



Rekomendacja nr 60/2026

z dnia 28 kwietnia 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lyvdelzi (seladelpar)
w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z pierwotnym
zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Lyvdelzi (seladelpar) w nowym programie lekowym „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”.

Uzasadnienie

Oceniany wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Lyvdelzi (seladelpar, SEL) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) lub z nietolerancją UDCA, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”. Wnioskowana populacja została zawężona do pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów.

Należy zwrócić szczególną uwagę, że równocześnie w Agencji w zbliżonym wskazaniu ocenie podlega produkt leczniczy Iqirvo (elafibranor).

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi, jako terapię pierwszego rzutu w leczeniu PBC zaleca się kwas ursodeoksycholowy (UDCA), a w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie należy dołączyć terapię drugiego rzutu, która może obejmować m.in. stosowanie off-label fibratów, czy budezonidu. Natomiast postępowanie terapeutyczne we wnioskowanym wskazaniu nie jest określone w wytycznych – wytyczne poza fibratami wskazują na leczenie objawowe, wskazuje się także na możliwość stosowania budezonidu (brak rekomendacji ze względu na brak opublikowanych badań) oraz udział w badaniu klinicznym. Jednocześnie zwrócono uwagę, iż obecność objawów choroby np. świądu wymaga leczenia niezależnie od stosowania leków przyczynowych. Seladelpar (oraz elafibranor) nie zostały uwzględnione w wytycznych, natomiast należy podkreślić, że wszystkie odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed rejestracją tych leków.

Aktualnie w leczeniu PBC finansowany jest kwas ursodeoksycholowy (UDCA) w ramach wykazu otwartego.

Wnioskodawca, jako komparatory dla ocenianej technologii wskazał: terapię standardową (SOC), obejmującą zastosowanie UDCA w monoterapii (jeśli był tolerowany) i leczenia objawowego oraz elafibranor (ELA) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z SOC. Wybór SOC jako komparatora uznano za zasadny. Pomimo ograniczonego aktualnie zastosowania ELA w polskiej praktyce klinicznej (dostęp wyłącznie w ramach RDTL), należy mieć na uwadze równoległe prowadzony proces refundacyjny dla ELA w związku z czym przeprowadzenie dodatkowego porównania względem ELA należy uznać za zasadne dla pełnego wnioskowania na rzecz wydania decyzji refundacyjnej.

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego, w związku z czym włączone do przeglądu badania uwzględniają pacjentów bez względu na nietolerancję lub przeciwwskazania do stosowania fibratów, brak jest wyszczególnionych wyników odnoszących się do populacji wnioskowanej. Analiza kliniczna dla porównania SEL+SOC z SOC opierała się głównie na wynikach badania z randomizacją (RCT)

RESPONSE (ocena po 12 mies.) oraz wspierająco na wynikach jednoramiennego badania ASSURE, obejmującego ocenę skuteczności SEL+SOC (po 24-30 mies.). Natomiast w związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących SEL+SOC z ELA+SOC, wnioskodawca przedstawił m.in. porównanie pośrednie (wykorzystując dane z badań RESPONSE dla SEL oraz ELATIVE dla ELA) – MAIC oraz metodą Buchera (dla punktów końcowych nieuwzględnionych w analizie MAIC). Dodatkowo, uwzględniono 11 opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych (PS).

Ocena skuteczności SEL opiera się głównie o zastępcze punkty końcowe, jednak należy zaznaczyć, że kliniczne znaczenie zmian biochemicznych i ich trafność jako zastępczego punktu końcowego w PBC wciąż wymagają potwierdzenia.

Wyniki RCT RESPONSE dla porównania SEL+SOC względem SOC wskazują na istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść SEL w zakresie m.in. złożonej odpowiedzi biochemicznej (I-rzędowy punkt końcowy) oraz jego składowych (poza składową odnoszącą się do poziomu bilirubiny całkowitej – TB), normalizacji poziomu fosfatazy zasadowej (ALP), ryzyka wystąpienia przeszczepienia wątroby lub zgonu ocenione w skali GLOBE (brak IS różnic wg oceny w skali UK PBC w horyzontach 5-, 10- i 15-letnich), zmniejszenia nasilenia świądu w skali NRS (po 6 mies.) oraz jakości życia wg kwestionariusza oceny zmian nasilenia świądu 5-D (brak IS różnic przy ocenie wg kwestionariusza PBC-40). Wyniki z dłuższego horyzontu czasowego z badania ASSURE potwierdzają wyniki z RCT, wskazując na utrzymującą się poprawę w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej, normalizacji poziomu ALP oraz zmniejszenie nasilenia świądu względem wartości wyjściowych.

