadku, gdy u pacjenta stwierdza się wysokie ryzyko nawrotu: zaleca się udział w badaniu klinicznym, o ile jest ono dostępne; można rozważyć uzupełniającą radioterapię i uzupełniającą terapię mitotanem. Można również rozważyć uzupełniającą terapię mitotanem po resekcji ACC, chociaż jej zastosowanie w tym wskazaniu budzi kontrowersje (kategoria 3), a optymalny czas trwania terapii nie jest znany. • Badania wykazały skuteczność osilodrostatu w kontroli hiperkortyzolemii w stanach takich jak gruczolaki nadnerczy, raki nadnerczy oraz zespół ektopowego ACTH – kontrola objawów. **Guzy neuroendokrynne (NET)** NET oskrzeli i grasicy są związane z wytwarzaniem hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i stanowią przyczynę zespołu Cushinga. W przypadku podejrzenia hiperkortyzolemii (zespołu Cushinga) należy przeprowadzić diagnostykę w kierunku ektopowego wydzielania ACTH i wdrożyć odpowiednie leczenie. Kategorie dowodów: Kategoria 1: Na podstawie dowodów wysokiego poziomu, istnieje jednomyślny konsensus NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2A: Na podstawie dowodów niższego poziomu, istnieje jednomyślny konsensus NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa. Kategoria 2B: Na podstawie dowodów niższego poziomu, istnieje konsensus NCCN co do tego, że interwencja jest właściwa. Kategoria 3: Na podstawie dowodów dowolnego poziomu, w NCCN panuje znaczna rozbieżność co do tego, czy dana interwencja jest właściwa. ---------- Wszystkie zalecenia należą do kategorii 2A, o ile nie wskazano inaczej.
PS 2021	**Początkowe leczenie choroby Cushinga i postępowanie w przypadku nawrotu** • Jako pierwsza linia leczenia zalecana jest przezklinowa resekcja guza (ang. *transsphenoidal surgery*). o Pacjenci z chorobą Cushinga w miarę możliwości powinni być poddawani zabiegom chirurgicznym w wyspecjalizowanych ośrodkach doskonałości zajmujących się guzami przysadki mózgowej (*wysoka jakość dowodów, silne zalecenie*). o W przypadku braku przeciwwskazań do operacji zaleca się wykonanie ponownej resekcji przezklinowej u pacjentów z biochemicznymi oznakami nawrotu choroby Cushinga, jeśli guz jest widoczny w badaniu MRI (*niska jakość dowodów, zalecenie uznaniowe*). **Leczenie farmakologiczne** • Leczenie farmakologiczne może być stosowane u pacjentów z przetrwałą lub nawrotową chorobą Cushinga, u chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego oraz w okresie oczekiwania na efekty radioterapii. • Zalecane opcje terapeutyczne obejmują inhibitory steroidogenezy nadnerczowej (ketokonazol, **metyrapon**, osilodrostat, mitotan, etomidat), leki działające na przysadkę (kabergolina, pasyreotyd) oraz antagonistę receptora glukokortykoidowego (mifepriston). o Jeśli konieczne jest szybkie przywrócenie prawidłowego stężenia kortyzolu, zalecane jest zastosowanie inhibitora steroidogenezy nadnerczy; osilodrostat i **metyrapon** charakteryzują się najszybszym działaniem i są dostępne w postaci doustnej, przy czym schemat dawkowania osilodrostatu może być wygodniejszy dla pacjentów, natomiast etomidat można podawać dożylnie w bardzo ciężkich przypadkach (*wysoka jakość dowodów, silne zalecenie*). o W przypadku łagodnego przebiegu choroby, jeśli występują resztki guza i istnieje możliwość jego zmniejszenia, należy rozważyć zastosowanie pasyreotydu lub kabergoliny (*umiarkowana jakość dowodów, silne zalecenie*). • W przypadku kobiet w ciąży lub planujących ciążę należy rozważyć zastosowanie kabergoliny lub **metyraponu** (*niska jakość dowodów, zalecenie uznaniowe*), jednak żaden z tych leków nie jest zarejestrowany do stosowania w ciąży. • Nie ma wystarczających dowodów uzasadniających rutynowe stosowanie pierwotnego lub przedoperacyjnego leczenia farmakologicznego (*umiarkowana jakość dowodów, silne zalecenie*). • Należy rozważyć zmianę schematu leczenia, jeśli po 2–3 miesiącach stosowania maksymalnych tolerowanych dawek stężenie kortyzolu pozostaje podwyższone (*umiarkowana jakość dowodów, silne zalecenie*). Jeśli pomimo zwiększenia dawki obserwuje się wyraźną oporność na leczenie, zalecane jest przejście na inną terapię (*niska jakość dowodów, zalecenie uznaniowe*). • Terapię skojarzoną można rozważyć w przypadku nieskuteczności monoterapii (niska jakość dowodów, zalecenie uznaniowe).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	○ Brakuje wystarczających danych pozwalających wskazać preferowane schematy terapii skojarzonej (*wysoka jakość dowodów, silne zalecenie*). ○ Wielu ekspertów uważa, że połączenie ketokonazolu z metyraponem lub ewentualnie ketokonazolu z osilodrostatem pozwala zmaksymalizować blokadę nadnerczy w przypadkach, gdy monoterapia nie jest skuteczna, lub umożliwia stosowanie mniejszych dawek obu leków (*niska jakość dowodów, zalecenie uznaniowe*). ○ Ketokonazol w połączeniu z kabergoliną lub pasyreotydem oraz pasyreotyd w połączeniu z kabergoliną mogą stanowić uzasadnione kombinacje w przypadku obecności widocznego guza (*niska jakość dowodów, zalecenie uznaniowe*). ○ Inne możliwe: skojarzenia trójlekowe zawierające kabergolinę, pasyreotyd oraz ketokonazol, a także ketokonazol, metyrapon i mitotan (*niska jakość dowodów, zalecenie uznaniowe*). **Radioterapia** • Radioterapia jest zalecana u pacjentów z utrzymującym się hiperkortyzolizmem po niecałkowitej resekcji guza, szczególnie w przypadku zmian agresywnych, inwazyjnych lub nieoperacyjnych (*wysoka jakość dowodów, silne zalecenie*). **Obustronna adrenalektomia** • Obustronną adrenalektomię należy rozważyć u pacjentów, u których inne metody leczenia okazały się nieskuteczne, lub gdy niezbędne jest szybkie i trwałe obniżenie stężenia kortyzolu (*umiarkowana jakość dowodów, silne zalecenie*).

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Osilodrostat	TAK	*„W ramach Funduszu Medycznego możliwe jest finansowanie Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL) produktu leczniczego Isturisa (osilodrostat) w leczeniu zespołu Cushinga.*	Wybór prawidłowy Zachowano spójność wyboru komparatora w przedłożonych analizach.
Pasyreotyd* w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga	NIE	*Do 31 marca 2026 r. pasyreotyd był finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego B.118. Mimo wygaśnięcia refundacji z dniem 1 kwietnia 2026 r., lek pozostaje dostępny w ramach RDTL w populacji osób dorosłych, z potwierdzoną klinicznie i biochemicznie chorobą Cushinga, u których wykonanie zabiegu operacyjnego guza przysadki nie jest możliwe lub zakończyło się niepowodzeniem (tylko dla leku w dawce 10mg). Włączenie pasyreotydu jako komparatora alternatywnego (hipotetycznego) na wniosek AOTMiT pozwala na pełniejsze odzwierciedlenie rzeczywistego środowiska terapeutycznego, bez wpływu na formalny wniosek, że podstawowym (adekwatnym) komparatorem pozostaje osilodrostat jako jedyna technologia aktualnie refundowana w analizowanym wskazaniu.* *Wśród leków wymienionych jako potencjalna alternatywa dla metyraponu znajduje się także ketokonazol, zarejestrowany do leczenia endogennego zespół Cushinga. Ketokonazol, mimo zatwierdzenia przez FDA, nie jest finansowany w Polsce ze środków publicznych. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w 2018 roku wydała negatywną rekomendację dotyczącą objęcia refundacją produktu Ketoconazole HRA we wskazaniu: leczenia endogennego zespołu Cushinga u dorosłych oraz młodzieży powyżej 12. roku życia [86].* *Mifepriston (antagonista receptora glikokortykosteroidów) stosowany w leczenie zespołu Cushinga, nie jest aktualnie zarejestrowany w Polsce, z tego względu nie stanowi rzeczywistego komparatora dla metyraponu w polskiej praktyce klinicznej.* *Lewoketokonazol, zatwierdzony wyłącznie w Stanach Zjednoczonych przez FDA, również nie posiada rejestracji w Polsce i nadal znajduje się w fazie badań klinicznych.* *Leki takie jak mitotan, etomidat i kabergolina są dostępne w Polsce, jednak stosuje się je poza wskazaniami rejestracyjnymi. Zarejestrowanym wskazaniem dla mitotanu jest w leczenie objawowe zaawansowanego raka kory nadnerczy – nieoperacyjnego, z przerzutami lub wznową nowotworową.*	Wybór prawidłowy Należy jednak zwrócić uwagę, że pasyreotyd został określony jako komparator dodatkowy lub jako alternatywny hipotetyczny komparator. W ocenie Agencji takie rozróżnienie względem osilodrostatu jest niezasadne, ponieważ oba leki stanowią równorzędne komparatory (są wymieniane w wytycznych klinicznych, wskazywane jako opcje terapeutyczne przez ekspertów a także finansowane w ramach tej samej procedury – RDTL). Należy zaznaczyć, że w odniesieniu do pasyreotydu nie zachowano spójności wyboru komparatora w przedłożonych analizach. W ramach BIA oszacowano roczny koszt terapii pasyreotydem, jednak nie uwzględniono go w podziale rynku.

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
		Etomidat i kabergolina nie maja zarejestrowanych wskazań do stosowania w żadnej postaci zespołu Cushinga. *Na podstawie przeglądu zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej, technologii refundowanych w Polsce ze środków publicznych oraz opinii eksperta wynika, że komparatorem dla wnioskowanej terapii jest:* • *osilodrostat (w populacji dorosłych pacjentów z endogennym zespołem Cushinga).”*	

*Uwzględniony jako komparator na prośbę AOTMiT w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 5. Kryteria selekcji badań pierwotnych i wtórnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z endogennym zespołem Cushinga	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	-
Interwencja	Metyrapon (produkt leczniczy Metopirone)	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia	-
Komparatory	• osilodrostat • pasyreotyd* (komparator dodatkowy) W ramach porównania pośredniego (zestawienia danych) – badania z najwyższego poziomu wiarygodności	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej interwencji wskazał osilodrostat oraz pasyreotyd, przy czym pasyreotyd został określony jako komparator dodatkowy. W ocenie Agencji takie rozróżnienie nie znajduje uzasadnienia, ponieważ oba leki stanowią równorzędne komparatory. Należy jednak zaznaczyć, że pasyreotyd jest komparatorem wyłącznie w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga, będącą najczęstszą postacią endogennego zespołu Cushinga.
Punkty końcowe	Skuteczność kliniczna: • Normalizacja średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu w moczu (ang. *mean 24-hour urinary free cortisol*, mUFC) w 12. tygodniu; • Normalizacja mUFC w 24. i 36. tygodniu; • Zmiana mUFC względem wartości wyjściowej; • Odpowiedź na leczenie; • Czas do uzyskania odpowiedzi na leczenie; • Czas do uzyskania eukortyzolemii; • Zmiana nasilenia hiperkortyzolemii (wg mUFC); • Średni dzienny profil stężenia kortyzolu w ślinie; • Odsetek uczestników z prawidłowym stężeniem nocnego kortyzolu w ślinie (LNSC); • Częstość nieprawidłowych dobowych wahań kortyzolu; • Zgodność między LNSC a mUFC; • Zmiana stężenia hormonu adrenokortykotropowego (ACTH); • Parametry sercowo-naczyniowe i metaboliczne związane z zespołem Cushinga (glukoza i insulina w osoczu na czczo, hemoglobina glikowana, cholesterol całkowity, lipoproteiny o wysokiej i niskiej gęstości, trójglicerydy, masa ciała, wskaźnik masy ciała (BMI), oraz obwód talii); • Objawy przedmiotowe zespołu Cushinga; • Ocena jakości życia (QoL). Bezpieczeństwo: • Zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *adverse events*);	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	Punkty końcowe dot. oceny skuteczności klinicznej zostały zdefiniowane w sposób bardzo szczegółowy, z uwzględnieniem konkretnych parametrów oraz określonych punktów czasowych oceny (np. normalizacja mUFC w 12., 24. i 36. tygodniu). Tak zawężone kryteria mogą stwarzać ryzyko pominięcia istotnych dowodów naukowych dot. oceny skuteczności przy użyciu odmiennie zdefiniowanych punktów końcowych.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• Zdarzenia niepożądane związane z lekiem (ang. *drug-related adverse events*); • Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (ang. *serious AEs*); • Zgony; • Zdarzenia niepożądane o łagodnym umiarkowanym oraz ciężkim nasileniu; • Przerwanie leczenia (ogółem, z powodu zdarzeń niepożądanych); • Najczęstsze zdarzenia niepożądane (≥10% uczestników), niezależnie od związku z metyraponem; • Zdarzenia prowadzące do przerwania leczenia; • Parametry związane z androgenizacją: stężenie testosteronu u kobiet > GGN; • Hirsutyzm u kobiet.		
Typ badań	• Randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną; • Prospektywne badania kliniczne^; • Przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria PICOS w zakresie populacji i interwencji**; • Prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (efektywność praktyczna/bezpieczeństwo)**^.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	-
Inne kryteria	• Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych); • Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej wraz z doniesieniami konferencyjnymi, w przypadku, gdyby prezentowały dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań^^.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia	-

*W subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga, pasyreotyd w postaci proszku i rozpuszczalnika podawanego domięśniowo (10/20/30/40 mg); **Odnoszą się wyłącznie dla ocenianej interwencji; ^W przypadku badań włączonych w ramach efektywności klinicznej oraz efektywności praktycznej kryterium włączenia w przypadku badań jednoramiennych stanowiła liczebność populacji na poziomie ponad 30 chorych leczonych ocenianą interwencją, co wyklucza opisy niewielkich serii przypadków o ograniczonej wiarygodności i możliwości wnioskowania; ^^W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno jednoramienne badanie III/IV fazy – PROMPT, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania metyraponu w leczeniu dorosłych pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Ponadto włączono przegląd systematyczny (Galendi 2021), analizę porównania pośredniego z dopasowaniem MAIC (Hickey 2025) oraz 5 badań oceniających efektywność praktyczną metyraponu w leczeniu zespołu Cushinga (Verhelst 1991, Daniel 2015, Ceccato 2018, Detomas 2022 i Detomas 2024). Szczegółowy opis ww. badań przedstawiono w rozdziałach 2., 7. i 14.2.1 AKL wnioskodawcy.

W związku z brakiem badań porównujących bezpośrednio efektywność kliniczną metyraponu z komparatorami, wnioskodawca przeprowadził oddzielne przeglądy systematyczne dla komparatorów, w ramach których odnaleziono 2 badania z randomizacją (RCT) oceniające efektywność kliniczną osilodrostatu w leczeniu endogennego zespołu Cushinga (LINC 3 i LINC 4) oraz 1 RCT oceniające efektywność kliniczną pasyreotydu w leczeniu choroby Cushinga (G2304). Szczegółowy opis badań znajduje się w rozdziale 14.2.2 AKL wnioskodawcy.

