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

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Metopirone (metyraponum), kapsułki miękkie, 250 mg, 50 kaps., GTIN: 05909991185473, we wskazaniu: leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością ryczałtową.
Rada Przejrzystości sugeruje zaproponowanie instrumentu dzielenia ryzyka w postaci CAP zgodnie z liczbą pacjentów zaproponowaną we wniosku refundacyjnym.

Uzasadnienie

<u>Problem decyzyjny</u>

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. W 2020 roku zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes AOTMiT wydali pozytywną rekomendację odnośnie do stosowania leku w ramach RDTL.

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.

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).

<u>Dowody naukowe</u>

Badanie PROMPT – metyrapon

Dostępne dowody dotyczące skuteczności klinicznej metyraponu pochodzą głównie z jednoramiennego badania III/IV fazy PROMPT, obejmującego pacjentów z endogennym zespołem Cushinga.

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.

Wytyczne kliniczne

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.

<u>Problem ekonomiczny</u>

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. 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. 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)

Rekomendacje refundacyjne

Lek Metopirone jest finansowany w 18 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). *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*

<u>Główne argumenty decyzji</u>

- *Zalecenia wytycznych postępowania klinicznego.*
- *Akceptowalne koszty dla płatnika publicznego.*
- *Pozytywna rekomendacja refundacyjna HAS.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 1461), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OTOW.4130.8.2026 „Wniosek o objęcie refundacją leku Metopirone (metyrapon) we wskazaniu: leczenie pacjentów z endogennym zespołem Cushinga"; data ukończenia: 7 października 2026.

Inne wykorzystane źródła danych:

1. Opinia eksperta przedstawiona w trakcie posiedzenia Rady Przejrzystości.

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 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a - 4b i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 907 z późn. zm.).*

***Organ dokonujący wyłączenia jawności**: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.*
***Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności**: Esteve Pharmaceuticals S.A.*