Wyniki porównań pośrednich dla oceny SEL+SOC względem ELA+SOC wskazują na:

oraz brak IS różnic w ocenie składowych złożonej odpowiedzi biochemicznej (redukcja ALP o $\geq 15\%$, $TB \leq 1 \times GGN$), zmiany parametrów biochemicznych, wpływu na włóknienie wątroby, zmiany nasilenia świądu w populacji z umiarkowanym do ciężkiego świądem ($NRS \geq 4$) oraz jakości życia (porównanie pośrednie metodą Buchera). Dodatkowo, wyniki metaanalizy sieciowej Giannini 2025 wskazują na wyższą skuteczność ELA względem SEL w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej.

Analiza bezpieczeństwa (badanie RESPONSE) wskazuje na zbliżony profil bezpieczeństwa SEL+SOC względem SOC – wykazano brak IS różnic w większości punktów końcowych, a IS różnice – na korzyść SEL+SOC wskazano w zakresie świądu i infekcji górnych dróg, natomiast na niekorzyść SEL+SOC w zakresie bólu brzucha. Analiza bezpieczeństwa z badania ASSURE z dłuższego okresu obserwacji potwierdziła akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Wyniki porównania pośredniego SEL+SOC względem ELA+SOC wskazują na zbliżony profil bezpieczeństwa interwencji – , nie wykazano IS różnic w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych (analiza metodą Buchera).

W ramach oceny ekonomicznej przeprowadzono: analizę kosztów-użyteczności (CUA) – dla porównania SEL+SOC z SOC oraz analizę minimalizacji kosztów (CMA) – dla porównania SEL+SOC z ELA+SOC. Wybór techniki CMA dla porównania SEL z ELA z powodu braku danych pozwalających na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej porównywanych interwencji stanowi ograniczenie analizy (preferowana technika – CUA).

Wyniki CUA wnioskodawcy wskazują, że stosowanie SEL+SOC w miejsce SOC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariancie z RSS znajduje się progu opłacalności.

W ramach CMA wykazano, że stosowanie SEL+SOC w miejsce ELA+SOC w wariancie z RSS jest w skali roku.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na wydatków płatnika publicznego w I roku refundacji oraz w II roku refundacji w wariancie uwzględniającym RSS.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, ich niepewności (przewaga kliniczna względem SOC głównie w zakresie zastępczych punktów końcowych – parametry biochemiczne; brak różnic względem ELA+SOC; brak efektywności kosztowej względem SOC oraz [REDACTED]), jak również znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego, Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Lyvdelzi.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Lyvdelzi (seladelpar) kapsułki twarde, 10 mg, 30 szt., GTIN: 05391507148452, proponowana cena zbytu netto: [REDACTED]; wydawanego bezpłatnie w nowym programie lekowym „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ICD-10: K74.3) jest przewlekłą chorobą cholestatyczną wątroby o etiologii autoimmunologicznej. Charakteryzuje się stopniowym niszczeniem drobnych wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, co prowadzi do zaburzeń odpływu żółci (cholestazy), przewlekłego stanu zapalnego i stopniowego włóknienia miększy wątroby.

Patogeneza choroby jest ściśle związana z obecnością przeciwciał przeciw mitochondrialnych (AMA, występujące u ok. 90% pacjentów), a u części pacjentów także przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), w tym wysoko specyficznych dla PBC przeciwciał anty-gp210 i anty-sp100.

Choroba zwykle rozwija się powoli. Początkowo najczęściej zgłaszane są przewlekłe zmęczenie oraz uporczywy świąd skóry, a w miarę postępu choroby mogą pojawiać się dodatkowe objawy m.in. suchota oczu i jamy ustnej, bóle i sztywność stawów, a także zmiany skórne. Najpoważniejszym następstwem jest marskość i niewydolność wątroby, co stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i wymaga przeszczepienia wątroby. Przeżycie wolne od przeszczepienia wątroby u pacjentów nieleczonych wynosi odpowiednio 79%, 59% i 32% po 5, 10 i 15 latach od rozpoznania, natomiast w grupie leczonej UDCA wynoszą odpowiednio 90%, 78% i 66%.

