

Sp. zn.: SUKLS331622/2025

Vyřizuje/linka: Katarína Kukanová

Datum: 5. 11. 2025

Vyvěšeno dne: 5. 11. 2025

VÝZVA K SOUČINNOSTI POSKYTOVÁNÍ INFORMACÍ

Dne 19. 8. 2025 obdržel Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10 (dále jen „Ústav“) žádost o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0238781	ISTURISA	1MG TBL FLM 60
0238782	ISTURISA	5MG TBL FLM 60

(dále jen „ISTURISA“)

podanou společností

Recordati Rare Diseases Sarl

Tour Hekla 52 Avenue du Général de Gaulle, F-92800 Puteaux
Francouzská republika

*Zastoupena:***VALUE OUTCOMES s.r.o.**

IČ: 27079333

Pernerova 691/42, Karlín, 186 00 Praha 8

(dále jen „žadatel“)

podle ustanovení § 39d zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“).

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS331622/2025, vedle žadatele, s těmito účastníky řízení:

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 70300 Ostrava - Vítkovice

*Zastoupena:***Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Oborová zdravotní pojišťovna zaměstnanců bank, pojišťoven a stavebnictví

IČ: 47114321

Roškotova 1225/1, 140 00 Praha 4

*Zastoupena:***Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.**

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

RBP, zdravotní pojišťovna

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z.s.

IČ: 63830515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha 3

(dále společně jen „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

Vzhledem k povinnosti účastníků řízení stanovené dle ustanovení § 50 odst. 2 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) poskytovat správnímu orgánu při opatrování podkladů pro vydání rozhodnutí součinnost, Ústav

vyzývá

žadatele k součinnosti při opatrování podkladů pro vydání rozhodnutí spočívající v doplnění následujícího:

I. KLINICKÉ PODKLADY

V tomto správním řízení je žádáno o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady vysoce inovativnímu léčivému přípravku (VILP) ISTURISA s odkazem na ustanovení § 39d odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění („*primární klinicky významný cíl v klinické studii prokázal, že v hodnoceném parametru, který má dopad na kvalitu života, došlo alespoň k 30% zlepšení oproti hrazené léčbě*“).

Primárním cílem studie LINC4¹ bylo *dosažení průměrné koncentrace volného kortizolu v moči nepřesahující horní hranici normy ($mUFC \leq ULN$) na konci úvodní 12-týdenní randomizované placebem kontrolované fáze studie* (a primárním cílem studie LINC3² bylo *dosažení $mUFC \leq ULN$ v týdnu 34, tj. na konci 8-týdenní randomizované etapy studie*). V předložených podkladech však Ústav nedohledal žádné relevantní publikace (fulltexty) dostatečně

dokládající klinickou významnost uvedených primárních sledovaných parametrů, ani jejich dopad na kvalitu života léčených pacientů.

Ústav proto žádá o předložení takovýchto podkladů dokládajících dosažení normalizace mUFC na kvalitu života spojenou se zdravím (HRQoL). Ústav preferuje data pocházející přímo ze studií s osilodrostatem (LINC3 i LINC4), pokud tyto nejsou k dispozici, lze relevantní data čerpat i z jiných publikovaných studií, popřípadě metaanalýz či systematických *review*. Identifikované podklady je třeba předložit ve formě fulltextů (aby byly plně přezkoumatelné), možné je i jejich předložení v režimu obchodního tajemství.

Ústavu dále není jasné, jak jsou v žadatelských předložených podkladech definováni non-respondéři. Ve studii LINC3 (Pivonello et al., 2020)² jsou non-respondéři jednoznačně definováni takto *“Patients discontinued the randomised withdrawal period and were considered non-responders for the primary endpoint if their mean 24-h UFC concentration increased to more than 1.5 times the ULN and they had at least two urine samples with UFC concentrations more than 1.5 times the ULN at a single visit”*, zatímco v publikaci věnované studii LINC4 (Gadelha et al., 2022)¹ definice non-respondérů explicitně uvedena není. Dle informací dostupných na webové stránce ClinicalTrials.gov jsou non-respondéry všichni pacienti nesplňující kritéria pro dosažení objektivní odpovědi (tj. kompletní či částečné odpovědi: *“≥ 50% reduction in mUFC from baseline and >ULN at week 12, 36, 48”*).