W celu weryfikacji poprawności przeglądu przeprowadzonego przez wnioskodawcę, analitycy Agencji przeprowadzili, w dn. 10.09.2026, wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez Pubmed), Cochrane oraz EMBASE, z zastosowaniem słów kluczowych odnoszących się do interwencji oraz wskazania. Nie zidentyfikowano innych badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Skrótową charakterystykę kluczowych badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 6. Skrótowa charakterystyka badania PROMPT – metyrapon

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
PROMPT (NCT02297945) *Nieman 2025* Źródło finansowania: Esteve (HRA Pharma Rare Diseases)	• prospektywne, • jednoramienne, • III/IV fazy, • metodą otwartej próby (*open-label*), • wieloośrodkowe (21 ośrodków w 8 krajach, w tym w Polsce), • okres obserwacji: 12 tygodni, z możliwością przedłużenia do 36 tygodni u pacjentów kontynuujących terapię	Interwencja: **Metyrapon** (kapsułki) – dawka początkowa: • 750 mg na dobę u pacjentów z UFC ≤5xGGN; • 1 500 mg na dobę u pacjentów z UFC >5xGGN. Dawka dobowa podzielona na 3–4 dawki w ciągu dnia. W przypadku braku możliwości równomiernego podziału dawki, najwyższą dawkę przyjmowano przed snem. Dostosowanie dawki przeprowadzano w tygodniach 1–5, 8., 12. oraz 24., na podstawie skuteczności i tolerancji leczenia – normalizacja średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu (mUFC ≤165 nmol/24 h) oraz/lub uzyskanie stężenia kortyzolu w surowicy przed podaniem dawki w zakresie 193–330 nmol/L, bez cech niewydolności nadnerczy. Pacjentów z wartościami poniżej zakresu docelowego lub cechami niewydolności nadnerczy uznawano za nadmiernie leczonych: przy wyjściowym dobowym wydalaniu wolnego kortyzolu <5xGGN dawkę zmniejszano o 250–500	Kryteria włączenia (wybrane): • wiek ≥18 lat; • pacjenci z endogennym zespołem Cushinga, u których spełniono następujące warunki: ○ nowo rozpoznana choroba Cushinga, u pacjentów niekwalifikujących się do wczesnego leczenia operacyjnego lub u których odroczenie operacji było pożądane; lub ○ nawracająca lub utrzymująca się choroba Cushinga po operacji przysadki; lub ○ ektopowy zespół ACTH, w tym przypadki utajone, po niepowodzeniu leczenia operacyjnego lub przypadki nieoperacyjne bądź z przerzutami; lub ○ zespół Cushinga o podłożu nadnerczowym, u pacjentów niekwalifikujących się do wczesnej operacji lub u których odroczenie operacji było pożądane;	Pierwszorzędowy: • normalizacja średniego dobowego wydalania wolnego kortyzolu z moczem (ang. *mean 24-hour urinary free cortisol*, mUFC; mUFC ≤GGN wynoszącej 165 nmol/24 h,) w 12. tyg. Pozostałe (wybrane): • normalizacja mUFC w 24. i 36. tyg.; • odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤ GGN) lub częściowej odpowiedzi (mUFC >GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej); • zmiana mUFC względem wartości wyjściowej;

Badanie	Metodyka	Interwencja	Populacja	Punkty końcowe
		mg, a przy wyższych wartościach o 500–1000 mg lub czasowo wstrzymywano leczenie. U pacjentów z wartościami przekraczającymi próg docelowy dawkę zwiększano (maksymalnie do 6 000 mg/dobę), stosując te same wielkości modyfikacji. Dopuszczano również modyfikacje dawkowania poza zaplanowanym harmonogramem wizyt. Komparator: brak.	• wolny kortyzol w moczu (UFC) ≥ 1,5-krotności górnej granicy normy (GGN) w trzech kolejnych 24-godzinnych zbiórkach moczu; • u pacjentów otrzymujących wcześniej leczenie farmakologiczne wymagano zachowania okresu wypłukiwania (*washout*), zależnie od stosowanego leku: Charakterystyka pacjentów • mediana wieku: 47 lat; • kobiety: n=34, mężczyźni: n=15; • choroba Cuchinga (CD): n=44 pacjentów; • średnia (SD) UFC [nmol/24h]: 1 041,7 (1 336,9); • mediana (zakres) mUFC [nmol/24h]: 570 [291-8 476]; • umiarkowana hiperkortyzolemia (63,3%), łagodna (4,1%), ciężka (32,7%). Liczba pacjentów: • populacja mITT: 49 pacjentów; • populacja dla oceny bezpieczeństwa: 50 pacjentów.	• czas do uzyskania eukortyzolemii; • parametry kontroli rytmu dobowego kortyzolu oraz stężenia ACTH; • jakość życia; • bezpieczeństwo.

UFC (ang. *urinary free cortisol)* – wolny kortyzol w moczu; mITT (ang. *modified Intention-to-Treat*) – zmodyfikowana analiza ITT; mUFC (ang. *mean 24-hour urinary free cortisol*) – średnie dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem; GGN – górna granica normy; SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe

Tabela 7. Skrótowa charakterystyka badań LINC 3 i LINC 4 – osilodrostat

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
LINC 3 (NCT02180217) *Pivonello 2020, Fleseriu 2022, Pivonello 2024* Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals	• badanie z randomizacją (RCT), • III fazy, • wieloośrodkowe (66 ośrodków w 19 krajach), • otwartej próby (*open-label*) obejmujące podwójnie zaślepioną fazę randomizowaną; • hipoteza: *superiority,* • okres leczenia: ○ 48 tyg. Z możliwością przedłużenia ≥72 tyg. ○ mediana czasu leczenia osilodrostatem: 130 tyg.	Schemat leczenia: • okres 1 (0–12 tyg.): faza otwarta – wszyscy pacjenci: **osilodrostat** 2 mg 2xdziennie; titracja dawki co 2 tyg. (zakres 1–30 mg) w zależności od skuteczności i tolerancji; • okres 2 (13–24 tyg.): **kontynuacja osilodrostatu** w dawce terapeutycznej ustalonej w okresie 1; możliwe zwiększenie dawki przy ponownym wzroście UFC >GGN; • okres 3 (26–34 tyg.) – faza randomizowana: pacjenci z UFC ≤GGN w 24. tyg., bez zwiększania dawki po 12. tyg., byli randomizowani (1:1) do: ○ **kontynuacji osilodrostatu** w tej samej dawce, ○ **placebo**. Redukcje lub przerwy w dawkowaniu były możliwe w razie objawów hipokortyzolizmu. • okres 4 (35–48 tyg.): wszyscy pacjenci; faza otwarta; **osilodrostat**.	Kryteria włączenia (wybrane): • wiek 18–75 lat; • potwierdzona utrzymująca się lub nawrotowa choroba Cushinga po leczeniu operacyjnym przysadki i/lub radioterapii lub brak wcześniejszego leczenia chirurgicznego/ radioterapii u pacjentów, którzy odmówili leczenia chirurgicznego lub nie zostali zakwalifikowani do zabiegu operacyjnego; • potwierdzona aktywna choroba Cushinga w badaniach przesiewowych, definiowana jako: średnia z 2–3 oznaczeń dobowego wolnego kortyzolu w moczu (24-h UFC) >1,5xGGN oraz poranne stężenie ACTH w osoczu powyżej dolnej granicy normy; • potwierdzone pochodzenie przysadkowe nadmiaru ACTH, spełniające co najmniej jedno z poniższych kryteriów: ○ guz przysadki o średnicy >6 mm w badaniu MRI; ○ gradient stężenia ACTH zatoka skalista dolna–obwodowo >2 przed stymulacją lub >3 po stymulacji (CRH lub desmopresyna); ○ potwierdzenie histopatologiczne i immunohistochemiczne guza przysadki wydzielającego ACTH u pacjentów po wcześniejszej operacji przysadki. Liczba pacjentów: • wszyscy pacjenci: 137; • grupa kontynuacji osilodrostatu w fazie randomizowanej: 36 pacjentów.	Pierwszorzędowy: • odpowiedź na leczenie (uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤GGN wynoszącej 138 nmol/24 h lub 50 µg/24 h) lub częściowej odpowiedzi (mUFC >GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej). Pozostałe (wybrane): • jakość życia; • bezpieczeństwo.
LINC 4 (NCT02697734) *Gadelha 2022, Gadelha 2023* Źródło finansowania: Novartis Pharmaceuticals	• badanie z randomizacją (RCT), • III fazy, • wieloośrodkowe (40 ośrodków w 14 krajach, w tym w Polsce), • podwójnie zaślepione (faza podwójnego zaślepienia – 12 tyg., następnie 36 tyg. faza *open-label*), • hipoteza: *superiority,* • okres leczenia:	Schemat leczenia: **Faza randomizowana – grupa osilodrostatu:** • dawka początkowa: 2 mg osliodrostatu dwa razy dziennie; • dawka mogła być zwiększana (2–5–10–20 mg dwa razy dziennie), jeśli mUFC) przekraczało GGN; zakres referencyjny: 11–138 nmol/24 h [4–50 µg/24 h]). Zwiększenia dawki następowały średnio co około 3 tyg.; • dawka była utrzymywana, jeśli mUFC mieściło się w normie, a pacjent nie wykazywał objawów niewydolności nadnerczy.	Kryteria włączenia (wybrane): • wiek: 18–75 lat; • rozpoznanie choroby Cushinga, tj. utrzymująca się / nawrotowa choroba po operacji przysadki i/lub radioterapii lub pacjenci niekwalifikujący się do operacji); • mUFC >1,3xGGN, na podstawie 3 próbek z ≥2 wartościami >1,3 × GGN; • poranny poziom ACTH w osoczu > dolnej granicy normy; • przysadkowe źródło nadmiaru ACTH, określone jako guz przysadki o średnicy >6 mm stwierdzony w badaniu MRI, gradient centralno-obwodowy w obustronnym cewnikowaniu zatok skalistych > 2 przed podaniem lub > 3 po podaniu hormonu uwalniającego kortykotropinę (CRH) albo octanu desmopresyny, lub histopatologiczne	Pierwszorzędowy: • odsetek pacjentów zrandomizowanych, którzy osiągnęli mUFC ≤GGN wynoszącej 138 nmol/24 h, w 12. tyg. Pozostałe (wybrane): • odsetek pacjentów, którzy osiągnęli mUFC ≤GGN w 36. tyg. (obie grupy łącznie po 24 tyg. leczenia w fazie otwartej); • odpowiedź na leczenie (uzyskanie całkowitej odpowiedzi (mUFC ≤GGN lub częściowej odpowiedzi (mUFC

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	○ 48 tyg. z możliwością przejścia do fazy przedłużonej >48 tyg.	• dawka mogła być zmniejszona do <2 mg dwa razy dziennie, jeśli mUFC spadało poniżej dolnej granicy normy lub znajdowało się w jej dolnym zakresie u pacjentów z objawami niewydolności nadnerczy. **Faza randomizowana – grupa placebo:** • fikcyjny schemat titracji w celu zachowania zaślepienia. **Faza otwarta – wszyscy pacjenci**: • dawka początkowa: 2 mg **osilodrostatu** dwa razy dziennie (pacjenci przyjmujący < 2 mg dwa razy dziennie (osilodrostat lub placebo) w 12. tygodniu kontynuowali tę samą dawkę); • dawkowanie i modyfikacje zgodnie ze schematami w fazie randomizowanej.	potwierdzenie guza przysadki wydzielającego ACTH u pacjentów, którzy wcześniej przeszli operację przysadki. Liczba pacjentów: • wszyscy pacjenci: 73; • grupa osilodrostatu w fazie randomizowanej: 48 pacjentów.	>GGN, przy ≥50% redukcji względem wartości wyjściowej); • czas do uzyskania kontroli mUFC; • zmiana względem wartości wyjściowej w poziomach kortyzolu w surowicy i ślinie; • zmiana względem wartości wyjściowej do 12., 36. i 48. tyg. w parametrach sercowo-naczyniowych i metabolicznych związanych z chorobą Cushinga; • wyniki zgłaszane przez pacjentów; • bezpieczeństwo.

CRH (ang. *Corticotropin-Releasing Hormone)* – hormon uwalniający kortykotropinę; UFC (ang. *urinary free cortisol*) – wolny kortyzol w moczu; mUFC (ang. mean 24-hour urinary free cortisol) – średnie dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem; GGN – górna granica normy

Tabela 8. Skrótowa charakterystyka badania G2304 – pasyreotyd

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
G2304 (NCT01374906) *Lacroix 2018* Źródło finansowania: Novartis Pharma AG	• badanie z randomizacją (RCT), • III fazy, • wieloośrodkowe (57 ośrodków w 19 krajach), • podwójnie zaślepione, • stratyfikacja wg wyjściowego mUFC (1,5–<2,0 × GGN vs 2,0–5,0 × GGN), • okres leczenia: 12 mies. z opcjonalną otwartą fazą przedłużoną, • badanie nie było zaprojektowane do wykazania różnic między dawkami.	Schemat leczenia: • **pasyreotyd LAR 10 mg** domięśniowo co 28 dni przez 12 mies.; • **pasyreotyd LAR 30 mg** domięśniowo co 28 dni przez 12 mies. Modyfikacja dawki: • w 4. mies. zwiększenie 10→30 mg lub 30→40 mg, jeżeli mUFC >1,5 × GGN; • w 7., 9. lub 12. mies. zwiększenie dawki do maks. 40 mg, jeżeli mUFC >1,0 × GGN i lek był dobrze tolerowany; • w pierwszych 7 mies. dozwolona jedna redukcja dawki z powodu nietolerancji; po 7. mies. możliwe dalsze redukcje; • po 12. mies. pacjenci z mUFC ≤GGN lub odnoszący korzyść kliniczną mogli	Kryteria włączenia (wybrane): • wiek ≥18 lat; • potwierdzona diagnoza przetrwałej, nawrotowej choroby Cushinga lub choroby *de novo* (w przypadku chorych niebędących kandydatami do leczenia chirurgicznego); • stężenie mUFC 1,5–5,0 × GGN, obliczone na podstawie trzech 24-godzinnych zbiórek moczu z 2 tyg. przed rozpoczęciem badania; • stężenie ACTH w osoczu (oznaczane rano) w zakresie normy lub powyżej normy; • potwierdzone przysadkowe pochodzenie zespołu Cushinga; • potwierdzone wykluczenie choroby pseudo-Cushing'a; • stan sprawności Karnofsky'ego ≥60; • ukończone wymagane okresy *wash-out* w przypadku chorych wcześniej leczonych z powodu choroby Cushinga. Liczba pacjentów:	Pierwszorzędowy: • całkowita odpowiedź w 7. mies., tj. mUFC ≤GGN (wynoszącej 166,5 nmol/24 h), niezależnie od modyfikacji dawki w 4. mies. Pozostałe (wybrane): • mUFC ≤GGN w 7. mies. bez wcześniejszego zwiększenia dawki w 4. mies.; • zmiana mUFC względem wartości wyjściowej; • stężenie ACTH; • stężenie kortyzolu; • objawy kliniczne choroby Cushinga; • jakość życia; • objętość guza przysadki;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		kontynuować leczenie w fazie przedłużonej.	• wszyscy pacjenci: 150; • PAS 10 mg: 74; • PAS 30 mg: 76.	• bezpieczeństwo.

mUFC (ang. *mean 24-hour urinary free cortisol*) – średnie dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem; LAR (ang. *Long-Acting Release*) – o przedłużonym uwalnianiu; PAS – pasyreotyd; GGN – górna granica normy

Tabela 9. Skrótowa charakterystyka badania wtórnego Galendi 2021

Badanie	Cel i metodyka	Kryteria PICO dla badań pierwotnych
Galendi 2021 PROSPERO CRD42020205567	• Przegląd systematyczny z metaanalizą • Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia farmakologicznego u dorosłych pacjentów z chorobą Cushinga. • Przeszukane bazy: Embase, PubMed/Medline, Cochrane Collaboration Controlled Trials Register; dodatkowo ClinicalTrials.gov, literatura szara, przeszukiwano referencje publikacji oraz abstrakty i doniesienia konferencyjne. • Włączone badania: 27 badań (Łącznie N=1 405 pacjentów) (4 badania z randomizacją, 13 badań prospektywnych, 10 badań retrospektywnych), z czego 8 publikacji dotyczących pasyreotydu, 6 kabergoliny, 10 ketokonazolu, 5 metyraponu oraz 1 osilodrostatu. W przypadku metyraponu uwzględniono badania Ceccato 2018, Daniel 2015, Valassi 2012, van der Bosh 2014, Verhelst 1991, w przypadku osilodrostatu uwzględniono badanie LINC 3 (Pivonello 2020).	Populacja: Dorośli pacjenci z chorobą Cushinga (ACTH-zależną o pochodzeniu przysadkowym): • z utrzymującą się chorobą po przezklinowej resekcji guza przysadki (ang. *transsphenoidal surgery*, TSS), • z nawrotem choroby po uzyskaniu wcześniejszej eukortyzolemii po TSS, • z przeciwwskazaniami do leczenia chirurgicznego. Interwencja: Monoterapia jednym z następujących leków: • pasyreotyd, • kabergolina, • ketokonazol, • lewoketokonazol, • metyrapon, • osilodrostat, • temozolomid. Punkty końcowe: • Pierwszorzędowe: odsetek pacjentów osiągających kontrolę choroby zgodnie z definicją autorów poszczególnych badań (najczęściej normalizacja UFC), bezpieczeństwo; • Drugorzędowe: zmiana stężenia wolnego kortyzolu w moczu (UFC), zmiana masy ciała/BMI, obwodu talii, ciśnienia tętniczego, profilu lipidowego, kontrola cukrzycy.

4.1.1.2. Ocena badań

Wiarygodność badania PROMPT dla interwencji oceniono z wykorzystaniem narzędzia NICE przeznaczonego do oceny nierandomizowanych badań interwencyjnych. Narzędzie obejmuje osiem domen oceniających jakość metodologiczną badania, a maksymalny wynik wynosi 8 punktów. Badanie PROMPT uzyskało 7 punktów, przy czym jeden punkt odjęto z uwagi na brak informacji dotyczących konsekutywnej rekrutacji pacjentów.

Ocena ryzyka błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB 2.0 wskazała na niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich domenach zarówno dla badania LINC 3, jak i LINC 4. W przypadku badania G2304 stwierdzono natomiast pewne zastrzeżenia, wynikające głównie ze znacznego odsetka brakujących danych oraz możliwości, że utrata pacjentów z obserwacji była związana z osiąganymi wynikami leczenia.

Wiarygodność przeglądu systematycznego z metaanalizą Galendi 2021 oceniono wg skali AMSTAR-2 jako niską.