Rozpoznanie PBC stawia się na podstawie obecności 2 z 3 kryteriów diagnostycznych (zwiększona aktywność ALP, obecność AMA, uszkodzenie przewodów żółciowych w obrazie histopatologicznym wątroby). Biopsja wątroby jest natomiast wykonywana w przypadkach diagnostycznie wątpliwych.

PBC może występować niezależnie od płci, jednak częściej rozpoznawane jest u kobiet (ok. 90% przypadków). Choroba nie występuje u dzieci, najczęściej rozpoznawana jest między 40. a 60. r.ż.

Choroba klasyfikowana jest jako rzadka. Według danych światowych, występuje z częstością od 2 do 40 przypadków na 100 000 osób a niedawno opublikowana metaanaliza 59 badań prowadzonych w 25 krajach wskazuje, że skumulowany wskaźnik chorobowości dla PBC wynosi 18,1 na 100 000 osób, przy rocznej zapadalności na poziomie 1,8 na 100 000 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii wskazał: terapię standardową (SOC), obejmującą zastosowanie UDCA w monoterapii (jeśli był tolerowany) i leczenia objawowego oraz elafibranor (ELA) w monoterapii lub w terapii skojarzonej ze standardową terapią. Wybór SOC jako komparatora uznano za zasadny, zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję.

Wszyscy eksperci ankietowani przez Agencję wskazali, że dla ocenianej populacji w warunkach polskich jedyną opcją aktualnie pozostaje leczenie objawowe, przy czym dwóch ekspertów dodatkowo wskazało stosowanie ELA jako potencjalną opcję (aktualnie niedostępną), o skuteczności zbliżonej do SEL. Pomimo ograniczonego aktualnie zastosowania ELA w polskiej praktyce klinicznej (dostęp wyłącznie w ramach RDTL), należy mieć na uwadze równoległe prowadzone procesy refundacyjne dla SEL i ELA (w zbliżonych wskazaniach), a co za tym idzie potencjalną zmianę praktyki refundacyjnej w najbliższym czasie. W związku z powyższym, przeprowadzenie dodatkowego porównania względem ELA należy uznać za zasadne dla pełnego wnioskowania na rzecz wydania decyzji refundacyjnej.

Opis wnioskowanego świadczenia

Seladelpar jest agonistą receptora delpar, czyli delta aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. *peroxisome proliferator-activated receptor delta*, PPAR δ). PPAR δ to receptor jądrowy występujący w wątrobie i w innych tkankach. Jego aktywacja powoduje zmniejszenie syntezy kwasów żółciowych w wątrobie poprzez zależne od czynnika wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) hamowanie aktywności CYP7A1, kluczowego enzymu dla syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu oraz przez zmniejszenie syntezy i wchłaniania cholesterolu. Działania te powodują mniejszą ekspozycję na kwasy żółciowe w wątrobie i zmniejszenie stężenia krążących kwasów żółciowych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Lyvdelzi, lek wskazany jest do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zawężone względem rejestracyjnego, poprzez m.in. kryterium kwalifikacji obejmujące nietolerancję lub przeciwwskazania do fibratów zgodnie z ChPL.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Analiza kliniczna dla porównania SEL+SOC z SOC opierała się głównie na wynikach badania z randomizacją (RCT) RESPONSE (SEL+SOC: n=128; PLB+SOC: n=65). Przedstawiono również wyniki jednoramiennego badania ASSURE, oceniającego skuteczność SEL+SOC w dłuższym okresie obserwacji, u pacjentów którzy uczestniczyli w sześciu badaniach klinicznych z zastosowaniem SEL.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących SEL z ELA, wnioskodawca przedstawił porównanie pośrednie SEL+SOC z ELA+SOC wykorzystując dane z badań RESPONSE (dla SEL) i ELATIVE (dla ELA). Wykonano analizę MAIC, a w przypadku punktów końcowych nieuwzględnionych w analizie MAIC, jednak możliwych do porównania ilościowego, zastosowano metodę Buchera.