Ústav se k těmto nejasnostem vyjadřuje níže v jednotlivých částech kapitoly *Analýza nákladové efektivity* a zde žádá o upřesnění, jaká definice byla zvolena pro pacienty non-respondéry v předloženém strukturovaném podání.

II. ANALÝZA NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY

1) Předložení farmakoekonomického modelu

Žadatel uvedl, že v předložené analýze nákladové efektivity byl použit farmakoekonomický model. Nicméně model nebyl Ústavu předložen. Ústav uvádí, že vzhledem k níže uvedeným nedostatkům a nejasnostem ve vstupních údajích doporučuje žadateli předložení farmakoekonomického modelu. Skutečnost, že žadatel Ústavu nepředložil farmakoekonomický model, vede k tomu, že je Ústav následně nucen požadovat přepracování analýzy nákladové efektivity a dopadu na rozpočet. Ústav doporučuje žadateli, aby v rámci správních řízení předkládal mimo jiné také funkční model, neboť tak dojde k podstatnému urychlení v oblasti hodnocení předložených farmakoekonomických podkladů s ohledem na to, že Ústav může snadno zjistit, jaký vliv mají požadované úpravy modelu na finální výsledek analýzy (tj. na hodnotu ICER nebo dopad na rozpočet), a přistupovat k vyzývání účastníků řízení jen v závažných situacích. Předložený model (soubor v programu Microsoft Excel, TreeAge, apod.) lze označit za předmět obchodního tajemství podle ustanovení § 39f odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

2) Časový horizont

Žadatel v základním scénáři zvolil časový horizont 59 let. V podkladové studii LINC4¹ byli pacienti v průměrném věku 41,2 let. Dle úmrtnostních tabulek, očekávané (průměrné) přežití žen ve věku 41 let je 42,9 let a u mužů 37,5 let. Dle Clayton et al., 2016 pacienti s Cushingovou chorobou, kteří jsou v remisi déle než 10 let, jsou stále vystaveni zvýšenému riziku celkové mortality ve srovnání s běžnou populací, zejména v důsledku onemocnění oběhového systému (medián přežití od vyléčení činil přibližně 40 let)³. Ačkoliv žadatel uvádí, že testoval kratší časový horizont v analýze senzitivity, Ústav konkrétní testovanou hodnotu parametru a jeho vliv na výsledek analýzy senzitivity nedohledal. Ústav si je vědom, že použití časového horizontu 50 let nebude mít pravděpodobně zásadnější vliv na výsledek analýzy nákladové efektivity, přesto požaduje postupovat v souladu s dostupnými klinickými údaji.

S ohledem na výše uvedené požaduje Ústav pro základní scénář zvolit časový horizont 50 let a v analýze senzitivity testovat scénář s časovým horizontem 40 let, 30 let.

3) Extrapolace

TTCR (time to complete response)

Kaplan-Meierova křivka TTCR ze studie LINC4¹ popisuje přechod z nekontrolovaného stavu onemocnění do kontrolovaného stavu v ramenu hodnocené intervence. Žadatel v základním scénáři modelu uvažuje, že pacienti jsou považováni za „non-respondéry“ po 6 měsících ve stavu bez kompletní odpovědi na léčbu a dále v iniciální léčbě nepokračují. Křivka TTCR by tak měla být zastropována v tomto časovém bodě. Dle obrázku G-2 ve strukturovaném podání je nadto křivka TTCR modelována do 12. měsíce. Ústavu není zřejmé, na základě jakých konkrétních podkladů žadatel zvolil cut off point 6 měsíců pro kompletní odpověď. Žadatelem provedené nastavení, že za non-respondéry jsou považováni pacienti po 6 měsících ve stavu bez odpovědi na léčbu a dále v iniciální léčbě nepokračují neodpovídá předložené klinické evidenci. Ústavu se podařila dohledat pouze informace ze studie LINC4¹, kde non-respondéry jsou všichni pacienti nesplňující kritéria pro dosažení objektivní odpovědi (tj. kompletní či částečné odpovědi: „ $\geq 50\%$ reduction in mUFC from baseline and $>ULN$ at week 12, 36, 48“) (viz blíže kapitola *Klinické podklady*). Ve studii LINC4¹ je tedy zvolen týden 12, 36 a 48 pro měření objektivní odpovědi. **Ústav požaduje v základním scénáři postupovat v souladu s podkladovou klinickou studií LINC4 a zvolit cut-off point 3 měsíce, v souladu s primárním cílem studie. Dále Ústav pro posouzení vlivu na výsledek požaduje o předložení rovněž scénářů s cut off pointem 6 a 12 měsíců.**