Ocena wiarygodności badań została zweryfikowana przez analityków Agencji i uznana za przeprowadzoną prawidłowo.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy klinicznej zidentyfikowane przez wnioskodawcę:

- *„Brak badań head-to-head bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo metyraponu z osilodrostatem;*
- *Pomiędzy badaniem PROMPT (metyrapon) a badaniami LINC 3 i LINC 4 (osilodrostat) oraz G2304 (pasyreotyd) występowała wyraźna heterogeniczność metodologiczna i kliniczna;*
- *W badaniach dla komparatorów analizowano jedynie te punkty końcowe, które stanowiły również przedmiot oceny efektywności klinicznej ocenianej interwencji (komplementarne);*
- *Brak możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego podyktowany brakiem dostępności badań o najwyższej jakości;*
- *Przeprowadzone zestawienia danych ma wyłącznie charakter jakościowy (naïve comparison), co znacząco ogranicza możliwość wskazania przewagi którejkolwiek z interwencji."*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Brak badań porównujących bezpośrednio (*head-to-head*) skuteczność i bezpieczeństwo metyraponu i pasyreotydu.
- Dostępne dowody kliniczne nie pozwalają na wykazanie przewagi którejkolwiek z ocenianych interwencji, ale również na stwierdzenie ich równorzędności klinicznej.
- Niska liczebność próby w badaniu PROMPT.
- Ograniczeniem interpretacji wyników badania PROMPT jest sposób kalkulacji odsetków odpowiedzi na leczenie, które wyznaczano w populacji pacjentów dostępnych do oceny w poszczególnych punktach czasowych (mITT). W związku z malejącą liczbą pacjentów pozostających w obserwacji w kolejnych punktach czasowych przedstawione odsetki odpowiedzi mogą prowadzić do bardziej optymistycznej oceny skuteczności leczenia niż wyniki obliczane z wykorzystaniem pełnej populacji wyjściowej (ITT). Przyjęte podejście utrudnia ocenę wpływu utraty pacjentów w trakcie obserwacji na oszacowania skuteczności. Ponadto przyjęta metodyka oceny skuteczności metyraponu dodatkowo ogranicza możliwość wnioskowania na podstawie zestawienia wyników z komparatorami, dla których zastosowano odmienne podejście do oceny skuteczności.
- Porównywalność wyników ogranicza odmienna definicja górnej granicy normy (GGN) dla mUFC zastosowana w badaniach. W badaniu PROMPT za wartość prawidłową uznawano mUFC ≤165 nmol/24 h, natomiast w badaniach LINC 3 i LINC 4 mUFC ≤138 nmol/24 h. Różnice w przyjętych progach normalizacji mogą wpływać na odsetek pacjentów osiągających kontrolę biochemiczną choroby, tym samym utrudniając porównanie skuteczności ocenianych terapii.
- Heterogeniczność populacji badanych pomiędzy badaniami. W badaniu PROMPT (metyrapon) uczestniczyli pacjenci z zespołem Cushinga o różnej etiologii (ok. 90% stanowili chorzy z chorobą Cushinga, bez odrębnej prezentacji wyników dla tej subpopulacji), podczas gdy badaniach LINC 3, LINC 4 (osilodrostat) oraz G2304 (pasyreotyd) obejmowały wyłącznie pacjentów z chorobą Cushinga. Powyższe może ograniczać porównywalność uzyskanych wyników.

- Wnioskodawca nie przedstawił wyników porównania pośredniego z dopasowaniem MAIC dla metyraponu względem osilodrostatu, pomimo że wyniki takiej analizy były dostępne w publikacji Hickey 2025, która została włączona do przeglądu systematycznego. Wnioskodawca, w celu przedstawienia porównania efektywności klinicznej ocenianej interwencji względem komparatora, wykonał jedynie proste zestawienie wyników badań pierwotnych. Powyższe skutkuje niepełnym przedstawieniem dostępnych dowodów naukowych.
- Należy podkreślić, że wyniki analizy z wykorzystaniem porównania pośredniego z dopasowaniem MAIC (Hickey 2025) dla osilodrostatu vs metyrapon obarczone są niepewnością m.in. ze względu na zastosowanie niezakotwiczonego MAIC (ang. *unanchored MAIC*), który opiera się na założeniu, że wszystkie czynniki prognostyczne i czynniki mające wpływ na efekt leczenia zostały zidentyfikowane i uwzględnione w analizie.
- Przegląd systematyczny z metaanalizą Galendi 2021 charakteryzuje się istotnymi ograniczeniami wynikającymi m.in. z nieaktualności zgromadzonego materiału dowodowego. Analiza nie obejmuje wszystkich obecnie dostępnych badań pierwotnych dotyczących ocenianych technologii, w tym badania PROMPT dla metyraponu oraz badania LINC 4 dla osilodrostatu. Ponadto w przypadku metyraponu uwzględniono wyłącznie dane pochodzące z badań obserwacyjnych.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

4.2.1.1. Metyrapon

Badanie PROMPT

Poniżej przedstawiono kluczowe wyniki analizy skuteczności klinicznej w oparciu o dane z jednoramiennego badania PROMPT. Ograniczono się do analizy kluczowych punktów końcowych, tj. odpowiedzi na leczenie, zmiany mUFC oraz jakości życia pacjentów. Pozostałe punkty końcowe zostały opisane w rozdziale 4.1 AKL wnioskodawcy.

Ocena skuteczności została przeprowadzona dla populacji obejmującej uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę metyraponu oraz mieli wykonany co najmniej jeden kolejny pomiar wydalania wolnego kortyzolu z moczem (UFC). W przypadku dwóch uczestników, którzy przerwali udział w badaniu, zastosowano metodę imputacji brakujących danych LOCF (ang. *last observation carried forward*), przenosząc ostatni dostępny pomiar (odpowiednio w dniach 56 i 60).

Odpowiedź na leczenie i zmiana mUFC

Całkowita odpowiedź na leczenie stanowiła pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu PROMPT i została zdefiniowana jako normalizacja średniego 24-godzinnego stężenia wolnego kortyzolu w moczu (mUFC ≤GGN). Częściową odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako średnie 24-godzinne stężenie wolnego kortyzolu w moczu powyżej górnej granicy normy przy jednoczesnym zmniejszeniu mUFC większym lub równym 50% względem wartości wyjściowej.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki związane z odpowiedzią na leczenie oraz średnią zmianą mUFC wśród pacjentów przyjmujących metyrapon w badaniu PROMPT, w kolejnych tygodniach obserwacji.

Tabela 10. Odpowiedź na leczenie i zmiana mUFC w badaniu PROMPT

Punkt końcowy	Wyniki			
	wartość wyjściowa	w 12. tyg.	w 24. tyg.	w 36. tyg.
Całkowita odpowiedź (normalizacja mUFC), n/N (%) [95%CI]	0/ 49	23/49 (46,9) [32,5; 61,7]	21/40 (52,5) [37,1; 67,1]	17/35 (48,6) [33,0; 64,4]
Odpowiedź na leczenie, n/N (%) [95%CI]	–	38/47 (80,9) [67,5; 89,6]	31/40 (77,5) [62,5; 87,7]	25/35 (71,4) [54,9; 83,7]
Częściowa odpowiedź, n/N (%)	–	15/47 (31,9)	10/40 (25,0)	8/35 (22,8)
Brak odpowiedzi, n/N (%)	–	9/47 (19,1)	9/40 (22,5)	10/35 (28,6)

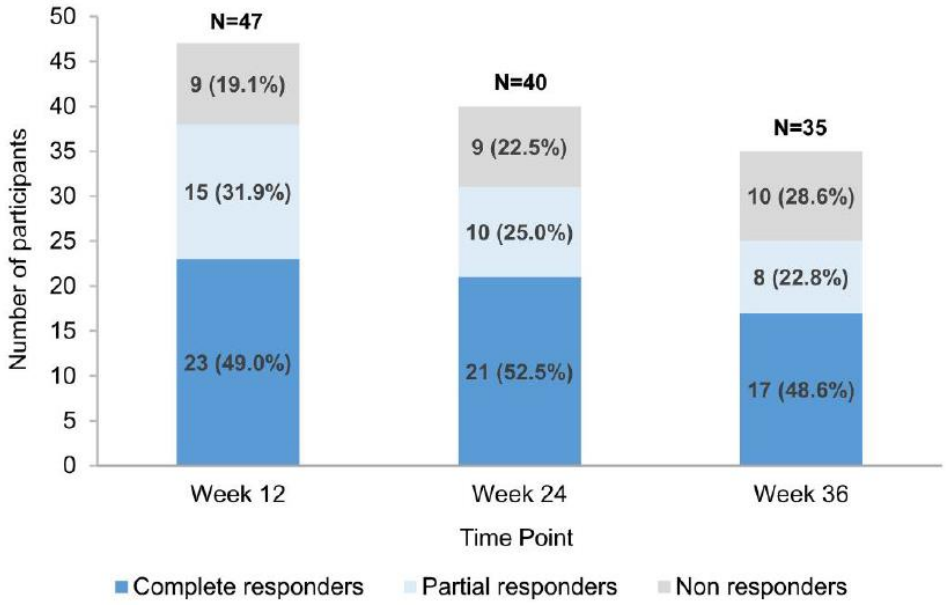
Punkt końcowy	Wyniki			
	wartość wyjściowa	w 12. tyg.	w 24. tyg.	w 36. tyg.
Czas do uzyskania odpowiedzi, Mediana, dni [95%CI]	14,0 [8,0; 15,0]			
Czas do uzyskania eukortyzolemii, Mediana, dni [95% CI]	34,0 [16,0; 57,0]			
Zmiana mUFC, Średnia, nmol/24h (SE)	–	-679,1 (68,7)	-665 (b.d.)	-611,8 (b.d.)

CI (ang. *confidence interval)* – przedział ufności; SE (ang. *standard error*) – błąd standardowy; mUFC (ang. *mean 24-hour urinary free cortisol*) – średnie dobowe wydalanie wolnego kortyzolu z moczem; b.d. – brak danych

Źródło: AKL wnioskodawcy, Nieman 2025.

Wśród pacjentów leczonych metyraponem całkowitą odpowiedź na leczenie (normalizację mUFC) uzyskano w 46,9% (po 12. tyg.), 52,5% (po 24. tyg.) i 48,6% (po 36. tyg.) przypadków. Odpowiedź na leczenie ogółem potwierdzono odpowiednio u 80,9%, 77,5% i 71,4% badanych. Częściową odpowiedź odnotowano w kolejnych punktach czasowych u 31,9%, 25,0% i 28,6% pacjentów. Odsetek uczestników badania, u których potwierdzono brak odpowiedzi na leczenie wyniósł od 19,1% w 12. tyg. do 28,6% w 36. tyg.

Na poniższym wykresie przedstawiono rozkład odpowiedzi na leczenie metyraponem w badaniu PROMPT w kolejnych tygodniach obserwacji.



Rysunek 1. Odpowiedź na leczenie metyraponem w 12., 24. i 36. tygodniu – badanie PROMPT

Źródło: Nieman 2025.

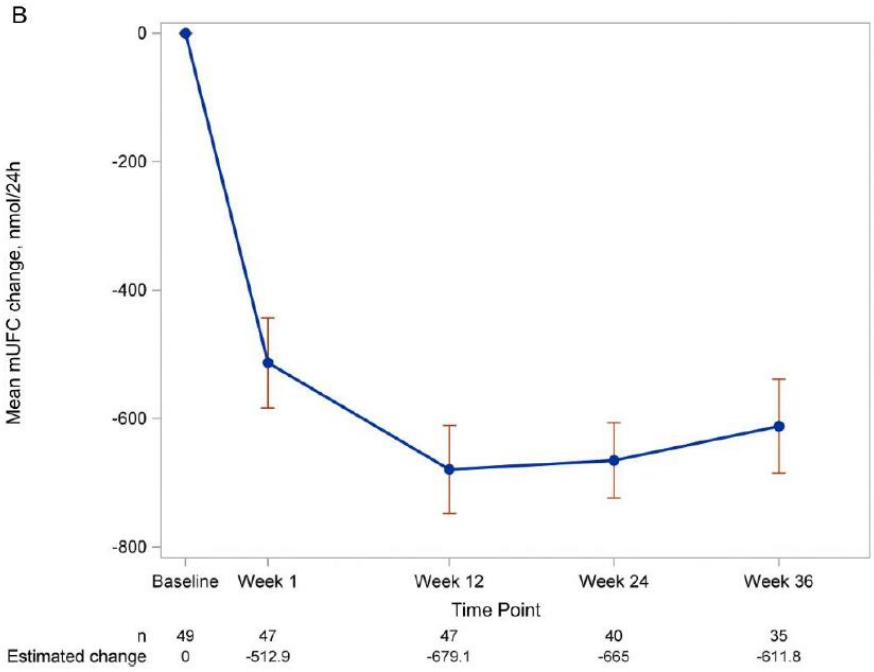
Komentarz analityków Agencji

*Należy zwrócić uwagę na rozbieżność wyników dotyczących pierwszorzędowego punktu końcowego przedstawionych w publikacji Nieman 2025. W treści publikacji wskazano, że całkowitą odpowiedź na leczenie osiągnięto u 23 spośród 49 pacjentów (46,9%), podczas gdy, zgodnie z ryciną (*Rysunek 1*), całkowitą odpowiedź osiągnęło 23 z 47 pacjentów (49%).*

Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi wyniosła 14 dni, a mediana czasu do osiągnięcia eukortyzolemii 34 dni.

Średnia zmiana mUFC w badaniu PROMPT względem wartości wyjściowej wyniosła od -611,8 do -679,1 nmol/24 h. Największy spadek mUFC odnotowano w 12. tyg., a najmniejszy w 36. tyg.

Poniższy rysunek obrazuje średnią zmianę mUFC wśród pacjentów leczonych metyraponem w badaniu PROMPT.



Rysunek 2. Średnia zmiana mUFC w 1., 12., 24. i 36. tyg. – badanie PROMPT

Źródło: Nieman 2025.

Jakość życia – Cushing QoL, Tuebingen CD-25 QoL

Jakość życia oceniana była z wykorzystaniem 2 kwestionariuszy dedykowanych ocenie HRQoL wśród pacjentów z zespołem Cushiga: *Tuebingen Cushing's Disease Quality of Life* oraz *Cushing's Syndrome Quality of Life (CSQoL).* Wyższy wynik w skali Cushing QoL wskazuje na lepszą jakość życia, natomiast w kwestionariuszu samoceny Tuebingen CD-25 (QoL) niższy wynik odpowiada lepszej jakości życia.

W kolejnych punktach czasowych obserwowano poprawę jakości życia ocenianej przy użyciu skali CSQoL, przy czym klinicznie istotną zmianę (minimalna klinicznie istotna różnica = 10,1 pkt) odnotowano w 24. i 36. tygodniu obserwacji. Odnotowano również poprawę jakości życia wg skali Tuebingen CSQoL, przy czym nie podano informacji na temat istotności statystycznej ani istotności klinicznej uzyskanych wyników. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Wyniki dotyczące jakości życia – badanie PROMPT

Punkt końcowy		Jakość życia – wyniki			
		wartość wyjściowa	w 12. tyg.	w 24. tyg.	w 36. tyg.
Kwestionariusz Cushing QoL	średnia liczba punktów (SD)	41,5 (19,4)	51,0 (18,0)	51,6 (20,2)	53,1 (18,2)
	średnia zmiana względem wartości wyjściowej	–	10,0 (13,8)	11,3 (13,2)	10,4 (13,1)
Tuebingen CD-25 QoL	średnia liczba punktów	41	35	–	30
	średnia zmiana względem wartości wyjściowej (SD)	–	-5,3 (13,0)	-10,4 (13,7)	-8,7 (16,3)

SD (ang. *standard deviation*) – odchylenie standardowe

Źródło: AKL wnioskodawcy oraz EU Clinical Trials Register; https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-000162-22/results#endPointsSection.

4.2.1.2. Metyrapon vs osilodrostat

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (metyrapon) z komparatorem (osilodrostatem), wnioskodawca przeprowadził porównanie skuteczności klinicznej obu interwencji metodą prostego zestawienia wyników badań.

Wyniki dotyczące skuteczności metyraponu pozyskano z badania PROMPT (*Nieman 2025*). Wyniki dotyczące skuteczności osilodrostatu pozyskano z badań LINC 3 (*Pivonello 2020*) i LINC 4 (*Gadelha 2022, Gadelha 2023*). Ocena badań uwzględnionych w porównaniu wskazała na heterogeniczność w zakresie m.in. okresów obserwacji, charakterystyki populacji czy oceny punktów końcowych. W zestawieniu wyników skuteczności uwzględniono punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie.

Wśród pacjentów leczonych metyraponem w ocenie po 12, 24 i 36 tyg. odsetek potwierdzonych odpowiedzi wyniósł odpowiednio: 80,9%, 77,5% i 71,4%. W badaniu LINC 3 w wyniku leczenia osilodrostatem u 85,4%, 82,5% i 75,9% osób potwierdzono uzyskanie odpowiedzi na leczenie odpowiednio po 12., 24. i 48. tyg. leczenia. Po 12, 36 i 48 tyg. leczenia osilodrostatem w badaniu LINC 4 odsetek odpowiedzi na leczenie był równy 81,3%, 87,7% i 79,5%.

Całkowitą odpowiedź na leczenie metyraponem w badaniu PROMPT potwierdzono w 46,9% (po 12. tyg.), 52,5% (po 24. tyg.) i 48,6% (po 36. tyg.) przypadków. W badaniu LINC 3 i LINC 4 odsetek całkowitych odpowiedzi po leczeniu osilodrostatem wyniósł odpowiednio: 71,5% i 77,1% (po 12 tyg.), 67,9% (LINC 3; po 24 tyg.), 80,8% (LINC 4; po 36 tyg.) i 66,4% oraz 68,5% (po 48 tyg.).

Poniższa tabela obrazuje zestawienie wyników związanych z odpowiedzią na leczenie metyraponem w badaniu PROMPT i osilodrostatem w badaniach LINC 3 i LINC 4.

Tabela 12. Zestawienie wyników związanych z odpowiedzią na leczenie – metyrapon i osilodorstat

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Metyrapon	Osilodrostat	
		PROMPT (Nieman 2025)	LINC 3 (Pivonello 2020)	LINC 4 (Gadelha 2022, Gadelha 2023)
Odpowiedź na leczenie n/N (%)	**12 tyg.**	38/47 (80,9)	117/137 (85,4)	39/48 (81,3)
	24 tyg.	31/40 (77,5)	113/137 (82,5)	–
	36 tyg.	25/35 (71,4)	–	64/73 (87,7)
	48 tyg.	–	104/137 (75,9)	58/73 (79,5)
Całkowita odpowiedź n/N (%)	**12 tyg.**	23/49 (46,9)	98/137 (71,5)	37/48 (77,1)
	24 tyg.	21/40 (52,5)	93/137 (67,9)	–
	36 tyg.	17/35 (48,6)	–	59/73 (80,8)
	48 tyg.	–	91/137 (66,4)	50/73 (68,5)
Częściowa odpowiedź n/N (%)	**12 tyg.**	15/47 (31,9)	19/137 (13,9)	2/48 (4,2)*
	24 tyg.	10/40 (25,0)	20/137 (14,6)	–
	36 tyg.	8/35 (22,8)	–	5/73 (6,9)*
	48 tyg.	–	13/137 (9,5)	8/73 (11,0)

*Obliczenia własne wnioskodawcy
Źródło: AKL wnioskodawcy, Nieman 2025, Pivonello 2020, Gadelha 2022, Gadelha 2023.