Dodatkowo, uwzględniono 11 opracowań wtórnych – przeglądów systematycznych (Abuelazm 2025, Ashraf 2025, Cumpian 2025, Gadour 2025, Giannini 2025, Khoury 2025, Lin 2024, Shukla 2025, Tang 2024, Xu 2022, Zaidi 2025).

Skuteczność

SEL+SOC vs SOC

W RCT RESPONSE po 12 mies. stosowania leczenia wykazano istotne statystycznie (IS) różnice na korzyść SEL+SOC w zakresie m.in.:

- złożonej odpowiedzi biochemicznej¹: RR=3,09 (95% CI: 1,86; 5,11); NNT=3 – w populacji ogólnej oraz w większości analizowanych subpopulacji;
- składowych złożonej odpowiedzi biochemicznej:
 - ALP <1,67xGGN: RR=2,51 (95% CI: 1,64; 3,85); NNT=3;
 - $\geq 15\%$ zmniejszenie ALP: RR=2,59 (95% CI: 1,80; 3,71); NNT=2;
- normalizacji poziomu ALP (≤ 1 xGGN): RR= 33,26 (95% CI: 2,07; 534,58); NNT=4;
- ryzyka wystąpienia przeszczepienia wątroby lub zgonu ocenione w skali GLOBE: LSMD= -0,32 (95% CI: -0,44; -0,20); p<0,0001;
- zmniejszenie nasilenia świądu w skali NRS w 6 mies. – w populacji ogólnej (LSMD: -0,9; 95% CI: -,4; -,5; p=0,0001) oraz w podgrupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem (LSMD: -1,5; 95% CI: -2,5; -0,5; p=0,005);
- jakości życia wg kwestionariusza oceny zmian nasilenia świądu 5-D w zakresie wyniku całkowitego oraz większości domen, w populacji ogólnej (wynik całkowity – LSMD: -2,3 ; 95% CI: -3,4; -1,2) oraz

¹Złożona odpowiedź biochemiczna zdefiniowana jako: ALP <1,67xGGN (<194 U/l), redukcja ALP o $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej i TB $\leq 1,0$ xGGN (≤ 38 μ mol/l)

w podgrupie pacjentów z umiarkowanym/ciężkim świądem (wynik całkowity – LSMD: -3,5; 95% CI: - ,5; -1,6).

Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie m.in. składowej odpowiedzi biochemicznej odnoszącej się do poziomu TB, zmiany poziomu TB i AST, ryzyka wystąpienia przeszczepienia wątroby lub zgonu ocenione w skali UK-PBC (w horyzontach 5-, 10- i 15-letnich), włóknienia wątroby ocenianego za pomocą nieinwazyjnych metod diagnostycznych oraz jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza PBC-40 (populacji ogólnej oraz subpopulacji pacjentów z NRS ≥ 4).

Wyniki z badania ASSURE potwierdzają wyniki z badania RESPONSE, wskazując utrzymującą się poprawę w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej oraz normalizacji poziomu ALP (do 24 mies. w populacji z ramienia SEL+SOC z badania RESPONSE [brak wyników w dłuższym okresie obserwacji] oraz do 30 mies. w populacji ogółem). Po 24 miesiącach nadal obserwowano zmniejszenie nasilenia świądu względem wartości wyjściowych, jednak efekt ten uległ osłabieniu (brak możliwości wnioskowania o istotności klinicznej).

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych są spójne z wynikami analizy skuteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Włączone do analizy przeglądy systematyczne (PS) wskazały na skuteczność leczenia SEL+SOC w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej, normalizacji poziomu ALP oraz redukcji nasilenia świądu. Wyniki PS z metaanalizą sieciową Giannini 2025 wskazywały, że w porównaniu z PLB, SEL był jedyną terapią (inne oceniane interwencje to ELA i OCA), która istotnie obniżała ryzyko wystąpienia świądu *de novo* (RR=0,30; 95% CI:0,12–0,80).

SEL+SOC vs ELA+SOC – porównania pośrednie wnioskodawcy

Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera wskazują na brak IS różnic pomiędzy SEL+SOC oraz ELA+SOC w zakresie: składowych złożonej odpowiedzi biochemicznej (redukcja ALP o $\geq 15\%$, $TB \leq 1 \times GGN$), zmiany parametrów biochemicznych (ALT, AST, GGTP, ALP), wpływu na włóknienie wątroby, zmiany nasilenia świądu w populacji z NRS/WI-NRS ≥ 4 po 6 miesiącach oraz jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza 5-D dla świądu i PBC-40, w populacji całkowitej oraz w populacji z NRS/WI-NRS ≥ 4 .