V ramenu komparátoru (BSC, resp. placebo) je přechod z nekontrolovaného stavu onemocnění do kontrolovaného modelován na základě KM křivky pro osilodrostat ze studie LINC4¹, na kterou je aplikována převrácená hodnota HR (osilodrostat vs. placebo). Ústav tento zvolený postup odhadu BSC považuje za nepřiliš spolehlivý, jelikož nebyl řádně doložen předpoklad proporcionality rizik. **Ústav z výše uvedených nejistot požaduje modelovat KM křivku TTCR v ramenu komparátoru dle přímých dat ze studie LINC4¹ pro rameno placebo (tedy dle přímých dat do cut off point ve 12. týdnu, tj. 3 měsíců). Toto nastavení je v souladu s podkladovou klinickou studií LINC4.**

Původní nastavení modelace křivky TTCR pro komparátor dle žadatele, tj. s použitím HR, Ústav požaduje testovat v analýze senzitivity.

Ústav pro úplnost k výpočtu HR uvádí, že pokud by se počet pacientů s kompletní odpovědí na léčbu v obou ramenech řídil binomickým rozdělením (n,p), kde n představuje celkový počet pacientů v ramenu a p pozorovanou hodnotu odpovídající podílu pacientů s odpovědí a celkového počtu pacientů v daném ramenu, pak směrodatná odchylka vypočtená v souladu s pravidly binomického rozdělení by nabývala hodnot pro rameno osilodrostatu $\pm 2,9$ a pro rameno komparátoru $\pm 1,4$ počtu pacientů. **Dále Ústav požaduje testovat hodnoty horní a dolní meze pro HR po dosažení hodnot ± 2 pacienti.**

TTTFPR (time to treatment failure post response)

V ramenu hodnocené intervence je doba do selhání léčby po tom, co pacienti dosáhli kompletní odpovědi na léčbu, modelována pomocí KM křivky TTTFPR. **Žadatel ve strukturovaném podání uvádí, že koncový bod TTTFPR byl do farmakoekonomického modelu implementován po 6 měsících iniciální léčby, tedy že do 6 měsíců od zahájení léčby mohou pacienti léčbu přerušit pouze z důvodu nežádoucích účinků, nikoliv nedostatečné účinnosti léčby.** Ústav si je vědom, že tomuto předpokladu neodpovídá doložená klinická evidence. Ústav dále uvádí, že ve farmakoekonomickém modelu by měl být nastaven postup v souladu s podkladovou klinickou studií, blíže viz v kapitole *Klinické podklady* (dotaz o upřesnění non-respondérů v podkladové studii LINC4¹) a modelací TTCR viz v kapitole výše, **a proto považuje za stávající postup za nepodložený a nepřezkoumatelný. Na základě výše uvedeného požaduje Ústav v základním scénáři křivku TTTFPR modelovat již po ukončení 3. měsíce v modelu.**

TTTFPR pro hodnocenou intervenci

KM křivka byla modelována na základě IPD dat z podkladové studie LINC4¹. Tato křivka TTTFPR pro hodnocenou intervenci neodpovídá předešlému řízení (SUKLS241413/2023), aniž by žadatel vysvětlil odlišnosti obou postupů. Nadto žadatel nedoložil zdrojovou KM křivku (včetně uvedení údaje „patient-at-risk“), proto Ústav nemůže tuto křivku považovat za přezkoumatelnou. Ústav pro úplnost uvádí, že mají být ve správních řízeních předkládány všechny relevantní zdroje a podklady k údajům, které jsou popsány ve strukturovaném podání, což Ústav postrádá v případě žadatelem předložené křivky TTTFPR. Ústav uvádí, že taktéž data, která jsou předložena v režimu obchodního tajemství by měla být Ústavem přezkoumatelná, tedy dohledatelná v žadatelem předloženém zdroji. **Ústav za účelem přezkoumatelnosti požaduje doložit zdrojovou KM křivku TTTFPR pro osilodrostat, která bude na základě požadavků Ústavu použita v základním i alternativních scénářích.**