4.2.1.3. Metyrapon vs pasyreotyd

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję (metyrapon) z komparatorem (pasyreotyd), wnioskodawca przeprowadził porównanie skuteczności klinicznej obu interwencji metodą prostego zestawienia wyników badań. Wyniki dotyczące skuteczności metyraponu pozyskano z badania PROMPT (Nieman 2025), natomiast wyniki dotyczące pasyreotydu – z badania G2304 (Lacroix 2018).

Przeprowadzona ocena heterogeniczności wskazuje na występowanie różnic metodologicznych i klinicznych pomiędzy badaniami PROMPT i G2304. Badanie PROMPT obejmowało krótszy okres obserwacji (12 tygodni z możliwością przedłużenia do 36 tygodni), populację o zróżnicowanej etiologii zespołu Cushinga (przy czym znacząca większość pacjentów – 89,8% – miała chorobę Cushinga) oraz szerokim zakresie nasilenia hiperkortyzolemii, a także intensywny schemat titracji dawki. Z kolei badanie G2304 prowadzono przez 12 miesięcy, obejmowało wyłącznie pacjentów z chorobą Cushinga i umiarkowaną hiperkortyzolemią oraz mniej

intensywny harmonogram dostosowywania dawki. Stwierdzono także różnice w zakresie ocenianych punktów końcowych. Zidentyfikowana heterogeniczność dotycząca projektu badań, populacji, czasu obserwacji, schematów leczenia i ocenianych punktów końcowych istotnie ogranicza możliwość porównania wyników skuteczności obu interwencji. W związku z powyższym możliwe jest jedynie proste zestawienie wyników, które należy interpretować z dużą ostrożnością.

Wśród pacjentów leczonych metyraponem w ocenie po 24 i 36 tyg. odsetek odpowiedzi na leczenie ogółem wyniósł odpowiednio 77,5% i 71,4%. Z kolei odsetek odpowiedzi na leczenie pasyreotydem wyniósł 50% i 56,6% odpowiednio dla dawek 10 mg i 30 mg, po 7 miesiącach i 44% dla obu dawek łącznie po 12 mies.

Całkowitą odpowiedź na leczenie metyraponem w badaniu PROMPT potwierdzono w 46,9% (po 12 tyg.), 52,5% (po 24 tyg.) i 48,6% (po 36 tyg.) przypadków. W badaniu G2304 odsetek całkowitych odpowiedzi po leczeniu pasyreotydem wyniósł odpowiednio dla dawek 10 mg i 30 mg: 25,7% i 34,2% (po 3 mies.), 32,4% i 36,8% (po 6 mies.) oraz 33,8% i 35,5% (po 9 mies.).

W zestawieniu wyników dotyczących skuteczności uwzględniono punkty końcowe odnoszące się do odpowiedzi na leczenie (tabela poniżej).

Tabela 13. Zestawienie wyników związanych z odpowiedzią na leczenie – metyrapon i pasyreotyd

Punkt końcowy	Definicja punktu końcowego	Okres obserwacji	Metyrapon	Pasyreotyd
Odpowiedź na leczenie ogółem n/N (%)	**uzyskanie mUFC poniżej GGN lub osiągnięcie co najmniej 50% redukcji UFC względem wartości wyjściowej**	**24 tyg. (~6 mies.)**	31/40 (77,5)	-
		36 tyg. (~9 mies.)	25/35 (71,4)	-
	stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki lub mUFC > GGN i ≥50% zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych	**7 mies.**	-	PAS 10 mg: 37/74 (50,0) PAS 30 mg: 43/76 (56,6)
		12 mies.	-	PAS 10 mg + PAS 30 mg: 66/150 (44,0)
Całkowita odpowiedź n/N (%)	**stężenie mUFC ≤ GGN**	**12 tyg. (~3 mies.)**	23/49 (46,9)	-
		24 tyg. (~6 mies.)	21/40 (52,5)	-
		36 tyg. (~9 mies.)	17/35 (48,6)	-
	stężenie mUFC ≤ GGN niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki	**3 mies.**	-	PAS 10 mg: 19/74 (25,7)* PAS 30 mg: 26/76 (34,2)*
		6 mies.	-	PAS 10 mg: 24/74 (32,4)* PAS 30 mg: 28/76 (36,8)*
		7 mies.	-	PAS 10 mg: 31/74 (41,9) PAS 30 mg: 31/76 (40,8)
		9 mies.		PAS 10 mg: 25/74 (33,8)* PAS 30 mg: 27/76 (35,5)*
	stężenie mUFC ≤ GGN bez wcześniejszego zwiększenia dawki	**7 mies.**	-	PAS 10 mg: 21/74 (28,4) PAS 30 mg: 24/76 (31,6)
		12 mies.	-	PAS 10 mg: 26/74 (35,1) PAS 30 mg: 19/76 (25,0)
Częściowa odpowiedź n/N (%)	**redukcja mUFC o co najmniej 50% względem wartości wyjściowej przy utrzymującym się poziomie powyżej GGN**	**24 tyg. (~6 mies.)**	10/40 (25,0)	-
		36 tyg. (~9 mies.)	8/35 (22,8)	-
	mUFC > GGN i ≥50% zmniejszenie stężenie mUFC względem wartości początkowych	**7 mies.**	-	PAS 10 mg: 4/74 (5,4) PAS 30 mg: 10/76 (13,2)
		12 mies.	-	PAS 10 mg: 8/74 (10,8) PAS 30 mg: 13/76 (17,1)

*Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Źródło: AKL wnioskodawcy, Nieman 2025, Lacroix 2018.

4.2.1.4. Przegląd systematyczny Galendi 2021

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące odsetka pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę choroby, w podziale na poszczególne interwencje:

- metyrapon: 66% (95% CI: 46; 87%) – 4 badania, 66 pacjentów,
- osilodrostat: 66,4% (95% CI: 57,9; 74,3%) – jedno badanie, 97 pacjentów,
- pasyreotyd: 44% (95% CI: 30; 60%) – 8 badań, 522 pacjentów.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

4.2.2.1. Metyrapon

Badanie PROMPT

Ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona dla populacji pacjentów włączonych do fazy titracji dawki, którzy otrzymali ≥1 dawkę metyraponu (zgodnie z przyjętym leczeniem; ang. *safety population*, N=50).

Poniżej przedstawiono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji, tj. do 36. tygodnia.

W badaniu PROMPT wystąpienie zdarzeń niepożądanych potwierdzono u 47 (94%) z 50 pacjentów przyjmujących metyrapon. Zdarzenia niepożądane, które zostały zakwalifikowane jako związane z lekiem odnotowano u 62% badanych (n=31). Do 36. tyg. potwierdzono wystąpienie 21 ciężkich zdarzeń niepożądanych u 12 (24%) pacjentów. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia wystąpiły u 4 pacjentów, przy czym 3 przypadki (6%) uznano za związane z ocenianą interwencją, a 1 przypadek (2%) za niezwiązany z leczeniem. Nie stwierdzono zgonów podczas stosowania metyraponu.

Szczegóły dotyczące ogólnego profilu bezpieczeństwa w badaniu PROMPT, w tym wyniki podczas oceny do 12. tyg. przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ogólny profil bezpieczeństwa metyraponu – badanie PROMPT

Ocena bezpieczeństwa	Populacja bezpieczeństwa N=50	
	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentów, n (%)
Zdarzenia niepożądane ogółem		
do 12. tygodnia	237	42 (84,0)
do 36. tygodnia	322	47 (94,0)
Zdarzenia niepożądane związane z lekiem		
do 12. tygodnia	89	26 (52,0)
do 36. tygodnia	122	31 (62,0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane		
do 12. tygodnia	12	10 (20,0)
do 36. tygodnia	21	12 (24,0)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i związane z leczeniem		
do 12. tygodnia	0	0 (0)
do 36. tygodnia	7	3 (6,0)
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia i niezwiązane z leczeniem		
do 12. tygodnia	4	3 (6,0)
do 36. tygodnia	0	1 (2,0)
Zgony		
do 12. tygodnia	–	0 (0)
do 36. tygodnia	–	0 (0)

Źródło: AKL wnioskodawcy, Nieman 2025.

Większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia, a ich częstość zmniejszała się z czasem. Zdarzenia niepożądane miały w większości przypadków nasilenie łagodne (80% w ocenie do 36.

tyg.) lub umiarkowane (56% w ocenie do 36. tyg.). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) ustępowały bez powikłań.

Poniższa tabela obrazuje szczegółowe dane dotyczące nasilenia zdarzeń niepożądanych w badaniu PROMPT.

Tabela 15. Nasilenie zdarzeń niepożądanych – badanie PROMPT

Nasilenie zdarzeń niepożądanych	Populacja bezpieczeństwa N=50			
	Ocena do 12. tyg.		Ocena do 36. tyg.	
	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentów, n (%)	Liczba zdarzeń	Liczba pacjentów, n (%)
Łagodne	181	35 (70,0)	239	40 (80,0)
Umiarkowane	51	25 (50,0)	68	28 (56,0)
Poważne	5	4 (8,0)	15	8 (16,0)

Źródło: AKL wnioskodawcy, Nieman 2025.

Do najczęściej występujących (>10%) zdarzeń niepożądanych zaliczano:

- w ocenie do 12. tyg. – nudności (32%); ból głowy (20%); zmniejszony apetyt i zmęczenie (po 18%), zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, niewydolność nadnerczy i obrzęki obwodowe (po 12%);
- w ocenie do 36. tyg. – nudności (38%); zmęczenie (26%); ból głowy (22%), zmniejszony apetyt (18%), zawroty głowy i nadciśnienie tętnicze (po 14%); niewydolność nadnerczy i obrzęki obwodowe (po 12%).

Rozpoznanie niewydolności nadnerczy wymagało obecności cech klinicznych i potwierdzenia biochemicznego oraz musiało być zgłoszone jako ciężkie zdarzenie niepożądane. Wśród zgłoszonych przypadków niewydolności nadnerczy większość zdarzeń miała umiarkowane nasilenie (n=5), natomiast jedno zdarzenie miało charakter ciężki.

4.2.2.2. Metyrapon vs osilodrostat

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję, tj. metyrapon z komparatorem, tj. osilodrostatem, wnioskodawca przedstawił porównanie metodą prostego zestawienia danych.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa metyraponu pozyskano z badania PROMPT (*Nieman 2025*), natomiast wyniki dotyczące osilodrostatu – z badań LINC 3 (*Pivonello 2020*) oraz LINC 4 (*Gadelha 2022*).

Odsetek pacjentów, u których potwierdzono występowanie zdarzeń niepożądanych (AEs) podczas leczenia metyraponem wyniósł 84% (w 12. tyg.) i 94,0% (w 36. tyg.) a podczas leczenia osilodrostatem 95,8% (w 12. tyg.; LINC 4) i 100% (w 48. tyg.; LINC 3). Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs) odnotowano w przypadku 20% i 24% uczestników leczonych metyraponem (dla okresu obserwacji: 12 i 36 tyg.). Wśród pacjentów leczonych osilodrostatem SAEs potwierdzono w 4,2% (w 12. tyg.; LINC 4) i 36,5% (w 48. tyg.; LINC 3) przypadków.

Poniższa tabela obrazuje zestawienie wyników ogólnego profilu bezpieczeństwa metyraponu w badaniu PROMPT i osilodrostatu w badaniach LINC 3 i LINC 4.

Tabela 16. Zestawienie wyników ogólnego profilu bezpieczeństwa metyraponu i osilodorstatu

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Metyrapon	Osilodrostat	
		PROMPT, N=50 (Nieman 2025)	LINC 3, N=137 (Pivonello 2020)	LINC 4 (Gadelha 2022)
Zdarzenia niepożądane ogółem n (%)	**12 tyg.**	42 (84,0)	–	46/48 (95,8)
	36 tyg.	47 (94,0)	–	–
	48 tyg.	–	137 (100)	–
Ciężkie zdarzenia niepożądane n (%)	**12 tyg.**	10 (20,0)	–	2/48 (4,2)
	36 tyg.	12 (24,0)	–	–
	48 tyg.	–	50 (36,5)	–
Przerwanie leczenia ogółem* n (%)	**12 tyg.**	3 (6,0)	7 (5,1)	3/48 (6,3)
	24 tyg. (LINC 3 26 tyg.)	10 (20,0)	19 (13,9)	8/73 (11,0)
	36 tyg.	15 (30,0)	–	–

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Metyrapon	Osilodrostat	
		PROMPT, N=50 (Nieman 2025)	LINC 3, N=137 (Pivonello 2020)	LINC 4 (Gadelha 2022)
	48 tyg.	–	24 (17,5)	13/73 (17,8)

* Wyniki związane z przerwaniem leczenia w badaniu LINC 3 i LINC 4 są obliczeniami własnymi wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Źródło: AKL wnioskodawcy, Nieman 2025, Pivonello 2020, Gadelha 2022.

Szczegółowe zestawienie wyników dotyczących poszczególnych zdarzeń niepożądanych w badaniach PROMPT (metyrapon), LINC 3 i LINC 4 (osilodrostat) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Zestawienie wyników dot. poszczególnych zdarzeń niepożądanych – metyrapon i osilodorstat

Zdarzenie niepożądane	Okres obserwacji	Metyrapon	Osilodrostat	
		PROMPT, N=50 (Nieman 2025)	LINC 3, N=137 (Pivonello 2020)	LINC 4, N=48 (Gadelha 2022)
Niewydolność nadnerczy, n (%)	12 tyg.	6 (12,0)	–	7 (14,6)
	36 tyg.	6 (12,0)	–	–
	48 tyg.	–	38 (27,7)	–
Nadciśnienie tętnicze, n (%)	12 tyg.	6 (12,0)	–	8 (16,7)
	36 tyg.	7 (14,0)	–	–
Ból głowy, n (%)	12 tyg.	10 (20,0)	–	7 (14,6)
	36 tyg.	11 (22,0)	–	–
	48 tyg.	–	46 (33,6)	–
Zawroty głowy, n (%)	12 tyg.	6 (12,0)	–	9 (18,8)
	36 tyg.	7 (14,0)	–	–
Biegunka, n (%)	12 tyg.	3 (6,0)	–	10 (20,8)
	36 tyg.	5 (10,0)	–	–
	48 tyg.	–	25 (18,2)	–
Nudności, n (%)	12 tyg.	16 (32,0)	–	15 (31,3)
	36 tyg.	19 (38,0)	–	–
	48 tyg.	–	57 (41,6)	–
Zmęczenie, n (%)	12 tyg.	9 (18,0)	–	12 (25,0)
	36 tyg.	13 (26,0)	–	–
	48 tyg.	–	39 (28,5)	–
Ból stawów, n (%)	12 tyg.	5 (10,0)	–	17 (35,4)
	36 tyg.	6 (12,0)	–	–
	48 tyg.	–	27 (19,7)	–
Obrzęki obwodowe, n (%)	12 tyg.	6 (12,0)	–	5 (10,4)
	36 tyg.	6 (12,0)	–	–
	48 tyg.	–	21 (15,3)	–

Źródło: AKL wnioskodawcy, Nieman 2025, Pivonello 2020, Gadelha 2022.

4.2.2.3. Metyrapon vs pasyreotyd

Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących ocenianą interwencję, tj. metyrapon z komparatorem, tj. pasyreotydem, wnioskodawca przedstawił porównanie metodą prostego zestawienia danych.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa metyraponu pozyskano z badania PROMPT (Nieman 2025) a wyniki dotyczące pasyreotydu – z badania G2304 (Lacroix 2018). W celu zapewnienia najwyższej porównywalności danych, zestawiono wyniki z najbardziej zbliżonych okresów obserwacji w obu badaniach, tj. z 36-tygodniowego (~9 mies.) obserwacji w badaniu PROMPT oraz z 12-miesięcznej obserwacji w badaniu G2304.

Odsetek pacjentów, u których wystąpiły jakiekolwiek zdarzenia niepożądane, wyniósł 94% w grupie leczonej metyraponem oraz odpowiednio 98,6% i 100% w grupach otrzymujących pasyreotyd w dawce 10 mg i 30 mg.

Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 24% pacjentów leczonych metyraponem oraz odpowiednio u 28,4% i 22,4% pacjentów leczonych pasyreotydem. Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych wystąpiło u 30% pacjentów otrzymujących metyrapon w trakcie 36-tygodniowego okresu obserwacji oraz odpowiednio u 32,4% i 28,9% pacjentów leczonych pasyreotydem podczas 12-miesięcznej obserwacji.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Zestawienie wyników ogólnego profilu bezpieczeństwa metyraponu i pasyreotydu

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Metyrapon	Pasyreotyd	
			10 mg	30 mg
Zdarzenia niepożądane ogółem, n/N (%)	**36 tyg.**	47/50 (94,0)	–	–
	12 mies.	–	73/74 (98,6)	76/76 (100)
Ciężkie zdarzenia niepożądane, n/N (%)	**36 tyg.**	12/50 (24,0)	–	–
	12 mies.	–	21/74 (28,4)	17/76 (22,4)
Przerwanie leczenia ogółem, n/N (%)	**12 tyg.**	3/50 (6,0)	–	–
	24 tyg.	10/50 (20,0)	–	–
	36 tyg.	15/50 (30,0)	–	–
	4 mies.	–	9/74 (12,2)^	7/76 (9,2)^
	7 mies.	–	20/74 (27,0)^	14/76 (18,4)^
	12 mies.	–	24/74 (32,4)^	22/76 (28,9)^

^Obliczenia własne wnioskodawcy na podstawie dostępnych danych

Źródło: AKL wnioskodawcy, Nieman 2025, Lacroix 2018.