Wyniki metaanalizy sieciowej Giannini 2025 wskazują na wyższą skuteczność ELA względem SEL w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej (RR=4,37; 95% CI: 1,01; 18,87), nie wykazano natomiast IS różnic pomiędzy ocenianymi interwencjami w zakresie ryzyka wystąpienia świądu *de novo*.

Bezpieczeństwo

SEL+SOC vs SOC

W zakresie większości punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem m.in. zdarzeń niepożądanych zaistniałych w trakcie leczenia [TEAE], TEAE stopnia ≥ 3 , ciężkich TEAE, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem [TRAE], ciężkich TRAE, najczęściej występujących AE, czy TEAE specjalnego zainteresowania, nie odnotowano IS różnic między ocenianymi interwencjami.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść SEL+SOC w zakresie świądu i infekcji górnych dróg oddechowych, natomiast w zakresie bólu brzucha wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść SEL. Nie odnotowano żadnego zgonu.

Analiza bezpieczeństwa z dłuższego okresu obserwacji potwierdziła akceptowalny profil bezpieczeństwa. Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.

SEL+SOC vs ELA+SOC – porównania pośrednie wnioskodawcy

W pośrednim porównaniu z dostosowaniem metodą Buchera nie wykazano IS różnic pomiędzy SEL i ELA w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych.

Wyniki badań wtórnych są spójne z wynikami analizy skuteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę, wskazując na akceptowalny profil bezpieczeństwa.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest brak badań dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego (nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania fibratów). Ocena skuteczności SEL opiera się głównie o zastępcze punkty końcowe – I-rzędowym punktem końcowym w badaniu RESPONSE była złożona odpowiedź biochemiczna, a kliniczne znaczenie zmian biochemicznych i ich trafność jako zastępczego punktu końcowego wciąż wymagają potwierdzenia. Ponadto, krótki okres obserwacji w badaniu RESPONSE nie pozwala na wnioskowanie w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak np. zgon lub przeszczepienie wątroby. Populacja z badania RESPONSE odpowiada głównie populacji pacjentów z wczesnym stadium PBC, w konsekwencji dowody dla SEL w populacji z bardziej zaawansowaną PBC są ograniczone. Analiza kliniczna w odniesieniu do ELA opiera się wyłącznie na porównaniach pośrednich (brak badań bezpośrednio porównujących SEL i ELA), co wiąże się z pewnymi ograniczeniami wnioskowania.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS) [REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Przeprowadzono:

- analizę kosztów-użyteczności (CUA) – dla SEL+SOC vs SOC, w dożywotnim horyzoncie czasowym;
- analizę minimalizacji kosztów (CMA) – dla SEL+SOC vs ELA+SOC, w rocznym horyzoncie czasowym.

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), tożsamej z perspektywą wspólną (NFZ+pacjent).

SEL+SOC vs SOC – analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEL+SOC w miejsce SOC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR wynosi [REDACTED] w wariancie z RSS oraz 503 753 PLN/QALY w wariancie bez RSS ([REDACTED] proggu opłacalności).

SEL+SOC vs ELA+SOC – analiza minimalizacji kosztów (CMA)

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy roczny koszt stosowania terapii SEL+SOC wynosi [REDACTED] w wariancie z RSS i jest [REDACTED] od ELA+SOC, natomiast w wariancie bez RSS [REDACTED] (roczny koszt terapii SEL+SOC wynosi [REDACTED]).

Ceny progowe produktu leczniczego Lyvdelzi wynoszą:

- SEL+SOC vs SOC: [REDACTED] (CZN, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu opłacalności tj. 244 821 zł/QALY);
- SEL+SOC vs ELA+SOC: [REDACTED] (CZN, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe).

Ograniczenia

Wśród ograniczeń AE należy wskazać ekstrapolację danych poza 12-miesięczny okres obserwacji klinicznej, ze względu na konieczność modelowania efektów zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim, co wiąże się z niepewnością. W ramach analizy klinicznej nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego (tj. z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów), w związku z powyższym modelowanie w analizie ekonomicznej obarczone jest niepewnością. Ze względu na ograniczone dane kliniczne, w analizie ekonomicznej przyjęto takie same prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla obu podgrup z tolerancją i nietolerancją UDCA. Ograniczenie analizy stanowi również wybór techniki CMA dla porównania

SEL+SOC vs ELA+SOC pomimo braku danych pozwalających na stwierdzenie równorzędności terapeutycznej porównywanych interwencji (preferowana technika – CUA).