Pro modelaci TTTFPR křivky v ramenu hodnocené intervence doporučuje Ústav v základním scénáři použít data z ramene placebo po 12. týdnu, tj. po crossover na osilodrostat, se zohledněním doby titrace (pacienti na placebo zahájili léčbu osilodrostatem rovněž vzestupnou titrací dávky). Tímto nastavením lze kompenzovat podávání dočasně nižší dávky osilodrostatu po 12. týdnu v ramenu hodnocené intervence.

Ústav požaduje za účelem testování nejistoty předložit více alternativních scénářů pro modelaci křivky TTTFPR:

- A. Extrapolace KM křivky TTTFPR dle přímých dat ze studie LINC4 v ramenu osilodrostatu
- B. Extrapolace KM křivky TTTFPR dle dat ze studie LINC4 v ramenu osilodrostatu s dodatečným cenzorováním od 13. týdne do méně než 16. týdne po začátku aktivní léčby osilodrostatem
- C. Předložení původního scénáře ze strukturovaného podání (SUKLS331622/2025), tedy TTTFPR pro osilodrostat ze studie LINC4 (do 6 měsíců od zahájení léčby mohou pacienti léčbu přerušit pouze z důvodu nežádoucích účinků).

TTTFPR pro komparátor

V ramenu komparátoru žadatel při modelaci křivek TTTFPR použil KM křivku pro osilodrostat, na kterou aplikoval převrácenou hodnotu HR (osilodrostat vs placebo) získaného ze studie LINC3². Při výpočtu HR bylo kalkulováno s pacienty se ztrátou kompletní odpovědi na léčbu po ukončení randomizované fáze LINC3, tj. mUFC > ULN (primární endpoint na konci randomizované fáze s placebem mean 24-h UFC concentration of $\leq$ ULN), což neodpovídá nastavení ztráty odpovědi v ramenu hodnocené intervence (mUFC > 1,3 x ULN).

Ústav v základním scénáři požaduje rameno komparátoru modelovat na základě dat ze studie LINC3² pro pacienty s kompletní odpovědí přecházející na placebo ve 26. týdnu, kteří následně v randomizované fázi studie ztratili odpověď, definovanou shodně jako v ramenu osilodrostatu jako mUFC > 1,3 x ULN. Takto kalkulovanou a převrácenou hodnotu HR požaduje Ústav následně aplikovat na KM křivku TTTFPR pro osilodrostat pro modelaci TTTFPR v ramenu BSC.

Ústav k tomu uvádí, že s ohledem na nejistotu výpočtu požaduje doložit intervalový odhad použité hodnoty HR a následně v analýze senzitivity testovat tento parametr, včetně uvedení hodnot horní a dolní proměnné.

4) Kalkulace nežádoucích účinků

Žadatel ve strukturovaném podání v podkapitole *Nežádoucí účinky* předložil tabulku G-7, ve které je uvedena průměrná doba na léčbě osilodrostatu po dobu 571,9 dnů. Na základě této hodnoty jsou následně kalkulovány nežádoucí účinky. **Ústav konstatuje, že průměrná doba na léčbě by měla být kalkulována z nejnovějších dat studie LINC4 (extenze studie)⁴, kde Ústav dohledal pouze aktualizovaný medián doby na léčbě. Ústav tedy v případě, že žadatel nekalkuloval s nejnovějšími daty ze studie LINC4⁴, žádá o přepočítání dle těchto aktualizovaných dat pro odvození průměru doby na léčbě.**

