Rekomendacja nr 159/2026
z dnia 23 października 2026 r.
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego
Metopirone (metyrapon)
we wskazaniu: leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Metopirone (metyrapon) w ramach refundacji aptecznej **pod warunkiem** zabezpieczenia maksymalnych wydatków płatnika na refundację produktu leczniczego zgodnie z wariantem podstawowym analizy wpływu na budżet.

Uzasadnienie

Wnioskowane wskazanie obejmuje stosowanie metyraponu u pacjentów dorosłych z endogennym zespołem Cushinga w ramach refundacji aptecznej.

W analizowanym wskazaniu pacjenci nie mają aktualnie dostępu do leczenia w standardowej refundacji – dostępne leki, tj. osilodrostat oraz pasyreotyd refundowane są w ramach procedury Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL).

Aktualne wytyczne kliniczne zalecają stosowanie metyraponu w celu hamowania steroidogenezy nadnerczy u pacjentów z endogennym zespołem Cushinga, w szczególności u chorych z przetrwałą lub nawrotową chorobą, niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego lub jako terapia komplementarna do radioterapii.

Ocenę skuteczności i bezpieczeństwa oparto o jednoramienne badanie fazy III/IV dla metyraponu (PROMPT) oraz zestawienia i analizy pośrednie z danymi dla komparatorów. Ze względu na wysoką heterogeniczność analizowanych badań, w tym definicji punktów końcowych i okresów gromadzenia obserwacji, nie była możliwa pełna analiza statystyczna skuteczności względnej. Zgodnie z przedstawionymi informacjami technologia wykazuje skuteczność w zakresie redukcji stężenia wolnego kortyzolu w moczu u ponad połowy pacjentów w krótkim okresie obserwacji (12 tyg.), podobnie jak dostępny w RDTL osilodrostat, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Stwierdzono także klinicznie istotną poprawę jakości życia, mierzoną z zastosowaniem kwestionariusza specyficznego dla zespołu Cushinga, po 24 i 36 tyg. stosowania metyraponu względem wartości początkowych.

Zgodnie z przeprowadzoną analizą ekonomiczną wnioskowana interwencja jest tańsza i mniej skuteczna względem osilodrostatu, a także [redacted] względem pasyreotydu. Ponadto, wyniki analizy na wpływu na budżet w wariancie podstawowym wskazują na spadek wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu leczniczego Metopirone (metyrapon) o ok. 7,2 mln PLN w I roku refundacji i ok. 8,1 mln PLN w II roku refundacji. Powyższe oszacowania nie uwzględniają refundacji pasyreotydu, a także kosztów diagnostyki i monitorowania terapii oraz leczenia zdarzeń niepożądanych.

Biorąc pod uwagę wnioski płynące z przeprowadzonych analiz, niezaspokojoną w ramach refundacji systemowej potrzebę zdrowotną, ograniczenia analizy klinicznej i ekonomicznej, niepewność dotyczącą wielkości populacji docelowej oraz przyszłych wydatków związanych z refundacją produktu leczniczego w ramach katalogu aptecznego, opublikowane wytyczne kliniczne, a także Stanowisko wydane przez Radę Przejrzystości, finansowanie ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu uznaje się za zasadne wyłącznie po spełnieniu dodatkowych warunków opisanych jak w sentencji.

Przedmiot wniosku

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

- Metopirone (metyrapon), 250 mg, 50 kaps., GTIN: 05909991185473; cena zbytu netto – [redacted] PLN;

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: w aptece na receptę w określonym stanie klinicznym, z odpłatnością ryczałtową, w nowej grupie limitowej.

Problem zdrowotny

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. 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.

Zgodnie z danymi NFZ, z leczenia osilodrostatem lub pasyreotydem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych w okresie od maja 2025 r. do kwietnia 2026 r. korzystało ok. 120 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Biorąc pod uwagę technologie aktualnie finansowane ze środków publicznych, jako komparator dla wnioskowanej terapii wskazano osilodrostat (OSI) oraz pasyreotyd (w populacji z chorobą Cushinga) dostępne w ramach procedury RDTL.