Analiza bezpieczeństwa w zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych wskazuje, że ból głowy, zawroty głowy, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie oraz obrzęki obwodowe występowały z porównywalną częstością u pacjentów leczonych metyraponem i pasyreotydem. Największe różnice dotyczyły natomiast zdarzeń ze strony przewodu pokarmowego. Biegunka była częściej raportowana u pacjentów otrzymujących pasyreotyd, podczas gdy nudności występowały częściej w grupie leczonej metyraponem. Szczegółowe wyniki dotyczące częstości występowania poszczególnych zdarzeń niepożądanych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Zestawienie wyników dot. poszczególnych zdarzeń niepożądanych – metyrapon i pasyreotyd

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Metyrapon	Pasyreotyd	
			10 mg	30 mg
Ból głowy, n/N (%)	**36 tyg.**	11/50 (22,0)	–	–
	12 mies.	–	18/74 (24,0)	10/76 (13,0)
Zawroty głowy, n/N (%)	**36 tyg.**	7/50 (14,0)	–	–
	12 mies.	–	9/74 (12,0)	8/76 (11,0)
Nadciśnienie tętnicze, n/N (%)	**36 tyg.**	7/50 (14,0)	–	–
	12 mies.	–	10/74 (14,0)	12/76 (16,0)
Biegunka, n/N (%)	**36 tyg.**	5/50 (10,0)	–	–
	12 mies.	–	26/74 (35,0)	33/76 (43,0)
Nudności, n/N (%)	**36 tyg.**	19/50 (38,0)	–	–
	12 mies.	–	15/74 (20,0)	16/76 (21,0)
Zmęczenie, n/N (%)	**36 tyg.**	13/50 (26,0)	–	–
	12 mies.	–	12/74(16,0)	14/76 (18,0)
Obrzęki obwodowe, n/N (%)	**36 tyg.**	6/50 (12,0)	–	–
	12 mies.	–	9/74 (12,0)	12/76 (16,0)

Źródło: AKL wnioskodawcy, Nieman 2025, Lacroix 2018.

4.2.2.4. Przegląd systematyczny Galendi 2021

Analiza profilu bezpieczeństwa wykazała, że najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w przypadku stosowania metyraponu były nudności (18%), zawroty głowy (17%) i hirsutyzm (17%), natomiast hipokaliemię odnotowano u 9% pacjentów. Wyniki pochodziły z 4 badań obserwacyjnych obejmujących 89 pacjentów. W badaniu LINC 3 dotyczącym osilodrostatu najczęściej raportowano nudności (42%), ból głowy (34%), zmęczenie (28%) oraz niewydolność nadnerczy (28%). Objawowy hipokortyzolizm wystąpił u 51% pacjentów, a zdarzenia niepożądane związane z nagromadzeniem prekursorów hormonów nadnerczowych u 42% chorych. W przypadku pasyreotydu istotnym aspektem bezpieczeństwa były zaburzenia gospodarki węglowodanowej. W badaniach z randomizacją hiperglikemię odnotowano u 48%, a cukrzycę u 25% pacjentów.

4.2.3. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Hickey 2025

Wnioskodawca włączył do przeglądu publikację *Hickey 2025*, stanowiącą analizę porównania pośredniego z dopasowaniem (ang. *Matched Adjusted Indirect Comparison*, MAIC) dla osilodrostatu i metyraponu.

W AKL wnioskodawcy w opisie badań wtórnych nie przedstawiono jednak wyników z publikacji *Hickey 2025*, a także nie zostały one wykorzystane w rozdziale dotyczącym porównania efektywności klinicznej metyraponu i osilodrostatu. Wnioskodawca, w celu przedstawienia porównania obu leków, wykonał jedynie proste zestawienie wyników badań pierwotnych. W związku z powyższym w niniejszej AWA opisano wyniki oraz wnioski z przeprowadzonego porównania pośredniego.

Do analizy wykorzystano dane indywidualnych pacjentów (ang. *patient-level data*) pochodzące z dwóch badań oceniających osilodrostat, tj. LINC 3 i LINC 4 (*pooled data*). Dane dotyczące metyraponu pozyskano z jednoramiennego badania PROMPT. Do dopasowania populacji wykorzystano zmienne prognostyczne obejmujące: wiek, płeć, czas od rozpoznania choroby, wyjściowe mUFC, wcześniejszą radioterapię oraz wcześniejsze leczenie chirurgiczne.

W analizie podstawowej wykorzystano metodę imputacji braku odpowiedzi (ang. *non-response imputation*, NRI) w odniesieniu do pacjentów, u których występowały braki danych dotyczących całkowitej odpowiedzi (ang. *complete response,* CR). W takich przypadkach przyjęto, iż u pacjentów z brakiem danych dla całkowitej odpowiedzi nie potwierdzono uzyskania odpowiedzi. Przeprowadzono również analizę wrażliwości, w której uwzględniono pochodzenie etniczne, w oparciu o informacje kliniczne wskazujące, że jest ono potencjalnym czynnikiem prognostycznym dla osiągnięcia CR. Ponadto analizy wrażliwości przeprowadzono z wykorzystaniem alternatywnego progu mUFC (≤2xGGN; >2xGGN) w celu zachowania efektywnej wielkości próby (ang. *effective sample size*, ESS).

Analiza podstawowa wykazała, że stosowanie osilodrostatu wiązało się z większym prawdopodobieństwem uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie w porównaniu z metyraponem po 12 tyg. (OR=2,75 [95%CI: 1,29; 5,88]), po 24 tyg. (OR=3,28 [95%CI: 1,58; 6,84]) a także po 36 tyg. leczenia (OR=10,50 [95%CI: 1,84; 59,96]). Wyniki wskazują, że większy odsetek pacjentów leczonych osilodrostatem osiągał normalizację stężenia kortyzolu w rozpatrywanych punktach czasowych. We wszystkich analizowanych scenariuszach (z wyjątkiem analizy wrażliwości z uwzględnieniem rasy po 12 tyg. leczenia) stwierdzono istotnie statystyczne większe prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi podczas leczenia osilodrostatem w porównaniu z metyraponem.

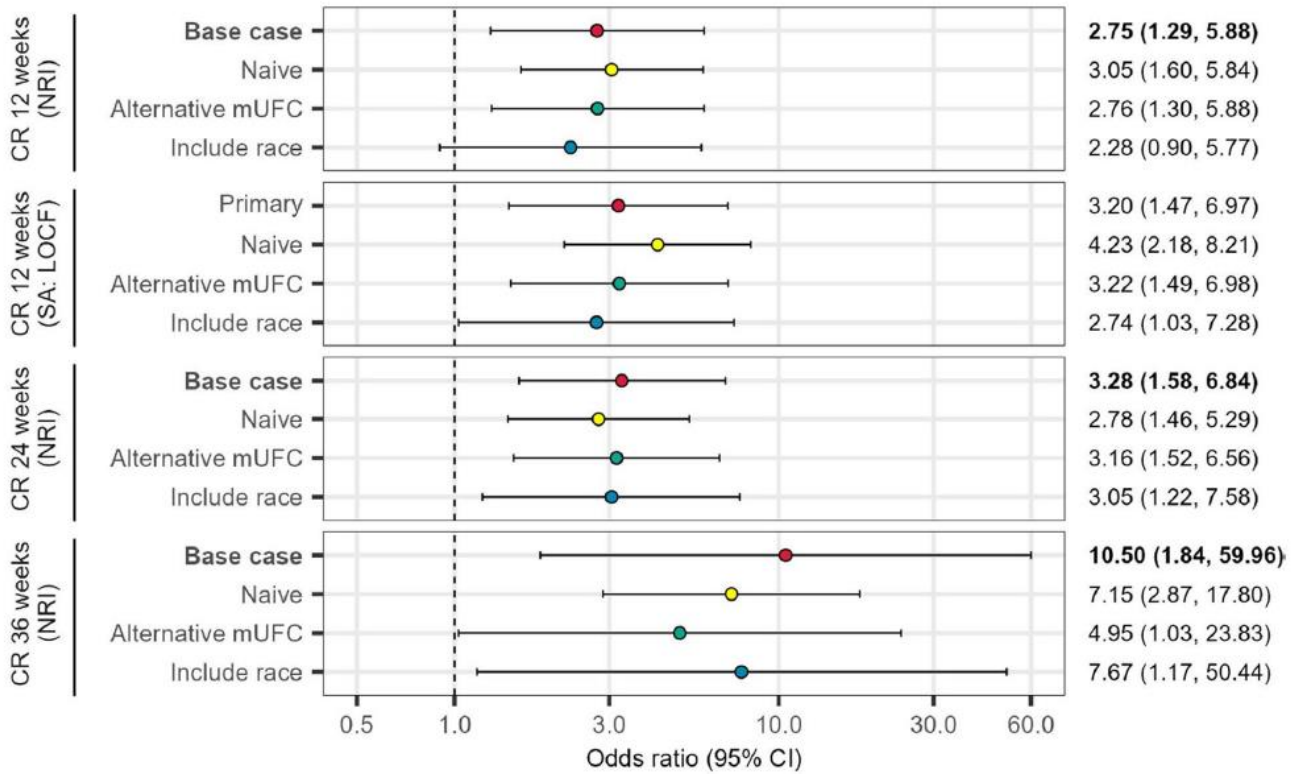
Szczegółowe wyniki porównania pośredniego w zakresie odpowiedzi całkowitej wśród pacjentów leczonych osilodrostatem względem pacjentów leczonych metyraponem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 20. Wyniki dot. całkowitej odpowiedzi na leczenie (osilodrostat vs metyrapon): analiza podstawowa (MAIC), porównanie bez korekty, analiza wrażliwości

Scenariusz	OR (95%CI) osilodrostat vs metyrapon		
	w 12. tyg.	w 24. tyg.	w 36. tyg.
Analiza podstawowa (MAIC)	**2,75 (1,29; 5,88)**	**3,28 (1,58; 6,84)**	**10,50 (1,84; 59,96)**
Porównanie bez korekty	**3,05 (1,60; 5,84)**	**2,78 (1,46; 5,29)**	**7,15 (2,87; 17,80)**
Analiza wrażliwości (alternatywny próg mUFC)	**2,76 (1,30; 5,88)**	**3,16 (1,52; 6,56)**	**4,95 (1,03; 23,83)**
Analiza wrażliwości (uwzględnienie rasy)	2,28 (0,90; 5,77)	**3,05 (1,22; 7,58)**	**7,67 (1,17; 50,44)**

OR (ang. *odds ratio*) – iloraz szans

Źródło: Hickey 2025.



Rysunek 3. Wyniki dot. całkowitej odpowiedzi na leczenie (osilodrostat vs metyrapon): analiza podstawowa (MAIC), porównanie bez korekty, analiza wrażliwości

Źródło: Hickey 2025.

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy osilodrostatem a metyraponem w zakresie przerwania leczenia z dowolnej przyczyny ani przerwania leczenia z powodu braku skuteczności lub wystąpienia zdarzeń niepożądanych po 24. oraz 36. tyg. terapii.

Wnioski:

Wyniki analizy z wykorzystaniem porównania pośredniego MAIC wskazują na większą skuteczność osilodrostatu w porównaniu do metyraponu w normalizacji stężenia kortyzolu u chorych z zespołem Cushinga, przy jednoczesnym braku dowodów na istotne statystycznie różnice między technologiami w zakresie tolerancji leczenia. Należy jednak podkreślić, iż analiza obarczona jest ograniczeniami, m.in. konieczność zastosowania niezakotwiczonego MAIC (ang. *unanchored* MAIC), który opiera się na założeniu, że wszystkie czynniki prognostyczne i czynniki mające wpływ na efekt leczenia zostały zidentyfikowane i uwzględnione w analizie.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA) oraz przedstawiono zestawienie kosztów konsekwencji (CCA). Ponadto, wnioskodawca, w odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące wymagań minimalnych, przedstawił analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Terapię metyraponem porównano z osilodrostatem. Jako dodatkowy, teoretyczny komparator uwzględniono pasyreotyd (subpopulacja z chorobą Cushinga).

Populacja docelowa

Pacjenci z endogennym zespołem Cushinga (CS).

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

Dożywotni horyzont czasowy, wynoszący 54 lata.

Model

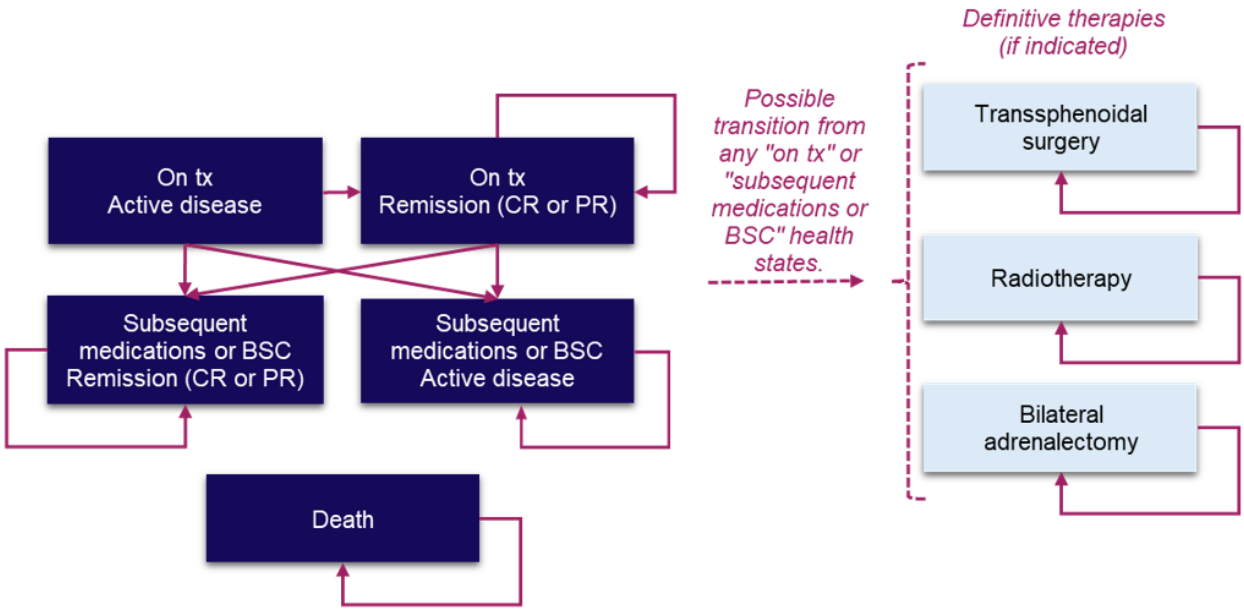
Modelowanie kosztów i efektów zdrowotnych związanych z leczeniem pacjentów z CS oparto na globalnym modelu Markowa (sporządzonym w arkuszu Microsoft Excel), zaadaptowanym do warunków polskich. W modelu wyróżniono następujące stany zdrowia:

- *On tx Active disease* – stan aktywności choroby;
- *On tx remission* (całkowita odpowiedź (CR) lub częściowa odpowiedź (PR)) – pacjenci poddawani są aktywnemu leczeniu metyraponem lub komparatorem i znajdują się w stanie remisji;
- *Subsequent medications or BSC* – stan obejmujący leczenie kolejnej linii lub leczenie objawowe BSC i podzielony na 2 podstany:
  - *Active disease* – pacjenci znajdujący się w nawrocie choroby,
  - (*CR or PR*) – pacjent w stanie remisji całkowitej lub częściowej;
- *Death* – zgon (stan terminalny).

Dodatkowo uwzględniono tzw. terapie definitywne obejmujące obustronną adrenalektomię oraz, w przypadku pacjentów z chorobą Cushinga, chirurgię przezklinową lub radioterapię. Pacjent może przejść do terapii definitywnych z każdego stanu podstawowego.

Ponadto w modelu uwzględniono częstości występowania zdarzeń niepożądanych (AEs) specyficznych dla interwencji i komparatorów. Uwzględniono cztery, kluczowe dla CS, choroby współistniejące: nadciśnienie tętnicze, dyslipidemię, cukrzycę oraz otyłość, dla których przyjęto różnice w częstości występowania między pacjentami w remisji a chorymi z aktywną chorobą.

Ponadto zastosowano korektę połowy cyklu, tak aby w sposób optymalny uwzględnić zdarzenia zachodzące w ramach każdego cyklu.



Objaśnienie dotyczące stanów modelu:

Skróty: BSC, leczenie objawowe; CR, pełna odpowiedź; PR, częściowa odpowiedź.

Rysunek 4. Struktura modelu wnioskodawcy

Źródło: AE wnioskodawcy, str. 19.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Charakterystyka pacjentów w modelu

Docelową grupą w modelu są nowo zdiagnozowani pacjenci z zespołem Cushinga (CS) i niekwalifikujący się do leczenia chirurgicznego, jak również chorzy decydujący się na odroczenie operacji, lub z nawracającym lub utrzymującym się CS po leczeniu chirurgicznym. Autorzy modelu bazując na [redacted] uwzględnili różnice w zakresie rozwoju choroby i leczenia w zależności od etiologii endogennego CS. Tym samym model obejmuje pięć odrębnych grup pacjentów:

- choroba Cushinga,
- gruczolak nadnerczy,
- rak kory nadnerczy (ACC),
- zespół ektopowego ACTH,
- inne/ nieznane.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 3.1 AE wnioskodawcy.

Skuteczność kliniczna

Dane wejściowe do modelu ekonomicznego w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa, jak i długoterminowych efektów leczenia zostały opracowane w oparciu o wielośródłowe dane kliniczne oraz konsultacje z Ekspertami klinicznymi.

W scenariuszu podstawowym (CMA oraz CUA) dla metyraponu zastosowano dane z badania PROMPT (Nieman 2025), natomiast analiza wrażliwości uwzględnia również dane z badania Ceccato 2018 lub dane łączone (*pooled*).

Komentarz analityków Agencji

Należy zwrócić uwagę, że dane dotyczące skuteczności metyraponu (odsetki pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie) wykorzystane w analizie ekonomicznej różnią się od danych przedstawionych w głównej publikacji badania PROMPT (Nieman 2025). Różnice wynikają z odmiennego sposobu obliczania odsetków pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie w kolejnych punktach czasowych (12., 24. i 36. tydzień). W publikacji odsetki te wyznaczano względem liczby pacjentów pozostających w obserwacji w danym punkcie czasowym (mianownik zmniejszający się wraz z czasem trwania obserwacji), natomiast na potrzeby AE odsetki obliczono względem

wyjściowej liczebności populacji badania (N=50). W efekcie uzyskane wartości odsetków odpowiedzi na leczenie są niższe względem przedstawionych w publikacji. W opinii analityków Agencji przyjęte podejście jest zasadne, jednak nie zostało ono w wystarczający sposób opisane przez wnioskodawcę.

Ponadto w oparciu o wyniki badania klinicznego MOSKETEER (Detomas 2024; retrospektywna analiza ponad 500 pacjentów z CS leczonych przez co najmniej dwa tygodnie metyraponem, osilodrostatem lub ketokonazolem) wnioskodawca, jako scenariusz bazowy, wybrał opcję równorzędności efektu terapeutycznego osilodrostatu i metyraponu.

Dodatkowo w modelu, w scenariuszu podstawowym, na podstawie opinii Ekspertów klinicznych wnioskodawca przyjął założenie wczesnego przerwania leczenia, tj. wszyscy pacjenci, którzy nie osiągnęli odpowiedzi w ciągu pierwszych 12 tygodni, przerywają leczenie.

Szczegółowy opis parametrów skuteczności klinicznej przedstawiono w rozdz. 3.2 AE wnioskodawcy.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,
- koszty podania leków,
- koszt diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
- koszty kolejnych linii leczenia.

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

W analizie wnioskodawca przyjął podejście uwzględniające dawkowanie metyraponu zgodnie z badaniem PROMPT: tj. dawka początkowa wynosząca 994,9 mg, następnie w trakcie leczenia zwiększona do 1 358,7 mg w grupie chorych z odpowiedzią na leczenie. Ponadto uwzględniono również pacjentów bez odpowiedzi na terapię metyraponem (tj. w stanie aktywności choroby), którzy kontynuowali leczenie w znacznie większych dawkach wynoszących około 1 958 mg – 2 230 mg/dzień.

Koszt osilodrostatu, refundowanego w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL), oszacowano w oparciu o dane wnioskodawcy dla poszczególnych opakowań produktu leczniczego Isturisa. Dawkowanie osilodrostatu przyjęto zgodnie z wynikami badania LINC 4 (Gadelha 2023): średnia dawka początkowa 4,0 mg, następnie wzrost dawki do poziomu 9,1 mg w 12. tyg., 9,6 mg w 24. tyg. leczenia oraz 10,4 mg w 36. tyg. leczenia.

Tabela 21. Koszt komparatora – osilodrostatu

Lek	Sposób 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
Isturisa 60 x 5 mg (osilodrostat)		31 513,86	300	105,05
Isturisa 60 x 10 mg (osilodrostat)		33 090,16	600	55,15

Źródło: AE wnioskodawcy, str. 34-35.

Koszt pasyreotydu, refundowanego obecnie wyłącznie w ramach procedury RDTL, oszacowano w oparciu o Obwieszczenie MZ. Wnioskodawca oszacował koszt na cykl leczenia (28 dni). Zgodnie z dawkowaniem z badania Lacroix 2018 przyjęto koszt dla opakowania zawierającego 30 mg substancji czynnej.

Tabela 22. Koszt komparatora – pasyreotydu

Lek	Cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Koszt za cykl leczenia (28 dni) [PLN]
Signifor (pasyreotyd) 1x 20 mg	7 424,42	7 869,88	7 869,88
Signifor (pasyreotyd) 1x 30 mg*	9 754,43	10 339,69	10 339,69
Signifor (pasyreotyd) 1x 40 mg	7 705,99	8 168,35	8 168,35

*Dla opakowania 30 mg wykorzystano ceny obowiązujące do końca marca 2026 roku (do czasu funkcjonowania programu lekowego B.118)
Źródło: AE wnioskodawcy, str. 35-36.

W modelu przyjęto [redacted] Ponadto 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). W przypadku pasyreotydu, który jest podawany w postaci wstrzyknięć domięśniowych, oszacowano koszt pojedynczego podania leku.

Szczegółowe informacje dotyczące kosztów przedstawiono w rozdziale 3.5 AE wnioskodawcy. Podsumowanie parametrów przyjętych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.7 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

[redacted]

W odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące wymagań minimalnych, Wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny użyteczności stanu zdrowia, w ramach którego odnaleziono publikację Newell-Price 2026 bazującą na wynikach badań LINC 3 i LINC 4.

Tabela 23. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w analizie wnioskodawcy

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

[redacted]
Źródło: AE wnioskodawcy, str. 39-40.

W modelu ekonomicznym, na podstawie wyników badania Sullivan 2011, uwzględniono również wartości spadku użyteczności stanu zdrowia związanego z wystąpieniem chorób współistniejących (Tabela 24) oraz z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (AEs) stopnia 3. lub 4. (AE wnioskodawcy, str. 40-42).

Szczegółowy opis wykorzystanych użyteczności przedstawiono w rozdz. 3.6 AE wnioskodawcy.

Tabela 24. Spadek wartości użyteczności związany z wystąpieniem chorób współwystępujących

Choroby współwystępujące	Wartość spadku użyteczności	Źródło
Nadciśnienie tętnicze	-0,0375	Sullivan 2011
Dyslipidemia	-0,0029	

Choroby współwystępujące	Wartość spadku użyteczności	Źródło
Cukrzyca	-0,0593	
Otyłość	-0,0341	

Źródło: AE wnioskodawcy, str. 40.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach uzupełnień przedłożonych w odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące wymagań minimalnych Wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów, uznając ją jednak za teoretyczny wariant alternatywny. Jednocześnie wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko dotyczące porównywalnego efektu terapeutycznego metyraponu i osilodrostatu, tym samym uznając analizę minimalizacji kosztów (CMA) za wariant podstawowy AE. W opinii analityków Agencji jest to podejście niezasadne, ponieważ w przypadku braku wykazania równorzędności terapeutycznej porównywanych interwencji, za prawidłową technikę analityczną uznaje się CUA. W związku z powyższym w ramach niniejszej AWA ograniczono się do przedstawienia wyników CUA, natomiast wyniki CMA dostępne są w AE wnioskodawcy (w rozdziale 4.2).

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Poniżej przedstawiono wyniki analizy użyteczności kosztów z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent) dla porównania z osilodrostatem (Tabela 25) oraz z pasyreotydem w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga (Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (perspektywa NFZ oraz wspólna) stosowanie metyraponu w miejsce osilodrostatu jest tańsze i mniej skuteczne (w każdej z analizowanych subpopulacji). Oszacowany ICUR wyniósł od ok. 1,6 mln do 2,3 mln PLN zależnie od subpopulacji (wartości te znajdują się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (244 821 PLN/QALY)). Przekroczenie progu opłacalności w przypadku interwencji tańszej a jednocześnie mniej skutecznej wskazuje, że stosowanie metyraponu przewyższa koszt alternatywny wynikający z rezygnacji ze stosowania komparatora.

Tabela *26*).

Tabela 25. Wyniki analizy użyteczności kosztów – porównanie z osilodrostatem

Subpopulacja	Metyrapon		Osilodrostat		Wartość inkrementalna		ICUR [PLN/QALY]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	
Perspektywa NFZ							
Choroba Cushinga							2 318 707
Gruczolak nadnerczy							2 160 231
Rak kory nadnerczy (ACC)							1 621 691
Zespół ektopowego ACTH							1 716 942
Inne/nieznane							1 924 920
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)							
Choroba Cushinga							2 317 998
Gruczolak nadnerczy							2 159 567
Rak kory nadnerczy (ACC)							1 621 198
Zespół ektopowego ACTH							1 716 421
Inne/nieznane							1 924 332

Źródło: AE wnioskodawcy, str. 56-57.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (perspektywa NFZ oraz wspólna) stosowanie metyraponu w miejsce osilodrostatu jest tańsze i mniej skuteczne (w każdej z analizowanych subpopulacji). Oszacowany ICUR wyniósł od ok. 1,6 mln do 2,3 mln PLN zależnie od subpopulacji (wartości te znajdują się znacznie powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (244 821 PLN/QALY)). Przekroczenie progu opłacalności w przypadku interwencji tańszej a jednocześnie mniej skutecznej wskazuje, że stosowanie metyraponu przewyższa koszt alternatywny wynikający z rezygnacji ze stosowania komparatora.

Tabela 26. Wyniki analizy użyteczności kosztów – porównanie z pasyreotydem (subpopulacja z chorobą Cushinga)

Metyrapon		Pasyreotyd		Wartość inkrementalna		ICUR [PLN/QALY]
Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	
Perspektywa NFZ						
						Metyrapon jest terapią dominującą
Perspektywa wspólna (NFZ + pacjent)						
						Metyrapon jest terapią dominującą

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdział str. 58.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy (perspektywa NFZ oraz wspólna) stosowanie metyraponu w miejsce pasyreotydu jest tańsze i skuteczniejsze (metyrapon uznano za terapię dominującą).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

W analizie CUA oszacowano cenę zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów jest równa progowi opłacalności tj. 244 821 PLN/QALY. Oszacowane ceny progowe produktu Metopirone są wyższe od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Tabela 27. Cena zbytu netto produktu leczniczego Metopirone, przy której współczynnik ICUR jest równy progowi opłacalności w Polsce – analiza podstawowa

Subpopulacja	Cena progowa produktu Metopirone [PLN]	
	vs osilodrostat	vs pasyreotyd
Choroba Cushinga		
Gruczolak nadnerczy		nd
Rak kory nadnerczy (ACC)		nd
Zespół ektopowego ACTH		nd
Inne/nieznane		nd

nd – nie dotyczy

Źródło: AE wnioskodawcy, rozdział 5.

Ponadto w związku z brakiem wykazania (brak RCT) wyższości ocenianej interwencji nad technologią medyczną dotychczas refundowaną w danym wskazaniu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.** Wnioskodawca oszacował ceny zbytu netto metyraponu względem komparatorów: osilodrostatu i pasyreotydu, przy których dochodzi do zrównania kosztów stosowania leków. Oszacowana cena zbytu netto produktu leczniczego Metopirone względem osilodrostatu wynosi Oszacowana cena zbytu netto produktu leczniczego Metopirone (50 x 250 mg) względem pasyreotydu wynosi

Komentarz analityków Agencji

W opinii analityków Agencji wnioskodawca przyjął nieprawidłowe założenie, że komparatorem o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR) jest

osilodrostat. Należy jednak zwrócić uwagę, że w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga refundowanym komparatorem charakteryzującym się najkorzystniejszym CUR jest pasyreotyd, tymczasem wnioskodawca potraktował oszacowanie ceny metyraponu względem pasyreotydu jedynie jako wariant alternatywny. Dodatkowo należy wskazać, że analiza przeprowadzona przez wnioskodawcę nie uwzględnia wszystkich kosztów składających się na całkowite koszty poszczególnych terapii.

5.2.3. Wyniki analizy wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził probabilistyczną analizę wrażliwości, polegającą na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

Wyniki przeprowadzonej analizy potwierdzają wyniki analizy deterministycznej:

- wnioskowana interwencja jest opcją w porównaniu z osilodrostatem.
- metyrapon jest terapią dominującą względem pasyreotydu (tj. opcja tańsza i bardziej skuteczna).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w AE wnioskodawcy, rozdział 5.1.1.

Wnioskodawca przedstawił wyniki wyłącznie probabilistycznej analizy wrażliwości, jednakże w modelu umożliwił także przeprowadzenie jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszowej.

Komentarz analityków Agencji

W związku z możliwością przeprowadzenia w modelu dostarczonym przez wnioskodawcę jednokierunkowej analizy wrażliwości oraz analizy scenariuszowej, analitycy przedstawili poniżej wnioski na podstawie uzyskanych wyników.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują,

Ponadto przeprowadzona przez analityków weryfikacja analizy probabilistycznej wskazuje, że w przypadku porównania z osilodrostatem we wszystkich symulacjach metyrapon
W przypadku porównania z pasyreotydem w większości symulacji metyrapon wykazuje dominację

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	–
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Uwzględniona w modelu populacja jest bardziej doprecyzowana i zawiera się w populacji określonej wnioskiem.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	–
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	Na prośbę Agencji wnioskodawca uwzględnił pasyreotyd w analizie, jednakże uznał go wyłącznie za dodatkowy komparator. Analitycy Agencji stoją na stanowisku, że pasyreotyd w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga stanowi co najmniej równorzędny komparator co osilodrostat.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? **Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?**	?	W ramach uzupełnień przedłożonych w odpowiedzi na pismo Agencji dotyczące wymagań minimalnych wnioskodawca przeprowadził analizę użyteczności kosztów, uznając ją jednak za teoretyczny wariant alternatywny. Jednocześnie wnioskodawca podtrzymał swoje stanowisko dotyczące porównywalnego efektu terapeutycznego metyraponu i osilodrostatu, tym samym uznając analizę minimalizacji kosztów (CMA) za wariant podstawowy AE. W opinii analityków Agencji jest to podejście niezasadne, ponieważ w przypadku braku wykazania równorzędności terapeutycznej porównywanych interwencji, za prawidłową technikę analityczną uznaje się CUA, a CMA może stanowić dopełnienie analizy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	–
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Ze względu na przewlekły charakter zespołu Cushinga przyjęto horyzont dożywotni.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	–
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	W analizie podstawowej przyjęto roczną stopę dyskontową w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	?	W AE wnioskodawcy powołano się na [redacted], nie podano jednak daty przeprowadzenia przeglądu oraz strategii przeszukiwania. Na prośbę Agencji wnioskodawca przeprowadził przegląd w zakresie wartości użyteczności. Należy jednak podkreślić, że w rozdziale 10.3 AE, powołano się na przegląd zawarty w publikacji Page-Wilson 2024 i na jej podstawie przeprowadzono przegląd. Nie podano natomiast informacji dotyczącej pierwotnie przeprowadzonego przeglądu.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Wnioskodawca opisał uzasadnienie wyboru zestawów użyteczności zdrowia przez autorów modelu. W opinii wnioskodawcy, wybór zestawu użyteczności zdrowia potwierdza odnaleziona w ramach przeglądu publikacja Newell-Price 2026.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	–

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości należy podać w kolumnie „Komentarz oceniającego")

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdział 6.):

- *Jednym z głównych ograniczeń jest brak badań RCT bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną produktu leczniczego Metopirone z adekwatnym komparatorem (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 (naïve 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.*
- *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 Cushing QoL: 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.*
- *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.*
- *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.*

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W ramach analizy minimalizacji kosztów wnioskodawca założył brak różnic między metyraponem a osilodrostatem w zakresie skuteczności oraz różny profil bezpieczeństwa. W opinii analityków Agencji, nie jest to prawidłowe podejście przeprowadzenia CMA.
- Wnioskodawca, w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, przeprowadził analizę użyteczności kosztów (CUA), uznając ją jednak za wariant alternatywny analizy, podczas gdy jako główną technikę analityczną przyjął analizę minimalizacji kosztów (CMA). W ocenie analityków Agencji podejście to nie jest właściwe. Podstawową technikę analityczną powinna stanowić CUA, natomiast CMA może mieć jedynie charakter uzupełniający.
- Wnioskodawca, w ramach uzupełnienia wymagań minimalnych, rozszerzył listę komparatorów o pasyreotyd, uznając go jednak za komparator teoretyczny. Zdaniem analityków Agencji, w subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga zarówno osilodrostat, jak i pasyreotyd stanowią równorzędne komparatory. Potwierdza to m.in. fakt, że oba leki są obecnie dostępne dla pacjentów w Polsce w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Ponadto zgodnie z wynikami CUA, pasyreotyd wykazuje korzystniejszy współczynnik uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR) niż osilodrostat, który został przez wnioskodawcę uznany za jedyny refundowany komparator (AE wnioskodawcy, str. 57).
- Ze względu na brak wyników dotyczących skuteczności osilodrostatu w 36. tygodniu obserwacji w badaniu LINC 3, wnioskodawca na potrzeby porównania z metyraponem przyjął założenie, zgodnie z którym odsetek pacjentów osiągających odpowiedź na leczenie osilodrostatem w 36. tygodniu jest taki sam jak odsetek raportowany w 24. tygodniu (AE wnioskodawcy, str. 22,24). Powyższe stanowi źródło niepewności analizy.
- Zastrzeżenia budzą założenia przyjęte przez wnioskodawcę w zakresie skuteczności klinicznej pasyreotydu:
    - w przypadku odsetka pacjentów osiągających częściową odpowiedź na leczenie (PR) w 3. i 6. miesiącu terapii, z uwagi na brak odpowiednich danych źródłowych, przyjęto arbitralne założenie, że

wartości te będą tożsame z wynikami obserwowanymi w 7. miesiącu leczenia, podobne założenie przyjęto w przypadku pacjentów, którzy przerwali leczenie – przyjęto wartości wyniki zaobserwowane w 7. mies. leczenia,

- pomimo dostępności danych dotyczących odsetka pacjentów osiągających całkowitą odpowiedź na leczenie (CR) po 9 miesiącach leczenia (co odpowiada 36 tygodniom) w badaniu G2304 (Lacroix 2018), nie zostały one wykorzystane w modelu ekonomicznym. Zamiast tego wnioskodawca samodzielnie oszacował wartości skuteczności, przyjmując założenie, że względna skuteczność pasyreotydu względem metyraponu, określona na podstawie wyników dla 24. tygodnia, pozostanie niezmieniona w dalszym okresie obserwacji (36. tydzień). Przyjęte podejście należy uznać za obarczone znaczną niepewnością, gdyż opiera się na arbitralnych założeniach dotyczących utrzymywania się względnej skuteczności terapii w czasie, pomimo dostępności danych klinicznych dla pasyreotydu, które mogły zostać wykorzystane w modelu. W konsekwencji nie można wykluczyć, że skuteczność pasyreotydu została oszacowana w sposób odbiegający od obserwowanej w badaniach klinicznych.

Ponadto należy podkreślić, że przedstawione powyżej założenia nie zostały przedstawione ani uzasadnione przez wnioskodawcę w AE. Analitycy Agencji zidentyfikowali powyższe nieprawidłowości w toku weryfikacji otrzymanego modelu.

- Przyjęte przez wnioskodawcę założenia dotyczące dawkowania metyraponu i osilodrostatu nie znajdują pełnego odzwierciedlenia w przywołanych źródłach, co uniemożliwia przeprowadzenie pełnej weryfikacji zasadności przyjętych wartości.
- W analizie koszty osilodrostatu przyjęto na podstawie dostarczonych przez wnioskodawcę danych, co uniemożliwia ich weryfikację.
- Koszty pasyreotydu przyjęto na podstawie Obwieszczenia MZ dla wskazania innego niż oceniane. W sytuacji braku możliwości pozyskania informacji dotyczących rzeczywistych cen stosowanych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL) takie podejście można uznać za uzasadnione. Należy jednak zauważyć, że na ogólnodostępnym portalu ikarpro.pl dostępne są ceny opakowań pasyreotydu istotnie niższe od cen wynikających z Obwieszczenia MZ, które mogą lepiej odzwierciedlać rzeczywiste koszty finansowania leku. W związku z powyższym, zdaniem analityków Agencji, wnioskodawca nie uwzględnił najbardziej adekwatnych danych kosztowych dotyczących pasyreotydu.
- W modelu uwzględniono różnice w zakresie leczenia i rozwoju choroby w zależności od etiologii endogennego CS (wyodrębniono pięć odrębnych grup pacjentów). Jednakże ze względu na brak danych dla poszczególnych podgrup autorzy modelu założyli brak różnic w charakterystyce wyjściowej pacjentów z poszczególnych subpopulacji. Powyższe podejście może nie odzwierciedlać rzeczywistej charakterystyki pacjentów w Polsce, w związku z czym stanowi ograniczenie analizy.
- Wnioskodawca przedstawił wyników z podziałem na subpopulacje pacjentów zawierające się w populacji docelowej. W opinii analityków Agencji wnioskodawca powinien przedstawić również wyniki łączne dla populacji docelowej.

Walidacja modelu

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono jego walidację. Obejmowała ona walidację wewnętrzną (sprawdzenie poprawności działania modelu i zgodności wyników z założeniami) oraz walidację konwergencji (porównanie z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego). Walidacja zewnętrzna (ocena zgodności z danymi empirycznymi) nie została przeprowadzona co uzasadniono brakiem opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczność komparatora w porównaniu z ocenianymi interwencjami. Walidacja wewnętrzna nie wykazała żadnych błędów w modelu. W wyniku przeglądu systematycznego wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną dla wnioskowanej technologii (Bjorstad 2016), jednakże ze względu na typ publikacji, odmienny komparator i brak szczegółowych wyników, uznano że walidacja konwergencji nie ma zastosowania.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z niepewnością dotyczącą przyjętych przez wnioskodawcę cen komparatorów, analitycy Agencji przeanalizowali dane rozliczeniowe NFZ (baza CeZ) dotyczące refundacji osilodrostatu i pasyreotydu w ramach

RDTL. W tabeli poniżej zestawiono ceny za opakowanie przyjęte przez wnioskodawcę oraz ceny oszacowane przez analityków Agencji na podstawie ww. danych (przyjęto ceny za opakowania zrefundowane w okresie czerwiec 2025 – maj 2026 r.; jedynie dla opakowania 30 mg pasyreotydu przyjęto cenę za okres czerwiec 2022 – maj 2023 r. w związku z brakiem zaraportowanych danych w kolejnych okresach rozliczeniowych).

Tabela 29. Zestawienie cen za poszczególne opakowania komparatorów – porównanie cen wnioskodawcy z oszacowaniami analityków Agencji

Scenariusz analizy	Osilodrostat			Pasyreotyd		
	1 mg	5 mg	10 mg	20 mg	30 mg	40 mg
Wartość w analizie podstawowej [PLN]	7 876,76	31 513,86	33 090,16	7 869,88	10 339,69	8 168,35
Wartość w analizie AOTMiT [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Powyższe zestawienie wskazuje na niewielkie różnice pomiędzy cenami poszczególnych opakowań osilodrostatu, natomiast w przypadku pasyreotydu koszty sprawozdawane w ramach RDTL są [redacted] od cen wynikających z Obwieszczenia MZ. Ponadto przyjęte przez analityków Agencji ceny opakowań pasyreotydu 20 mg i 40 mg są [redacted]

W celu oceny wpływu przyjętych założeń kosztowych analitycy Agencji, wykorzystując model przekazany przez wnioskodawcę, uwzględnili przedstawione powyżej ceny komparatorów. Uzyskane wyniki analizy CUA dla wariantu podstawowego zaprezentowano poniżej.

Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy NFZ, przy uwzględnieniu cen oszacowanych przez analityków Agencji. Ponadto oszacowano CZN ocenianej interwencji zgodnie z art. 13 ust.3.

Tabela 30. Wyniki analizy użyteczności kosztów (wariant podstawowy) w zakresie porównania metyraponu z osilodrostatem – obliczenia własne Agencji

Subpopulacja	Metyrapon		Osilodrostat		Wartość inkrementalna		ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa* [PLN]
	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		
Choroba Cushinga	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Gruczolak nadnerczy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Rak kory nadnerczy (ACC)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Zespół ektopowego ACTH	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Inne/nieznane	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

* cena zbytu netto produktu Metopirone przy której współczynnik ICUR jest równy progowi opłacalności w Polsce (244 821 PLN/QALY)

Zgodnie z oszacowaniami stosowanie metyraponu w miejsce osilodrostatu jest [redacted] (w każdej z analizowanych subpopulacji). Oszacowany ICUR wyniósł od ok. [redacted]

W związku ze zidentyfikowaną przez analityków Agencji nieprawidłowością w założeniach przyjętych przez wnioskodawcę dotyczących odsetków odpowiedzi na leczenie wśród pacjentów otrzymujących pasyreotyd w 36. tygodniu (szczegóły omówiono w rozdziale 5.3.1) w ramach obliczeń własnych przyjęto wartości alternatywne. Odsetek pacjentów, którzy osiągnęli całkowitą odpowiedź na leczenie w 9. miesiącu (ok. 36 tyg.) wyznaczono na podstawie wyników badania G2304 (Lacroix 2028), zgodnie z którymi CR osiągnęło łącznie 52 ze 150 pacjentów (34,7%). W przypadku częściowej odpowiedzi na leczenie (PR), ze względu na brak danych dla 9. miesiąca, zgodnie z założeniami wnioskodawcy wykorzystano wartości odnotowane po 7 mies. terapii (14/150 pacjentów; 9,3%), podobnie w przypadku przerwania leczenia (34/150 pacjentów; 22,7%). Przy uwzględnieniu powyższych danych, odsetki odpowiedzi na leczenie w 36. tyg. były takie same jak odsetki w 24. tyg.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki analizy dla porównania z pasyreotydem przy uwzględnieniu wszystkich przedstawionych powyżej założeń.

Tabela 31. Wyniki analizy użyteczności kosztów (wariant podstawowy) w zakresie porównania metyraponu z pasyreotydem – obliczenia własne Agencji

Metyrapon		Pasyreotyd		Wartość inkrementalna		ICUR [PLN/QALY]	Cena progowa* [PLN]
Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]	Koszty [PLN]	Efekty [QALY]		

* cena zbytu netto produktu Metopirone przy której współczynnik ICUR jest równy progowi opłacalności w Polsce (244 821 PLN/QALY)

Wyniki oszacowań własnych wskazują na zmianę wnioskowania względem oszacowań wnioskodawcy – stosowanie metyraponu w miejsce pasyreotydu jest [redacted] Oszacowany ICUR wyniósł ok. [redacted]

Zgodnie z wynikami CUA, w przypadku 4 z 5 subpopulacji pacjentów (z wyjątkiem choroby Cushinga) refundowanym komparatorem o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania (CUR) jest osilodrostat. W związku z powyższym, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analitycy Agencji oszacowali ceny zbytu netto (CZN) wnioskowanego leku, przy których koszt stosowania metyraponu jest nie wyższy niż koszt technologii opcjonalnej. [redacted]

W przypadku subpopulacji pacjentów z chorobą Cushinga refundowanym komparatorem o najkorzystniejszym CUR jest pasyreotyd. W związku z powyższym, zgodnie z art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji, analitycy Agencji oszacowali CZN wnioskowanej technologii, przy których koszt stosowania metyraponu nie jest wyższy niż koszt technologii opcjonalnej. [redacted]

Szczegółowe wyniki oszacowań przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 32. Cena zbytu netto produktu leczniczego Metopirone zgodnie z art. 13 ust. 3 – analiza podstawowa

Subpopulacja	CZN produktu Metopirone [PLN]	
	vs osilodrostat	vs pasyreotyd
Choroba Cushinga	nd	[redacted]
Gruczolak nadnerczy	[redacted]	nd
Rak kory nadnerczy (ACC)	[redacted]	nd
Zespół ektopowego ACTH	[redacted]	nd
Inne/nieznane	[redacted]	nd

Ponadto przeprowadzona przez analityków weryfikacja analizy probabilistycznej [redacted] wskazuje, że w przypadku porównania z osilodrostatem [redacted] W przypadku porównania z pasyreotydem [redacted]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

2–letni horyzont czasowy, począwszy od 1 stycznia 2027 r.

Model

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z wykorzystaniem kalkulatora skonstruowanego w programie Microsoft Excel. Model oparto o założenia i strukturę modelu ekonomicznego, które przedstawiono w rozdziale 5.1.1 niniejszej analizy weryfikacyjnej.

Rozpatrywano koszty generowane przez dwa scenariusze:

- 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.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Pacjenci z endogennym zespołem Cushinga (CS).

Wnioskodawca jako docelową grupą w modelu ekonomicznym przyjął pacjentów nowo zdiagnozowanych i niekwalifikujących się do operacji oraz chorych odraczających leczenie operacyjne, lub pacjentów z nawracającym lub utrzymującym się CS po operacji.

Szczegółowe dane dotyczące populacji docelowej przedstawiono w BIA wnioskodawcy (rozdział 2.1; 3.).

Udziały w rynku

W scenariuszu istniejącym uwzględniono osilodrostat jako jedyną terapię obecnie finansowaną przez płatnika publicznego (w ramach procedury RDTL) w populacji pacjentów z CS. Założono tym samym, iż potencjalnie wszyscy pacjenci dotychczas leczeni pasyreotydem (w ramach kontynuacji programu lekowego) zostaną objęci terapią osilodrostatem od 2027 roku.

W scenariuszu nowym wnioskodawca uwzględnił objęcie refundacją metyraponu, oraz [redacted] równomierny rozkład pacjentów pomiędzy dostępne finansowane opcje terapeutyczne: osilodrostat (50%) oraz metyrapon (50%).

Komentarz analityków Agencji

Wnioskodawca, zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym, nie uwzględnił pasyreotydu w podziale rynku, pomimo że lek ten, podobnie jak osilodrostat, jest obecnie finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Uwzględnione koszty

W analizie wpływu na budżet uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty leków,

- koszty podania leków,
- koszty diagnostyki i monitorowania,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych.

Zgodnie z informacją przedstawioną w rozdziale 5.5 BIA wnioskodawcy, w modelu przyjęto

Komentarz analityków Agencji

W opinii analityków Agencji założenie o jest nieuzasadnione. Przyjęte założenia powinny być spójne z założeniami wykorzystanymi w analizie użyteczności kosztów (CUA), w której uwzględniono różnice w profilu bezpieczeństwa ocenianych technologii, skutkujące odmiennymi kosztami leczenia zdarzeń niepożądanych.

Ponadto należy zwrócić uwagę na sposób uwzględnienia kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia w analizie użyteczności kosztów (CUA) oraz analizie wpływu na budżet (BIA).

W opinii analityków Agencji istnieją wątpliwości co do spójności podejścia do uwzględniania kosztów diagnostyki i monitorowania pomiędzy poszczególnymi analizami, a sposób sformułowania założeń może wskazywać na potencjalne rozbieżności. Powoduje to dodatkową niepewność w zakresie wiarygodności i interpretacji uzyskanych wyników.

Wnioskodawca nie zaproponował RSS.

W przeciwieństwie do analizy ekonomicznej, w BIA wnioskodawca na potrzeby oszacowania kosztów leków założył jako dawkę podstawową DDD/PDD, oraz przyjął możliwość testowania dawki minimalnej i maksymalnej zgodnie z ChPL. Powyższe podejście jest odmienne z założeniami dotyczącymi dawkowania przyjętymi przez wnioskodawcę w analizie ekonomicznej.

Szczegółowe informacje dotyczące kosztów przedstawiono w rozdziale 5. BIA wnioskodawcy.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	92	103
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	–*	
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	46	52

* Aktualnie produkt leczniczy Metopirone nie jest objęty refundacją,

Źródło: BIA wnioskodawcy, str.14-16.

Komentarz analityków Agencji

W celu weryfikacji oszacowań populacji docelowej przedstawionych przez wnioskodawcę analitycy Agencji przeanalizowali dane NFZ (baza CeZ) dotyczące stosowania ocenianej technologii oraz innych terapii wykorzystywanych w leczeniu zespołu Cushinga w ramach RDTL.

Dane NFZ wskazują, że od maja 2022 r. do kwietnia 2023 r. liczba pacjentów leczonych metyraponem w ramach RDTL wynosiła 13 osób. W kolejnych latach liczba leczonych pacjentów systematycznie malała, osiągając poziom 3 osób w ostatnim sprawozdanym okresie (maj 2025 r. – kwiecień 2026 r.). Jednocześnie w kolejnych latach nie

odnotowano nowych przypadków pacjentów rozpoczynających terapię metyraponem w ramach RDTL. Dane te są zgodne z informacją podaną przez wnioskodawcę dotyczącą liczby obecnie leczonych pacjentów.

Dane NFZ wskazują na utrzymujący się wzrost liczby pacjentów leczonych osilodrostatem w ramach RDTL. W ciągu ostatniego roku (maj 2025 r. – kwiecień 2026 r.) leczeniem objęto 112 pacjentów, z czego 61 stanowiły osoby nowo włączone do terapii.

Zgodnie z danymi NFZ, w tym samym okresie pasyreotyd w ramach RDTL otrzymywało 8 pacjentów. Należy jednak zaznaczyć, że lek ten był dostępny w ramach programu lekowego do marca 2026 r. W związku z możliwością kontynuacji leczenia przez pacjentów wcześniej włączonych do programu, przedstawione dane odnoszą się wyłącznie do chorych leczonych w ramach RDTL i nie uwzględniają pacjentów kontynuujących terapię po zakończeniu programu lekowego.

Powyższe dane sugerują, że oszacowania populacji docelowej przedstawione przez wnioskodawcę mogą być zaniżone i nie odzwierciedlać rzeczywistej liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia. Ponadto dane historyczne wskazują na częstsze stosowanie w ramach RDTL osilodrostatu niż metyraponu. W związku z powyższym założenie wnioskodawcy dotyczące równego podziału rynku między oba leki (50:50) ma charakter arbitralny i nie znajduje odzwierciedlenia w dostępnych danych.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet.

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty komparatorów				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty komparatorów				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty komparatorów				
Koszty sumaryczne	-7 221 111	-8 081 002	-7 216 810	-8 076 189

Źródło: Opracowanie własne na podstawie BIA wnioskodawcy, str. 20.

W przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej objęcia metyraponu finansowaniem ze środków publicznych, prognozowany jest spadek wydatków całkowitych ponoszonych przez płatnika publicznego (NFZ) o ok. 7,2 mln PLN w I roku oraz o ok. 8,1 mln PLN w II roku refundacji. Wydatki inkrementalne z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ.

Komentarz analityków Agencji

Zgodnie z arkuszem kalkulacyjnym dostarczonym przez wnioskodawcę, oszacowane koszty obejmowały wyłącznie koszty leków oraz ich podania. Nie uwzględniono natomiast kosztów diagnostyki i monitorowania leczenia oraz kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych. W związku z powyższym w opinii analityków przedstawione wyniki BIA mogą nie odzwierciedlać w pełni wpływu na budżet płatnika.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę scenariuszy skrajnych (scenariusz minimalny i maksymalny) z wykorzystaniem alternatywnych założeń dotyczących liczebności populacji docelowej. W wariancie minimalnym

przyjęto populację liczącą 81 pacjentów w I roku oraz 89 pacjentów w II roku, natomiast w wariancie maksymalnym odpowiednio 136 i 151 pacjentów. Dodatkowo wariant maksymalny zakładał większe niż w scenariuszu podstawowym przejęcie rynku przez metyrapon, wynoszące 60% w I roku refundacji oraz 90% w II roku refundacji.