Žadatel ve strukturovaném podání u nežádoucích účinků v tabulce G-9 uvádí podíl pacientů, u kterých se vyskytla komplikace Nelsonova syndromu (63 %). Žadatel uvádí, že při této kalkulaci vycházel z publikace Roldán-Sarmiento et al.⁵, ale zároveň se odkazuje na zdroj 13 ve strukturovaném podání, tedy na publikaci Reincke et al.⁶ Pokud by žadatel postupoval dle publikace Reincke et al.⁶, tak by výskyt Nelsonova syndromu ukazoval hodnotu 43 %. **Ústav žádá o vysvětlení, z jakého důvodu žadatel zvolil publikaci Roldán-Sarmiento⁵ a požaduje testovat hodnotu 43 % v analýze senzitivity.**

5) Kvalita života

Pro kontrolovaný stav onemocnění byly použity hodnoty utilit běžné populace (0,89), které odpovídaly průměrnému věku pacientů vstupující do studie LINC4 a byly v průběhu časového horizontu snižovány dle toho, jak docházelo ke stárnutí pacientů. Dle Roset et al. 2019⁷, Van Aken et al. 2005⁸ i pacienti, kteří jsou považováni za vyléčené mají nižší skóre kvality života, co se týče deprese, úzkosti (celkové pohody) oproti zdravé populaci. Dále žadatel v analýze senzitivity testoval použití hodnot utilit na základě regresního modelu vycházejícího z dat programu LINC. Ústav uvádí, že se mu nepodařilo ověřit hodnoty utilit pro tento scénář.

Ústav v základním scénáři žádá o použití hodnot utilit na základě regresního modelu vycházejícího z dat studie LINC3 a LINC4 (stejně jako bylo postupováno při kalkulaci utilit v nekontrolovaném stavu) a předložení podkladů pro ověření těchto hodnot. Původní nastavení požaduje Ústav testovat v analýze senzitivity.

Ústav dále nedohledal, že by žadatel hodnoty utilit v nekontrolovaném stavu a stavu bilaterální adrenalectomie testoval v analýze senzitivity. **S ohledem na posouzení vlivu této proměnné Ústav požaduje hodnoty utilit pro nekontrolovaný stav a stav bilaterální adrenalectomie testovat v analýze senzitivity, včetně uvedení horních a dolních mezí těchto proměnných.**

6) Mortalita

Žadatel ve farmakoekonomickém modelu kalkuloval se standardizovanou mírou úmrtnosti (SMR) oproti mortalitě běžné populace pro pacienty specifickou podle stavu onemocnění. **Ústavu není zřejmé, jak žadatel kalkuloval při výpočtu standardizované míry úmrtnosti pro stav bilaterální adrenalectomie a žádá o vysvětlení tohoto postupu (v předešlém podání SUKLS241413/2023 se jeví, že žadatel vycházel ze stejných zdrojů, nicméně došel k odlišné hodnotě). Dále Ústav žádá o testování pozměněných hodnot SMR pro stav BLA v analýze senzitivity.**

Ústav žádá o předložení grafického znázornění mortality běžné populace v aktualizovaných *Markov trace* grafech dle požadavků výše, v celoživotním časovém horizontu.

7) Náklady

Žadatel ve strukturovaném podání v kapitole „Čerpání péče a náklady“ předložil Tabulku G-33 popisující Dávkování LP ISTURISA na základě studie LINC4¹. **Ústav k tomu uvádí, že nedohledal zdrojová data pro tuto tabulku a žádá tak o jejich doložení.** Dále Ústav konstatuje, že v předešlém podání (sp. zn. SUKLS241413/2023) žadatel kalkuloval s dávkováním dle studií LINC3 a LINC4. **Toto nastavení dávkování dle studií LINC3 a LINC4 požaduje Ústav testovat v analýze senzitivity.**

Ústav dále nedohledal informaci, jak bylo kalkulováno s dobou na léčbě pro výpočet nákladů osilodrostatu. Ústavu není zřejmé, zda žadatel dobu na léčbě kalkuloval dle křivky TTTFPR, či dle výše zmíněné tabulky G-7 v podkapitole *Nežádoucí účinky*. **Ústav požaduje potvrzení (viz struktura modelu), že žadatel dobu na léčbě osilodrostatem kalkuloval dle údajů studie LINC4, tj. křivky TTTFPR.**