Wybór komparatora uznano za właściwy.

Opis wnioskowanego świadczenia

Metyrapon (MET) działa poprzez hamowanie syntezy adrenokortykosteroidu; zmniejsza wytwarzanie kortyzolu i kortykosteronu poprzez hamowanie reakcji 11β-hydroksylacji w korze nadnerczy.

Wskazanie wnioskowane jest jednym ze wskazań rejestracyjnych ocenianego leku – produkt leczniczy Metopirone jest wskazany w leczeniu pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Uwzględniono badanie kliniczne (PROMPT), w którym oceniono stosowanie metyraponu (MET) w leczeniu dorosłych pacjentów z endogennym zespołem Cushinga. W przypadku komparatorów uwzględniono badania kliniczne LINC 3 oraz LINC 4 dla osilodrostatu oraz G2304 dla pasyreotydu.

Do analizy klinicznej włączono ponadto porównanie pośrednie z dopasowaniem MAIC między osilodrostatem i metyraponem (Hickey 2025) oraz 5 badań rzeczywistej praktyki klinicznej (Verhelst 1991, Daniel 2015, Ceccato 2018, Detomas 2022 i Detomas 2024).

Odnaleziono jeden przegląd systematyczny (Galendi 2021) spełniający kryteria PICOs dla ocenianej technologii.

Szczegółowe opisy i wyniki włączonych do AKL badań przedstawiono w Analizie Weryfikacyjnej Agencji (AWA) i analizach Wnioskodawcy.

<u>Porównanie pośrednie metodą MAIC (MET vs OSI)</u>

Skuteczność

Zgodnie z wynikami porównania pośredniego (Hickey 2025) wykazano (OR – iloraz szans) istotne statystycznie (IS) częstsze występowanie całkowitej odpowiedzi na leczenie w ramieniu osilodrostatu względem metyraponu po: 12 tyg. (OR=2,75 [95%CI: 1,29; 5,88]), 24 tyg. (OR=3,28 [95%CI: 1,58; 6,84]) i 36 tyg. (OR=10,50 [95%CI: 1,84; 59,96]).

Nie wykazano IS różnic w zakresie przerywania leczenia z dowolnej przyczyny, z powodu braku skuteczności lub zdarzeń niepożądanych po 24 oraz 36 tyg.

Zestawienia wyników (MET vs OSI, MET vs PAS)

Skuteczność

Po 36 tyg. terapii u chorych stosujących metyrapon odpowiedź na leczenie raportowano u 71,4% chorych, w tym całkowitą odpowiedź u 48,6% a częściową odpowiedź u 22,8% chorych.

W porównywalnym okresie, u chorych stosujących osilodrostat (LINC 4) odpowiedź na leczenie raportowano u 87,7% chorych, w tym całkowitą odpowiedź u 80,8% a częściową odpowiedź u 6,9% chorych.

W zbliżonym okresie (po 7 mies.) u chorych stosujących pasyreotyd, punkt końcowy definiujący odpowiedź na leczenie raportowano u 50% chorych stosujących dawkę 10 mg oraz 56,6% chorych stosujących dawkę 30 mg. Całkowitą odpowiedź na leczenie określoną jako stężenie mUCF ≤ górnej granicy normy niezależnie od wcześniejszej zmiany dawki po okresie 9 mies. (ok. 36 tyg.) raportowano u 33,8% chorych stosujących dawkę 10 mg oraz 35,5% chorych stosujących dawkę 30 mg.
Zestawienie wyników dotyczących oceny jakości życia pacjentów przedstawiono wyłącznie dla metyraponu – wskazano na klinicznie istotny (zmiana >10 pkt) wpływ terapii po 24 tyg. oraz 36 tyg. mierzony kwestionariuszem Cushing QoL.