Obliczenia własne Agencji

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 2025 r. poz. 907, z późn. zm.);

Wnioskodawca przedstawił wyniki RCT (RESPONSE) wskazującego na wyższości wnioskowanej technologii nad technologią dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. SOC, obejmującą zastosowanie UDCA w monoterapii (jeśli był tolerowany) i leczenia objawowego), zatem nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent; tożsama ze wspólną).

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na 125 (min. 81; maks. 169) pacjentów w I roku oraz 357 (min. 230; maks. 481) w II roku refundacji.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Lyveldzi spowoduje:

- w wariantcie z uwzględnieniem RSS – [] wydatków płatnika publicznego o:
 - [] w I roku refundacji,
 - [] w II roku refundacji;
- w wariantcie bez RSS – wzrost wydatków płatnika publicznego o:
 - ok. 12,92 mln PLN w I roku refundacji,
 - ok. 73,54 mln PLN w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Lyveldzi w wariantcie podstawowym analizy z RSS wynosi [] w I roku i [] w II roku analizy.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniami analizy jest niepewność dotycząca oszacowań liczebności populacji docelowej, w tym oparcie oszacowań o dane NFZ. Ponadto, niepewności dotyczące oszacowań pogłębia założenie o 100% kwalifikacji do leczenia SEL populacji z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów (potencjalne przeszacowanie rzeczywistej liczebności). W grupie pacjentów z przeciwwskazaniami do fibratów są osoby z zaawansowaną, często zdekompensowaną chorobą wątroby, którzy równocześnie mogą spełniać kryteria wyłączenia z programu lekowego.

Obliczenia własne Agencji

Ze względu na rozbieżności pomiędzy założeniami wnioskodawcy a wskazaniem ankietowanych przez Agencję ekspertów w zakresie prognozowanej liczebności populacji docelowej, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z uwzględnieniem maksymalnej liczebności populacji docelowej wskazanej przez jednego z ekspertów (tj. 1 200 pacjentów). Oszacowania Agencji w wariantcie z RSS wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 18,62 mln PLN i ok. 105,94 mln PLN odpowiednio w I i II roku refundacji.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na zidentyfikowane niepewności/ograniczenia analiz oraz ich wyniki, jak również szacowane obciążenie budżetu płatnika, zaproponowane warunki RSS uznano za niewystarczające.

Uwagi do programu lekowego

Eksperci ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego dotyczące m.in. kryteriów kwalifikacji (propozycja zapisu mówiącego o braku skuteczności fibratów jako leczenia II linii, co doprowadzi do znacznego zawężenia grupy osób z dostępem do SEL), czy konieczności doprecyzowania definicji pogorszenia funkcji wątroby.

Proponowany program lekowy odnosi się do pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania fibratów, nie natomiast do populacji nieskutecznie leczonej fibratami. Należy zauważyć, że przedstawione dane kliniczne nie dotyczą żadnej z powyższych sytuacji (brak skuteczność, nietolerancja lub przeciwwskazania do stosowania fibratów).

Analitycy Agencji podkreślają, że zawężenie populacji pacjentów względem wskazania rejestracyjnego o kryterium włączenia dotyczące nietolerancji lub przeciwwskazań do fibratów, nie wynika z dowodów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa dla SEL ani wytycznych klinicznych. Należy zwrócić uwagę, że pacjenci z przeciwwskazaniami do fibratów mogą jednocześnie stanowić populację, w której stosowanie seladelparu nie jest zalecane. W związku z powyższym, zasadnym wydaje się doprecyzowanie zapisów odnoszących się do przeciwwskazań do stosowania fibratów oraz braku przeciwwskazań do stosowania SEL, tak aby zapisy nie pozostawiały wątpliwości interpretacyjnych.

Ponadto, należy wskazać, że zapisy programu lekowego nie wskazują jednoznacznie jak definiowany jest brak skuteczności UDCA.