Dále žadatel v tabulce G-36 kalkuloval s náklady na komplikace spojené s bilaterální adrenalektomií dle DRG databáze. Dle Ústavu náklady na Nelsonův syndrom (10-K05-02 dle CT-DRG-7) nejsou v souladu s databází CZ-DRG ve verzi 7.0⁹. **Ústav žádá o korekci dle aktuálního ceníku CZ-DRG verze 7.0 na hodnotu 37 415 Kč.**

Žadatel kalkulaci nákladů na monitoring onemocnění (Tabulka G-43) pravděpodobně zaměnil některé hodnoty (Krevní obraz, Hladina testosteronu, Hladina IGF, Hladina glukózy, lipidů, glykovaného hemoglobinu). **Ústav žádá o revizi a případnou korekci chybných nákladů.** Dále žadatel při kalkulaci nákladů na pohotovost kalkuloval se dvěma odlišnými částkami (odlišné náklady uvedeny v tabulce G-43 a G-44). **Dle Ústavu je správný přepočet uveden v Tabulce G-44 a žádá tak o zohlednění těchto nákladů ve farmakoekonomickém modelu.**

Ústavu dále není jasné, z jakého zdroje žadatel vycházel při kalkulaci podílu pacientů u návštěvy praktického lékaře a hospitalizace (Tabulka G-37 a G-38). **Ústav tak žádá o doložení podkladových dat.**

Žadatel v Tabulce G-45 předložil frekvenci výskytu jednotlivých položek monitoringu onemocnění. **Ústavu není jasné, z jakého podkladového zdroje žadatel vychází a žádá tak o vysvětlení a doložení zdrojových dat.**

Na základě výše uvedeného Ústav požaduje korekci vstupů a navazujících výpočtů včetně dopadu na rozpočet.

8) Analýza senzitivity

Ústav požaduje doplnění testování vlivu hodnot uvedených v kapitolách výše.

Žadatel v Tabulce G-53 Parametry pro analýzu scénářů uvedl testovanou hodnotu nákladů na komorbiditu dle Tabulky G-42, tedy shodnou se základním scénářem. Ústavu tedy není zřejmé, jaká hodnota byla v analýze scénářů změněna při testování nákladů na komorbiditu a žádá tak o vysvětlení. V případě, že náklady na komorbiditu nebyly testovány, Ústav žádá o předložení tohoto scénáře v analýze senzitivity včetně uvedení hodnot testovaných parametrů.

S ohledem na výše uvedené Ústav žádá o předložení aktualizované analýzy senzitivity ve stejném rozsahu jako v původním podání a doplnění testovaných scénářů dle kapitol výše.

III. ANALÝZA DOPADU NA ROZPOČET

Žadatel v analýze dopadu na rozpočet kalkuloval s náklady na LP ISTURISA dle ODTD. Ústavu není zřejmé, z jakého důvodu žadatel nepostupoval dle údajů o dávkování ze studie LINC4, které žadatel předložil v Tabulce G-33. **Ústav požaduje kalkulovat náklady v analýze dopadu na rozpočet dle dávkování v klinické studii LINC4.**

Žadatel v analýze dopadu na rozpočet kalkuloval s podíly pacientů na léčbě dle dlouhodobých údajů ze studie LINC3. Analýza nákladové efektivity vychází primárně z dat studie LINC4, přičemž design klinických studií LINC3 a LINC4 se liší. **Ústav proto požaduje v analýze dopadu na rozpočet předložit 2 scénáře s kalkulací doby na léčbě:**

- 1) Původní nastavení dle žadatele s kalkulací podílu pacientů na léčbě dle dlouhodobých dat ze studie LINC3**
- 2) Kalkulace doby na léčbě dle studie LINC4, která bude vycházet z analýzy nákladové efektivity, tedy dle křivky TTTFPR či dle průměrné doby na léčbě (viz výše podkapitola „Náklady“ a „Kalkulace nežádoucích účinků“).**

Ústav požaduje aktualizaci ostatních nákladů v souladu s požadavky v kapitole Analýza nákladové efektivity výše a předložení aktualizovaných výsledků a analýzy senzitivity dopadu na rozpočet.

Literatura:

- Gadelha, M. *et al.* Randomized Trial of Osilodrostat for the Treatment of Cushing Disease. *J Clin Endocrinol Metab* **107**, e2882–e2895 (2022).