Bezpieczeństwo

Ze względu na przedstawienie w analizach wyników z różnych okresów obserwacji i brak możliwości ujednolicenia wnioskowania dla wszystkich technologii, poniżej przedstawiono wyłącznie wyniki raportowane dla metyraponu w badaniu PROMPT.

W okresie obserwacji 36 tyg. AEs ogółem raportowano u 94% chorych, w tym AEs związane z leczeniem u 62% chorych, ciężkie AEs u 24% pacjentów. Nie stwierdzono zgonów w trakcie okresu obserwacji.

Zgodnie z ChPL najczęstszymi działaniami niepożądanymi raportowanymi w ramach badań klinicznych dla metyraponu były nudności, ból i zawroty głowy, zmniejszony apetyt, niewydolność nadnerczy, obrzęki obwodowe, osłabienie, nadciśnienie tętnicze.

Dane rzeczywistej praktyki klinicznej

Wyniki badań RWE są spójne i wskazują na szybkie osiągnięcie kontroli kortyzolu w przypadku większości chorych z zespołem Cushinga, przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.

Przegląd systematyczny (Galendi 2021)

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego, odsetek pacjentów, którzy osiągnęli kontrolę choroby wynosił 66% (95%CI: 46%; 87%) dla metyraponu, 66,4% (95%CI: 57,9%; 74,3%) dla osilodrostatu oraz 44% (95%CI: 30%; 60%) dla pasyreotydu.

W ramach analizy bezpieczeństwa wskazano, że najczęściej raportowanymi AEs dla metyraponu były nudności (18%), zawroty głowy (17%), hirsutyzm (17%), hipokaliemia (9%). W przypadku osilodrostatu (LINC 3) najczęściej raportowano nudności (42%), ból głowy (34%), zmęczenie (28%), niewydolność nadnerczy (28%). W badaniach dla pasyreotydu najczęściej obserwowano hipergilikemię (48%) oraz cukrzycę (25%).

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest fakt, iż badanie PROMPT jest badaniem jednoramiennym, tj. nie pozwala na ocenę skuteczności analizowanej interwencji względem technologii opcjonalnych w porównywalnych warunkach klinicznych. Przedstawione zestawienia z komparatorami, ze względu na stwierdzoną heterogeniczność, w tym w zakresie definicji ocenianych punktów końcowych oraz charakterystyce populacji, mają wyłącznie charakter poglądowy. Uwzględniony w analizie przegląd systematyczny nie obejmuje zakresem badania PROMPT (dla metyraponu) oraz LINC 4 (dla osilodrostatu).

Pozostałe ograniczenia zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

W ramach oceny opłacalności przeprowadzono analizy: minimalizacji kosztów (CMA), kosztów-konsekwencji (CCA) oraz kosztów-użyteczności (CUA). Poniżej przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto dożywotni horyzont czasowy analizy.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami, metyrapon względem osilodrostatu jest tańszy i mniej skuteczny - oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR) wyniósł, w zależności od subpopulacji, od 1,62 do 2,32 mln PLN/QALY (wynik znajduje się w III ćwiartce płaszczyzny kosztów-użyteczności). Dla porównania z pasyreotydem stwierdzono dominację metyraponu – technologia jest tańsza i skuteczniejsza.

Dla przedstawionych współczynników ICUR progowa cena zbytu netto wynosi:

- [redacted] PLN/opak. dla porównania z osilodrostatem;
- [redacted] PLN/opak. dla porównania z pasyreotydem.

Oszacowane progowe CZN są wyższe od proponowanej CZN.

Ograniczenia

Głównymi ograniczeniami analizy ekonomicznej są: ekstrapolacja długoterminowa, heterogeniczność dowodów stanowiących źródło informacji o skuteczności i bezpieczeństwie porównywanych terapii, arbitralne założenia o kosztach i trwałości efektów klinicznych.