Szczegółowe uwagi do programu lekowego przedstawiono w Analizie weryfikacyjnej (AWA).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono siedem dokumentów wytycznych klinicznych: polskie – PTG-E 2018 i PTG-E-PTMR 2017, ogółouropejskie – EASL 2017, konsensus ekspertów z Europy i Kanady z 2021 r., amerykańskie – AASLD 2018 (wraz z aktualizacją z 2021 r.) oraz ACG-CLDF 2019, brytyjskie – BSG 2018. Wszystkie odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji leku Lyvdelzi (USA – 2024 r., Europa – 2025 r.) i nie formułują zaleceń odnoszących się do stosowania seladelparu.

Jako terapię pierwszego rzutu w leczeniu PBC zaleca się kwas ursodeoksycholowy (UDCA), a w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie należy dołączyć terapię drugiego rzutu – kwas obetycholowy (OCA) lub zastosować go w monoterapii u osób, które nie tolerują UDCA. Należy natomiast podkreślić, że OCA został wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej w 2024 r. Wytyczne wskazują, że u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA istnieje możliwość stosowania off-label fibratów, budesonidu lub udział w badaniu klinicznym. W żadnym z dokumentów nie odniesiono się do populacji pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania fibratów.

Jednocześnie w wytycznych zwrócono uwagę, iż obecność i nasilenie objawów choroby (świąd, zmęczenie) nie ma związku z zaawansowaniem niewydolności wątroby i wymaga leczenia niezależnie od stosowania leków przyczynowych.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dokument G-BA 2025 oraz 5 rekomendacji refundacyjnych – 3 pozytywne (HAS 2025, MDS 2025, TLV 2026), 1 pozytywną warunkową (CDA-AMC 2026) oraz 1 negatywną (SMC 2026). Odnaleziono również informację o jednej trwającej ocenie (NICE 2025), jak również braku oceny ze względu na zalecenie przeprowadzenia pełnej oceny HTA (NCPE 2026).

Należy podkreślić, że produkt leczniczy Lyvdelzi był oceniany w innych krajach głównie we wskazaniu rejestracyjnym – obejmującym leczenie pacjentów z PBC w skojarzeniu z UDCA (u dorosłych

z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w monoterapii) lub w monoterapii (u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA). W procesie wydania rekomendacji w żadnym z krajów nie analizowano populacji zgodnej z wnioskowaną tj. z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów.

W pozytywnych rekomendacjach zwracano głównie uwagę na istotną korzyść kliniczną leku (HAS 2025) lub istotną korzyść kliniczną porównywalną z technologią alternatywną (TLV 2026, CDA-MC 2026), niższe lub porównywalne do technologii alternatywnych koszty leku (TLV 2026) oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów (CDA-AMC 2025). W Szkocji wydano negatywną rekomendację refundacyjną, wskazując jako powód decyzji brak wystarczająco wiarygodnej analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę. Natomiast w kanadyjskiej rekomendacji wskazano warunki objęcia refundacją, które w większości pokrywają się z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego w Polsce. Zidentyfikowane różnice dotyczą braku zawężenia populacji do pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazania do fibratów oraz definicji niewystarczającej odpowiedzi na UDCA (Kanada: niewystarczająca odpowiedź jest definiowana jako $ALP \geq 1,67 \times GGN$, Polska: brak definicji).

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Lyvdelzi jest finansowany w leczeniu PBC, zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym w 2 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych) – w Hiszpanii i Niemczech. Poziom refundacji ze środków publicznych w obu krajach wynosi [REDACTED]

W ramach uwag do Analizy Weryfikacyjnej (AWA), wnioskodawca wskazał, że: „Według najlepszej wiedzy na dzień 23 kwietnia 2026 roku, lek Lyvdelzi (seladelpar) refundowany jest obecnie w co najmniej pięciu krajach europejskich (Austria, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Szwecja), a w wielu innych (np. w Czechach), procesy refundacyjne są na etapie finalizacji.”

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.01.2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2016.2025.17.DWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Lyvdelzi (seladelpar), w ramach programu „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)” 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 2025 r. poz. 907, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 55/2026.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 55/2026.
2. Wniosek o objęcie refundacją leku Lyvdelzi (seladelpar) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”. Analiza weryfikacyjna DOWM.4131.2.2026. Data ukończenia: 14 kwietnia 2026 r.