W wariacie minimalnym (perspektywa NFZ) Natomiast w wariancie maksymalnym

Ponadto wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości przetestował warianty zakładające alternatywne schematy dawkowania rozpatrywanych interwencji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 35. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Brak możliwości weryfikacji dokumentu „ ”, na podstawie którego w BIA wnioskodawcy przyjęto liczbę nowych zachorowań na CS rocznie w Polsce. Ponadto należy zwrócić uwagę że łączna liczebność populacji pacjentów z endogennym CS oszacowana przez wnioskodawcę jest mniejsza niż liczba pacjentów leczonych osilodrostatem w ramach RDTL w okresie maj 2025 r. – kwiecień 2026 r. (dane NFZ).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	NIE	Wnioskodawca, w celu oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, wykorzystał dane pochodzące z analiz ekonomicznych opracowanych na potrzeby wcześniejszych zleceń AOTMiT, co może przekładać się na nieaktualność danych. Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 6.3.1 niniejszej AWA.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca w podziale rynku nie uwzględnił pasyreotydu, pomimo że lek ten, podobnie jak osilodrostat, jest obecnie finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Przyjęte podejście nie zostało odpowiednio uzasadnione. Przyjęty przez wnioskodawcę podział rynku pomiędzy metyraponem i osilodrostatem (po 50%) analitycy Agencji nie mieli możliwości weryfikacji przyjętych założeń, co stanowi źródło niepewności analizy. Ponadto, również na podstawie opinii ekspertów, w ramach analizy wrażliwości, przetestowano scenariusz maksymalny zakładający większe przejęcie rynku przez metyrapon (60% w I roku refundacji oraz 90% w II roku refundacji). Jednocześnie nie uwzględniono scenariusza zakładającego mniejsze przejęcie rynku przez metyrapon Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla przyjętego podejścia.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	NIE	Wnioskodawca nie zachował spójności w zakresie doboru komparatorów pomiędzy poszczególnymi analizami. Pasyreotyd został uwzględniony jako komparator teoretyczny w AKL i AE, natomiast pominięto go w BIA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	NIE	Historyczne dane NFZ dotyczące leczenia pacjentów z zespołem Cushinga w ramach RDTL wskazują, że założona przez wnioskodawcę przyszła sprzedaż preparatu Metopirone wynikająca bezpośrednio z założonego podziału rynku, może być zawyżona (szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 6.2.1 niniejszej AWA). Ponadto założenia nie uwzględniają jednego z komparatorów – pasyreotydu.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	–
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Analiza wrażliwości została przeprowadzona z wykorzystaniem alternatywnych założeń dotyczących liczebności populacji docelowej, uwzględniając scenariusz minimalny oraz maksymalny. Przyjęte założenia budzą jednak zastrzeżenia (szczegółowe informacje w rozdziale 6.3.1 niniejszej analizy). Dodatkowo, na prośbę Agencji, wnioskodawca uwzględnił możliwość przetestowania dawkowania minimalnego i maksymalnego dla każdej z rozpatrywanych technologii.

„?" w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK" i „NIE" równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego")

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- Nie przedstawiono wyników BIA z podziałem na subpopulacje pacjentów (brak spójności podejścia względem AE).
- Wnioskodawca nie zachował spójności w zakresie doboru komparatorów pomiędzy poszczególnymi analizami, nie uwzględniając pasyreotydu jako komparatora w BIA. W opinii analityków Agencji przyjęte przez wnioskodawcę podejście nie zostało odpowiednio uzasadnione, szczególnie że lek ten, podobnie jak osilodrostat, jest obecnie finansowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).
- W analizie wpływu na budżet uwzględniono jedynie koszty leków i ich podania, co jest niespójne z deklarowanymi przez wnioskodawcę założeniami dotyczącymi uwzględnienia również kosztów diagnostyki i monitorowania oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.
- Oszacowanie liczebności populacji docelowej obarczone jest niepewnością. Część założeń przyjętych w toku estymacji oparto na opiniach ekspertów, których treść nie została udostępniona Agencji, co uniemożliwia ich weryfikację. Ponadto należy zwrócić uwagę, że całkowita liczebność populacji pacjentów z endogennym zespołem Cushinga oszacowana przez wnioskodawcę jest niższa niż liczba pacjentów leczonych osilodrostatem w ramach RDTL w okresie od maja 2025 r. do kwietnia 2026 r. (dane NFZ), co może wskazywać na niedoszacowanie populacji docelowej.
- W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przetestował alternatywne założenia dotyczące liczebności populacji docelowej, uwzględniając scenariusz minimalny oraz maksymalny. Jednocześnie w wariancie maksymalnym przyjęto dodatkowo większy udział metyraponu w rynku. Wnioskodawca nie przedstawił jednak uzasadnienia dla równoczesnej modyfikacji obu parametrów. Należy podkreślić, że alternatywne założenia dotyczące udziałów w rynku powinny być przedmiotem analizy w ramach odrębnego scenariusza analizy wrażliwości.
- W scenariuszu nowym, , wnioskodawca założył równomierny rozkład pacjentów pomiędzy osilodrostat (50%) i metyrapon (50%). nie zostały udostępnione Agencji oraz nie przedstawiono uzasadnienia dla przyjętych założeń.
- W opinii analityków Agencji założenie . Przyjęte założenia powinny być spójne z założeniami wykorzystanymi w analizie użyteczności kosztów, w której uwzględniono różnice w profilu bezpieczeństwa ocenianych technologii, skutkujące odmiennymi kosztami leczenia zdarzeń niepożądanych. Ponadto w opinii analityków Agencji istnieją wątpliwości co do spójności podejścia do uwzględniania kosztów diagnostyki i monitorowania pomiędzy poszczególnymi analizami, a sposób sformułowania założeń może wskazywać na potencjalne rozbieżności. Powoduje to dodatkową niepewność w zakresie wiarygodności i interpretacji uzyskanych wyników.
- W ramach BIA wnioskodawca przyjął odmienne niż w AE założenia dotyczące dawkowania leków (w BIA oparte na DDD/PDD, natomiast w AE na wynikach badań klinicznych). W opinii analityków Agencji oszacowania wpływu na budżet powinny zostać przeprowadzone przy wykorzystaniu spójnych założeń dotyczących dawkowania w obu analizach. W przypadku przyjęcia odmiennych założeń zasadne byłoby uwzględnienie alternatywnego wariantu z dawkowaniem zgodnym z AE w ramach analizy wrażliwości. Zgodnie z opiniami Ekspertów uzyskanymi w toku prac na niniejszą AWA, dawkowanie metyraponu

należy dostosowywać indywidualnie zależnie od stanu pacjenta, a uśrednienie dawki nie jest wiarygodne, co podkreśla potrzebę testowania scenariuszy zakładających alternatywne dawkowanie metyraponu.

- Wnioskodawca, w celu oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych, wykorzystał dane pochodzące z analiz ekonomicznych opracowanych na potrzeby wcześniejszych zleceń AOTMiT. W związku z powyższym przedstawione oszacowania opierają się na nieaktualnych danych w zakresie wyceny świadczeń. Jednocześnie wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia wyboru konkretnych analiz, mimo iż dla części zdarzeń niepożądanych (np. nadciśnienia tętniczego) dostępne były oszacowania pochodzące z kilku analiz. Ponadto, w przypadku niektórych zdarzeń niepożądanych (np. hipertriglicerydemii) przyjęto dane kosztowe, które nie są zgodne z wartościami przedstawionymi w dokumencie źródłowym.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W związku z niepewnością dotyczącą cen komparatorów, analitycy Agencji przeanalizowali dane rozliczeniowe NFZ (baza CeZ) dotyczące refundacji osilodrostatu i pasyreotydu w ramach RDTL. Zestawienie cen przedstawiono w rozdziale 5.3.2 niniejszej AWA.

Ponadto analitycy Agencji uwzględnili w podziale rynku pasyreotyd, który podobnie jak osilodrostat jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach RDTL. W celu oszacowania udziału pacjentów stosujących pasyreotyd wykorzystano opinie ekspertów pozyskane w toku prac nad niniejszą AWA, dane NFZ dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach RDTL (omówione w rozdziale 6.2.1 niniejszej AWA) oraz informacje przedstawione przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet (BIA, str. 14) dotyczące liczby pacjentów leczonych w ramach programu lekowego B.118. Na tej podstawie oszacowano odsetek pacjentów, którzy będą leczeni pasyreotydem. Przyjęto wartość 30%, którą oszacowano jako odsetek pacjentów leczonych pasyreotydem w 2025 r. wśród wszystkich pacjentów z zespołem Cushinga (49 z 161 pacjentów). Pozostałe udziały w rynku podzielono, zgodnie z założeniem wnioskodawcy, po równo pomiędzy metyrapon i osilodrostat. W tabeli poniżej przedstawiono założenia dotyczące podział rynku.

Tabela 36. Podział rynku w analizowanych scenariuszach – obliczenia własne

Populacja	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Metyrapon	0%	0%
Osilodrostat	70%	70%
Pasyreotyd	30%	30%
Scenariusz nowy		
Metyrapon	35%	35%
Osilodrostat	35%	35%
Pasyreotyd	30%	30%

Poniżej przedstawiono wyniki analizy wpływu na budżet przy uwzględnieniu powyższych założeń.

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania własne Agencji (wariant podstawowy) – perspektywa NFZ [PLN]

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty wnioskowanego leku	0	0
Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy		
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]

Kategoria kosztów	I rok	II rok
Scenariusz istniejący		
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne		
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]
Koszty komparatorów	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]

W przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej objęcia metyraponu finansowaniem ze środków publicznych, prognozowane [redacted] Różnica ta wynika z uwzględnienia w podziale rynku pasyreotydu, co skutkuje obniżeniem całkowitych kosztów leczenia zarówno w scenariuszu istniejącym, jak i nowym, a tym samym zmniejszeniem różnicy pomiędzy porównywanymi scenariuszami.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Metopirone (metyrapon) we wskazaniu: leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – http://www.nice.org.uk/;
- Kanada – https://www.cda-amc.ca/;
- Francja – http://www.has-sante.fr/;
- Niemcy – https://www.g-ba.de/ oraz https://www.iqwig.de/.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dn. 09.09.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *Metopirone* oraz *metyrapone*. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację pozytywną (z Francji). W uzasadnieniu stanowiska wskazuje się na znaczną rzeczywistą korzyść ze stosowania metyraponu, przy jednocześnie niewielkiej klinicznej wartości dodanej w leczeniu endogennego zespołu Cushinga. Jednocześnie zwraca się uwagę na niską jakość dostępnych dowodów naukowych. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla leku Metopirone (metyrapon) w ocenianym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2016	Leczenie endogennego zespołu Cushinga	**Rekomendacja pozytywna:** Komisja ds. Przejrzystości rekomenduje objęcie produktu leczniczego METYRAPONE HRA PHARMA (metyrapon) refundacją w ramach wykazu leków wydawanych w aptece na receptę oraz stosowanych w lecznictwie szpitalnym. Uzasadnienie: • Rzeczywista korzyść* ze stosowania metyraponu jest znaczna. • Biorąc pod uwagę skuteczność kliniczną, szybkość działania oraz profil bezpieczeństwa leku, kliniczną wartość dodaną (CAV IV**) produktu leczniczego Metopirone w leczeniu endogennego zespołu Cushinga ocenia się jako niewielką (podobnie jak w przypadku ketokonazolu). • Dane z badań klinicznych dostarczają niskiej jakości dowodów na skuteczność leczenia zespołu Cushinga.

* Rzeczywista korzyść (ang. *actual benefit*, AB) z zastosowania metyraponu odnosi się przede wszystkim do jego skuteczności klinicznej oraz ciężkości leczonego schorzenia. Komisja ds. Przejrzystości HAS ocenia AB, która może być znaczna, umiarkowana, niska lub niewystarczająca do objęcia refundacją w lecznictwie szpitalnym.

** Kliniczna wartość dodana (ang. *clinical added value*, CAV) odzwierciedla poprawę efektów leczenia uzyskaną dzięki zastosowaniu ocenianego produktu leczniczego w porównaniu z dostępnymi opcjami terapeutycznymi. Komisja ds. Przejrzystości HAS klasyfikuje CAV wg pięciostopniowej skali, gdzie poziom I oznacza znaczną wartość dodaną, a poziom V brak klinicznej wartości dodanej.

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 39. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Belgia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Cypr	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Dania	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Estonia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Francja	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Grecja	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Hiszpania	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Holandia	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Irlandia	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Islandia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Litwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Norwegia	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Portugalia	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Rumunia	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Słowacja	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Słowenia	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Szwajcaria	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Szwecja	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	W leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę, lek Metopirone jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

[redacted] Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. **Źródła**

Dokumenty wnioskodawcy	
Analiza problemu decyzyjnego	Metopirone (metyrapon) w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Analiza problemu decyzyjnego, Instytut Arcana, a CERTARA Company, Kraków, lipiec 2026 r.
Analiza kliniczna	Metopirone (metyrapon) w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Analiza efektywności klinicznej, Instytut Arcana, a CERTARA Company, Kraków, sierpień 2026 r.
Analiza ekonomiczna	Metopirone (metyrapon) w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Analiza ekonomiczna, Instytut Arcana, a CERTARA Company, Kraków, lipiec/sierpień 2026 r.
Analiza wpływu na budżet	Metopirone (metyrapon) w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, a CERTARA Company, Kraków, lipiec/sierpień 2026 r.
Badania pierwotne i wtórne	
Ceccato 2018	Ceccato F, Zilio M, Barbot M, Albiger N et al. Metyrapone treatment in Cushing's syndrome: a real-life study. Endocrine. 2018 Dec;62(3):701-711. doi: 10.1007/s12020-018-1675-4. Epub 2018 Jul 16.
Daniel 2015	Daniel E, Aylwin S, Mustafa O, Ball S et al. 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.2015-2616. Epub 2015 Sep 9.
Detomas 2022	Detomas M, Altieri B, Deutschbein T, Fassnacht M, Dischinger U., Metyrapone Versus Osilodrostat in the Short-Term Therapy of Endogenous Cushing's Syndrome: Results From a Single Center Cohort Study. Front Endocrinol (Lausanne). 2022 Jun 13:13:903545. doi: 10.3389/fendo.2022.903545. eCollection 2022.
Detomas 2024	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.
Fleseriu 2022	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.
Gadelha 2022	Gadelha M., Bex M, Feelders RA, et al. Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Jun 16;107(7):e2882-e2895. doi: 10.1210/clinem/dgac178.
Gadelha 2023	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.
Galendi 2021	Simões Corrêa Galendi J, Correa Neto AN, Demetres M, et al. Effectiveness of Medical Treatment of Cushing’s Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2021; 12: 732240, doi: 10.3389/fendo.2021.732240, indexed in Pubmed: 34603209.
Hickey 2025	Hickey C, Gueron B, Schmidt F, Tyas E, Binowski G, Pivonello R. Matching-Adjusted Indirect Comparison of Osilodrostat Versus Metyrapone for the Treatment of Cushing's Syndrome. Adv Ther. 2025 Jul;42(7):3472-3485. doi: 10.1007/s12325-025-03229-0. Epub 2025 May 29. PMID: 40439958.
Lacroix 2018	Lacroix A, Gu F, Gallardo W, Pivonello R, et al. Pasireotide G2304 Study Group. Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Jan;6(1):17-26. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30326-1. Epub 2017 Oct 12. Erratum in: Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Jan;6(1):e1. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30410-2. PMID: 29032078.
Nieman 2025	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
Pivonello 2020	Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, 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 and Endocrinology. 2020;8(9):748-761. doi:10.1016/s2213-8587(20)30240-0.
Pivonello 2024	Pivonello R, Fleseriu M, Newell-Price J, et al. Improvement in clinical features of hypercortisolism during osilodrostat treatment: findings from the Phase III LINC 3 trial in Cushing's disease. J Endocrinol Invest. 2024 Oct;47(10):2437-2448. doi: 10.1007/s40618-024-02359-6. Epub 2024 May 2.
Verhelst 1991	Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf). 1991 Aug;35(2):169-78. doi: 10.1111/j.1365-2265.1991.tb03517.x.
Rekomendacje kliniczne i finansowe	

ES 2015	Nieman L.K., et.al., Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2015) 100 (8): 2807–2831, https://doi.org/10.1210/jc.2015-1818
ERCUSYN 2018	ERCUSYN. Guidelines for optimal diagnosis and treatment (2018), https://www.ercusyn.eu/newsletter-and-publications/; https://www.ercusyn.eu/ercusyn/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/ERCUSYN-_guidelines_for_optimal_diagnosis_and_treatment-1.pdf
HAS 2016	Haute Autorite de Sante 2016; https://www.has-sante.fr/jcms/pprd_2983978/en/metyrapone-hra-pharma-metyrapone [dostęp: 09.09.2026]
NCCN 2026 ver. 1.2026	National Comprehensive Cancer Network. (2026) Neuroendocrine and Adrenal Tumors https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1448
PS 2021	Fleseriu M., et.al., Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update, The Lancet Diabetes & Endocrinology (2021) 9, 847-875, https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00235-7
Pozostałe publikacje	
ChPL Metopirone	Charakterystyka Produktu Leczniczego Metopirone https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public [dostęp: 09.09.2026]
Dane ORPHANET	https://www.orpha.net/en/disease/detail/641613, ostatnia aktualizacja: 02.2024 r. [dostęp: 09.09.2026]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 16 września 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
Raport TLI Isturisa	Opracowanie analityczne oceny technologii w ramach Funduszu Medycznego 010/2020 (19.02.2021); Isturisa (osilodrostat) we wskazaniu: leczenie endogennego zespołu Cushinga u osób dorosłych https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2020_010.pdf