Obliczenia własne Agencji

Analitycy Agencji przeprowadzili dodatkowe obliczenia z zastosowaniem alternatywnych kosztów stosowania komparatorów.

Zgodnie z oszacowaniami [redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.).

W ocenie Agencji zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

W przypadku populacji z chorobą Cushinga (vs pasyreotyd) oszacowana cena zrównująca koszt stosowania wynosi [redacted]

W przypadku pozostałej populacji (vs osilodrostat) oszacowane ceny zrównujące koszt stosowania [redacted]

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w dwuletnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (płatnika i świadczeniobiorcy). Poniżej przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na 46 (min. 41; max. 82) pacjentów w I roku oraz 52 (min. 45; max 136) pacjentów w II roku refundacji.

Wyniki analizy podstawowej wskazują, że objęcie refundacją leku Metopirone (metyrapon) spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o:

- ok. 7,22 mln PLN (min. [redacted] PLN; maks. [redacted] PLN) w I roku refundacji;
- ok. 8,08 mln PLN (min. [redacted] PLN; maks. [redacted] PLN) w II roku refundacji;

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Metopirone (metyrapon), wynosi [redacted] PLN w I roku oraz [redacted] PLN w II roku analizy (łącznie ok. [redacted] PLN).

Ograniczenia

W analizie podstawowej wielkość populacji określono na podstawie danych o bieżącej refundacji osilodrostatu w ramach RDTL i nieudostępnionych Agencji materiałów wnioskodawcy, co może wiązać się z niedoszacowaniem wielkości populacji docelowej w ramach klasycznej refundacji. Stwierdzono także odmienne podejście do oceny kosztów technologii względem analizy ekonomicznej, a także brak uwzględnienia refundacji pasyreotydu co dodatkowo ogranicza wiarygodność oszacowań.

Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzone obliczenia własne Agencji, uwzględniające refundację pasyreotydu, wskazują na [redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Nie zaproponowano instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do programu lekowego

Nie dotyczy.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Uwzględniono cztery dokumenty wytycznych klinicznych odnoszących się do wnioskowanego wskazania – ES 2015, PS 2021, ERCUSYN 2018 oraz NCCN 2026.

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi w pierwszej kolejności zalecane jest leczenie chirurgiczne zmian powodujących nadmierną steroidogenezę, w tym usunięcie guza przysadki lub nadnerczy. W przypadku przetrwałej lub nawracającej choroby zalecana jest ponowna interwencja chirurgiczna, radioterapia lub farmakoterapia.

W zakresie leczenia farmakologicznego zaleca się stosowanie inhibitorów steroidogenezy nadnerczy (ketokonazol, metyrapon, mitotan, eromitad i osilodrostad) lub leków działających na poziomie przysadki mózgu (kabergolina, pasyreotyd), skuteczność wykazuje także antagonista receptora glukokortykoidowego (midepriston). Wytyczne wskazują, iż osilodrostat i metyrapon charakteryzują się najszybszym działaniem w zakresie obniżenia stężenia wolnego kortyzolu w moczu. W przypadku nieskuteczności lub ciężkiego przebiegu choroby należy rozważyć obustronną adrenoleukotomię z równoczesną terapią zastępczą.

Rekomendacje refundacyjne

Odnaleziono jedną rekomendacje odnoszącą się do finansowania ocenianej technologii: HAS 2016 (pozytywna). W rekomendacji argumentację stanowiły skuteczność kliniczna oraz wartość dodana względem dostępnych opcji terapeutycznych.

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25 maja 2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.670.2026.3.ZLE), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu Metopirone (metyraponum) w kategorii: w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, tj. leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2026 r. poz. 253, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 153/2026 z dnia 19 października 2026 r.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 153/2026 z dnia 19 października 2026 r. w sprawie oceny leku Metopirone (metyraponum) we wskazaniu: leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.
2. 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.