2. Pivonello, R. *et al.* Efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease (LINC 3): a multicentre phase III study with a double-blind, randomised withdrawal phase. *Lancet Diabetes Endocrinol* **8**, 748–761 (2020).
3. Clayton, R. N. *et al.* Mortality in patients with Cushing's disease more than 10 years after remission: a multicentre, multinational, retrospective cohort study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* **4**, 569–576 (2016).
4. Gadelha, M. *et al.* Long-term efficacy and safety of osilodrostat in patients with Cushing's disease: results from the LINC 4 study extension. *Front Endocrinol (Lausanne)* **14**, 1236465 (2023).
5. Roldán-Sarmiento, P. *et al.* Diabetes, Active Disease, and Afternoon Serum Cortisol Levels Predict Cushing's Disease Mortality: A Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* **106**, e103–e111 (2021).
6. Reincke, M. *et al.* Corticotroph tumor progression after bilateral adrenalectomy (Nelson's syndrome): systematic review and expert consensus recommendations. *Eur J Endocrinol* **184**, P1–P16 (2021).
7. Roset, M., Badia, X., Forsythe, A. & Webb, S. M. Mapping CushingQoL scores onto SF-6D utility values in patients with Cushing's syndrome. *Patient* **6**, 103–111 (2013).
8. van Aken, M. O. *et al.* Quality of life in patients after long-term biochemical cure of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* **90**, 3279–3286 (2005).
9. Klasifikační systém CZ-DRG-7.0. <https://drg-app.uzis.cz/klasifikator-v7/analyzy-a-publikace/cenik/>.



Vyvěšeno dne: 5. 11. 2025

Státní ústav pro kontrolu léčiv se sídlem Šrobárova 49/48, 100 00 Praha 10 (dále jen „Ústav“) jako správní orgán příslušný na základě ustanovení § 15 odst. 10 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), v souladu s tímto zákonem a s ustanoveními zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

USNESENÍ

kterým společnosti:

Recordati Rare Diseases Sarl

Tour Hekla 52 Avenue du Général de Gaulle, F-92800 Puteaux
Francouzská republika

Zastoupena:

VALUE OUTCOMES s.r.o.

IČ: 27079333

Pernerova 691/42, Karlín, 186 00 Praha 8

(dále jen „žadatel“)

jako účastníkovi správního řízení vedeného pod sp. zn. SUKLS331622/2025 stanovuje v souladu s ustanovením § 39 odst. 1 správního řádu lhůtu 10 dní ode dne doručení tohoto usnesení k poskytnutí podkladů uvedených ve výzvě k součinnosti ze dne 5. 11. 2025

Odůvodnění

Dne 19. 8. 2025 obdržel Ústav žádost žadatele o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivých přípravků:

kód SÚKL:	název:	doplňk názvu:
0238781	ISTURISA	1MG TBL FLM 60
0238782	ISTURISA	5MG TBL FLM 60

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení vedené pod sp. zn. SUKLS331622/2025.

Vzhledem k tomu, že Ústav nedisponuje všemi potřebnými podklady pro vydání rozhodnutí v tomto správním řízení, vyzval žadatele v souladu s ustanovením § 50 odst. 2 správního řádu k součinnosti spočívající v poskytnutí údajů potřebných pro rozhodnutí a určil mu přiměřenou lhůtu k poskytnutí podkladů uvedených ve výzvě v souladu s ustanovením § 39 odst. 1 správního řádu. Tato lhůta byla stanovena v délce 10 dní, a to vzhledem ke lhůtám

stanoveným zákonem o veřejném zdravotním pojištění pro správní řízení o stanovení výše a podmínek první dočasné úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku. Pokud účastník řízení předpokládá nebo zjistí časovou náročnost na doložení požadovaných podkladů delší, nežli je výše stanovená lhůta, Ústav doporučuje využít institut přerušení řízení dle ustanovení § 64 odst. 2 správního řádu, díky kterému se staví lhůta pro vydání rozhodnutí.

Poučení o odvolání

Proti tomuto usnesení je možno podat podle ustanovení § 76 odst. 5 správního řádu, u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. Odvolání nemá odkladný účinek. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR.

Otisk úředního razítka

Mgr. Eva Forgáčová
vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv