



Vyvěšeno dne: 14. 7. 2026

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 do 31. 12. 2025 (dále jen „zákon o veřejném zdravotním pojištění“), ve správním řízení provedeném dle ustanovení § 39da, § 39g a § 39h zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 67 a násl., § 140 a § 144 zákona č. 500/2004 Sb., správní řád, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „správní řád“) vydává toto

ROZHODNUTÍ

Ústav ve správním řízení o **stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady** ze zdravotního pojištění léčivého přípravku určeného k léčbě vzácných onemocnění:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0286129	LYVDELZI	10MG CPS DUR 30

zahájeném dne **8. 8. 2025** na základě žádosti žadatele:

Gilead Sciences Ireland UC

IČ: 259755

IDA Business & Technology Park, T45 DP77 Carrigtohill,
Irsko

Zastoupena:

Gilead Sciences s.r.o.

IČ: 24268551

Pujmanové 1753/10a, 140 00 Praha 4

(dále jen „žadatel“ nebo „Gilead“)

vedeném pod sp. zn. SUKLS320209/2025, vedle žadatele, s těmito účastníky řízení

Česká průmyslová zdravotní pojišťovna,

IČ: 47672234

Jeremenkova 161/11, 703 00 Ostrava - Vítkovice

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

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: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

RBP, zdravotní pojišťovna,

IČ: 47673036

Michálkovická 967/108, 710 00 Slezská Ostrava

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Vojenská zdravotní pojišťovna České republiky,

IČ: 47114975

Drahobejlova 1404/4, 190 00 Praha 9

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zaměstnanecká pojišťovna Škoda,

IČ: 46354182

Husova 302, 293 01 Mladá Boleslav

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

Zdravotní pojišťovna ministerstva vnitra České republiky,

IČ: 47114304

Vinohradská 2577/178, 130 00 Praha 3 - Vinohrady

Zastoupena:

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s.

IČ: 638 30 515

náměstí Winstona Churchilla 1800/2, 130 00 Praha Žižkov

(dále společně jen „Svaz“)

Všeobecná zdravotní pojišťovna České republiky,

IČ: 41197518

Orlická 2020/4, 130 00 Praha 3

(dále jen „VZP“)

Česká lékařská společnost J. E. Purkyně

IČ: 00444359

Sokolská 490/31, 120 00, Praha 2

(Česká hepatologická společnost)

(dále jen „ČLS JEP“)

Česká asociace pro vzácná onemocnění z.s.

IČ: 22748270

Bělohorská 269/19, Praha 6 – Břevnov 169 00

(dále jen „ČAVO“)

a provedeném dle ustanovení § 39a, § 39b a § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění

1. Léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0286129	LYVDELZI	10MG CPS DUR 30

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovuje maximální cenu ve výši 89 466,89 Kč.**

Tento výrok rozhodnutí je ve smyslu ustanovení § 140 odst. 2 a 7 správního řádu podmiňujícím výrokem k výroku č. 2 uvedeném v tomto rozhodnutí, který je ve vztahu k tomuto výroku výrokem navazujícím.

2. Léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0286129	LYVDELZI	10MG CPS DUR 30

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařazuje do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky seladelpar k léčbě primární biliární cholangitidy,**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb., kterou se provádějí některá ustanovení zákona o veřejném zdravotním pojištění, ve znění pozdějších předpisů (dále jen „vyhláška č. 376/2011 Sb.“) tomuto léčivému přípravku **stanovuje úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 89 466,90 Kč.**

a na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) a c) zákona o veřejném zdravotním a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a c) a odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. mu **stanovuje podmínky úhrady ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Seladelpar je hrazen k léčbě primární biliární cholangitidy v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na UDCA, nebo v monoterapii u dospělých pacientů, kteří netolerují léčbu UDCA.

Léčba je zahájena při splnění následujících podmínek: sérová aktivita alkalické fosfatázy (ALP) je větší nebo rovna 1,67 x horní hranice normy a sérová koncentrace celkového bilirubinu je menší nebo rovna 2 x horní hranice normy, a to:

- a) po minimálně 12 měsících trvající léčbě UDCA v terapeutických dávkách, nebo
- b) při intoleranci léčby UDCA, která musí být doložena v dokumentaci.

Léčba je ukončena při splnění jedné z následujících podmínek:

1) pokud při přehodnocení úspěšnosti léčby nedošlo k poklesu o více než 15% výchozí sérové aktivity ALP a zároveň sérová aktivita ALP je vyšší nebo rovna 1,67 x horní hranice normy a sérová koncentrace celkového bilirubinu je vyšší než horní hranice normy,

2) pokud se kdykoliv v průběhu léčby objeví závažné nežádoucí účinky související s léčbou.

Úspěšnost terapie musí být pravidelně přehodnocována, nejprve po prvních 12 měsících léčby (a dále každých následujících 6 měsících) a musí být zaznamenána ve zdravotnické dokumentaci.

Odůvodnění

Dne 8. 8. 2025 byla Ústavu doručena žádost účastníka Gilead o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku LYVDELZI.

Doručením žádosti bylo zahájeno správní řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady ze zdravotního pojištění léčivého přípravku určeného k léčbě vzácných onemocnění LYVDELZI, které Ústav vede pod sp. zn. SUKLS320209/2025.

Účastníci řízení mohli v souladu s ustanovením § 39da odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění navrhnout důkazy a činit jiné návrhy ve lhůtě 30 dnů od zahájení řízení. V této lhůtě Ústav obdržel následující podání účastníků řízení.

Dne 25. 8. 2025 vložil Ústav do spisu cenové reference a další podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady pod č. j. sukl339871/2025.

Dne 3. 9. 2025 Ústav pod č. j. sukl350246/2025 obdržel strukturované podání účastníka ČAVO ze dne 1. 9. 2025 obsahující vyjádření s popisem dopadu onemocnění na zdravotní stav pacientů, zkušenosti se současnými terapiemi a zkušenosti a očekávání spojená s hodnoceným LP LYVDELZI. Pacientská organizace podporuje přiznání úhrady ze zdravotního pojištění posuzovanému LP LYVDELZI.

Ústav výše uvedené podání účastníka ČAVO zohlednil v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 18. 9. 2025 vyzval účastníka ČLS JEP (ČHS) k součinnosti poskytování informací spočívající ve vyjádření se k algoritmu léčby primární biliární cholangitidy (PBC) pro účely komplexního hodnocení a účastníky Svaz a VZP k poskytnutí vyjádření ohledně úhrady. Účastníkům řízení byla k podání součinnosti usnesením č. j. sukl376847/2025 stanovena lhůta 10 dní ode dne doručení předmětného usnesení.

Dne 29. 9. 2025 Ústav pod č. j. sukl393268/2025 obdržel odpověď účastníka VZP na výše uvedenou výzvu k součinnosti.

Dne 2. 10. 2025 Ústav pod č. j. sukl400794/2025 obdržel odpověď účastníka Svaz na výše uvedenou výzvu k součinnosti.

Ústav vzal podání účastníka Svaz a VZP na vědomí a blíže se k nim vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 10. 10. 2025 Ústav vyzval účastníka Gilead k součinnosti poskytování informací spočívající v předložení a doplnění klinických i farmakoeconomických podkladů. K tomu mu usnesením č. j. sukl413135/2025 stanovil lhůtu 10 dní ode dne doručení tohoto usnesení.

Dne 13. 10. 2025 Ústav pod č. j. sukl417668/2025 obdržel odpověď účastníka ČHS na výzvu k součinnosti ze dne 18. 9. 2025, ve které se vyjadřuje k jednotlivým bodům.

Ústav vzal podání účastníka ČHS na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 24. 10. 2025 Ústav pod č. j. sukl435610/2025 obdržel žádost účastníka Gilead o přerušení předmětného správního řízení a to do 30. 11. 2025 (včetně), případně do předložení požadované součinnosti, podle toho, která situace nastane dříve. Důvodem žádosti o přerušení byl rozsah požadované součinnosti.

Dne 24. 10. 2025 Ústav usnesením č. j. sukl436246/2025 předmětné správní řízení dle požadavku žadatele přerušil.

Dne 28. 11. 2025 Ústav pod č. j. sukl499556/2025 obdržel podání žadatele, ve kterém odpovídá na jednotlivé body výzvy k součinnosti ze dne 10. 10. 2025. Část podání byla do spisu založena v režimu obchodního tajemství.

Ústav vzal podání na vědomí a blíže se k němu vyjadřuje v příslušných částech tohoto dokumentu.

Dne 2. 12. 2025 Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 28. 11. 2025 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 19. 12. 2025 vydal Ústav hodnotící zprávu č. j. sukl530421/2025 a sdělení o lhůtě k vyjádření č. j. sukl530428/2025.

Účastníci mohli učinit vyjádření k hodnotící zprávě dle ustanovení § 39da odst. 5 zákona o veřejném pojištění **ve lhůtě 15 dní** ode dne doručení výše uvedeného sdělení. Vzhledem k ustanovení § 39da odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění však již nemohli navrhnout důkazy a činit jiné návrhy.

V této lhůtě Ústav obdržel následující podání účastníků:

Dne 6. 1. 2026 obdržel Ústav pod č. j. sukl8638/2026 podání žadatele, ve kterém se vyjádřil k hodnotící zprávě. Účastník Gilead opakovaně uvedl, že klinické a ekonomické srovnání s fibráty není možné z důvodu heterogenity populací a velmi malého vzorku (N=3) po matchování.

Žadatel dále reaguje na zmínku Ústavu v hodnotící zprávě o tom, že nezodpověděl na dotaz na převod utilit z EQ-5D-5L. Účastník Gilead k tomu uvádí, že jako přílohu předkládá prezentaci převodu utilit.

Žadatel dále rozvádí diskrepanci v nákladech po jaterní transplantaci. Uvádí, že se účastníkovi Gilead nepodařilo identifikovat náklady tak, aby jejich struktura odpovídala požadované struktuře v modelu pro seladelpar. Proto žadatel sečetl náklady na transplantaci a na dva roky po ní a tento součet nákladů považoval jako náklady na

transplantaci. Účastník Gilead se nedomníval, že by tímto zjednodušením zkreslil výsledek, nicméně tento postup ve výzvě k součinnosti dostatečně nevysvětlil. Žadatel poukazuje, že v části analýzy dopadu do rozpočtu opravdu kalkuloval odlišné počty pacientů při předpokladu, že elafibranor bude/nebude na českém trhu přítomen. Vycházel přitom ze stanoviska odborné společnosti v reakci na Výzvu k součinnosti (č. j. sukl417668/2025), ve které odborná společnost uvedla počty pacientů pro obě popsané situace.

K tomu Ústav uvádí, že nerozporuje vyjádření, resp. dokument předložený účastníkem Gilead týkající se proveditelnosti nepřímého srovnání klinické účinnosti a bezpečnosti seladelparu oproti fibrátům, chybějící srovnání však představuje limitaci hodnocení, jak Ústav uvedl výše v části „Limitace klinické evidence“.

K problematice převodu utilit z EQ-5D-5L na EQ-5D-3L data Ústav uvádí, že jako přílohu v režimu obchodního tajemství žadatel předložil dokument popisující mapování PBC-40 na EQ-5D-5L. Nepřezkoumatelnost převodu na EQ-5D-3L použitých v analýze nákladové efektivity tak přetrvává.

Ohledně nákladů po jaterní transplantaci Ústav akceptuje doplnění vysvětlení, jakým způsobem byly uplatněny v modelu. Ústav se k tomu blíže vyjadřuje v kapitole Analýza nákladové efektivity.

Ke kalkulaci počtu pacientů Ústav bere na vědomí postup vysvětlení žadatele ohledně svého postupu, nicméně nadále trvá na svém výkladu, kdy není vnitřně konzistentní úvaha, kdy v případě stanovení úhrady LP IQIRVO je ve světě bez hodnocené intervence uvažován nižší počet pacientů léčených IQIRVO oproti počtu pacientů léčených IQIRVO světu s hodnocenou intervencí (LP LYVDELZI). Ústav vyvozuje, že úvaha odborné společnosti o vyšším počtu celkově léčených pacientů se týká toho, že pacientům budou dostupné současně oba přípravky.

Dále v podání žadatel uvedl, že z důvodu zahájení smluvních jednání o limitaci nákladů se zdravotními pojišťovnami, žádá o přerušení předmětného správního řízení, a to na dobu 60 dní nebo do doby dodání podkladů, které by umožnily pokračovat v předmětném správním řízení.

Dne 7. 1. 2026 vydal Ústav usnesení o přerušení správního řízení č. j. sukl8993/2026, kterým žádosti účastníka Gilead vyhověl a správní řízení přerušil.

Dne 13. 1. 2026 Ústav obdržel pod č. j. sukl19826/2026 podání účastníka Svaz, ve kterém se vyjadřuje k hodnotící zprávě. Svaz nesouhlasí se stanovením úhrady LP LYVDELZI v indikaci léčby primární biliární cholangitidy (PBC) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na kyselinu ursodeoxycholovou (UDCA) nebo s její intolerancí. Důvodem tohoto nesouhlasu je kombinace přetrvávající klinické nejistoty, nedostatečné komparativní evidence vůči terapiím běžně užívaným v české klinické praxi a významného potenciálního dopadu na rozpočet veřejného zdravotního pojištění, který není dostatečně podložen jednoznačně prokázaným dlouhodobým klinickým přínosem. Ačkoli je LP LYVDELZI podmíněně registrován na základě výsledků randomizované, placebem kontrolované studie fáze III RESPONSE, ve které bylo prokázáno zlepšení biochemických parametrů onemocnění, tak dle účastníka Svaz tyto parametry představují surogátní ukazatele, jejichž přímý vztah k tvrdým klinickým výsledkům, jako je oddálení transplantace jater, snížení mortality nebo zlepšení dlouhodobého přežití, nebyl dosud spolehlivě prokázán. Účastník Svaz dále poukazuje, že zlepšení surogátních markerů nemusí nutně vést k očekávanému klinickému benefitu, a zdůrazňuje nutnost mimořádné obezřetnosti při zavádění nových, vysoce nákladných terapií do systému veřejného zdravotního pojištění na základě omezených dlouhodobých dat. Svaz také upozorňuje, že na základě dostupných dat nelze jednoznačně konstatovat významné zlepšení celkové kvality života napříč celou cílovou populací.

Zásadní výhrady účastníka Svaz se týkají rovněž farmakoekonomického hodnocení. Žadatel v základním scénáři prezentuje vysoký přírůstek QALY, hodnotící zpráva ale opakovaně upozorňuje, že je tento výsledek závislý na modelových předpokladech, zejména na dlouhodobé extrapolaci účinku na základě biochemických markerů a na předpokladu trvalé stability dosaženého efektu. Za zcela zásadní považuje účastník Svaz nedostatečné zohlednění komparátorů odpovídajících reálné klinické praxi v České republice. Přestože jsou fibráty dlouhodobě používány u významné části pacientů s PBC v rámci stabilní preskripční praxe a při výrazně nižších nákladech, nebyla předložena

komparativní data, která by umožnila objektivně posoudit přidanou hodnotu seladelparu ve srovnání s touto běžně dostupnou terapeutickou alternativou.

Účastník Svaz také vyjadřuje obavy z dopadu do rozpočtu veřejného zdravotního pojištění. Při předpokládaném počtu pacientů léčených seladelparem v prvních letech po případném stanovení úhrady a při vysokých jednotkových nákladech na terapii lze očekávat násobné navýšení současných výdajů na léčbu PBC, které není dle účastníka Svaz dostatečně vyváжено jednoznačně prokázaným dlouhodobým klinickým přínosem. Účastník Svaz předpokládá 28-32násobný nárůst, který by představoval významné riziko pro udržitelnost systému veřejného zdravotního pojištění. Účastník Svaz také upozornil, že žadatel nepředložil kalkulaci dopadu do rozpočtu, která by zohledňovala scénář souběžné dostupnosti LP LYVDELZI a IQIRVO.

Účastník Svaz z důvodů výše uvedených konstatuje, že Ústavem prezentovaný rozpočtový dopad hodnocené intervence nelze považovat za akceptovatelný ve smyslu § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

K tomu Ústav uvádí, že nejistoty uváděné účastníkem Svaz týkající se nedostatečné komparativní evidence vůči terapiím běžně užívaným v české klinické praxi popsal v části „Limitace klinické evidence“. K nejistotám týkajícím se surrogátních klinických ukazatelů Ústav uvádí, že biochemické parametry sledované v podkladových klinických studiích (konkrétně hladina ALP a celkového bilirubinu) vstupují do skórovacích modelů rizika progresu onemocnění (UK-PBC či GLOBE score), které umožňují kvantifikovat riziko transplantace nebo úmrtí, což do určité míry snižuje nejistotu týkající se vlivu léčby na dlouhodobé parametry účinnosti, jako je právě riziko transplantace jater či úmrtí. Ke vlivu léčby předmětným přípravkem na kvalitu života se Ústav podrobně vyjádřil v části „Důkazy o přínosech v parametrech kvality života“.

K námitce, že vysoký přírůstek QALY je závislý na modelových předpokladech, zejména na dlouhodobé extrapolaci účinku na základě biochemických markerů a na předpokladu trvalé stability dosaženého efektu, Ústav odkazuje na své vyjádření ke vztahu surrogátních ukazatelů k hard endpointům výše. Současně byl v dlouhodobém sledování po 2 letech (Levy C. et al., 2025)³⁸ potvrzen setrvalý efekt, který nenaznačuje, že by terapeutický efekt neměl být zachován za horizontem sledování, a proto nepovažoval Ústav za opodstatněné v základním scénáři uvažovat vyvanutí efektu a progresu do závažnějších stavů.

Co se týče modelace dopadu na rozpočet při souběžné dostupnosti LP IQIRVO a LP LYVDELZI, Ústav odkazuje na kapitolu Analýza dopadu na rozpočet.

K námitce, že prezentovaný dopad na rozpočet je s ohledem na zachování stability rozpočtu veřejného zdravotního pojištění vysoký a v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění Ústav uvádí, že v řízeních o LPVO Ústav výši dopadu na rozpočet neposuzuje. Zda je výše dopadu na rozpočet ve vztahu k dalším kritériím, která se dle ustanovení 39da odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění posuzují, souladná s veřejným zájmem, posoudí poradní orgán MZ.

Dne 14. 1. 2026 obdržel Ústav od účastníka VZP vyjádření k hodnotící zprávě pod č. j. sukl20955/2026. Účinnost a bezpečnost seladelparu v léčbě PBC byla hodnocena v randomizované, dvojité zaslepené, mezinárodní klinické studii fáze III RESPONSE, ve které byl seladelpar srovnán s placebem během 12měsíčního období. Ačkoli tato studie prokázala signifikantně vyšší účinnost seladelparu oproti placebu, tak je dle účastníka VZP 12 měsíců pro zhodnocení vlivu léčby LP LYVDELZI na progresi PBC nedostatečné. Účastník VZP také poznamenal, že počet pacientů zařazených do studie RESPONSE byl nízký (n = 193). Účastník VZP také odkazuje na hodnotící zprávu v částech Komparativní účinnosti a bezpečnosti a Důkazy o přínosech v parametrech týkajících se kvality života. Účastník VZP spatřuje nejistotu ohledně klinického přínosu LP LYVDELZI, zejména pokud jde o jeho dlouhodobou účinnost a vliv na kvalitu života pacientů s PBC.

Účastník VZP dále nesouhlasí s předloženým scénářem analýzy dopadu na rozpočet, ve kterém uvažoval o 220-390 pacientů v 1. – 5. roce. Upozorňuje, že dle dostupných dat bylo léčivým přípravkem určeným pro obdobnou skupinu pacientů – LP OCALIVA (určen pro léčbu pacientů 2. linie PBC, jehož registrace byla zrušena Evropskou agenturou pro léčivé přípravky) v letech 2019 – 2024 léčeno 9, 25, 28, 36, 41 a 46 pacientů VZP ČR. Účastník VZP proto považuje počty pacientů uvedené v předmětném řízení s LP LYVDELZI za značně nadhodnocené.

Účastník VZP dále uvádí, že roční náklady na léčbu jednoho pacienta LYVDELZI ve výši 1,1 milionu Kč považuje s ohledem na výše popsané nejistoty a v kontextu srovnání nákladů na stávající dostupnou léčbu PBC za nepřiměřeně vysoké. Stanovení úhrady LP LYVDELZI by znamenalo zásadní navýšení nákladů na léčbu pacientů s PBC. Na základě výše uvedených skutečností a nejistot účastník VZP závěrem uvádí, že navrhovaná výše a podmínky úhrady LP LYVDELZI nejsou v souladu s veřejným zájmem dle § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

K tomu Ústav uvádí, že chybějící data o dlouhodobé účinnosti seladelparu představují jednu z limitací klinické evidence, které popsal v části „Limitace klinické evidence“. K možnosti predikce progresu onemocnění na základě hodnot biochemických parametrů pomocí skórovacích modelů (UK-PBC a GLOBE score) se Ústav vyjádřil již ve své reakci na předchozí námitku účastníka Svaz, stejně tak i ke vlivu léčby na kvalitu života pacientů (viz výše).

K námitce, že prezentovaný dopad na rozpočet je s ohledem na zachování stability rozpočtu veřejného zdravotního pojištění vysoký a v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění Ústav uvádí, že v řízeních o LPVO Ústav výši dopadu na rozpočet neposuzuje. Zda je výše dopadu na rozpočet ve vztahu k dalším kritériím, která se dle ustanovení 39da odst. 3 zákona o veřejném zdravotním pojištění posuzují, souladná s veřejným zájmem, posoudí poradní orgán MZ.

Dne 9. 3. 2026 byla Ústavu doručena pod č. j. sukl108807/2026 žádost účastníka Gilead o další, v pořadí třetí, přerušení předmětného správního řízení, a to na dobu 30 dní nebo do doby doručení sdělení o uzavření smluvních ujednání se zdravotními pojišťovnami, podle toho, která situace nastane dříve.

Dne 10. 3. 2026 Ústav na žádost žadatele předmětné řízení usnesením č. j. sukl109162/2026 přerušil nejdéle do 14. 4. 2026 s tím, že celková doba přerušení dosáhne 120 dní. Zároveň Ústav vyrozuměl účastníky řízení, že ode dne 13. 3. 2026 do dne doručení tohoto usnesení pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 13. 4. 2026 bylo Ústavu doručeno podání žadatele pod č. j. sukl140891/2026. V rámci podání žadatel informoval Ústav, že dospěl k dohodě se zdravotními pojišťovnami, a proto Ústavu předkládá aktualizovanou analýzu dopadu do rozpočtu se zohledněním cenového ujednání. Tato část byla do spisu vložena v režimu obchodního tajemství.

K tomu Ústav uvádí, že tuto skutečnost vzal na vědomí a zohlednil ji v příslušných částech tohoto dokumentu.

Žadatel zároveň v podání požádal o v pořadí již čtvrté přerušení, a to na 14 dní nebo do doby doručení sdělení o uzavření smluvních ujednání se zdravotními pojišťovnami, podle toho, která situace nastane dříve.

Dne 14. 4. 2026 vydal Ústav pod č. j. 141777/2026 usnesení, ve kterém nevyhověl žádosti žadatele. Zároveň Ústav vyrozuměl účastníky, že ode dne 15. 4. 2026 pokračuje v předmětném správním řízení.

Dne 16. 4. 2026 sdělil účastník Svaz Ústavu (č. j. sukl144906/2026), že s žadatelem rozhodnutí o registraci finalizují smlouvu zajišťující snížení nákladů na léčbu předmětným léčivým přípravkem, a žádá Ústav o stanovení lhůty 30 dní.

Dne 16. 4. 2026 vydal Ústav pod č. j. sukl145064/2026 sdělení, kterým poskytl účastníkům řízení čas na jednání, jež jsou nezbytná pro správné nastavení analýzy dopadu na rozpočet, a tudíž závazků plynoucích z ustanovení § 39da odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav požádal o předložení informace o výsledku těchto jednání ve lhůtě 30 dní ode dne doručení tohoto sdělení.

Dne 16. 4. 2026 informoval účastník VZP Ústav (č. j. sukl146245/2026), že s žadatelem finalizuje smluvní ujednání a že o uzavření smluv bude VZP Ústav neprodleně informovat.

Dne 23. 4. 2026 bylo Ústavu doručeno podání pod č. j. sukl151357/2026, ve kterém účastník VZP informoval Ústav, že uzavřela s žadatelem smluvní ujednání snižující náklady na léčbu předmětným léčivým přípravkem.

Dne 26. 4. 2026 Ústav obdržel podání žadatele pod č. j. sukl153565/2026, kterým předkládá **smlouvy uzavřené se všemi zdravotními pojišťovnami o dohodnuté ceně LP LYVDELZI**, včetně uvedení odkazu na Registr smluv:

VŠEOBECNÁ ZDRAVOTNÍ POJIŠŤOVNA ČESKÉ REPUBLIKY | Registr smluv (gov.cz)

Svaz zdravotních pojišťoven ČR, z. s. | Registr smluv (gov.cz)

Ústav výše uvedená podání žadatele a účastníka VZP zohlednil v části „Hodnocení nákladové efektivity a dopadu na rozpočet“.

Dne 15. 5. 2026 Ústav předal Ministerstvu zdravotnictví ČR upravenou hodnotící zprávu č. j. sukl170194/2026 ze dne 15. 5. 2026 a další podklady k vydání závazného stanoviska postupem dle ustanovení § 39da odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Dne 15. 5. 2026 Ústav usnesením č. j. sukl170425/2026 předmětné správní řízení do doby obdržení závazného stanoviska přerušil.

Dne 23. 6. 2026 Ústav obdržel pod č. j. sukl206587/2026 závazné stanovisko, kterým Ministerstvo zdravotnictví vyslovilo souhlas se stanovením úhrady předmětnému léčivému přípravku z prostředků zdravotního pojištění ve výši a za podmínek navržených v upravené hodnotící zprávě.

Dne 24. 6. 2026 Ústav vydal vyrozumění č. j. sukl207396/2026, že ode dne 23. 6. 2025 v předmětném správním řízení pokračuje.

Dne 24. 6. 2026 Ústav ukončil shromažďování podkladů pro rozhodnutí a o této skutečnosti informoval všechny účastníky řízení prostřednictvím sdělení o ukončení zjišťování podkladů, č. j. sukl207405/2026. Současně byli účastníci informováni, že v souladu s ustanovením § 36 odst. 3 správního řádu jsou oprávněni vyjádřit se k podkladům pro rozhodnutí ve lhůtě 10 dnů ode dne doručení předmětného sdělení. Ústav obdržel níže uvedená podání účastníků řízení.

Ústav shromáždil pro rozhodnutí zejména tyto podklady:

1. SmPC LP. SÚKL: Databáze registrovaných léčivých přípravků, SLP a PZLÚ [04. 12. 2025]. Dostupné z: https://prehledy.sukl.cz/prehled_leciv.html#/.
2. Hirschfield, G. M. et al. A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. N. Engl. J. Med. 390, 783–794 (2024).
3. Union Register of medicinal products for human use. Product information. LYVDELZI. [01. 07. 2025]. Dostupné z: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1898.htm>.
4. Fraňková, S. Elafibranor in the second-line treatment of primary biliary cholangitis. Gastroenterol. Hepatol. 79, 94–101 (2025).
5. Hirschfield, G. M. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J. Hepatol. 2017, 145–172.
6. Fejfar, T. et al. Guidelines of the Czech Society of Hepatology for diagnosis and treatment of primary biliary cholangitis. Gastroenterol. Hepatol. 72, 109–118 (2018).

7. Srbová, E. Jaké situace mohou nastat při léčbě PBC kyselinou obeticholovou? (2023).
8. Van Hooff, M. C., Werner, E. & Van Der Meer, A. J. Treatment in primary biliary cholangitis: Beyond ursodeoxycholic acid. *Eur. J. Intern. Med.* 124, 14–21 (2024).
9. Reakce ČHS ČLS JEP ze dne 13. 10. 2025 na Výzvu k součinnosti ve správním řízení sp. zn. SUKLS320209/2025.
10. ČHS ČLS JEP. Odborné stanovisko České hepatologické společnosti ČLS JEP ze dne 30. 6. 2025, založené do spisu dne 1. 7.2025, č. j. sukl258823/2025. (2025).
11. Jones, D. Efficacy and Safety of Seladelpar vs. Elafibranor in Patients with Primary Biliary Cholangitis: A Matching- Adjusted Indirect Comparison (MAIC). (2025).
12. proLekare.cz. Únava a kvalita života u pacientů s primární biliární cholangitidou.
13. Rice, S. et al. Effects of Primary Biliary Cholangitis on Quality of Life and Health Care Costs in the United Kingdom. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 19, 768-776.e10 (2021).
14. Gerussi, A. et al. Cost of illness of Primary Biliary Cholangitis - a population-based study. *Dig. Liver Dis.* 53, 1167–1170 (2021).
15. Ismond, K. P., Aziz, B., Wright, G. M. & Mason, A. L. Self-reported experiences of patients living with primary biliary cholangitis (PBC): Are we treating the liver but not the patient? *Can. Liver J.* 2, 45–47 (2019).
16. Levy, C. Assessing the Health-Related Quality of Life, Impairment, and Productivity Among Individuals With Primary Biliary Cholangitis and Pruritus: Results From the ITCH-E Study, dostupné z: https://www.natap.org/2024/AASLD/AASLD_98.htm. (2024).
17. Upravená hodnotící zpráva ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady LP IQIRVO vedeném pod sp. zn. SUKLS36129/2025 ze dne 11. 11. 2025.
18. Brůha, R. Primární biliární cholangitida (PBC) – aktualizace doporučeného postupu České hepatologické společnosti ČLS JEP pro diagnostiku a léčbu (2022). *Gastroent Hepatol* 2022, 143–144.
19. EMA recommends revoking conditional marketing authorisation for Ocaliva, dostupné z: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-conditional-marketing-authorisation-ocaliva>.
20. European Medicines Agency. Revocation of conditional marketing authorisation for Ocaliva; 3. December 2024 EMA/556104/2024; dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/ocaliva-article-20-procedure-revocation-conditional-marketing-authorisation-ocaliva_en.pdf.
21. Reakce ČHS ČLS JEP ze dne 31. 3. 2025 na Výzvu k součinnosti ve správním řízení sp. zn. SUKLS36129/2025.
22. Tanaka, A., Ma, X., Takahashi, A. & Vierling, J. M. Primary biliary cholangitis. *The Lancet* 404, 1053–1066 (2024).
23. EC_LYVDELZI_Orpan Marketing Authorisation.
24. Harms, M. H. Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J. Hepatol.* 2019, p357-365 (2019).
25. Smith, H. More than just an itch: Impact of cholestatic pruritus in primary biliary cholangitis (PBC) on health-related quality of life (HRQoL).
26. proLékaře.cz. Jaký dopad na pacienta a jeho kvalitu života mají průvodní příznaky primární biliární cholangitidy. (2020).
27. Lindor, K. D., Bowlus, C. L., Boyer, J., Levy, C. & Mayo, M. Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 75, 1012–1013 (2022).
28. Corpechot, C. et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 378, 2171–2181 (2018).
29. Li, C. et al. A randomized, controlled trial on fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 13, 20406223221114198 (2022).
30. Kowdley, K. V. et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 390, 795–805 (2024).
31. Corpechot, C. et al. A Placebo-Controlled Trial of Bezafibrate in Primary Biliary Cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 378, 2171–2181 (2018).

32. Li, C. et al. A randomized, controlled trial on fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Ther. Adv. Chronic Dis.* 13, 20406223221114198 (2022).
33. Hlavatý, M., Bajer, L., Fraňková, S. & Drastich, P. Liver transplantation for cholestatic diseases. *Gastroenterol. Hepatol.* 78, 115–122 (2024).
34. Union Register of medicinal products for human use. Product information. IQIRVO. [27. 02. 2025]. Dostupné z: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h1855.htm>.
35. EMA Europa. Seladelpar Gilead_EPAR_Public Assessment Report, dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/seladelpar-gilead-epar-public-assessment-report_en.pdf.
36. Hirschfield, G. M. et al. Seladelpar efficacy and safety at 3 months in patients with primary biliary cholangitis: ENHANCE, a phase 3, randomized, placebo-controlled study. *Hepatology* 78, 397–415 (2023).
37. Kamata, S., Honda, A. & Ishii, I. Current Clinical Trial Status and Future Prospects of PPAR-Targeted Drugs for Treating Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Biomolecules* 13, 1264 (2023).
38. Levy, C. et al. Long-Term Efficacy and Safety of Selective PPAR δ Agonist Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis: ASSURE Interim Study Results. *Am. J. Gastroenterol.* <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000003603> (2025) doi:10.14309/ajg.0000000000003603.
39. Lawitz, E. J. Long-Term Efficacy and Safety of Open-Label Seladelpar Treatment in Patients With Primary Biliary Cholangitis: Pooled Interim Results for up to 3 Years From the ASSURE Study. (2025).
40. Kowdley, K. V. et al. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N. Engl. J. Med.* 390, 795–805 (2024).
41. Combe, E. et al. Comparative efficacy of elafibranor and seladelpar in patients with primary biliary cholangitis: A network meta-analysis. (2024).
42. NICE - NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. Seladelpar for previously treated primary biliary cholangitis - Draft guidance consultation. (2025).
43. Rakousko_seladelpar_LYVDELZI_Hodnocení nenalezeno, dostupné z: https://eprints.aihta.at/cgi/search/archive/simple?dataset=archive&screen=Search&order=-date%2Fcreators_name%2Ftitle&q=seladelpar&_action_search=Search. (2025).
44. Slovensko_seladelpar_LYVDELZI_Hodnocení nenalezeno. (2025).
45. Portugalsko_seladelpar_LYVDELZI_Hodnocení nenalezeno, dostupné z: <https://extranet.infarmed.pt/INFOMED-fo/>. (2025).
46. Maďarsko_seladelpar_LYVDELZI_Hodnocení nenalezeno, dostupné z: https://ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis&action=show_details&item=251428. (2025).
47. Řecko_seladelpar_LYVDELZI_Hodnocení nenalezeno, dostupné z: <https://services.eof.gr/human-search/home.xhtml?lang=en>. (2025).
48. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Complete ATC index. [04. 12. 2025]. Dostupné z: https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index.
49. Mighiu, C. et al. Impact of progressive familial intrahepatic cholestasis on caregivers: caregiver-reported outcomes from the multinational PICTURE study. *Orphanet J. Rare Dis.* 17, 32 (2022).
50. Baloghová, K. Základní principy celospolečenského hodnocení zdravotnických technologií v podmínkách ČR: Příloha k doporučeným postupům ČFES. (2022).
51. NICE, „NICE TA1016: Elafibranor for previously treated primary biliary cholangitis | Guidance | NICE". Viděno: 27. červen 2025. [Online]. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1016>.
52. NICE, „NICE TA443: Obeticholic acid for treating primary biliary cholangitis | Guidance | NICE". Viděno: 3. červenec 2025. [Online]. Dostupné z: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta443>.
53. Wright, M. et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised controlled trial and economic evaluation. *Health Technol. Assess. Winch. Engl.* 10, 1–iii (2006).
54. Mapping EQ-5D-5L to 3L. <https://sheffield.ac.uk/nice-dsu/methods-development/mapping-eq-5d-5l-3l> (2025).

55. Saeed, Y. A. et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Health Utilities in Patients With Chronic Hepatitis C. *Value Health* 23, 127–137 (2020).
56. F, M. P. C. et al. Goals of Treatment for Improved Survival in Primary Biliary Cholangitis: Treatment Target Should Be Bilirubin Within the Normal Range and Normalization of Alkaline Phosphatase. *Am. J. Gastroenterol.* 115, 1066–1074 (2020).
57. Cenové reference a podklady pro stanovení maximální ceny a výše úhrady založené do spisu dne 25. 8. 2025, č. j. sukl339871/2025.
58. Rozhodnutí Ústavu ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivého přípravku určeného k léčbě vzácného onemocnění vedeném pod sp. zn. SUKLS36129/2025, které bylo vydáno dne 3. 2. 2026 a nabylo právní moci dne 11. 2. 2026
59. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; Rekomendacja nr 60/2026; dostupné z: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2026/006/REK/2026%2004%2028%20Rekomendacja%2060_2026%20Lyvdelzi_Publikacja%20BIP_REOPTR.pdf
60. SMC; seladelpar capsules (Livdelzi); SMC2899; dostupné z: <https://scottishmedicines.org.uk/media/9885/seladelpar-livdelzi-resub-final-feb-2026-for-website.pdf>
61. CDA-AMC; Reimbursement Recommendation Seladelpar (Lyvelzi); dostupné z: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0899-Lyvdelzi_FINAL.pdf

Seznam použitých zkratek:

5-D Itch – dotazník zaměřený na hodnocení pruritu

AE2 – anion exchanger 2, na Na⁺ nezávislá Cl⁻/HCO₃⁻ pumpa

ALP – alkalická fosfatáza

ALT – alaninaminotransferáza

AST – aspartátaminotransferáza

BSC – best supportive care, nejlepší podpůrná léčba

CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health,

CC – kompenzovaná cirhóza

CDA-AMC – Canada's Drug Agency - L'Agence des médicaments du Canada, kanadská regulační autorita

CDEC Canadian Drug Expert Committee, Kanadský výbor expertů pro léčiva agentury CDA-AMC

CREST syndrom – limitovaná (mírnější) forma systémové sklerodermie

ČHS – Česká hepatologická společnost

ČR – Česká republika

DCC – dekompenzovaná cirhóza

DDD – definovaná denní dávka

EMA – European Medicines Agency, Evropská agentura pro léčivé přípravky

EQ-5D - standardizovaný nástroj pro měření kvality života související se zdravím, vyvinutý skupinou EuroQol

GGT – γ-glutamyl transferáza

HAS - Haute Autorité de Santé, francouzská regulační autorita

HCC – hepatocelulární karcinom

HDL – high density lipoproteins – lipoproteiny s vysokou hustotou

HI – hodnocená intervence

HRQoL – Health-Related Quality of Life, kvalita života podmíněná zdravím

ICER – Incremental Cost-Effectiveness Ratio, inkrementální poměr nákladů a přínosů

IgG – imunoglobulin G

IgM – imunoglobulin M

IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, německá regulační autorita

ITC – indirect treatment comparison, nepřímé srovnání

JUHR – jádrová úhrada

LP – léčivý přípravek

LTx/LT – liver transplantation, transplantace jater

LYG – life years gained, získané roky života

MELD - Model for End-Stage Liver Disease (MELD)

MRS – Mayo risk skóre

NICE – National Institute for Health and Care Excellence, britská regulační autorita

NRS – numeric rating scale

ODTD – obvyklá denní terapeutická dávka

OT – obchodní tajemství

PBC – primární biliární cholangitida

PBC-40 QoL – PBC-40 quality-of-life questionnaire

PPAR α/δ – receptory aktivované proliferátory peroxizomů α/δ

PSA – probabilistická analýzy senzitivity

QALY – quality-adjusted life-years, získané roky života v plné kvalitě (upravené s ohledem na kvalitu života)

SA – analýza senzitivity

SD – standard deviation, standardní odchylka

SmPC – Summary of Product Characteristics, souhrn údajů o přípravku

TB – total bilirubin, celkový bilirubin

UDCA – ursodeoxycholic acid, kyselina ursodeoxycholová

ULN – upper limit of normal, horní hranice normy

VAS – Visual Analogue Scale, vizuální analogová škála

WHO – World Health Organization, Světová zdravotnická organizace

WI-NRS – Worst Itch Numeric Rating Scale, numerická škála největšího svědění

WPAI – Work Productivity and Activity Impairment, omezení pracovní produktivity a aktivity

Ústav vzal v úvahu všechny skutečnosti shromážděné v průběhu správního řízení, a to:

HODNOCENÍ KLINICKÉHO PŘÍNOSU

Charakteristika léčivého přípravku

LP LYVDELZI obsahuje léčivou látku seladelpar. Seladelpar je agonista receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů delta (PPAR δ) neboli delparu. PPAR δ je jaderný receptor exprimovaný v játrech a dalších tkáních, jeho aktivace snižuje syntézu žlučových kyselin v játrech prostřednictvím down regulace CYP7A1, klíčového enzymu pro syntézu žlučových kyselin z cholesterolu, a snížením syntézy a absorpce cholesterolu. Tyto účinky vedou k nižší expozici jater žlučovým kyselinám a k poklesu hladin cirkulujících žlučových kyselin.¹

Indikace a cílová populace posuzované v tomto správním řízení

Žadatel požaduje stanovení výše a podmínek úhrady v indikaci léčba primární biliární cholangitidy (PBC) v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospělých pacientů, kteří mají nedostatečnou odpověď na samotnou UDCA, nebo jako monoterapie u dospělých pacientů s intolerancí UDCA.

Posuzovaná indikace je v souladu s registrovanou indikací LP LYVDELZI dle SmPC¹.

Celospolečenský význam možnosti terapeutického ovlivnění onemocnění

Primární biliární cholangitida (PBC) je chronické autoimunní cholestatické onemocnění. V současné době neexistují epidemiologická data pro incidenci a prevalenci PBC v ČR. V Evropě je incidence udávána 0,3–5,8 nemocných na 100 000 a rok, prevalence pak v širším rozmezí 1,9–40 na 100 000. V posledních letech má incidence i prevalence rostoucí tendenci. Epidemiologické studie potvrzují jasnou dominanci žen (více než 90 %), v posledních desetiletích ale s mírně větším nárůstem podílu choroby i u mužů. Onemocnění postihuje ženy převážně mladšího a středního věku, začátek po 60. roce je spíše výjimečný.⁶

Zvýšený výskyt onemocnění je popsán v některých rodinách s postižením matky a dcery, avšak genetická podstata této choroby nebyla jednoznačně identifikována. U řady nemocných lze prokázat antigeny HLA-B8, HLA-DR3 či HLA-DR4, které jsou typické i pro jiná autoimunitní onemocnění. Je vysoce pravděpodobné, že v geneticky predisponovaném terénu se uplatňují i další faktory ze zevního prostředí.⁶

Etiologie a patofyziologie není stále dostatečně objasněna. Klíčovou roli hraje zejména patologická imunitní reakce převážně T cytotoxických lymfocytů vedoucí k poškození intra-jaterních, převážně interlobulárních a septálních žlučovodů. Dnes je za jeden z důležitých patofyziologických mechanismů považováno i poškození cholangiocyty s narušením sekrece ochranné vrstvy glykokalix a zejména narušení protektivního mechanismu označovaného jako „bikarbonátový deštník“ chránící cholangiocyty udržováním zásaditého pH před toxickým efektem žlučových kyselin. Jednou z hlavních složek tohoto systému je na Na⁺ nezávislá Cl⁻/HCO₃⁻ pumpa („AE2“ – anion exchanger 2). U nemocných s PBC je exprese této pumpy snížena. Důsledkem je pak vyšší toxický efekt hydrofobních žlučových kyselin. Dochází také k aktivaci eozinofilů a žírných buněk. Výsledkem je progresivní granulomatózní zánět vedoucí k duktopenii a zvýšené aktivitě a transformaci hvězdovitých buněk s následnou fibroprodukcí a rozvojem zvýšeného portálního tlaku. Onemocnění se tak svými rysy řadí mezi příčiny tzv. syndromu mizejících žlučovodů.⁶

Velká část nemocných je v době diagnózy asymptomatická. Pokud jsou symptomy přítomny, je onemocnění nejčastěji spojeno s pruritem a progredující, někdy velmi výraznou únavou. V menším procentu je provázeno bolestmi v pravém podžebří. V základním laboratorním vyšetření je nalézán různý stupeň cholestázy. Hlavním znakem je zvýšení sérové aktivity alkalické fosfatázy (ALP), obvykle doprovázené zvýšením γ-glutamyl transferázy (GGT). Zvýšení bilirubinu se přidává až v pokročilejších stádiích onemocnění, kdy se často objevuje i pokles hodnot albuminu, trombocytů a prodloužení protrombinového času. Chronický cholestatický obraz je zpravidla provázen hypercholesterolemií.⁶ Častými komplikacemi jsou u pacientů s PBC: u více než 80 % pacientů dyslipidémie (zejména hypercholesterolemie, s progresí choroby klesají původně vysoké hodnoty HDL, zatímco hodnoty LDL zůstávají zvýšené), dále pak u 20–40 % pacientů osteoporóza a rozvoj hepatocelulárního karcinomu (HCC). Při progresi onemocnění a cholestáze dochází k malabsorbci v tukách rozpustných vitaminů A, D, E a K. Riziko malabsorbce vitaminů stoupá s pokročilostí choroby a snižující se sérovou koncentrací cholesterolu a albuminu.^{22,4} PBC je spojena s mnoha dalšími autoimunními onemocněními, jako je Sjögrenův syndrom (až 70 %), thyreoiditida (15 %), sklerodermie a CREST syndrom, revmatoidní artritida, systémový lupus erythematosus a celiakie.⁴

PBC je progresivním onemocněním s vysokým rizikem rozvoje jaterní cirhózy, portální hypertenze a všech komplikací spojených s jaterní cirhózou. Prognóza nemocných v době diagnózy je určována na základě demografických parametrů (věk, pohlaví), základních laboratorních parametrů (zejména hodnoty sérového bilirubinu a albuminu), pokročilosti jaterního onemocnění (histologické vyšetření a/nebo neinvazivní metody stanovení stupně jaterní fibrózy). Ke kalkulaci odhadu rizika je používáno Mayo risk skóre (MRS), které je dále spolu s Model for End-Stage Liver Disease (MELD) skóre používáno i v rozhodování o indikaci k transplantaci jater.⁴

Dalším důležitým prognostickým ukazatelem v průběhu léčby je odpověď na terapii ursodeoxycholovou kyselinou. Na základě vývoje základních laboratorních parametrů se u léčených nemocných provádí stanovení odpovědi na léčbu po 12 měsících terapie (v závislosti na zvolených kritériích lze i po 6 nebo 24 měsících). Odpověď na léčbu je

podle řady retrospektivních a prospektivních dat vysoce validním ukazatelem míry rizika další progresu onemocnění.⁶ Přibližně 40 % pacientů na léčbu UDCA neodpoví adekvátně či léčbu netoleruje.⁴

Průměrná doba přežití neléčených pacientů činí 9–10 let⁷, kumulativní desetileté přežití bez transplantace je u neléčených pacientů s PBC přibližně 60 %, léčba UDCA zvyšuje tuto hodnotu na téměř 80 %.²⁴

Ze symptomů PBC mají vliv na kvalitu života pacientů zejména únava a pruritus. Až u 20 % pacientů s PBC snižuje únava kvalitu života, přičemž dopad je výraznější u mladších jedinců. Únava má negativní vliv na sociální a duševní zdraví, rodinný život i pracovní uplatnění. 71 % pacientů s PBC, u nichž se vyskytuje únava, má také depresi v porovnání s 18 % pacientů s PBC bez únavy. S přihlédnutím k absenci účinné schválené léčby únavy u pacientů s PBC je proto velmi důležitá a podstatná základní léčba tohoto onemocnění.¹² Pruritus asociovaný s PBC ovlivňuje spánek a sociální a emocionální pohodu.²⁵ Mírný pruritus byl popsán ve 48 %, středně těžký ve 46 % a těžký v 6 % případů. Více než 2/3 pacientů se týkal pruritus chronický, 31 % intermitentní. Zhruba polovina nemocných se středně těžkým či těžkým pruritem musela kvůli tomuto symptomu své nemoci provést určitou změnu v souvislosti se svým zaměstnáním.²⁶ Vliv závažnosti svědění na HRQoL (Health-Related Quality of Life, kvalita života podmíněná zdravím) u pacientů s PBC sledovala a kvantifikovala práce Smith HT et al., 2022 (prezentována formou posteru na International Liver Congress 2022)²⁵, a to na základě údajů ze studie fáze 2b GLIMMER (post hoc) zkoumající linerixibat v léčbě cholestatického pruritu u PBC (NCT02966834). U pacientů byla sbírána data o svědění pomocí 0-10 numerické hodnotící škály a dotazníku EQ-5D-5L na začátku a na konci léčby. Pomocí mapovací funkce byly získány hodnoty utility EQ-5D. Pacienti s mírným až středním pruritem měli podobnou hodnotu utility 0,75 a 0,76 (standardní odchylka (standard deviation, SD) 0,17), pacienti s těžkým pruritem měli výrazně nižší hodnotu utility a to 0,49 (SD 0,28).²⁵

Dle podání České asociace pro vzácná onemocnění (ČAVO, č. j. sukl350246/2025) mají ekonomické a sociální důsledky onemocnění v rodině pacientů dopad nejen na pacienty, ale i na jejich rodiny. To, že pacienti musí často požádat o snížený pracovní úvazek významně ovlivňuje příjmy domácnosti, výdaje na zdravotní péči se zvyšují, což snižuje celkovou ekonomickou stabilitu rodiny. Časté lékařské kontroly, hospitalizace nebo zhoršení stavu vedou k častým absencím. Pacienti často musí dojíždět do specializovaných center na pravidelné kontroly, což znamená další výdaje.

Postavení přípravku v managementu léčby

České doporučené postupy pro indikaci primární biliární cholangitidy (PBC)^{6,26} i doporučení European Association for the Study of the Liver (EASL)⁵ uvádějí jako **léčbu 1. linie jednoznačně kyselinu ursodeoxycholovou (UDCA)**. Za validní ukazatele adekvátní odpovědi na léčbu jsou považovány základní laboratorní hodnoty, zejména aktivita ALP a koncentrace sérového bilirubinu, podle některých kritérií i aktivita aspartát-aminotransferázy (AST), koncentrace sérového albuminu a hodnoty trombocytů. Přibližně 40 % pacientů však na léčbu UDCA neodpoví adekvátně poklesem nebo normalizací laboratorních hodnot či léčbu netoleruje. Hůře odpovídají nemocní mladší 45 let, muži a nemocní v pokročilejším stadiu jaterního onemocnění s vyšší hodnotou bilirubinu.^{4,6}

Pro pacienty nereagující dostatečně na léčbu UDCA nebo intolerantní k UDCA doporučuje jak ČHS, tak EASL ve **2. linii jako terapii kyselinu obeticholovou (LP OCALIVA)**.^{6,5,18} LP OCALIVA byla v prosinci 2024 na základě stanoviska EMA z důvodu nepotvrzeného klinického přínosu (poregistrační klinickou studií COBALT) zrušena registrace.^{20,19} K aktualizaci českých ani evropských doporučených postupů poté, co LP OCALIVA byla zrušena registrace, nedošlo. České⁶ i evropské⁵ doporučené postupy uvádí jako možné **alternativní terapie 2. linie off-label podávání fibrátů nebo budesonidu**, s tím, že „... nejsou dostatečná data pro jednoznačné doporučení pro podání nebo nepodání budesonidu nebo fibrátů (bezafibrátu) jako léků 2. linie unemocněných s PBC ...“, vzhledem k tomu, že „... data o této potenciální léčebné možnosti v současné době pocházejí jen z menších studií a data z větších randomizovaných studií III. fáze klinického zkoušení s budesonidem (u necirhotiků) a bezafibrátem, obojí v kombinaci s UDCA, nejsou dosud kompletně publikována ...“.⁶

V aktualizaci doporučení AASLD (“American Association for the Study of Liver Diseases”) pro léčbu PBC z roku 2021²⁷ je uvedeno, že **fibráty mohou být zvoleny jako off-label alternativa léčby u pacientů s PBC s nedostatečnou**

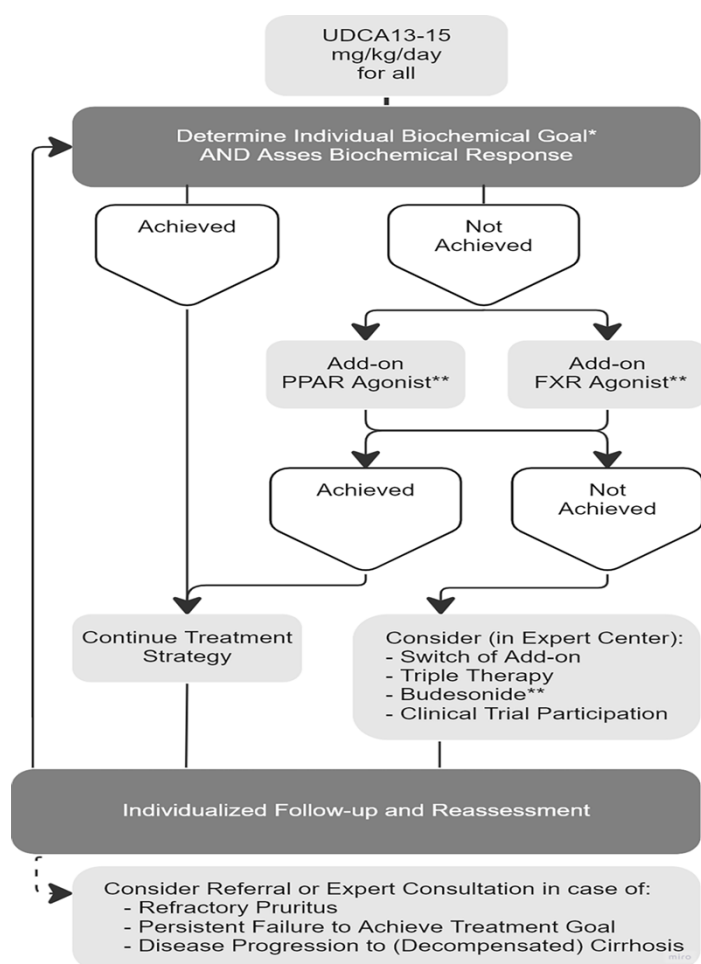
odpovědi na léčbu UDCA, jejich použití není doporučeno u pacientů s dekompenzovaným onemocněním, což je v souladu i s publikací van Hooff et al., 2024⁸ (viz níže).

Ústav pro informaci uvádí, že účinností a bezpečností fibrátů v léčbě pacientů s PBC s nedostatečnou odpovědí na podávání UDCA se zabývají např. publikace Corpechot C. et al., 2018²⁸ a Chunlei Li et al., 2022²⁹.

K podávání fibrátů ve druhé linii léčby PBC se vyjádřila i ČHS ve svých podáních ke správnému řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 ze dne 31. 3. 2025²¹ a 30. 6. 2025¹⁰: ČHS uvedla využívání fibrátů ve druhé linii léčby PBC – konkrétně v tabulce modalit léčby 20 % pacientů u fenofibrátu, a dále uvedla, že je v současnosti po úspěšné léčbě LP OCALIVA po ztrátě její registrace léčena přibližně polovina pacientů fenofibrátem.²¹ ČHS dále doplnila, že jednotlivé molekuly fibrátů mají různý mechanismus účinku (fenofibrát působí na PPAR α , bezafibrát na PPAR α , γ a δ), srovnání jejich účinků je proto nejisté, data na toto téma nejsou dostupná; bezafibrát není v ČR hrazen. ČHS zastává názor, že vzhledem k tomu, že fibráty nejsou k léčbě PBC v Evropské unii registrovány, mohou být zvažovány pouze po vyčerpání možností léčby registrovanými léky a nemohou být považovány za rovnocennou alternativu k podání elafibranoru nebo recentně registrovanému seladelparu (LP LYVDELZI).¹⁰

Dle doporučení je léčba druhé linie přidávána k léčbě kyselinou ursodeoxycholovou – „**add second line therapy**“ (s výjimkou pacientů, kteří UDCA netolerují)^{5,8}.

Publikace van Hooff et al., 2024⁸ uvádí **následující algoritmus léčby PBC při nedostatečné odpovědi na léčbu UDCA**:



*Multifactorial assessment including, but not limited to, age at diagnosis, liver stiffness measurement, stage of fibrosis, continuous risk models (GLOBE/UK-PBC Score), comorbidities. **Caution and/or contra-indicated in patients with (decompensated) cirrhosis. *Abbreviations:* Farnesoid X receptor (FXR), peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR), Ursodeoxycholic Acid (UDCA).

Pozn. Ústavu: FXR-agonista je kyselina obeticholová, PPAR agonisté jsou elafibranor, fibráty a seladelpar, či ve stádiu klinických hodnocení sledovaný saroglitazar.

Transplantace jater (liver transplantation, LTx) představuje **konečnou léčbu PBC u pacientů, kteří dospějí do stadia jaterního selhání** i přes podávanou medikamentózní léčbu.⁴ I přes narůstající prevalenci PBC mají absolutní počty transplantací v indikaci PBC klesající trend. Tato skutečnost je způsobena efektivnější léčbou a novými terapeutickými možnostmi vč. podávání inhibitorů receptoru FXR (kyselina obeticholová) a PPAR aktivátorů (bezafibrát). Indikace k LTx u nemocných s PBC je ve velké míře totožná s ostatními chronickými onemocněními. Základní indikací je dekompenzovaná nebo funkčně pokročilá jaterní cirhóza s MELD $\geq$ 15 bodů, hyperbilirubinemie $> 150 \mu\text{mol/l}$ nebo Mayo risk skóre $> 7,8$. Dalšími indikacemi k transplantaci jater u PBC jsou pruritus refrakterní na léčbu a hepatocelulární karcinom.³³

Pokračování v léčbě UDCA i při potřebě/nasazení léčby druhé linie uvedla v reakci na výzvu k součinnosti (č. j. sukl417668/2025) ČHS, a to u 100 % pacientů. ČHS uvedla také v tabulce modalit léčby u 20 % pacientů fenofibrát, a dále informaci, že je v současnosti po úspěšné léčbě LP OCALIVA po ztrátě její registrace léčena přibližně polovina pacientů fenofibrátem, který je hrazen jako off-label léčba a předepisován na recept.⁹

Ze stanovisek ČHS^{9,21} k předmětnému správnímu řízení i ke správnímu řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 (LP IQIRVO) vyplývá, že fibráty jsou obvyklým hrazeným terapeutickým postupem ve druhé linii léčby PBC v ČR.

Identifikace relevantních komparátorů

Za současného stavu, kdy již není možné u pacientů s PBC indikovaných k léčbě druhé linii zahájit léčbu LP OCALIVA (z důvodu zrušení registrace²⁰), je možné ve světě bez hodnocené intervence (tzn. bez LP LYVDELZI) **bud' ponechat pacienta pokračovat v léčbě UDCA nebo použít v této indikaci fibráty**. Fibráty jsou uvedeny v doporučeních pro léčbu PBC jako off-label alternativa léčby^{6,5,8}.

Ústav doplňuje, že ČHS ve stanovisku ke správnímu řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 (ze dne 30. 6. 2025) použití fibrátů jako komparátoru nedoporučuje. ČHS v odkazovaném vyjádření uvedla, že fibráty nemohou být považovány za rovnocennou alternativu k podání elafibanoru nebo seladelparu v léčbě PBC, protože nejsou k léčbě PBC v EU registrovány - mohou být podle názoru ČHS zvažovány v léčbě PBC pouze po vyčerpání možností léčby registrovanými léky. ČHS dále uvedla, že studie popisující účinnost fibrátů u PBC jsou malé a jejich použití je spojeno s vysokým procentem nežádoucích účinků, dále bezafibrát nemá v ČR stanovenou úhradu. Léčba fibráty v ČR byla zahajována u pacientů léčených kyselinou obeticholovou (LP OCALIVA) jako poslední možnost léčby po ukončení registrace LP OCALIVA, tento důvod nyní pominul při registraci LP IQIRVO a LYVDELZI.¹⁰ Ústav uvádí, že v indikaci PBC je v ČR využíván dostupný fenofibrát, který uvedla ČH ve svých vyjádřeních z 31. 3. 2025²¹ a z 13. 10. 2025⁹ jako léčbu použitou u 20 % pacientů, fenofibrát je hrazen jako off-label léčba a předepisován na recept. Ze stanovisek ČHS vyplývá, že fibráty (konkrétně fenofibrát) jsou obvyklým hrazeným terapeutickým postupem ve druhé linii léčby PBC v ČR, Ústav je proto považuje společně s pokračováním v léčbě UDCA a elafibanorem za relevantní komparátory pro seladelpar.

Dále je od 1. 3. 2026 možné použít ve druhé linii léčby PBC LP IQIRVO s obsahem elafibanoru: dne 23. 9. 2024 byla udělena orphan designace LP IQIRVO s obsahem léčivé látky elafibanor³⁴ (mechanismus účinku - agonismus receptorů aktivovaných proliferátory peroxizomů alfa a delta („PPAR α/δ “)¹) pro indikaci léčba PBC, tomuto LP byla ve správním řízení o stanovení maximální ceny a výše a podmínek úhrady léčivému přípravku pro vzácná onemocnění (sp. zn. SUKLS36129/2025) stanovena dne 3. 2. 2026 úhrada z prostředků veřejného zdravotního pojištění⁵⁸.

ČHS ve svém vyjádření ze dne 13. 10. 2025 uvedla, že elafibanorem je v současné době léčeno cca 20 % pacientů⁹, účastník VZP i účastník Svaz v reakcích na výzvu k součinnosti v předmětném správním řízení uvedli, že v roce 2025 evidují žádosti o individuální schválení úhrady LP IQIRVO (konkrétně celkem 30 žádostí).

Ústav uvádí, že ve správních řízeních vedených dle ustanovení § 39da odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění Ústav postupuje při výběru relevantních komparátorů dle požadavku poradního orgánu Ministerstva zdravotnictví (LP SPINRAZA sp. zn. SUKLS6832/2022; č. j. sukl172319/2022), kdy má každá žádost o stanovení výše a podmínek úhrady dle ustanovení § 39da zákona o veřejném zdravotním pojištění povinně obsahovat srovnání se všemi relevantními hrazenými komparátory bez ohledu na způsob úhrady, tzn. trvale hrazené terapie, dočasně hrazené terapie, režimy opakovaně schvalované a hrazené dle ustanovení § 16 zákona o veřejném zdravotním pojištění (viz Závazné stanovisko MZ Č. j.: MZDR 23052/2022-12/MIN/KAN ze dne 16. 8. 2022).

Vzhledem k výše uvedenému považuje Ústav **za relevantní komparátory pro LP LYVDELZI ve druhé linii léčby PBC:**

- 1) placebo ± UDCA** (v léčbě UDCA nepokračují pouze pacienti, kteří tuto léčbu netolerují)
- 2) fibráty ± UDCA** (v léčbě UDCA nepokračují pouze pacienti, kteří tuto léčbu netolerují)
- 3) elafibanor ± UDCA** (v léčbě UDCA nepokračují pouze pacienti, kteří tuto léčbu netolerují).

Hodnocení účinnosti a bezpečnosti posuzovaného léčivého přípravku

Komparativní účinnost a bezpečnost

Oproti placebo ± UDCA:

1) LP LYVDELZI byl Evropskou agenturou pro léčivé přípravky podmínečně registrován (dne 21. 2. 2025³) na základě výstupů mezinárodní, dvojité zaslepené, placebem kontrolované, randomizované klinické **studie fáze III RESPONSE²**, která sledovala klinickou účinnost a bezpečnost elafibanoru v léčbě PBC u dospělých pacientů, kteří měli nedostatečnou odpověď na léčbu UDCA nebo ji netolerovali.

Kritéria pro zařazení do studie byly mj. diagnóza PBC, ALP $\geq 1,67$ násobek horní hranice normy („ULN“), TB < 2 násobek ULN, užívání UDCA alespoň 12 měsíců nebo netolerance UDCA. **Klíčovými vylučovacími kritérii** byly mj. pokročilá PBC (definována jako hladina albuminu pod spodní limit normálního rozmezí a TB nad ULN), jaterní dekompenzace a jiné chronické jaterní onemocnění a dalšími bylo použití obeticholové kyseliny nebo fibrátů během 6 týdnů před screeningem, použití azathioprinu, kolchicinu, methotrexátu či dlouhodobě působících kortikosteroidů během 2 měsíců před screeningem a použití jiné studijní léčby 30dnů či 5 poločasů před screeningem.

Charakteristiky pacientů: Průměrný věk účastníků studie byl 57 (placebo), resp. 56,6 (seladelpar) roku.

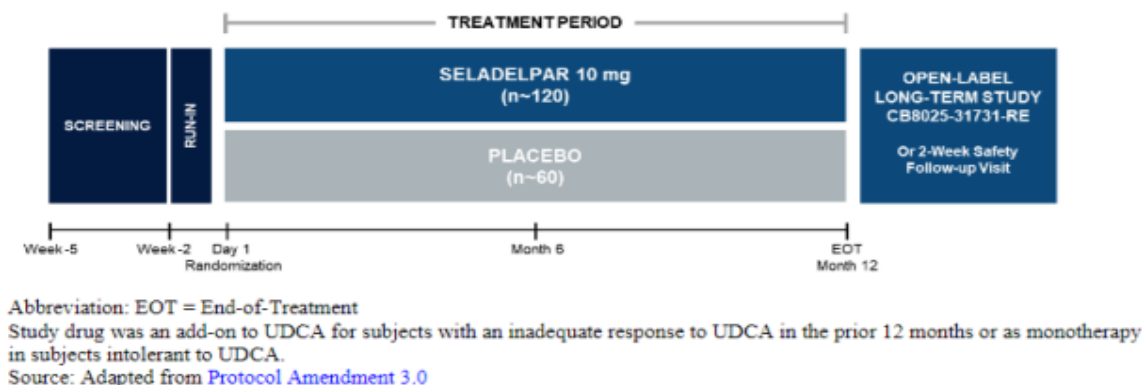
Pacienti užívající stabilní dávku UDCA v léčbě pokračovali po celou dobu studie (cca 94 % pacientů).

Celkově bylo randomizováno 193 pacientů v poměru 2:1 k dennímu užívání seladelparu (n=128) v dávce 10 mg nebo placebo (n=65) během 12měsíčního období. Randomizace byla stratifikována na základě hladiny ALP (< 350 nebo ≥ 350 jednotek/litr) a dle intenzity svědění hodnocené pomocí pruritus numerical rating scale („NRS“; numerická škála, na níž jsou pacienti hodnoceni podle intenzity pruritu na škále od 0 do 10 (0=„žádné svědění“, 10=„nejhorší představitelné svědění“, hodnoty ≥ 4 odpovídají střednímu až závažnému pruritu, pacienti byli stratifikováni dle hodnoty skóre méně než 4 a ≥ 4); cca 35 % (placebo), resp. 38 % (seladelpar) pacientů trpělo na začátku léčby středním až závažným pruritem).

Léčbu během studie ukončilo 10 pacientů v rameni seladelparu a 8 v rameni placebo.

Pacienti, kteří dokončili tuto studii, mohli pokračovat do její následné otevřené dlouhodobé extenze.

Obr.: Design studie RESPONSE³⁵:



Sledované parametry: Primárním cílovým parametrem byla **odpověď na cholestázu** (definovaná jako hladina **ALP < 1,67násobku ULN a snížení ALP oproti výchozí hodnotě $\geq 15\%$ a $TB \leq ULN$)** hodnocená ve **12. měsíci léčby**. (Pozn. Ústavu: uvedené ukazatele zároveň umožňují integrovat riziko progresu nemoci do skórovacích modelů (př. UK-PBC, GLOBE), která kvantifikují riziko transplantace nebo úmrtí.)

Klíčovými sekundárními cílovými body byly normalizace hladiny ALP ($ALP \leq ULN$) ve 12. měsíci a změna intenzity svědění od výchozí hodnoty v 6. měsíci u pacientů s výchozím středním až závažným svěděním, hodnocena pomocí změny skóre NRS.

Další sekundární parametry byly hodnoceny v průběhu studie (v 1., 3., 6., 9. a 12. měsíci) a to dosažení biochemické odpovědi, hladiny ALP, normalizace alaninaminotransferázy (ALT), změny celkového bilirubinu, gamma-glutamyl-transferázy (GGT), aspartátaminotransferázy (AST), pruritogenního cytokinu IL-31 (interleukin-31), změny hladin lipidů, změny znaků fibrózy a změny dalších parametrů.

Hodnoceny byly také změny v pacientem reportovaných výstupech týkajících se pruritu (pruritus NRS skóre a skóre dotazníku PBC-40 a 5-D Itch).

Účinnost - výsledky:

Primární cíl: Odpovědi na cholestázu ve 12. měsíci jakožto primárního sledovaného parametru dosáhlo **61,7 % pacientů v rameni seladelparu oproti 20 % v rameni placeba ($p < 0,001$)**. Výsledky byly konzistentní napříč subpopulacemi pacientů – u pacientů s i bez cirhózy a u pacientů užívajících seladelpar v kombinaci s UDCA i v monoterapii.

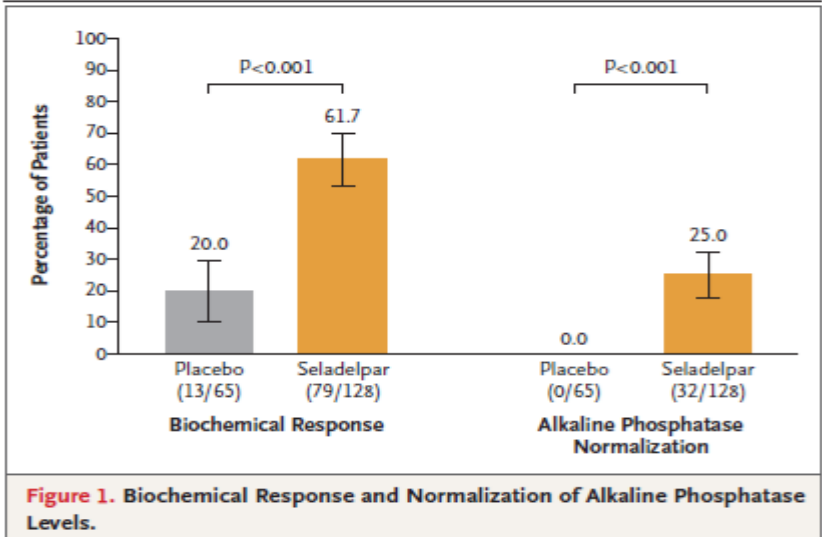
Sekundární cíle: Normalizace ALP ve 12. měsíci jakožto sekundárního cíle dosáhlo 25 % pacientů v rameni seladelparu vs. 0 % pacientů v rameni placeba ($p=0,001$), průměrný pokles ALP ve 12. měsíci byl o 42,4 % u pacientů léčených seladelparem vs. 4,3 % u pacientů v rameni placeba.

Mezi pacienty se středně těžkým a těžkým pruritem na začátku studie (49 pacientů u seladelparu a 23 u placeba) byl pozorován v 6. měsíci **signifikantně vyšší pokles skóre NRS v rameni seladelparu (o 3,2 bodu oproti baseline) vs. placebo (o 1,7 bodu), $p = 0,005$** . U celkové populace pacientů byl pokles NRS skóre v 6. měsíci oproti baseline o 1,3 bodu v rameni seladelparu vs. 0,4 bodu v rameni placeba.

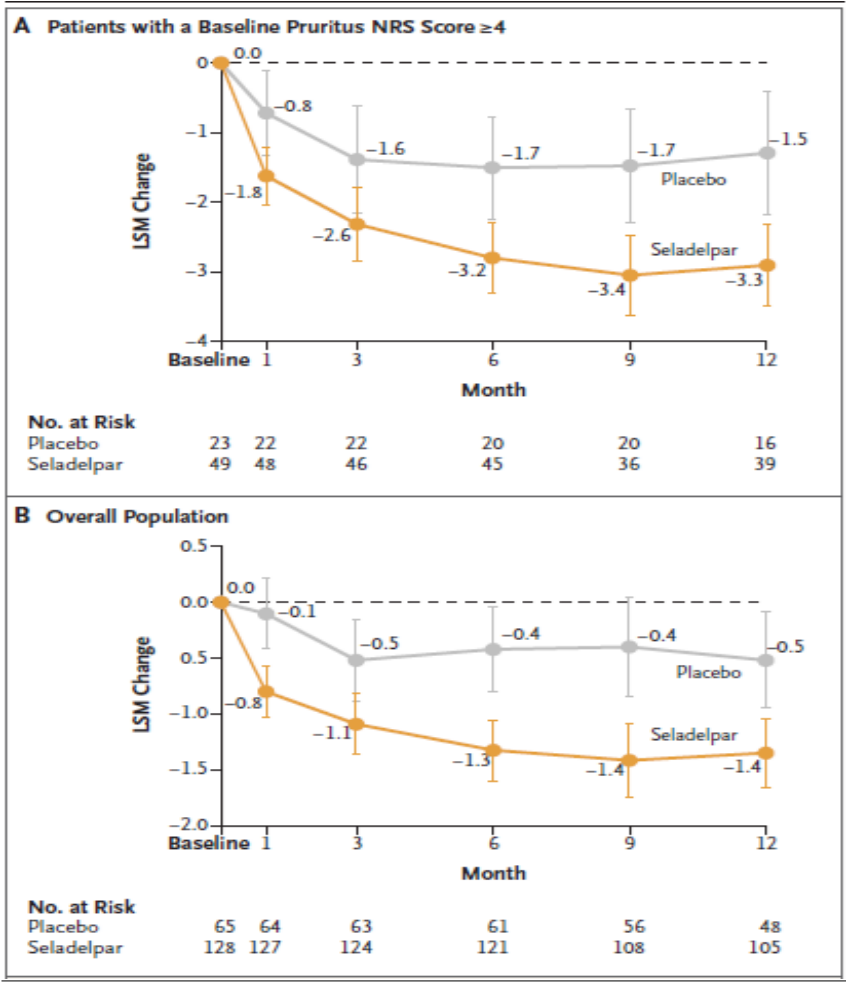
Hladiny celkového bilirubinu zůstávaly během 12 měsíců stabilní u pacientů v obou ramenech.

V dalších biochemických parametrech – změna hladin ALP, TB, albuminu, GGT, ALT, AST a další - došlo během 12měsíční léčby k větším zlepšením v rameni seladelparu oproti placebu.

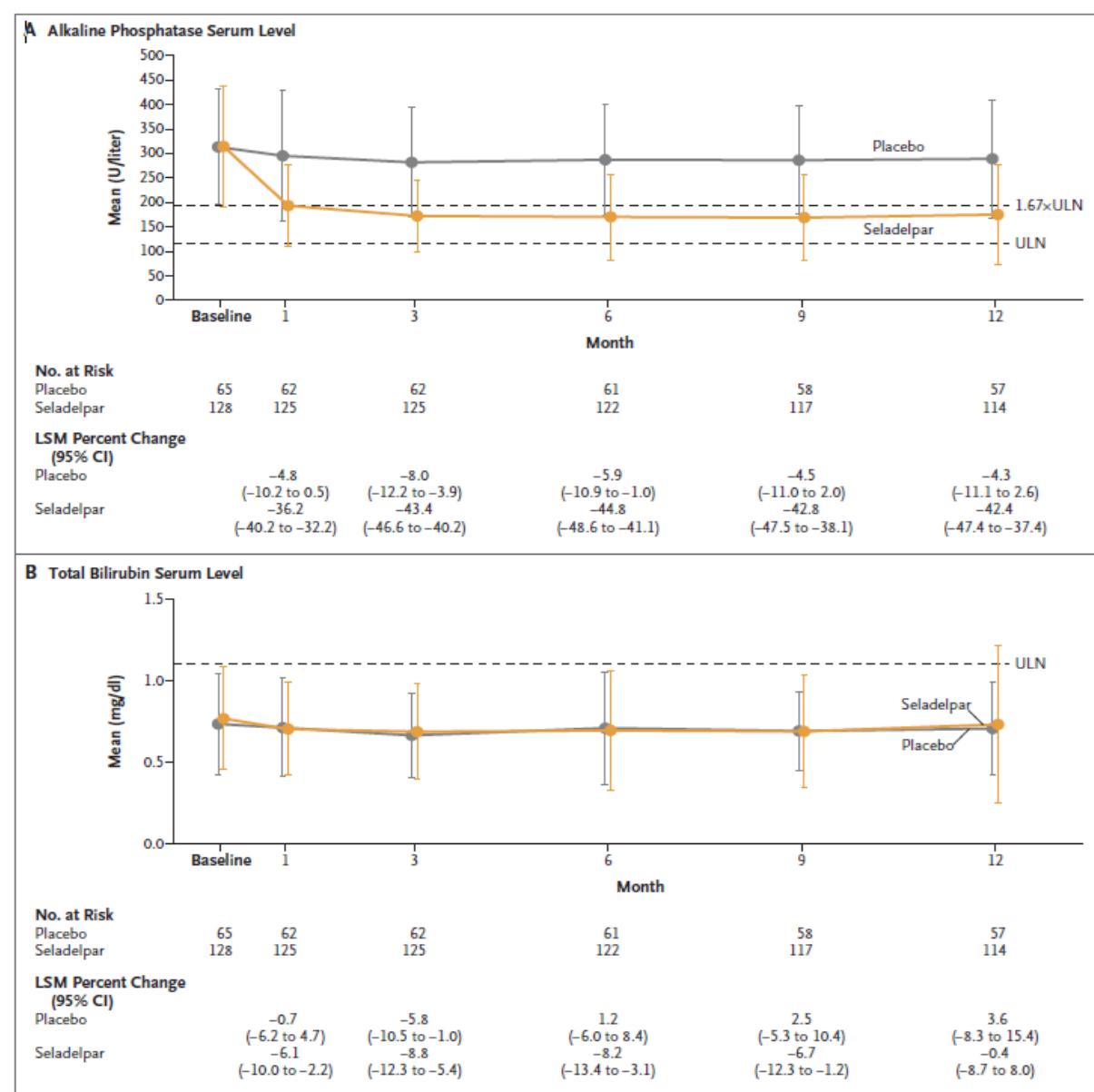
Obr.: Výsledky primárního a sekundárního cíle studie RESPONSE:



Obr.: Změna NRS skóre pruritu během studie RESPONSE:



Obr.: Hladiny alkalické fosfatázy a celkového bilirubinu v průběhu studie RESPONSE:



Skóre rizika predikující 5-, 10- a 15leté přežití bez transplantace:

Ve studii RESPONSE vedla léčba seladelparem k redukci hodnot PBC „UK-PBC score“ a „GLOBE score“ pro vyhodnocení míry 5-, 10- a 15letého přežití bez úmrtí či transplantace („klinických událostí“) v porovnání s placebem. Uvedená skóre slouží ke kalkulaci rizika jaterního selhání vedoucího k transplantaci či úmrtí, vyšší skóre indikuje vyšší riziko.² Analýza skóre rizika GLOBE ukázala větší pokles rizika výskytu klinických událostí v rameni se seladelparem ve srovnání s placebem ve všech hodnocených časových bodech studie ($p < 0,0001$). Na základě skóre rizika GLOBE byl v rameni seladelparu ve srovnání s placebem pozorován větší pokles odhadovaného rizika klinických událostí, s HR (hazard ratio, poměr rizik) = 0,68 v 12. měsíci. Léčba seladelparem byla také spojena s trendy ve snížení rizika výskytu klinických událostí podle 5letých, 10letých a 15letých skóre rizika UK-PBC ve srovnání s placebem (15leté skóre rizika UK-PBC: $p < 0,05$ pro všechny časové body kromě 12. měsíce). Na základě 15letého skóre rizika UK-PBC bylo v rameni seladelparu srovnání s placebem od 1. do 12. měsíce pozorováno větší snížení odhadovaného rizika klinických výsledků, s HR = 0,87 v 12. měsíci.³⁵

Bezpečnost – výsledky:

Nežádoucí účinky spojené s léčbou, jež vedly k jejímu přerušení, byly ve studii RESPONSE hlášeny u 3,1 % pacientů užívajících seladelpar a 4,6 % pacientů užívajících placebo.

Mezi nejčastější nežádoucí účinky v rameni seladelparu patřily Covid-19, bolest hlavy, bolest břicha, nauzea a nadýmání, uvedené v tabulce níže.

Nežádoucí účinky týkající se svalového aparátu se objevily u 7,7 % pacientů v rameni placebo a u 6,2 % pacientů v rameni seladelparu, přičemž všechny tyto nežádoucí účinky byly u seladelparu mírné (stupeň 1 a 2). Hladina kreatinkinázy a sérová hladina kreatininu byly obdobné u pacientů v obou ramenech.

Zvýšené hladiny aminotransferáz nad trojnásobek ULN byly zaznamenány u pacientů v obou ramenech, u 10,7 % pacientů se seladelparem a u 7 % pacientů s placebem.

Bezpečnostní profil seladelparu byl obdobný u pacientů s cirhózou na začátku studie i u pacientů bez cirhózy.

Obr.: Nežádoucí účinky hlášené ve studii RESPONSE:

Table 2. Adverse Events and Serious Adverse Events.*		
Event	Placebo (N= 65)	Seladelpar (N= 128)
	<i>number (percent)</i>	
Any adverse event	55 (84.6)	111 (86.7)
Any serious adverse event	4 (6.2)	9 (7.0)
Adverse events in ≥5% of patients		
Coronavirus disease 2019	10 (15.4)	23 (18.0)
Pruritus	10 (15.4)	6 (4.7)
Upper respiratory tract infection	6 (9.2)	1 (0.8)
Headache	2 (3.1)	10 (7.8)
Nasopharyngitis	5 (7.7)	7 (5.5)
Pharyngitis	5 (7.7)	4 (3.1)
Abdominal pain	1 (1.5)	9 (7.0)
Arthralgia	4 (6.2)	8 (6.2)
Fatigue	4 (6.2)	8 (6.2)
Nausea	3 (4.6)	8 (6.2)
Abdominal distention	2 (3.1)	8 (6.2)
Asthenia	4 (6.2)	5 (3.9)
Urinary tract infection	4 (6.2)	4 (3.1)
Hypertension	4 (6.2)	4 (3.1)
Positional vertigo	4 (6.2)	1 (0.8)

* Shown is the number of patients with at least one reported event. Details regarding discontinuations of treatment or placebo due to adverse events and all serious adverse events are provided in the Safety Results section and Table S9, respectively, in the Supplementary Appendix. Seladelpar and placebo were administered with standard-of-care ursodeoxycholic acid unless patients had a history of unacceptable side effects.

Závěr Ústavu:

Studie RESPONSE prokázala signifikantně vyšší účinnost seladelparu oproti placebo v léčbě PBC u pacientů s nedostatečnou odpovědí vůči léčbě UDCA nebo s intolerancí UDCA, a to v primárním parametru dosažení biochemické odpovědi na cholestázu i v klíčových sekundárních parametrech snížení ALP o 15 % oproti výchozí hodnotě a v parametru týkajícím se projevů onemocnění - snížení intenzity svědění u pacientů se středním až závažným pruritem - dosáhli pacienti léčení seladelparem signifikantně lepších výsledků oproti pacientům léčeným placebem. Bezpečnostní profil seladelparu je akceptovatelný.

2) Oproti placebo byla v indikaci PBC provedena také **klinická studie fáze III – studie ENHANCE**³⁶, která však **byla předčasně ukončena** z důvodu bezpečnostních signálů v jiné studii se seladelparem, zabývající odlišnou indikací - nealkoholickou steatohepatitidou. Jednalo se o studii fáze 2 (NCT03551522) se seladelparem v dávkách 10, 20 a 50 mg 1 x denně oproti placebo, která byla zahájena v červnu 2018, ale byla přerušena a nakonec sponzorem ukončena, protože u některých pacientů se objevily histologické nálezy, které byly zpočátku charakterizovány jako interface hepatitida, s nebo bez poškození žlučových cest. To vedlo k zastavení všech studií seladelparu, včetně studií zaměřených na PBC. Nezávislá skupina odborníků na patologii jater později provedla důkladnou revizi a dospěla k závěru, že neexistují žádné důkazy o poškození jater souvisejícím se seladelparem, vývoj seladelparu pak dále v indikaci PBC pokračoval.³⁷

Studie ENHANCE sledovala účinnost a bezpečnost seladelparu v dávkách 5 a 10 mg, při randomizaci pacientů (n = 265) byla provedena stratifikace podle hladiny ALP a skóre pruritu dle pruritus NRS.

Účinnost: Primární cíl = dosažení biochemické odpovědi (definované jako $ALP \leq 1,67 \times$ ULN se snížením o nejméně 15 % a hladina bilirubinu $\leq$ ULN) a sekundární cíle = normalizace hladiny ALP a změna intenzity pruritu oproti baseline u pacientů se skóre NRS ≥ 4 – měly být vyhodnoceny ve 12., resp. pruritus v 6. měsíci léčby.

Vzhledem k předčasnému ukončení studie ENHANCE byly publikovány pouze výsledky ze třetího měsíce:

Signifikantně více pacientů v obou ramenech seladelparu dosáhlo primárního kompozitního parametru, v rameni 10 mg/den jej bylo dosaženo u **78,2 % pacientů oproti 12,5 % pacientů v rameni placebo** ($p < 0,001$). Normalizace hladiny ALP dosáhlo v tomto bodě sledování 27,3 % pacientů s 10 mg seladelparu oproti 0 % pacientů v rameni placebo ($p < 0,001$) a v rameni seladelparu 10 mg došlo ke snížení intenzity pruritu u pacientů se skóre pruritu NRS ≥ 4 o 3,14 bodu oproti 1,55 v rameni placebo ($p=0,02$).

Bezpečnost: Nejčastějšími zaznamenanými s léčbou souvisejícími nežádoucími účinky byly pruritus, bolesti v horní části břicha a nauzea. Pruritus byl častější v rameni placebo, výskyt ostatních nežádoucích účinků byl porovnatelný ve všech randomizovaných skupinách.

Závěr Ústavu:

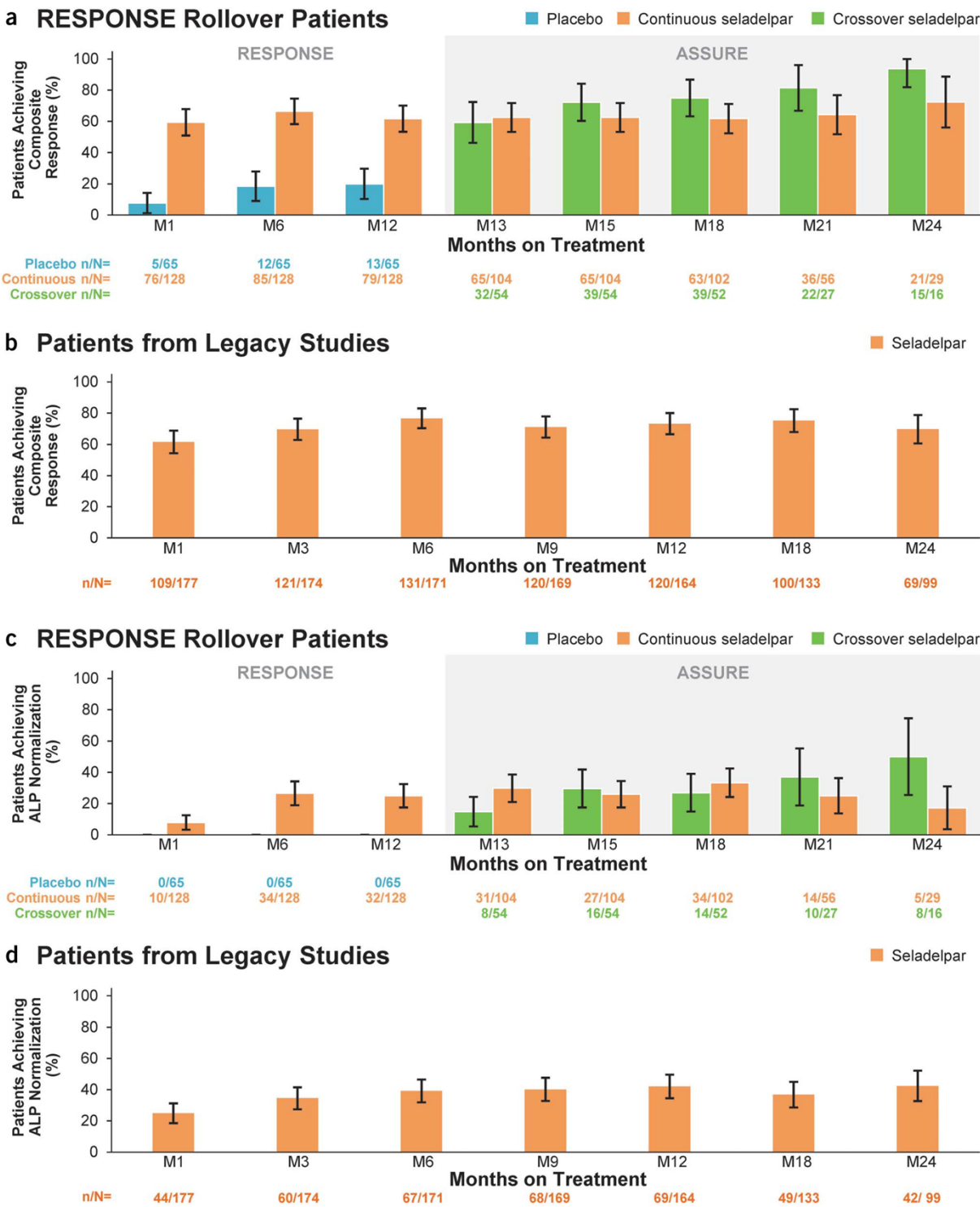
Tříměsíční výsledky studie ENHANCE ukazují obdobné benefity léčby seladelparem, jako byly zjištěny ve studii RESPONSE a nebyla zjištěna odlišná bezpečnostní rizika, období sledování bylo však velmi krátké, Ústav proto ze studie ENHANCE nevyvozuje další závěry.

3) Aktuálně probíhá **dlouhodobá otevřená studie ASSURE**³⁸ sledující účinnost a bezpečnost seladelparu v dávce 10 mg 1 x denně v léčbě PBC, do které byli zařazeni pacienti účastníci se v předchozí studii RESPONSE nebo předchozích klinických studiích se seladelparem (studií fáze II, označeny dále jako „Legacy studies“). **Byla publikována průběžná data** z této studie (Levy C. et al., 2025)³⁸ získaná od 337 pacientů (158 pacientů pokračujících ze studie RESPONSE a 179 z jiných klinických studií), kteří užívali seladelpar celkem po dobu až dvou let.

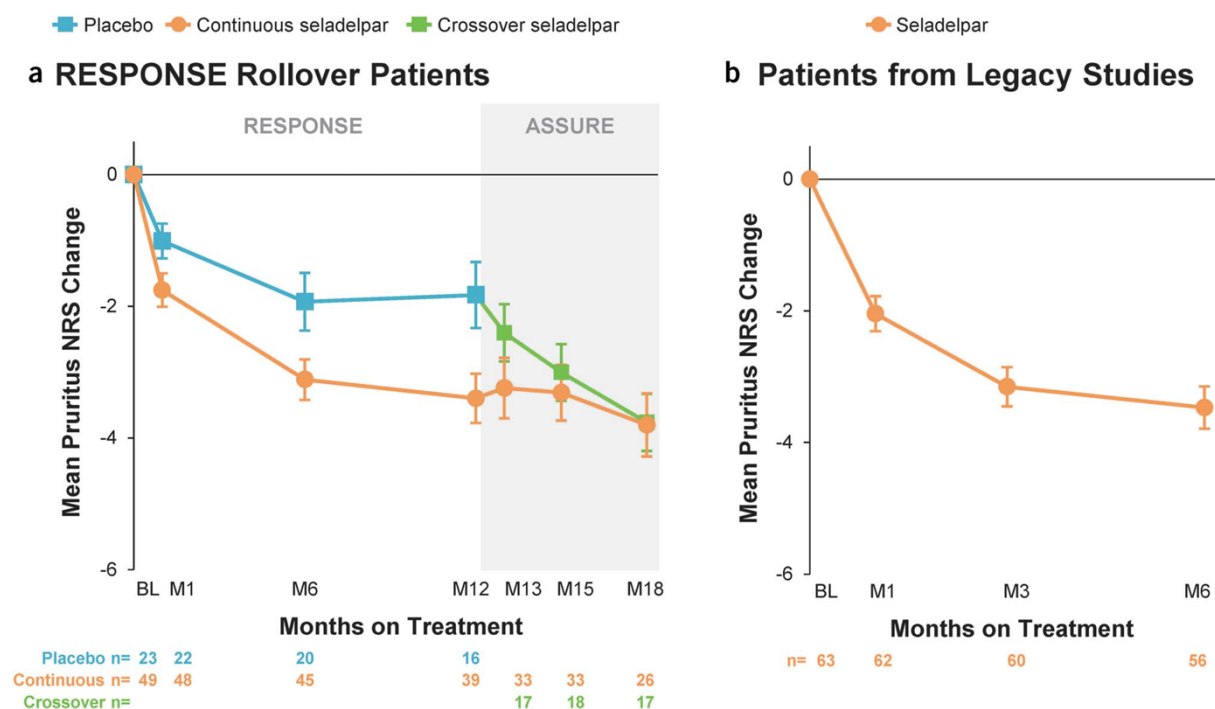
Účinnost:

Byla sledována účinnost v parametrech udržení/dosažení biochemické odpovědi (definována stejně, jako ve studii RESPONSE), normalizace ALP, změny hladin celkového bilirubinu, GGT, a dalších biochemických parametrů a také změny intenzity pruritu u pacientů se středně závažným až závažným pruritem hodnocené pomocí změny hodnot skóre pruritus NRS.

Účinnost seladelparu ve většině uvedených parametrů zůstávala během sledovaného období udržena, v parametru normalizace ALP byl ke konci sledovaného období zaznamenány rozptyl hodnot, který může být způsoben nízkým počtem pacientů s kompletními daty.



Obr.: Změny hodnot skóre intenzity pruritu ve studii ASSURE³⁸:



Bezpečnost:

Nejčastějšími hlášenými nežádoucími účinky ($\geq 5\%$ ze všech pacientů) byly COVID-19, pruritus, infekce močových cest, nausea, průjem, únava, nasopharyngitida, bolest v horní části břicha a bolest kloubů.

Nebyly hlášeny žádné závažné nežádoucí účinky související s léčbou seladelparem.

Formou abstraktu (Lawitz E.J. et al., 2025)³⁹ byla publikována data ze studie ASSURE až do 30. měsíce sledování, přičemž byla stále udržena celková biochemická odpověď i normalizace ALP.

Závěr Ústavu:

Na základě předběžných výsledků^{38,39}, studie ASSURE lze konstatovat pokračující benefit léčby seladelparem i za roční horizont randomizované klinické studie RESPONSE.

Oproti elafibranoru:

1) Žadatel předložil v režimu obchodního tajemství **nepřímé srovnání seladelparu a elafibranoru**, část srovnání byla provedena formou **matched adjusted indirect comparison (MAIC)** a část formou **síťové metaanalýzy (network meta analysis, NMA)**.

Zdrojem dat pro nepřímé srovnání byly studie RESPONSE² se seladelparem a studie ELATIVE⁴⁰ s elafibranorem (randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie fáze III, Kowdley, 2024), pacienti v uvedených studiích odpovídali cílové populaci pro LP LYVDELZI a měli většinově podobné základní charakteristiky. Určité rozdíly byly v zastoupení pacientů s cirhózou, s hladinou TB > ULN a s předchozí medikací kyselinou obeticholovou (u všech uvedených charakteristik bylo vyšší zastoupení ve studii RESPONSE), tyto charakteristiky jsou řazeny mezi modifikátory účinku

léčiv u PBC. Odlišné použité mezní hodnoty norem hladin ALP a celkového bilirubinu ve studiích ELATIVE a RESPONSE vyžadovaly rekalkulaci výsledků, které tyto biochemické parametry zahrnovaly.

Z uvedených důvodů byla pro porovnání biochemických parametrů účinnosti zvolena metoda ukotveného MAIC za použití UDCA ± placebo jako společného komparátoru. Prvním krokem procesu nepřímého srovnání bylo přepočítání výsledků kompozitní odpovědi ze studie RESPONSE s použitím mezních hodnot ALP a celkového bilirubinu ULN ze studie ELATIVE. Následovala analýza MAIC, která upravila populaci studie RESPONSE tak, aby odpovídala výchozím charakteristikám studie ELATIVE ve všech klíčových modifikátorech účinku. Analýza MAIC byla provedena také pro parametry bezpečnosti – výskyt s léčbou souvisejících nežádoucích účinků, pruritus, ukončení léčby z jakéhokoliv důvodu, výskyt infekcí horních cest dýchacích,

Pacienty reportované výsledky ze studie ELATIVE jsou omezeny na specifickou podskupinu pacientů (se skóre pruritus NRS ≥ 4) a základní charakteristiky podskupin pacientů dle skóre pruritus NRS nejsou uvedeny, což znemožňuje použití MAIC pro výsledky reportované pacienty, jako jsou skóre dotazníku PBC-40, 5-D Itch scale a NRS Itch (vše vyhodnoceno u podskupiny pacientů s hodnotou skóre pruritus NRS ≥ 4); proto byla pro tyto parametry jako základní analýza provedena bayesiánská NMA (s použitím „informative prior“).

Výsledky pro binární parametry byly prezentovány jako poměr rizik (relative risk, RR), pro spojitě/kontinuální výsledky (jako změna ALP oproti baseline) byly vypočítány průměrné rozdíly (mean difference, MD), výsledky bezpečnosti byly prezentovány jako poměr šancí (odds ratio, OR, vhodné v kontextu výsledků s nízkým výskytem).

Výsledky MAIC:

V parametru dosažení biochemické odpovědi ve 12. měsíci léčby **nebyl mezi seladelparem a elafibranorem zjištěn signifikantní rozdíl**, u seladelparu byla účinnost v tomto parametru numericky nižší.

V parametrech normalizace ALP (≤ 1 ULN) ve 12. měsíci léčby a změna hladiny ALP ve 12. měsíci oproti baseline také **nebyl mezi seladelparem a elafibranorem nalezen signifikantní rozdíl**, u seladelparu byla účinnost v těchto parametrech naopak numericky vyšší.

V parametru „odpověď ALP dle kritérií Toronto I: ALP $\leq 1,67 \times \text{ULN}$ “ **nebyl mezi seladelparem a elafibranorem nalezen signifikantní ani téměř žádný numerický rozdíl**.

V parametrech bezpečnosti byl **u seladelparu zaznamenán signifikantně nižší výskyt infekcí horních cest dýchacích ve srovnání s elafibranorem**, v ostatních hodnocených parametrech bezpečnosti byl výskyt nežádoucích účinků numericky nižší u seladelparu, ale **rozdíly nebyly statisticky významné**.

Výsledky NMA:

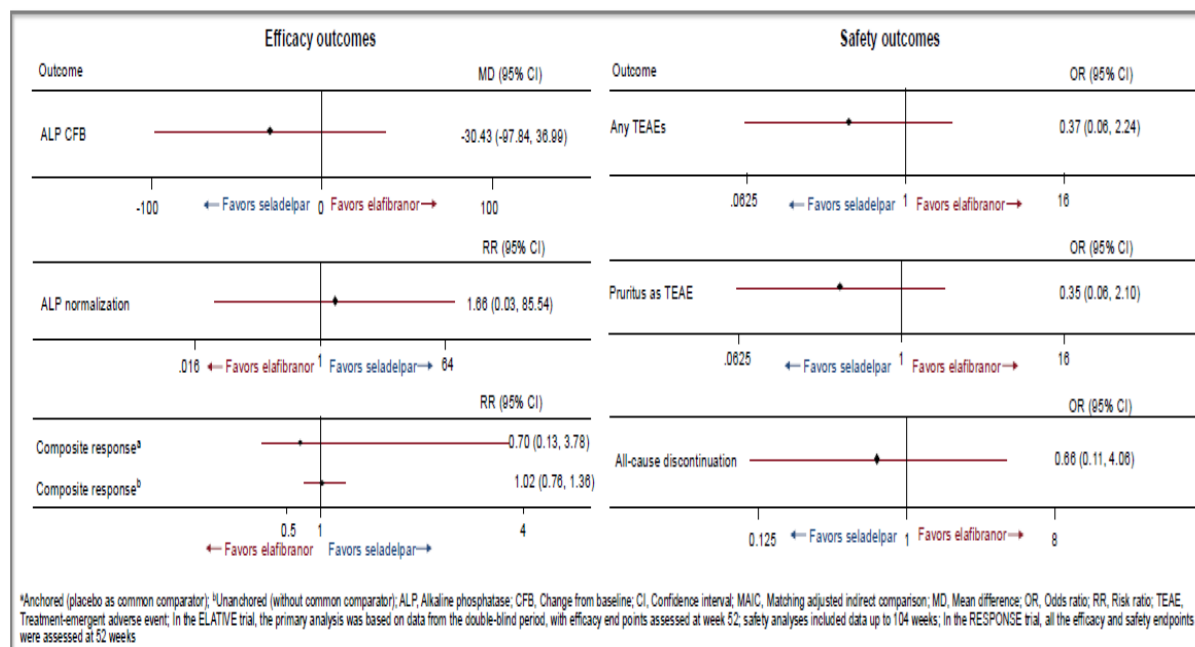
V podskupině pacientů s výchozí hodnotou skóre pruritus NRS ≥ 4 byl dosáhl **seladelpar oproti elafibranoru numericky většího zlepšení kvality života** hodnocené pomocí dotazníků **PBC-40 symptoms a PBC-40 fatigue a dále většího snížení pruritu hodnoceného pomocí 5-D Itch scales a NRS Itch**. Rozdíl mezi seladelparem a elafibranorem ve skóre PBC-40 symptoms, PBC-40 fatigue a NRS Itch přesáhl 1 bod, což reprezentuje **minimální klinicky významný rozdíl**. Naopak ve skóre dotazníku **PBC-40 Itch dosáhl numericky většího zlepšení elafibranor oproti seladelparu**. **Statisticky signifikantní rozdíly mezi oběma léčivými látkami nebyly nalezeny**.

Závěr Ústavu:

Z nepřímého srovnání seladelparu a elafibranoru předloženého žadatelem **vyplývá obdobná účinnost obou agonistů PPAR, a to jak v parametrech biochemických, tak v pacienty reportovaných parametrech týkajících se intenzity pruritu a kvality života, a také jejich obdobná bezpečnost**.

2) Uvedené výsledky jsou ve shodě s výsledky Ústavem dohledaného MAIC **Jones et al., 2025¹¹** (publikovaným formou posteru na The Liver Meeting, November 07-11, 2025, Washington), kde rovněž **nebyl mezi seladelparem a elafibranorem nalezen signifikantní rozdíl v účinnosti ani v bezpečnosti**:

Obr.: Výsledky – forest plot – MAIC porovnání účinnosti seladelparu a elafibranoru¹¹:



3) V rámci reakce na Výzvu k součinnosti žadatel předložil nepřímé srovnání publikované jako poster v rámci kongresu ISPOR 2024 (**Combe et al., 2024**)⁴¹. Práce prezentuje výsledky **NMA srovnávající účinnost a bezpečnost seladelparu a elafibranoru** v léčbě pacientů s PBC na základě výsledků studií ELATIVE a RESPONSE. Bayesiánská NMA zahrnovala pacienty, kteří odpovídali horním limitům biochemických parametrů dle studie RESPONSE a podle těchto limitů také upravila výsledky, které pro binární parametry byly prezentovány jako OR, pro spojitě výsledky jako průměrné rozdíly. Mezi elafibranorem a seladelparem byl nalezen signifikantní rozdíl ve prospěch elafibranoru v dosažení biochemické/cholestatické odpovědi v 52. týdnu, v ostatních porovnávaných parametrech – mj. normalizace ALP, přerušení léčby z jakéhokoliv důvodu, výskyt pruritu jako nežádoucího účinku léčby, průměrná změna ALP oproti baseline, průměrná změna skóre pruritus NRS-WI oproti baseline, průměrná změna skóre dotazníků 5-D Itch a PBC-40 Itch (vše v 52. týdnu, dotazníky 5-D Itch a PBC-40-Itch jsou podrobněji popsány níže) – nebyl mezi elafibranorem a seladelparem nalezen signifikantní rozdíl.

Ústav poznamenává, že předložený poster neuvádí ani podrobnější metodiku provedení, ani analýzu senzitivity či diskusi, výsledky proto nelze považovat za zcela přezkoumatelné, zejména s ohledem na rekalkulaci výsledků dle odlišně definovaných hranic norem biochemických parametrů v obou zahrnutých studiích.

Závěr Ústavu k práci Jones et al., 2025, a Combe et al., 2024:

Jedná se o práce publikované pouze formou posteru, u kterých nejsou k dispozici kompletní informace, Ústav je proto považuje za doplňující evidenci a uvádí, že jejich výsledky jsou většinou ve shodě s výsledky nepřímého srovnání předloženého žadatelem v režimu obchodního tajemství (viz. výše).

Oproti fibrátům:

Žadatel v rámci žádosti uvedl, že konzultoval možnost nepřímého srovnání fibrátů obecně, specificky potom fenofibrátu (jako jediného dostupného v ČR) i bezafibrátu (v ČR nedostupný) a seladelparu. **Formou obchodního tajemství žadatel předložil výsledky studie proveditelnosti**, které ukazují, že vstupní populace jednotlivých klinických studií, včetně jejich demografických parametrů, zastoupení pacientů s cirhózou, ale i výchozích laboratorních parametrů, jsou natolik heterogenní, že **znemožňují robustní nepřímé srovnání** (např. v rámci MAIC by byl efektivní vzorek pro seladelpar po párování 3 vs. fenofibrát). Žadatel dále uvedl, že extrémní variabilita charakteristik populace mezi studii RESPONSE² (seladelpar), BEZURSO²⁸ (Corpechot et al., 2018, bezafibrát) a Li et al., 2022²⁹ (fenofibrát) činí nepřímé srovnání mezi seladelparem a fibráty statisticky neplatným a prakticky neproveditelným.

Validní komparativní data týkající se srovnání účinnosti a bezpečnosti seladelparu a fibrátů tedy žadatel nepředložil.

Závěr:

Absenci důkazů týkajících se srovnání účinnosti a bezpečnosti seladelparu oproti fibrátům považuje Ústav za limitaci klinické evidence.

Hodnocení zahraničních agentur:

Britská agentura NICE vydala draft hodnocení⁴², určený k dalším konzultacím, ve kterém nedoporučila úhradu seladelparu v kombinaci s UDCA, pokud není odpověď na léčbu UDCA dostatečná, nebo v monoterapii, pokud léčba UDCA není tolerována. Agentura NICE uvedla, že odhady nákladové efektivity jsou nejisté a přesahují rozsah, který NICE považuje za přijatelné využití zdrojů NHS („National health service“). V hodnocení agentury NICE byl seladelpar srovnáván s kyselinou obeticholovou (LP OCALIVA) a elafibanorem (LP IQIRVO).

Limitace spatřovala britská agentura mj. také v nejistotách týkajících se výsledků nepřímého srovnání seladelparu s elafibanorem a obeticholovou kyselinou (konkrétně zmiňuje extrémně velké intervaly spolehlivosti kolem odhadů relativního účinku léčby seladelparem ve srovnání s elafibanorem a OCA ve výsledcích ALP) a v odhadech výsledků analýzy nákladové efektivity, které překračují rozsah, který NICE považuje za přijatelný.

Dokument není konečným doporučením NICE ohledně této technologie, doporučení se po konzultacích mohou změnit.⁴²

Kanadská agentura CDA-AMC doporučila LYVDELZI k úhradě pro léčbu pacientů s PBC s podmínkami úhrady obsahujícími pravidelné přehodnocení účinnosti léčby, které odpovídají podmínkám úhrady LP IQIRVO a OCALIVA.⁶¹

Skotská agentura SMC nedoporučila úhradu LP LYVDELZI z důvodu nepředložení dostatečně robustní ekonomické analýzy, která by vedla k souhlasu ze strany agentury.⁶⁰

Polská agentura AOTMiT nedoporučila zařadit léčivý přípravek LYVDELZI s obsahem seladelparu do seznamu hrazených léků pro léčbu pacientů s PBC s ohledem na nejistoty týkajícími se mj. benefitu prokazovanému na biochemických parametrech, neprokázané nákladové efektivitě a vysokému dopadu na rozpočet. Žádaná populace byla v Polsku zúžena na pacienty s intolerancí nebo kontraindikacemi fibrátů.⁵⁹

Ústav nedohledal informace o výsledcích hodnocení seladelparu v Rakousku⁴³, na Slovensku⁴⁴, v Portugalsku⁴⁵, v Maďarsku⁴⁶ ani v Řecku⁴⁷.

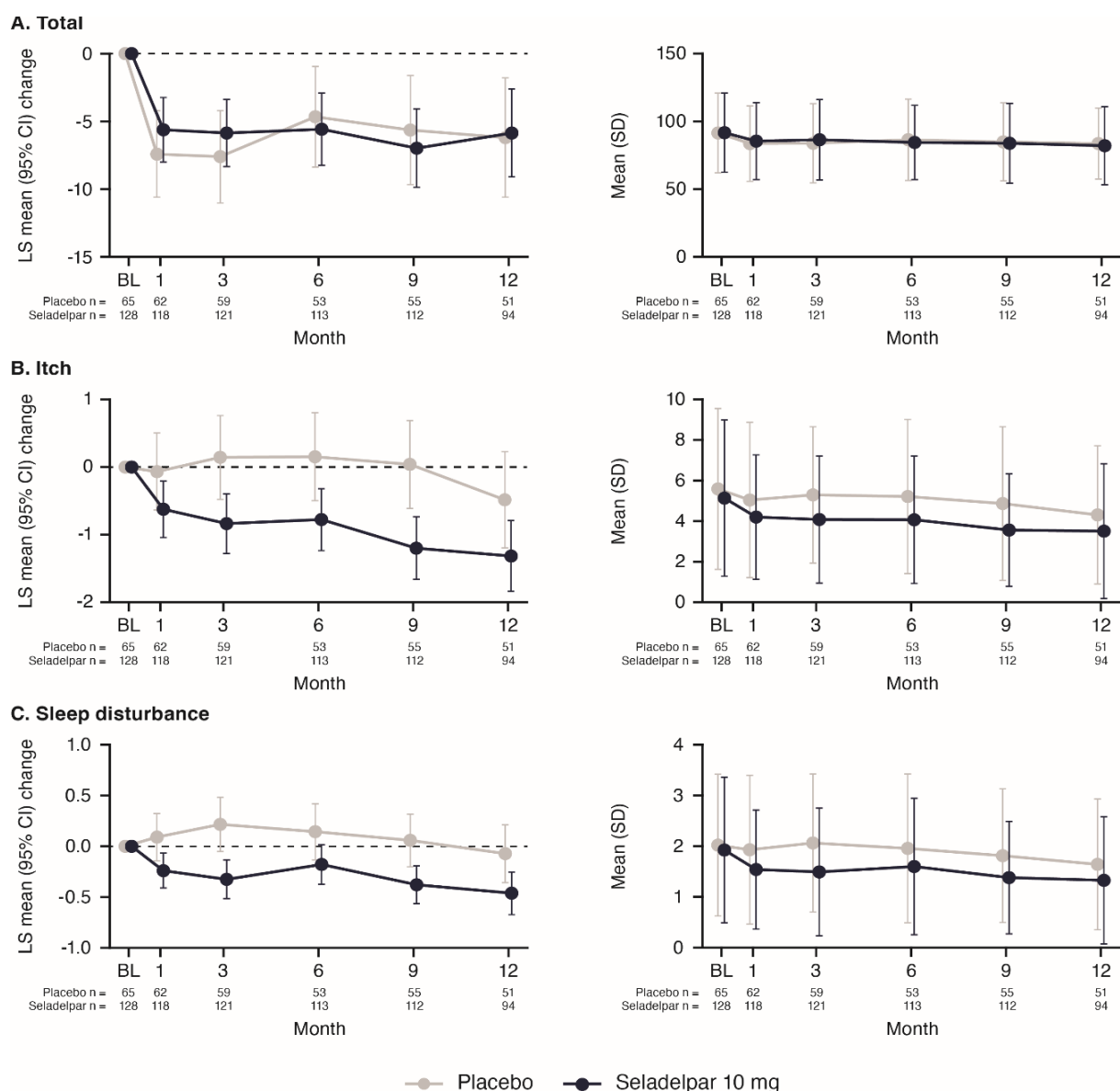
Důkazy o přínosech v parametrech kvality života

V klinické studii RESPONSE byla kvalita života související se zdravím (HRQoL) měřena pomocí **pro onemocnění či jeho projevy specifických dotazníků PBC-40 QoL a 5-D Itch**.²

Dotazník **PBC-40 QoL** je standardizovaný nástroj navržený přímo pro pacienty s PBC - obsahuje 40 položek rozdělených do šesti klíčových oblastí: únava, pruritus, obecné příznaky, sociální fungování, emoční pohoda a kognitivní funkce, poskytuje komplexní přehled o tom, jak onemocnění ovlivňuje pacienty v různých aspektech jejich každodenního života. Průměrné výchozí celkové skóre dotazníku PBC-40 QoL bylo podobné v obou ramenech (seladelpar: 91,6; placebo: 91,4). V průběhu studie nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly mezi rameny v celkovém skóre dotazníku PBC-40 QoL. **V doménách týkajících se svědění a poruch spánku ukázaly výsledky u seladelparem léčených pacientů po 12 měsících léčby numerické zlepšení.**^{2,35}

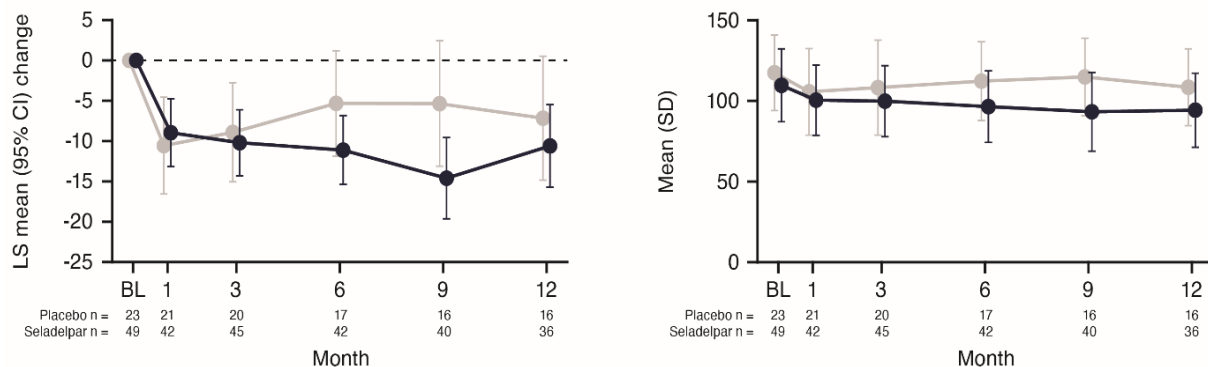
U podskupiny pacientů se středním až závažným pruritem byly zaznamenány numerické rozdíly ve prospěch seladelparu zejména v doméně tohoto dotazníku týkající se pruritu - průměrné změny skóre v této doméně do 6. měsíce oproti baseline byly o -2,20 bodu v rameni seladelparu oproti -0,40 v rameni placebo (výchozí hodnoty seladelpar 8,7 bodu, placebo 9,6 bodu).^{2,35}

Obr.: Change in PBC-40 Questionnaire Total and Domain Scores and Mean Scores Through Month 12 in the Overall Population²:

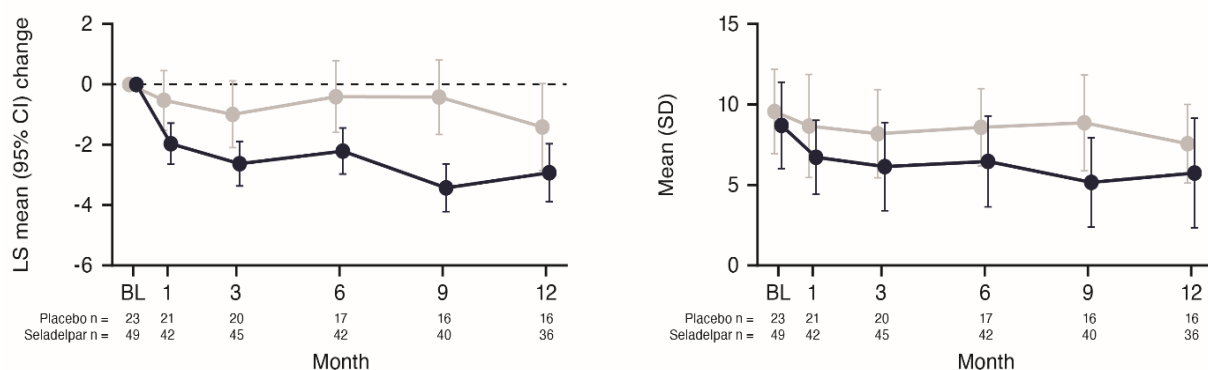


Obr.: Change in PBC-40 Questionnaire Total and Domain Scores and Mean Scores Through Month 12 Among Patients With Baseline Pruritus NRS $\geq 4^2$:

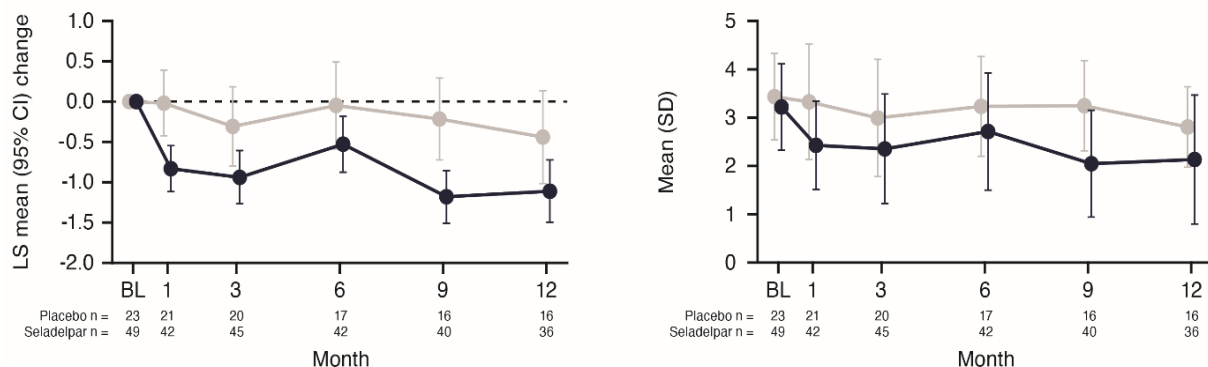
A. Total



B. Itch



C. Sleep disturbance



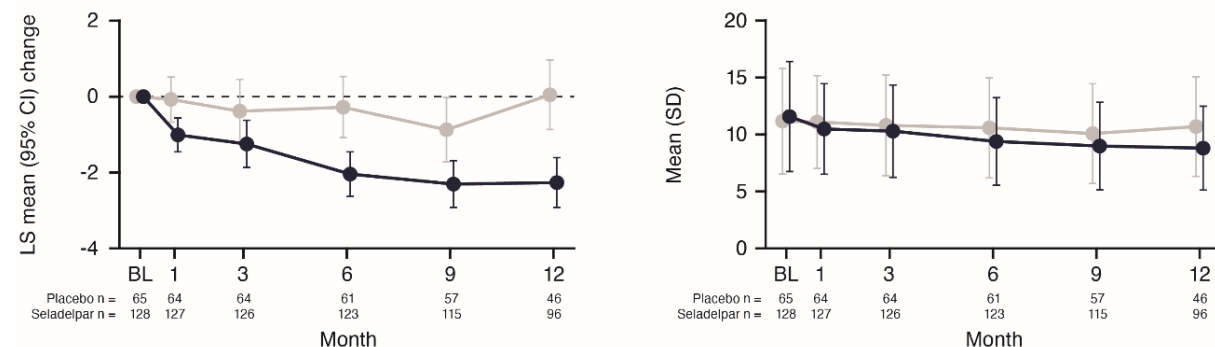
—●— Placebo —●— Seladelpar 10 mg

Dotazník **5-D Itch** je zaměřen na hodnocení pruritu, což je jeden z nejvíce zatěžujících příznaků PBC. Sleduje pět dimenzí svědění: délku trvání, intenzitu, vliv na denní aktivity, schopnost zvládnout svědění a jeho distribuci po těle. Tento nástroj umožňuje lépe pochopit, jak svědění ovlivňuje celkový komfort a schopnost pacientů fungovat v běžném životě. **I ve výsledcích tohoto dotazníku bylo po 12 měsících léčby zaznamenáno numericky větší zlepšení v rameni seladelparu oproti placebo, jak u celkové populace pacientů, tak u podskupiny pacientů se středním až závažným pruritem.²**

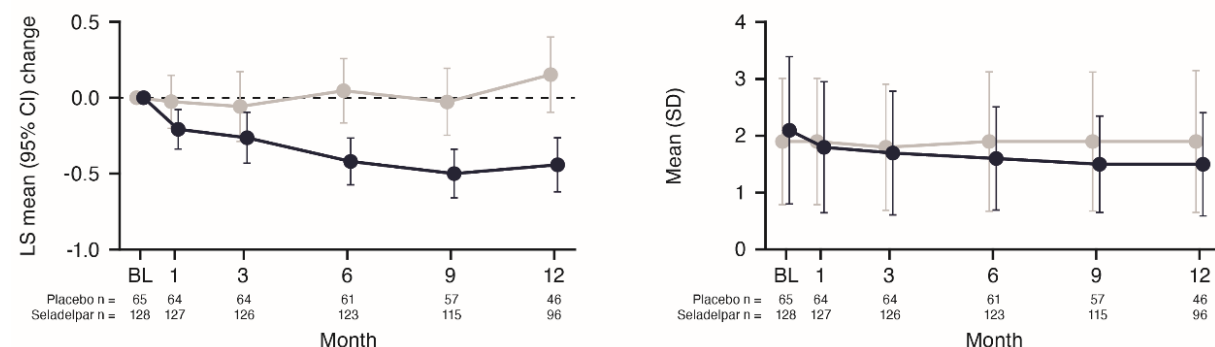
U podskupiny pacientů se středním až závažným pruritem byla v 6. měsíci průměrná změna v celkovém skóre 5-D Itch oproti počátku studie o -4,7 bodu v rameni seladelparu a o -1,3 bodu v rameni placeba (výchozí hodnoty seladelpar 16,2, placebo 16,4 bodu).³⁵

Obr.: Change in 5-D Itch Scale Total Domain Scores and Mean Scores Through Month 12 in the Overall Population²:

A. Total

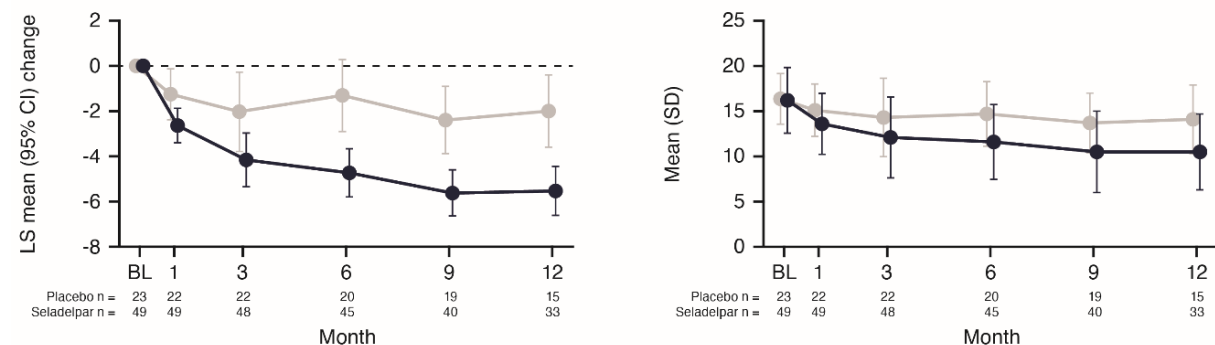


G. Sleep

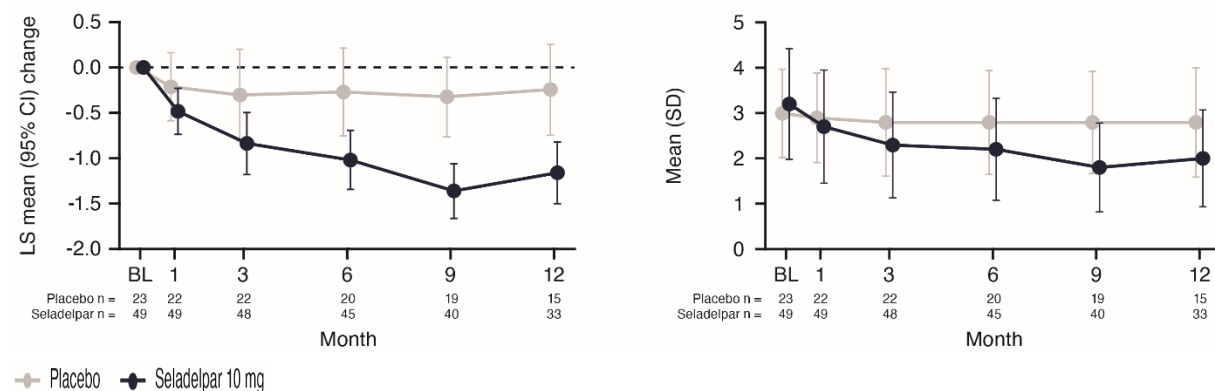


Obr.: Change in 5-D Itch Scale Total and Domain Scores and Mean Scores Through Month 12 Among Patients With Baseline Pruritus NRS ≥ 4 ²:

A. Total



F. Sleep



Závěr:

Vzhledem k tomu, že výsledky týkající se dopadu léčby na kvalitu života hodnocené pomocí dotazníků PBC-40 QoL a 5-D Itch nebyly ve studii RESPONSE statisticky zpracovány, nelze mít jednoznačně prokázané, že LP LYVDELZI vede ke zlepšení kvality života pacienta oproti placebu v časovém horizontu podkladové studie RESPONSE.

Nicméně s ohledem na chronickou povahu onemocnění a jeho projevy (zejména výrazný pruritus ovlivňující soustředění, spánek, denní aktivity) a s ohledem na numerické zlepšení kvality života pacientů právě v dotazníku a doménách týkajících se svědění Ústav konstatuje, že pozitivní vliv seladelparu na kvalitu života pacientů lze očekávat.

Ústav k tomu doplňuje, že v rámci nepřímého srovnání účinnosti a bezpečnosti seladelparu oproti elafibranoru, předloženého žadatelem v režimu obchodního tajemství, byla v rámci NMA statisticky vyhodnocena i účinnost seladelparu oproti placebu, přičemž u subpopulace pacientů se středně závažným až závažným pruritem při vstupu do studie byla zaznamenána statisticky signifikantně vyšší účinnost seladelparu oproti placebu ve zlepšení kvality života hodnocené celkovým skóre dotazníku 5-D Itch.

Oproti elafibranoru:

V rámci nepřímého srovnání seladelparu a elafibranoru předloženého žadatelem v režimu obchodního tajemství (popsáno výše částí Komparativní účinnost a bezpečnost) byla formou NMA porovnána i data týkající se vlivu léčby na kvalitu života:

V podskupině pacientů s výchozí hodnotou skóre pruritu NRS ≥ 4 dosáhl seladelpar oproti elafibranoru numericky většího zlepšení kvality života hodnocené pomocí dotazníků PBC-40 symptoms a PBC-40 fatigue a dále většího snížení pruritu hodnoceného pomocí 5-D Itch scales a NRS Itch. Rozdíl mezi seladelparem a elafibranorem ve skóre PBC-40 symptoms, PBC-40 fatigue a NRS Itch přesáhl 1 bod, což reprezentuje **minimální klinicky významný rozdíl**. Naopak ve skóre dotazníku PBC-40 Itch dosáhl numericky většího zlepšení elafibranor oproti seladelparu.

Statisticky signifikantní rozdíly mezi oběma léčivými látkami nebyly zaznamenány.

Závěr:

Na základě výsledků nepřímého srovnání předloženého žadatelem v režimu obchodního tajemství lze konstatovat obdobný vliv seladelparu a elafibranoru na kvalitu života pacientů s PBC, kteří trpí středně těžkým až těžkým pruritem. U celkové populace pacientů (bez ohledu na intenzitu pruritu) nebylo srovnání vlivu léčby seladelparem oproti elafibranoru předloženo.

Oproti fibrátům:

Oproti fibrátům nebyly předloženy žádné podklady srovnávající vliv obou intervencí na kvalitu života.

Údaje z klinické praxe

Nebyly předloženy.

Limitace klinické evidence

Za limitaci klinické evidence Ústav považuje absenci důkazů týkajících se srovnání účinnosti a bezpečnosti seladelparu oproti fibrátům, které Ústav dle stanoviska ČHS⁹ považuje za relevantní komparátor (20 % podíl léčených pacientů s PBC).

Dále Ústav konstatuje, že vzhledem k absenci dlouhodobých dat (nad horizont dvouleté, resp. 30měsíční léčby seladelparem) a absenci výsledků pro dlouhodobé parametry účinnosti (např. prodloužení doby do transplantace) považuje **účinnost seladelparu z dlouhodobé perspektivy za nejistou.**

Ústav k tomuto dále doplňuje, že LP LYVDELZI byl schválen „podmíněně“, účinnost seladelparu v dlouhodobém horizontu by měly potvrdit probíhající klinické studie.¹

Závěr k terapeutické zaměnitelnosti

Stanovení referenční indikace

Referenční indikací je terapie primární biliární cholangitidy.

Zařazení do referenční skupiny/skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků

V návaznosti na provedené hodnocení terapeutické zaměnitelnosti, účinnosti, bezpečnosti a klinického využití posuzovaného léčivého přípravku Ústav konstatuje, že přípravek svými vlastnostmi odpovídá skupině léčivých přípravků zařazených do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem seladelparu k léčbě primární biliární cholangitidy, a proto posuzovaný léčivý přípravek do této skupiny zařazuje.

Identifikace srovnatelně účinné terapie v případě aplikace ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla nalezena.

Stanovení obvyklé denní terapeutické dávky (ODTD)

Návrh žadatele

Žadatel navrhuje ODTD ve výši 10 mg s frekvencí podávání jednou denně.

Posouzení Ústavu

ODTD léčivé látky seladelpar je stanovena dle ustanovení § 15 odst. 2 písm. b) vyhlášky č. 376/2011 Sb. na základě doporučeného dávkování uvedeného v SmPC¹. ODTD byla stanovena v referenční indikaci uvedené v kapitole „Stanovení referenční indikace“ v bodě 4.5.1.

Referenční skupina	Léčivá látka	ATC	ODTD	Frekvence dávkování	DDD dle WHO ⁴⁸	Doporučené dávkování dle SmPC ¹
---	seladelpar	A05AX07	10,0000	1 x denně	nestanovena	10 mg jednou denně

Definovaná denní dávka (dále též „DDD“) pro seladelpar nebyla Světovou zdravotnickou organizací (dále též „WHO“) stanovena.⁴⁸

Dle platného SmPC LP LYVDELZI je doporučená dávka 10 mg jednou denně.¹

V podkladové klinické studii RESPONSE užívali pacienti v rameni se seladelparem dávku 10 mg jednou denně.²

Vzhledem k výše uvedenému Ústav stanovuje ODTD léčivé látky seladelpar ve výši 10,0000 miligramů s frekvencí dávkování 1x denně.

Identifikace populace pro stanovení zvýšené úhrady ev. bonifikace

Návrh žadatele

Žadatel nenavrhuje.

Posouzení Ústavu

Další zvýšená úhrada v souladu s ustanovením § 39b odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění nebyla stanovena, jelikož o ni nebylo žádáno.

Úprava úhrady oproti základní úhradě v souladu s vyhláškou č. 376/2011 Sb. nebyla provedena, jelikož o úpravu úhrady nebylo žádáno.

Zařazení do skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka seladelpar není vzhledem ke své charakteristice a způsobu použití zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Dopad na systém sociálního zabezpečení

Žadatel uvedl, že přesnější údaje o dopadech léčby na systém zdravotního pojištění a sociálního zabezpečení z České republiky nebyly nalezeny. Předložil proto údaje zahraniční, které dokazují náklady způsobené zejména komplikacemi PBC, specifiky transplantací jater a léčbou jícnových varixů.

Konkrétně se jedná o práce:

Rice S. et al., 2021: Effects of Primary Biliary Cholangitis on Quality of Life and Health Care Costs in the United Kingdom¹³. V analýze údajů od 2240 účastníků (více než 10 % všech pacientů s PBC ve Velké Británii) bylo zjištěno, že příznaky PBC mají značný vliv na kvalitu života spojenou se zdravím (HRQoL). Léčba UDCA byla spojena s významně vyšší HRQoL bez ohledu na stav odpovědi. Podstoupení transplantace jater a ascites byly také nezávisle spojeny se sníženou HRQoL. Transplantace jater a jícnové varixy byly faktory s dvěma nejvyššími průměrnými ročními náklady pro NHS. Ústav k tomu uvádí, že tato práce nehodnotí dopady onemocnění PBC a jeho léčby na systém sociálního zabezpečení, týká se především dopadu na kvalitu života a na výdaje zdravotního systému.

Gerussi A. et al., 2020: Cost of illness of Primary Biliary Cholangitis - a population-based study¹⁴. Tato práce z italského prostředí kvantifikovala celkové roční náklady po přepočtu na jednoho pacienta s PBC ve výši 942 EUR, z čehož 50,3 % připadalo na hospitalizace (většinou z důvodu transplantace jater a komplikací cirhózy), náklady na ambulantní péči představovaly 11,9 %. Ústav k tomu uvádí, že tato práce je (stejně jako předchozí) zaměřena zejména na náklady medicínské, netýká se vlivu na systém sociálního zabezpečení.

Dalším předloženým podkladem byla práce **Mighiu C. et al., 2022⁴⁹**, která se se týkala zátěže pečovatelů. Ústav k tomuto podkladu uvádí, že se týká jiného onemocnění – konkrétně primární familiární intrahepatální cholestázy (PFIC), které se prezentuje zejména u dětské populace. Přestože některé komplikace a stavy jsou pro obě onemocnění shodné (rozvoj portální hypertenze, jícnových varixů či transplantace jater), bude dle názoru Ústavu zátěž na pečovatele odlišná, a to i z pohledu systému sociálního zabezpečení. Ústav proto tento podklad nepovažuje za relevantní.

Kanadská Práce Ismond K. P. et al., 2019: Self-reported experiences of patients living with primary biliary cholangitis (PBC): Are we treating the liver but not the patient?¹⁵ byla zaměřena na problematiku sociální zátěže

systému. Členové Kanadské společnosti PBC byli vyzváni k účasti v online průzkumu týkajícího se uplynulých 12 měsíců s cílem zjistit, jak onemocnění PBC ovlivňuje jejich život. 45 % respondérů uvedlo snížení sociálních aktivit z důvodu symptomů choroby a 19 % mělo obavy z dalšího vývoje z důvodu předčasného ukončení pracovního zařazení, zkrácení úvazku nebo častých absencí v práci. Pacienti, kteří stále pracovali, uvedli, že se obávali o svůj pracovní výkon. Zkrácení pracovní doby nevedlo ke zmírnění únavy ani ke zvýšení pracovní produktivity.

Ve studii ITCH-E, jejíž výsledky byly prezentovány formou posteru Levy C. et al., 2024¹⁶, byla mj. hodnocena pracovní výkonnost pacientů s PBC pomocí dotazníku WPAI. (Dotazník WPAI-GH - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health; Dotazník pracovní produktivity a omezení aktivit: Obecné zdraví, je standardizovaný nástroj určený k posouzení dopadu zdravotního stavu na pracovní výkon a běžné denní aktivity. Hodnocení se zaměřuje na nepřítomnost v zaměstnání (absenteismus), sníženou efektivitu při práci (prezenteismus) a omezení v každodenním životě.⁵⁰) Skóre byla horší u nemocných se středně závažným pruritem v porovnání s nemocnými bez/ s mírným pruritem. Výsledky byly potvrzeny po úpravě lineární regrese. I v parametrech kvality života za použití standardních dotazníků pro pacienty s PBC, ale i generického dotazníku EQ-5D byla doložena signifikantně horší kvalita života v souvislosti se závažností pruritu.

Obr.: Vztah středně závažného/závažného (MSP) na kvalitu života a pracovní výkonnost¹⁶:

Table 3. Linear Regression Models of the Association Between MSP With HRQoL and Work Productivity Among Participants With PBC ^a				
Outcome	Score Ranges	Range Description	Coefficient (MSP vs NMP Group) ^b	95% CI, P-Value
PBC-40 domain scores				
Symptoms	7–35	Higher scores represent lower QoL	2.26	(0.55, 3.97), .011
Itch	3–15		4.18	(2.91, 5.45), <.001
Fatigue	11–55		7.24	(3.63, 10.85), <.001
Cognitive	6–30		3.53	(1.43, 5.63), .001
Emotional	3–15		0.72	(–0.46, 1.90), .239
Social	10–50		4.18	(0.67, 7.69), .022
FACIT-Fatigue score				
Total	0–52	Higher scores represent less fatigue	–8.26	(–12.85, –3.67), <.001
CLDQ-PBC score				
Total	1–7	Higher scores represent better health	–0.87	(–1.38, –0.36), <.001
5-D Itch score				
Total	5–25	Higher scores represent lower QoL	4.87	(3.56, 6.18), <.001
EQ-5D-5L score				
EQ-5D index	–0.573 to 1.000	Higher scores represent higher QoL	–0.14	(–0.24, –0.04), .005
EQ-VAS	1–100		–3.58	(–11.01, 3.85), .348
WPAI scores^c				
% activity impairment due to PBC	0–100	Higher scores represent greater impairment	0.20	(0.08, 0.32), <.001
% work time missed due to PBC ^d	0–100		0.04	(–0.06, 0.14), .349
% impairment while working due to PBC ^d	0–100		0.17	(–0.03, 0.37), .236
% overall work impairment due to PBC ^d	0–100		0.13	(–0.07, 0.33), .204

^aAdjusting for age, gender, ethnicity, and UDCA and OCA treatment. ^bAs an example, a regression coefficient of 2.26 indicates that being in the MSP group is associated with an increase in the PBC-40 index symptom score of 2.26 points (scores range from 7 to 35, with higher scores indicating worse QoL). ^cWPAI scores were analyzed as fractions, so 0.20 represents 20%. ^dWPAI scores (except for the Activity Impairment score) were only calculated for participants who indicated being currently employed (NMP, n = 21; MSP, n = 17). 5-D Itch, 5-Dimensions Itch; CLDQ, Chronic Liver Disease Questionnaire; EQ-5D, European Quality of Life 5 Dimensions; EQ-5D-5L, European Quality of Life 5 Dimensions 5 Levels; EQ-VAS, European Quality of Life Visual Analog Scale; FACIT-Fatigue, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue; HRQoL, health-related quality of life; MSP, moderate/severe pruritus; NMP, no/mild pruritus; OCA, obeticholic acid; PBC, primary biliary cholangitis; PBC-40, Primary Biliary Cholangitis–40; QoL, quality of life; UDCA, ursodeoxycholic acid; WPAI, Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire.

- Compared with the NMP group, and after controlling for confounders (including age, gender, ethnicity, and UDCA and OCA treatment), the MSP group had statistically significantly worse PBC-40 mean scores in Symptoms, Itch, Fatigue, Cognitive, and Social (all $P < .05$) but not Emotional ($P = .239$) domains (Table 3)
- The MSP group had worse scores on the FACIT-Fatigue ($P < .001$) and 5-D Itch ($P < .001$) scales, and lower CLDQ-PBC total ($P < .001$) and EQ-5D Index ($P = .005$) scores
- The MSP group reported statistically significantly greater WPAI activity impairment compared with the NMP group ($P < .001$)
- The MSP group reported statistically lower work status compared with the NMP group (42% vs 53%; data not shown)
- Among employed participants, the MSP group reported a greater probability of impairment while working and overall work impairment due to PBC
 - Differences in these scores were not significant, possibly because less than half of participants were employed

Ústav doplňuje, že ve správním řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 (LP IQIRVO)¹⁷ bylo provedeno nezávislé lokální dotazníkové šetření mezi pacienty s PBC a jejich pečovateli s cílem komplexně zmapovat dopady onemocnění.

Dotazování bylo zaměřeno na socioekonomický dopad onemocnění, včetně finanční zátěže pro domácnosti, vlivu na pracovní produktivitu pacientů a pečovatelů a dopadu na systém sociálního zabezpečení. Dále byl sledován vliv onemocnění na kvalitu života pacientů, a to jak z hlediska fyzické a psychické zátěže, tak i jejich produktivity a celkové životní pohody.

Pro pacienty byl vytvořen dotazník úzce zaměřený na jejich onemocnění, léčbu a vliv nemoci na ně samotné. V rámci dotazníku byly sbírány následující údaje: demografické charakteristiky pacienta, klinické charakteristiky pacienta, léčba PBC, doprava pacienta na léčbu, přímé náklady pacienta, náklady sociálního zabezpečení a jiné výdaje státního rozpočtu a průběžnost a produktivita pacienta (pracovní status a dotazník WPAI-GH - Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health; Dotazník pracovní produktivity a omezení aktivit: Obecné zdraví).

Celkem bylo dotázáno 13 pacientů, z nichž 7 bylo ekonomicky aktivních a pracovalo na plný úvazek. Ze 6 dalších pacientek 3 odešly kvůli onemocnění PBC do předčasného starobního důchodu, 2 pacientky byly ve starobním důchodu a 1 pacientka pobírala invalidní důchod 1. stupně a nebyla zaměstnaná. Výpočet nákladů na ztrátu produktivity byl proveden pouze u pacientek, které byly zaměstnané, vyplnily dotazník WPAI a bylo možné u nich kvantifikovat celkové snížení pracovní výkonnosti. Průměrná ztráta produktivity jedné zaměstnané pacientky činila 3 594 112 Kč.¹⁷

Reálné možnosti pro zajištění poskytování úspěšné a efektivní léčby v síti poskytovatelů zdravotních služeb

V současné době je druholiniová léčba PBC dostupná v centrech k tomu určených, jedná se o centra disponující „centrovou léčbou“ v režimu „S“. Jedná se v současné době o 12 center pro léčbu pacientů s PBC, která poskytují komplexní péči, zahrnující včasnou diagnostiku, moderní terapeutické přístupy a multidisciplinární spolupráci. Dle stanoviska ČHS je tato síť dostatečná a je schopna dobře pokrýt potřeby pacientů.⁹

Vzhledem k aktuální rozsáhlé síti odborných pracovišť Ústav nepředpokládá, že by bylo nutné po vstupu LP LYVDELZI na trh budovat de-novo specializovaná centra. Stávající i nově diagnostikovaní pacienti vhodní k léčbě LP LYVDELZI budou docházet do současně fungujících center léčby, která jsou vzhledem k povaze onemocnění součástí velkých zdravotnických zařízení.

STANOVENÍ MAXIMÁLNÍ CENY

Posuzované léčivé přípravky podléhají regulaci maximální ceny výrobce.

STANOVENÍ VÝŠE ÚHRADY

Základní úhrada

Základní úhrada léčivé látky byla stanovena v souladu s ustanovením § 39c odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Vzhledem k tomu, že posuzovaný léčivý přípravek je zařazen do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky seladelpar k léčbě primární biliární cholangitidy, stanovil Ústav základní úhradu léčivé látky v tomto přípravku obsažené.

Základní úhrada byla stanovena dle ustanovení **§ 39c odst. 2 písm. a)** zákona o veřejném zdravotním pojištění v návaznosti na ustanovení **§ 16 odst. 2** vyhlášky č. 376/2011 Sb. Vychází z referenčního přípravku LYVDELZI 10MG CPS DUR 30 a je ve výši 2982,2297 Kč za ODTD.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Vzhledem k tomu, že žádný z přípravků z posuzované skupiny nebyl v uplynulém ukončeném kalendářním čtvrtletí v ČR obchodován, byly do cenového srovnání zařazeny přípravky, které jsou předmětem tohoto správního řízení.

Rozhodným obdobím je 2. čtvrtletí 2025 dle ustanovení § 13 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ceny byly zjišťovány u přípravků se silou v rámci intervalu.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky přepočtu nalezené ceny na cenu referenční. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 11 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 2. čtvrtletí 2025.

Zjištěné ceny výrobce byly vyděleny počtem ODTD v balení. Následně byl vybrán přípravek s nejnižší cenou za ODTD (zaokrouhlenou na 4 desetinná místa matematicky) – referenční přípravek.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
seladelpar	10,0000 mg	LYVDELZI 10MG CPS DUR 30	89 466,88842000 Kč	30,00000000	Španělsko

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **seladelpar** (ODTD 10,0000 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 5 mg do 20 mg

10 mg (ODTD) 2 982,2296 Kč (89 466,88842000 Kč/30,00000000)

Úhrada byla stanovena aritmeticky pro síly v intervalu podle ustanovení § 18 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Navýšení základní úhrady v souladu s ustanovením § 16 vyhlášky č. 376/2011 Sb.

Ústav neobdržel souhlas všech zdravotních pojišťoven se zvýšením úhrady ve veřejném zájmu.

Nejnižší cena výrobce je o 22,70 % nižší než průměr druhé a třetí nejnižší ceny výrobce téhož přípravku zjištěných v Německu a Rakousku.

Cena výrobce referenčního přípravku z průměru druhé a třetí nejnižší ceny je 115 734,24544500 Kč. Základní úhrada vypočtená z této ceny je 3857,8082 Kč/ODTD.

Ústav zjistil, jaká je nejnižší cena výrobce za ODTD dostupných přípravků v České republice se silou v rámci intervalu náležejících do posuzované skupiny. Dostupným přípravkem s nejnižší cenou výrobce za ODTD v České republice je LYVDELZI 10MG CPS DUR 30, jeho cena za ODTD je ve výši 2982,2297 Kč. Úhrada za ODTD na základě průměru je vyšší než cena za ODTD dostupného přípravku s nejnižší cenou za ODTD v České republice v posuzované skupině. Ústav stanovil základní úhradu dle přípravku s nejnižší cenou za ODTD v České republice.

Léčivá látka	ODTD	Referenční přípravek	Cena výrobce	Počet ODTD/balení	Země
seladelpar	10,0000 mg	LYVDELZI 10MG CPS DUR 30	89 466,89000000 Kč	30,00000000	Česká republika

Základní úhrada za jednotku lékové formy – **seladelpar** (ODTD 10,0000 mg)

Frekvence dávkování: 1x denně

Interval: od 5 mg do 20 mg

10 mg (ODTD) 2 982,2297 Kč (89 466,88842000 Kč/30,00000000)

Zdůvodnění pro aritmetický výpočet nebo výpočet pomocí koeficientu je uvedeno výše v postupu stanovení úhrady podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. b) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla nalezena jiná srovnatelně účinná a nákladově efektivní terapie.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna dohodnutá nejvyšší cena, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) nebo b) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. d) zákona o veřejném zdravotním pojištění

Nebyla zjištěna dohoda o úhradě léčivého přípravku náležejícího do posuzované skupiny, která by byla nižší než základní úhrada vypočtená podle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a), b), nebo c) zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Stanovení základní úhrady dle ustanovení § 39c odst. 5 zákona o veřejném zdravotním pojištění

Léčivá látka seladelpar není zařazena do žádné skupiny přílohy č. 2 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Úhrada za balení posuzovaného přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počet jednotek lékové formy v balení.

Informativní přepočtení na maximální úhradu pro konečného spotřebitele (UHR) publikovanou v Seznamu cen a úhrad léčiv (SCAU) vycházející z nižší z hodnot jádrové úhrady za balení (JUHR) podle návrhu žadatele a stanoviska Ústavu:

Kód SÚKL	Název	Doplňek názvu	Návrh žadatele: JUHR (Kč)	Stanovisko Ústavu: JUHR (Kč)	UHR v SCAU (Kč)
0286129	LYVDELZI	10MG CPS DUR 30	89 466,90	89 466,90	103 167,94

Informativní přepočtení úhrady na hodnotu publikovanou v Seznamu cen a úhrad je proveden dle vzorce „UHR LP = [JUHR LP x sazba + NÁPOČET / (počet ODTD v balení ref. LP / počet ODTD v balení LP)] x DPH“ ze stanoviska Ministerstva zdravotnictví č. j. MZDR73123/2011 vydaného dne 9. 11. 2011.

Jedna další zvýšená úhrada

Na základě hodnocení posuzovaného léčivého přípravku nebyla nalezena specifická indikace ani určitá skupina pacientů, pro které by bylo možné stanovit jednu další zvýšenou úhradu. O stanovení další zvýšené úhrady nebylo žádáno.

HODNOCENÍ NÁKLADOVÉ EFEKTIVITY A DOPADU NA ROZPOČET

Dne 28. 11. 2025 Ústav obdržel odpověď žadatele na výzvu k součinnosti (č. j. sukl499556/2025). Ústav se tedy dále vyjadřuje také k těmto aktualizovaným farmakoekonomickým analýzám.

Analýza nákladové efektivity

Základní popis a vstupy do analýzy

Při hodnocení nákladové efektivity přípravku LYVDELZI (seladelpar) ± UDCA ve srovnání s komparátorem placebo ± UDCA a elafibranor ± UDCA v indikaci primární biliární cholangitida (PBC) u populace dospělých pacientů s ALP $\geq 1,67 \times \text{ULN}$ a sérovou hladinou bilirubinu $\leq 2 \times \text{ULN}$ byla použita analýza typu *cost-utility* (QALY). Použit byl Markovův model, celoživotní (43 let) časový horizont, perspektiva plátce zdravotní péče a 3% diskontní sazba.

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pocházely ze studií RESPONSE, Hirschfield et al., 2024² a nepřímého srovnání (ITC, předloženo v režimu obchodního tajemství). Údaje o kvalitě života pacientů pocházely ze studie RESPONSE, Hirschfield et al., 2024², kde byla použita metoda PBC-40 (převedeno na EQ-5D-3L).

Přehled přínosů zohledněných v předložené a hodnocené farmakoekonomické analýze

Přínosy dle ustanovení § 15 odst. 8 zákona o veřejném zdravotním pojištění a přínosy v hodnocené analýze nákladové efektivity	Měřené klinické parametry ze studií viz část 4.4.	
	Délka života dle klinické evidence v části 4.4	Kvalita života dle klinické evidence v části 4.4 a části G-4.2 Strukturovaného podání
	Výše uvedené kategorie klinických přínosů, včetně přínosů ovlivňujících délku a kvalitu života jsou zohledněny v parametru QALY v hodnocené analýze typu <i>cost-utility</i>	

Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii, management onemocnění a management nežádoucích účinků. Zdrojem pro určení nákladů byla platná legislativa, správní řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 (LP IQIRVO), dokument NICE TA1016 (elafibranor)⁵¹, NICE TA443⁵² a publikace Wright et al., 2006⁵³. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 103 167,93 Kč/balení (návrh žadatele v souladu s kalkulací Ústavu).

V žadatelem představeném základním scénáři hodnota ICER činila 3 837 614 Kč/QALY ve srovnání s placebem + UDCA, 3 623 880 Kč/QALY ve srovnání s placebem samotným, úspora 4 550 022 Kč/při zisku 0,136 QALY ve srovnání s elafibranorem + UDCA (dominantní výsledek) a úspora 4 554 186 Kč/při zisku 0,139 QALY (dominantní výsledek) ve srovnání se samotným elafibranorem. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Farmakoekonomický model

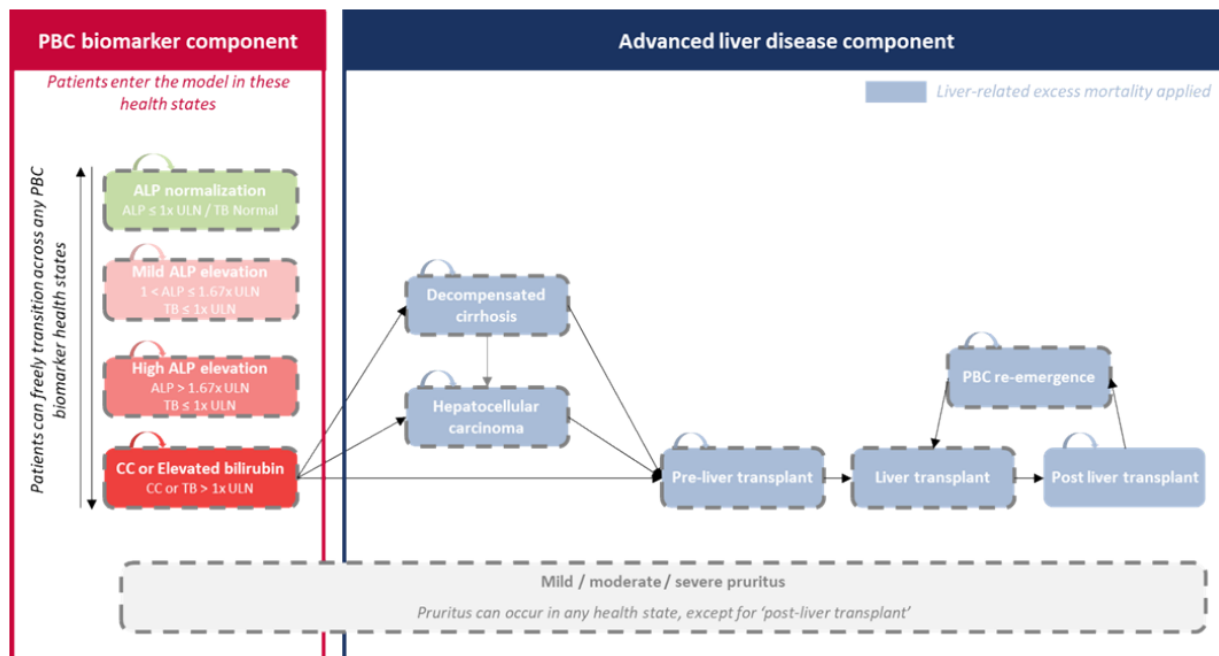
Farmakoekonomický model sestával z dvou hlavních komponent (částí): komponenta biomarkerů PBC a komponenta pokročilého onemocnění jater. Komponentu biomarkerů PBC tvořily následující zdravotní stavy, definované horní hranicí normálních hodnot (ULN) ALP a celkového bilirubinu (TB) a přítomností kompenzované cirhózy:

- Normalizace ALP: $\text{ALP} \leq 1 \times \text{ULN}$ / TB normální
- Mírné zvýšení ALP: $1 < \text{ALP} \leq 1,67 \times \text{ULN}$ / TB normální
- Vysoké zvýšení ALP: $\text{ALP} > 1,67 \times \text{ULN}$ / TB normální
- Kompenzovaná cirhóza (CC) nebo zvýšená hladina bilirubinu: CC nebo $\text{TB} > 1 \times \text{ULN}$

Komponentu pokročilého onemocnění jater tvořily následující zdravotní stavy:

- Dekompenzovaná cirhóza (DCC)
- Hepatocelulární karcinom (HCC)
- Stav před transplantací jater (pre-LT)
- Stav po transplantaci jater (post-LT)
- Opětovný výskyt PBC

Obrázek: Struktura modelu dle žadatele



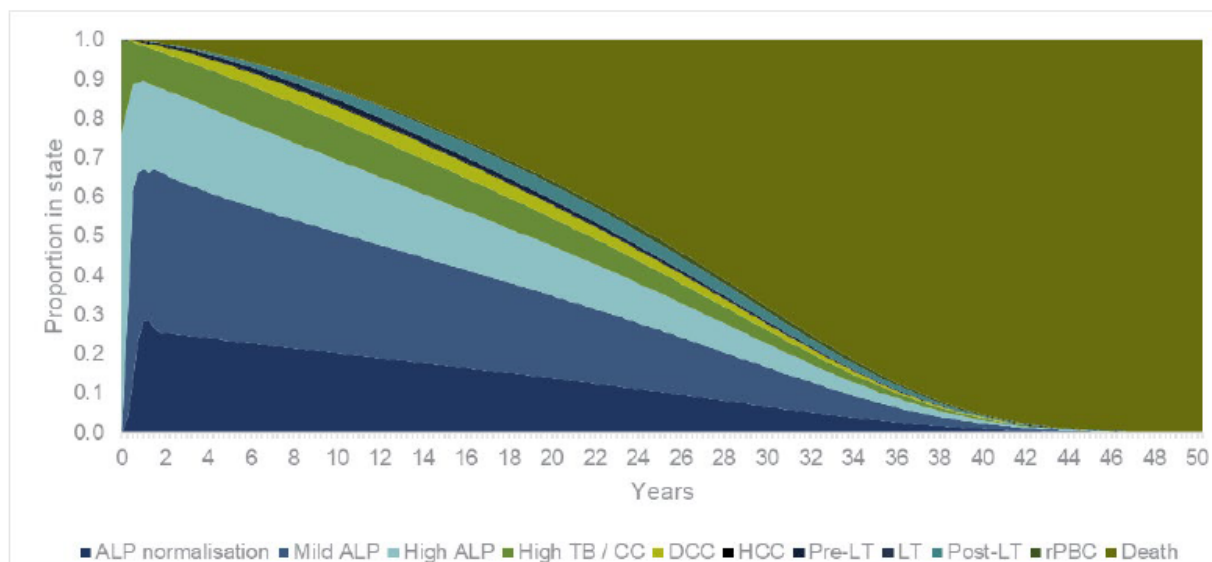
Pacienti mohli po úpravě na základě výzvy k součinnosti do modelu vstupovat buď ve zdravotním stavu „vysoké zvýšení ALP“, nebo „CC nebo zvýšená hladina bilirubinu“. V rámci komponenty biomarkerů PBC mohli pacienti mezi zdravotními stavy volně přecházet, dokud ze zdravotního stavu „CC nebo zvýšená hladina bilirubinu“ nepřešli do komponenty pokročilého onemocnění jater. Zde mohli přejít do zdravotního stavu „DCC“ nebo „HCC“, nebo tyto stavy přeskočit rovnou do stavu „pre-LT“ s následným proděláním transplantace jater a přesunem do stavu „post-LT“. Zde již mohli pacienti zůstat, nebo se přesunout do stavu „opětovný výskyt PBC“, po němž opět mohli prodělat transplantaci jater a znovu se přesunout do zdravotního stavu „post-LT“.

Pacienti mohli být léčeni seladelparem, případně elafibranorem pouze v rámci komponenty biomarkerů PBC. Po přerušení léčby seladelparem nebo elafibranorem byli pacienti, kteří současně užívali UDCA, nadále léčeni UDCA. Přechodové pravděpodobnosti v komponentě biomarkerů PBC byly do 12. měsíce odvozeny ze studie RESPONSE². Po 12 měsících byl v základním scénáři učiněn předpoklad, že se pacienti aktuálně léčení seladelparem nebo elafibranorem již mezi zdravotními stavy nepřesouvají a pacienti bez léčby seladelparem nebo elafibranorem mohou progredovat, ale už se jejich zdravotní stav nemůže zlepšovat.

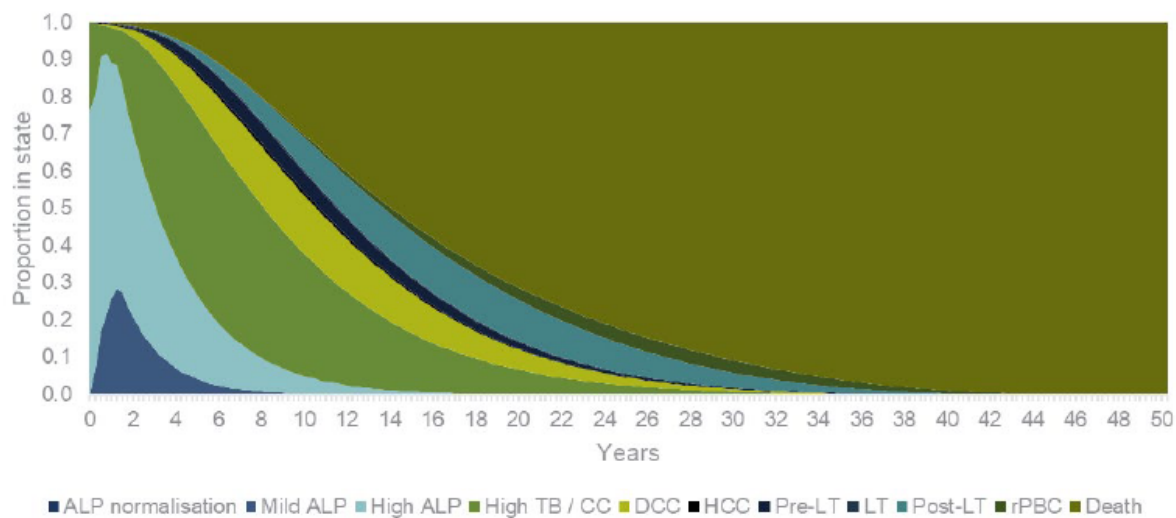
Přechodové pravděpodobnosti v komponentě pokročilého onemocnění jater byly odvozeny z hodnocení NICE LP OCALIVA (TA443)⁵² a byly nezávislé na předchozí (ne)léčbě seladelparem nebo elafibranorem.

Níže Ústav uvádí grafy Markovových stop, zobrazující podíly pacientů v čase (v letech) v jednotlivých zdravotních stavech. **Na grafech lze pozorovat, že mezi rameny seladelpar + UDCA a elafibranor + UDCA není významný rozdíl v distribuci pacientů mezi zdravotními stavy (obdobně i mezi rameny seladelpar a elafibranor v monoterapii).** Naproti tomu v rameni placebo ± UDCA pacienti zůstávají v méně závažných zdravotních stavech kratší dobu, rychleji se přesouvají do stavů náležejících vyššímu stupni progresu a významně dříve umírají.

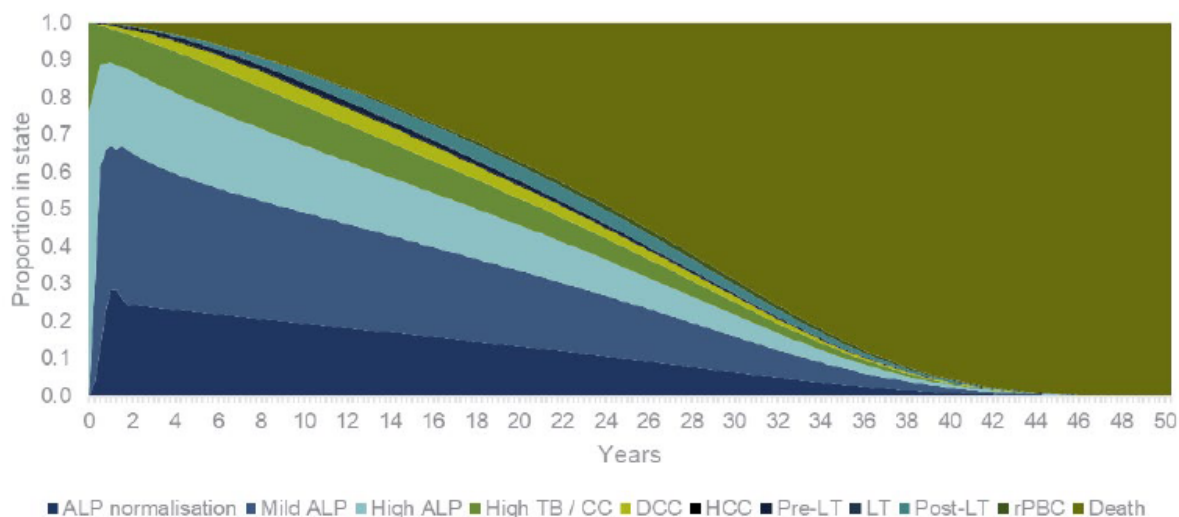
Obrázek: Distribuce pacientů ve zdravotních stavech v čase, rameno seladelpar + UDCA



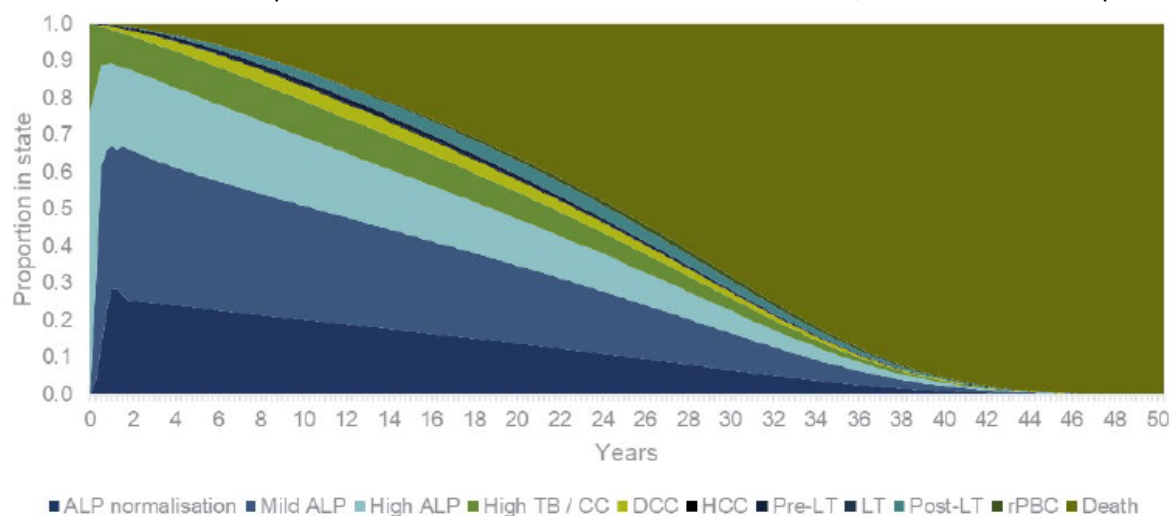
Obrázek: Distribuce pacientů ve zdravotních stavech v čase, rameno placebo + UDCA



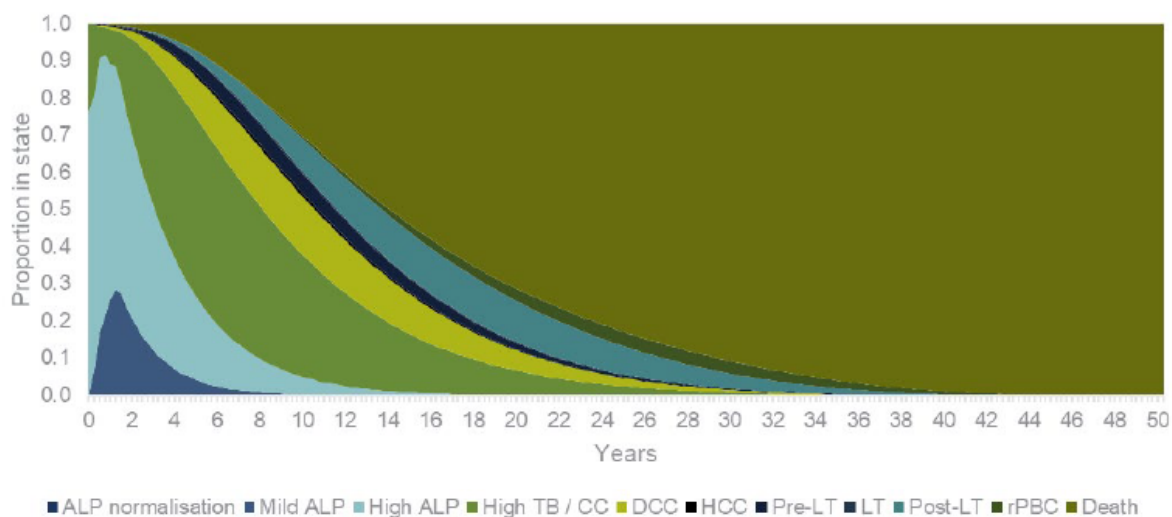
Obrázek: Distribuce pacientů ve zdravotních stavech v čase, rameno elafibranor + UDCA



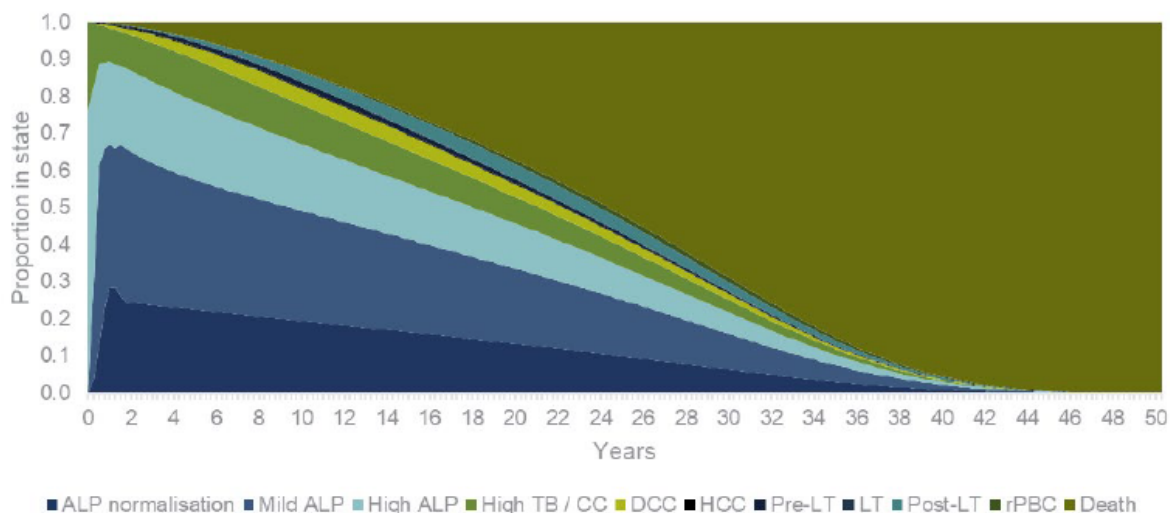
Obrázek: Distribuce pacientů ve zdravotních stavech v čase, rameno seladelpar (monoterapie)



Obrázek: Distribuce pacientů ve zdravotních stavech v čase, rameno placebo



Obrázek: Distribuce pacientů ve zdravotních stavech v čase, rameno elafibranor (monoterapie)



Komparátor

Žadatel předložil analýzu nákladové efektivity srovnávající hodnocenou intervenci s placebo ± UDCA a dále s elafibranorem ± UDCA. Elafibranoru byla přiznána úhrada z veřejného zdravotního pojištění, ve správním řízení vedeném pod sp. zn. SUKLS36129/2025 (hrazen od 1. 3. 2026)⁵⁸ a je považován za relevantní komparátor, v souladu s kapitolou *Identifikace relevantních komparátorů*. Ústav uvádí, že srovnání s elafibranorem v současné době považuje rovněž za relevantní pro základní scénář.

Ve výzvě k součinnosti Ústav žadatele vyzval k předložení srovnání s fibráty ± UDCA, které Ústav vyhodnotil jako další relevantní komparátor. Toto srovnání žadatel nepředložil z důvodu absence klinických dat. **Srovnání s relevantním komparátorem fibráty ± UDCA tak Ústav postrádá.**

Vstupní charakteristiky pacientů

V rámci strukturovaného podání část pacientů (5,88 %) vstupovala do modelu ve zdravotním stavu „mírné zvýšení ALP“ ($1 < \text{ALP} \leq 1,67 \times \text{ULN}$ / TB normální). Jelikož však tyto pacienti neodpovídají navrhovaným podmínkám úhrady, dle nichž má být hodnota ALP při zahájení léčby $\geq 1,67 \times \text{ULN}$, ve výzvě k součinnosti Ústav žádal o úpravu vstupních charakteristik pacientů tak, aby tyto charakteristiky odpovídaly navrhovaným podmínkám úhrady. Přestože žadatel odpověděl, že malý podíl pacientů, jichž se tato úprava týká, nemůže ovlivnit celkový výsledek, požadavku Ústavu vyhověl. Do modelu tak v odpovědi na výzvu k součinnosti vstupovalo 76,14 % pacientů ve zdravotním stavu „vysoké zvýšení ALP“ a 23,86 % pacientů ve stavu „CC nebo zvýšená hladina bilirubinu“. Ústav toto nastavení akceptuje.

Klinické vstupy do modelu

Obdobná účinnost seladelparu a elafibranoru

V rámci strukturovaného podání byla při odvození přechodových pravděpodobností v rameni elafibranor ± UDCA byla využita data pro seladelpar ± UDCA, na něž byl aplikován kalibrační faktor, vycházející z předloženého nepřímého srovnání srovnávajícího seladelpar s elafibranorem (odds ratio 1,77 v případě splnění $\text{ALP} \leq 1 \times \text{ULN}$ a odds ratio 1,046 v případě splnění $\text{ALP} \leq 1,67 \times \text{ULN}$). V důsledku toho byly v rameni seladelparu ± UDCA modelovány vyšší přínosy léčby než v rameni elafibranoru ± UDCA. **Ve výzvě k součinnosti však Ústav zhodnotil, že na základě předloženého nepřímého srovnání nelze konstatovat, že by byla prokázána vyšší účinnost seladelparu ± UDCA oproti elafibranoru ± UDCA (výsledky nedosáhly statistické významnosti).** Ústav proto požadoval, aby při odvození přechodových pravděpodobností nebyla uvažována vyšší účinnost seladelparu ± UDCA v porovnání s

elafibranorem ± UDCA. Žadatel tomuto požadavku vyhověl. V modelu tak byla uvažována obdobná účinnost seladelparu a elafibranoru.

Zdrojová data studie RESPONSE

Ve výzvě k součinnosti Ústav požadoval předložení počtů pacientů v jednotlivých zdravotních stavech v čase ve studii RESPONSE², na jejichž základě by bylo možné ověřit přechodové pravděpodobnosti, které z těchto dat byly odvozeny. Žadatel tyto údaje předložil a Ústav na jejich základě přechodové pravděpodobnosti v komponentě biomarkerů PBC akceptuje.

Dlouhodobá účinnost seladelparu a elafibranoru

Za horizontem studie RESPONSE, tedy po 12 měsících, byl v modelu učiněn předpoklad, že pacienti v rameni seladelpar ± UDCA a elafibranor ± UDCA zůstávají do ukončení léčby těmito léčivými látkami ve stejném zdravotním stavu (týká se pouze zdravotních stavů v komponentě biomarkerů PBC). Jelikož se Ústavu tento předpoklad jevil jako nejistý, požadoval v zájmu ošetření nejistoty spojené s tímto předpokladem předložení výsledku alternativního scénáře, v němž bude v rameni seladelpar ± UDCA i v rameni elafibranor ± UDCA umožněna po 12 měsících progresse do závažnějších zdravotních stavů.

Žadatel tento scénář nepředložil s odůvodněním, že stejný předpoklad, jaký byl učiněn v základním scénáři, byl učiněn pro elafibranor i ve správním řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 (LP IQIRVO), a Ústav jej zde akceptoval bez toho, aby jej označil za nejistý a požadoval předložení alternativního scénáře. Dále uvedl, že i na základě dostupných dat ze studie ASSURE³⁸ není indicií, že by se účinnost seladelparu po měsíci 12 měnila. Ústav žadatelovu argumentaci akceptuje.

Pravděpodobnost přerušení léčby od 12. měsíce

K odvození pravděpodobnosti přerušení léčby v jednotlivých ramenech od 12. měsíce žadatel využil poměr přerušení léčby pozorovaného v prvních 12 měsících a přerušení léčby pozorovaného od 12. měsíce u elafibranoru ve studii ELATIVE⁴⁰ (který vždy aplikoval na pravděpodobnost přerušení léčby v daném rameni v prvních 12 měsících). Vzhledem k nejistotě spojené s tímto přístupem žadatel v reakci na výzvu k součinnosti předložil výsledky alternativních scénářů, v nichž byly uvažovány odlišné pravděpodobnosti přerušení léčby v jednotlivých ramenech od 12. měsíce. Z výsledků těchto scénářů vyplývá, že pravděpodobnost přerušení léčby od 12. měsíce nemá na výsledky zásadní vliv.

Rozdíl mezi dobou na léčbě ve stavu ALP normalizace mezi rameny seladelpar a elafibranor při nastavené stejné účinnosti obou terapií (podle požadavku Ústavu výše) je dán rozdílnou úrovní přerušení léčby v úvodních 12 měsících (seladelpar podle studie RESPONSE, elafibranor podle studie ELATIVE), kdy v ramenu seladelparu setrvávají na léčbě delší dobu (63,06 vs. 60, 84 měsíce). Toto je rovněž důvod, proč modelace navzdory shodným účinnostním datům, následně generuje nepatrný inkrementální přínos ve prospěch seladelparu.

Kvalita života

Převod na EQ-5D-3L

Utility, získané ze studie RESPONSE pomocí dotazníku PBC-40, žadatel převedl na EQ-5D-3L a EQ-5D-5L. V základním scénáři byly hodnoty utilit použity ve formátu EQ-5D-3L. Detaily pro převedení však žadatel předložil pouze pro EQ-5D-5L. Žadatel sice uvedl, že mapování na EQ-5D-3L bylo provedeno identickým způsobem jako na EQ-5D-5L, nicméně pro ověřitelnost tohoto postupu Ústav ve výzvě k součinnosti požadoval předložení detailů převodu i pro EQ-5D-3L, včetně konkrétních hodnot, specifických pro EQ-5D-3L. Z údajů uvedených ve strukturovaném podání navíc vyplývá, že při odvozování bylo testováno více alternativních statistických modelů a současně nebylo zřejmé, který z těchto modelů byl použit v základním scénáři. Dále Ústav ve výzvě k součinnosti postrádal uvedení hodnot utilit pro jednotlivé zdravotní stavy před převedením na EQ-5D-3L.

V odpovědi na výzvu k součinnosti se žadatel pouze odkázal na metodiku NICE DSU – Mapping EQ-5D-5L to 3L⁵⁴ a uvedl, že hodnoty utilit EQ-5D-3L byly převedeny na základě této metodiky z EQ-5D-5L. Ústavu tak není zřejmé, zdali byly hodnoty EQ-5D-3L, použité v základním scénáři, převedeny přímo z PBC-40, jak bylo uvedeno ve strukturovaném podání, nebo z hodnot EQ-5D-5L. **Vzhledem k této nejasnosti a dále k nejasnostem a nejistotám v samotném postupu odvozování utilit, popsáním v odstavci výše, Ústav považuje hodnoty utilit použité v základním scénáři za nepřezkoumatelné.**

Zdroj utilit pro zdravotní stav „CC nebo zvýšená hladina bilirubinu“

V komponentě biomarkerů PBC žadatel v základním scénáři v rámci strukturovaného podání zvolil jako zdroj základních utilit údaje získané ze studie RESPONSE. Pro zdravotní stav „CC nebo zvýšená hladina bilirubinu“ nicméně jako zdroj utilit zvolil studii Saeed et al., 2020⁵⁵, která byla jako zdroj této hodnoty akceptována ve správním řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 (LP IQIRVO). Vzhledem k tomu, že pro tento zdravotní stav rovněž existují údaje o kvalitě života přímo ze studie RESPONSE, vyzval Ústav žadatele k úpravě hodnoty utilit pro zdravotní stav „CC nebo zvýšená hladina bilirubinu“ tak, aby vycházela ze studie RESPONSE, aby byla zachována konzistentnost v celé komponentě biomarkerů PBC. Žadatel tomuto požadavku vyhověl.

Náklady

Náklady na UDCA

V rámci strukturovaného podání byly v analýze uvažovány farmaceutické náklady UDCA (balení URSOFALK 250MG CPS DUR 100 – kód SÚKL 0091017) ve výši 774,05 Kč dle stanovené výše maximální úhrady. Ve výzvě k součinnosti Ústav požadoval, aby byly tyto náklady upraveny dle maximální ceny v aktuálně platném Seznamu cen a úhrad, tedy 693,45 Kč/balení. Tomuto požadavku žadatel vyhověl.

Náklady po transplantaci jater

Do analýzy byly dle strukturovaného podání zahrnuty mimo jiné náklady na zdravotní stav po transplantaci jater („post-LT“) v prvním a druhém roce ve výši 375 912,00 Kč. V podrobném rozpisu nákladů dle zdravotních stavů, předloženém v odpovědi na výzvu k součinnosti, však byly uvedeny celkové náklady pro zdravotní stav „post-LT“ v nulové výši ve všech ramenech. Dle Ústavu tak není zřejmé, zdali byly tyto náklady do analýzy zahrnuty, případně zdali byly připočteny k odlišnému zdravotnímu stavu. Po hodnotící zprávě žadatel uvedl, že sečetl náklady na transplantaci a na dva roky po ní a tento součet nákladů uvažoval jako náklady na transplantaci. Ve způsobu modelace nákladů po transplantaci jater tak Ústav již nejistotu považuje za odstraněnou. Současně akceptuje vyjádření žadatele, že navzdory diskrepanci mezi náklady na LT (a post-LT) oproti řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 (elafibranor) jsou tyto náklady v tomto správním řízení nastaveny konzervativněji.

Náklady na čerpání zdravotní péče

Využití zdrojů zdravotní péče v jednotlivých zdravotních stavech bylo prezentováno v tabulce 37 na straně 73 strukturovaného podání (žadatel čerpal z dokumentů NICE TA443⁵² a publikace Wright et al., 2006⁵³). Ze stanoviska České hepatologické společnosti (ČHS) ČLS JEP z 13. 10. 2025⁹ vyplývá, že žadatelem uvažovaná frekvence čerpání zdravotní péče může být oproti české klinické praxi nadhodnocená. Vzhledem k tomu, že čerpání zdravotní péče dle rozpisu nákladů představuje maximálně 4,1 % inkrementu nákladů mezi léčebnými rameny, nemá tato skutečnost dle Ústavu na výsledek zásadní vliv.

Výsledek – rozpis nákladů a přínosů

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů dle kategorií, srovnání seladelpar + UDCA vs. placebo + UDCA

Kategorie nákladů	Náklady na seladelpar + UDCA (hodnocená intervence)	Náklady na placebo + UDCA	Δ nákladů
Farmaceutické	15 795 332 Kč	143 934 Kč	15 651 398 Kč
- <i>Iniciální léčba PBC</i>	15 733 594 Kč	75 711 Kč	15 657 883 Kč
- <i>Z toho seladelpar</i>	15 582 178 Kč	0 Kč	15 582 178 Kč
- <i>Následná léčba PBC</i>	39 825 Kč	51 903 Kč	-12 078 Kč
- <i>Léčba pruritu</i>	21 914 Kč	16 321 Kč	5 593 Kč
Administrace LP	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Utilizace zdravotní péče	396 607 Kč	1 002 942 Kč	-606 335 Kč
Management pruritu (zdravotní péče)	11 790 Kč	8 983 Kč	2 808 Kč
Jiné nežádoucí události	1 854 Kč	0 Kč	1 854 Kč
Náklady spojené s koncem života	20 173 Kč	52 545 Kč	-32 372 Kč
Celkem	16 225 757 Kč	1 208 404 Kč	15 017 353 Kč

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů dle zdravotních stavů, srovnání seladelpar + UDCA vs. placebo + UDCA

Zdravotní stav	Náklady na seladelpar + UDCA (hodnocená intervence)	Náklady na placebo + UDCA	Δ nákladů
Normalizace ALP	4 655 559 Kč	0 Kč	4 655 559 Kč
Mírné zvýšení ALP	6 753 312 Kč	9 584 Kč	6 743 728 Kč
Vysoké zvýšení ALP	3 744 970 Kč	35 325 Kč	3 709 645 Kč
CC nebo zvýšená hladina bilirubinu	630 403 Kč	91 313 Kč	539 089 Kč
DCC	160 647 Kč	419 069 Kč	-258 422 Kč
HCC	9 718 Kč	25 131 Kč	-15 413 Kč
Pre-LT	61 398 Kč	159 901 Kč	-98 503 Kč
LT	135 678 Kč	353 353 Kč	-217 675 Kč
Post-LT	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Opětovný výskyt PBC	429 Kč	1 297 Kč	-868 Kč
Následná léčba	39 825 Kč	51 903 Kč	-12 078 Kč
Management pruritu (zdravotní péče)	11 790 Kč	8 983 Kč	2 808 Kč
Nežádoucí události	1 854 Kč	0 Kč	1 854 Kč
Náklady spojené s koncem života	20 173 Kč	52 545 Kč	-32 372 Kč
Celkem	16 225 757 Kč	1 208 404 Kč	15 017 353 Kč

Tabulka: Podrobný rozpis přínosů (LYG) dle zdravotních stavů, srovnání seladelpar + UDCA vs. placebo + UDCA

Zdravotní stav	LYG seladelpar + UDCA (hodnocená intervence)	LYG placebo + UDCA	Δ LYG
Normalizace ALP	3,672	0,000	3,672
Mírné zvýšení ALP	5,695	0,720	4,975
Vysoké zvýšení ALP	3,371	2,496	0,876
CC nebo zvýšená hladina bilirubinu	1,723	4,352	-2,629
DCC	0,624	1,628	-1,004

HCC	0,038	0,099	-0,061
Pre-LT	0,208	0,542	-0,334
LT	0,021	0,055	-0,034
Post-LT	0,505	1,419	-0,914
Opětovný výskyt PBC	0,132	0,400	-0,268
Celkem	15,991	11,711	4,279

Tabulka: Podrobný rozpis přínosů (QALY) dle zdravotních stavů, srovnání seladelpar + UDCA vs. placebo + UDCA

Zdravotní stav	QALY seladelpar + UDCA (hodnocená intervence)	QALY placebo + UDCA	Δ QALY
Normalizace ALP	2,834	0,000	2,834
Mírné zvýšení ALP	4,348	0,579	3,769
Vysoké zvýšení ALP	2,544	1,973	0,571
CC nebo zvýšená hladina bilirubinu	1,317	3,411	-2,094
DCC	0,218	0,582	-0,363
HCC	0,016	0,042	-0,026
Pre-LT	0,073	0,194	-0,121
LT	0,007	0,020	-0,012
Post-LT	0,257	0,733	-0,476
Opětovný výskyt PBC	0,076	0,232	-0,156
Disutility v souvislosti s nežádoucími událostmi	-0,003	0,000	-0,003
Disutility v souvislosti s pruritem	-0,061	-0,052	-0,009
Celkem	11,628	7,715	3,913

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů dle kategorií, srovnání seladelpar vs. placebo

Kategorie nákladů	Náklady na seladelpar (hodnocená intervence)	Náklady na placebo	Δ nákladů
Farmaceutické	15 600 352 Kč	14 691 Kč	15 585 661 Kč
- <i>Iniciální léčba PBC</i>	<i>15 582 178 Kč</i>	<i>0 Kč</i>	<i>15 582 178 Kč</i>
- <i>Z toho seladelpar</i>	<i>15 582 178 Kč</i>	<i>0 Kč</i>	<i>15 582 178 Kč</i>
- <i>Následná léčba PBC</i>	<i>0 Kč</i>	<i>0 Kč</i>	<i>0 Kč</i>
- <i>Léčba pruritu</i>	<i>18 174 Kč</i>	<i>14 691 Kč</i>	<i>3 483 Kč</i>
Administrace LP	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Utilizace zdravotní péče	396 607 Kč	1 002 942 Kč	-606 335 Kč
Management pruritu (zdravotní péče)	10 047 Kč	8 323 Kč	1 724 Kč
Jiné nežádoucí události	0 Kč	7 061 Kč	-7 061 Kč
Náklady spojené s koncem života	20 173 Kč	52 545 Kč	-32 372 Kč
Celkem	16 027 179 Kč	1 085 562 Kč	14 941 616 Kč

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů dle zdravotních stavů, srovnání seladelpar vs. placebo

Zdravotní stav	Náklady na seladelpar (hodnocená intervence)	Náklady na placebo	Δ nákladů
Normalizace ALP	4 609 878 Kč	0 Kč	4 609 878 Kč

Mírné zvýšení ALP	6 686 991 Kč	1 633 Kč	6 685 358 Kč
Vysoké zvýšení ALP	3 708 187 Kč	7 751 Kč	3 700 436 Kč
CC nebo zvýšená hladina bilirubinu	624 199 Kč	49 941 Kč	574 258 Kč
DCC	160 546 Kč	418 804 Kč	-258 258 Kč
HCC	9 712 Kč	25 115 Kč	-15 403 Kč
Pre-LT	61 365 Kč	159 813 Kč	-98 448 Kč
LT	135 674 Kč	353 344 Kč	-217 670 Kč
Post-LT	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Opětovný výskyt PBC	407 Kč	1 232 Kč	-825 Kč
Následná léčba	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Management pruritu (zdravotní péče)	10 047 Kč	8 323 Kč	1 724 Kč
Nežádoucí události	0 Kč	7 061 Kč	- 7 061 Kč
Náklady spojené s koncem života	20 173 Kč	52 545 Kč	-32 372 Kč
Celkem	16 027 179 Kč	1 085 562 Kč	14 941 616 Kč

Tabulka: Podrobný rozpis přínosů (LYG) dle zdravotních stavů, srovnání seladelpar vs. placebo

Zdravotní stav	LYG seladelpar (hodnocená intervence)	LYG placebo	Δ LYG
Normalizace ALP	3,672	0,000	3,672
Mírné zvýšení ALP	5,695	0,720	4,975
Vysoké zvýšení ALP	3,371	2,496	0,876
CC nebo zvýšená hladina bilirubinu	1,723	4,352	-2,629
DCC	0,624	1,628	-1,004
HCC	0,038	0,099	-0,061
Pre-LT	0,208	0,542	-0,334
LT	0,021	0,055	-0,034
Post-LT	0,505	1,419	-0,914
Opětovný výskyt PBC	0,132	0,400	-0,268
Celkem	15,991	11,711	4,279

Tabulka: Podrobný rozpis přínosů (QALY) dle zdravotních stavů, srovnání seladelpar vs. placebo

Zdravotní stav	QALY seladelpar (hodnocená intervence)	QALY placebo	Δ QALY
Normalizace ALP	2,834	0,000	2,834
Mírné zvýšení ALP	4,348	0,579	3,769
Vysoké zvýšení ALP	2,544	1,973	0,571
CC nebo zvýšená hladina bilirubinu	1,317	3,411	-2,094
DCC	0,218	0,582	-0,363
HCC	0,016	0,042	-0,026
Pre-LT	0,073	0,194	-0,121
LT	0,007	0,020	-0,012
Post-LT	0,257	0,733	-0,476
Opětovný výskyt PBC	0,076	0,232	-0,156

Disutility v souvislosti s nežádoucími událostmi	0,000	-0,202	0,202
Disutility v souvislosti s pruritem	-0,058	-0,053	-0,005
Celkem	11,634	7,511	4,123

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů dle kategorií, srovnání seladelpar + UDCA vs. elafibranor + UDCA

Kategorie nákladů	Náklady na seladelpar + UDCA (hodnocená intervence)	Náklady na elafibranor + UDCA	Δ nákladů
Farmaceutické	15 795 332 Kč	20 323 635 Kč	-4 528 302 Kč
- <i>Iniciální léčba PBC</i>	<i>15 733 594 Kč</i>	<i>20 259 132 Kč</i>	<i>-4 525 539 Kč</i>
- <i>Z toho seladelpar/ elafibranor</i>	<i>15 582 178 Kč</i>	<i>20 112 879 Kč</i>	<i>-4 530 701 Kč</i>
- <i>Následná léčba PBC</i>	<i>39 825 Kč</i>	<i>42 785 Kč</i>	<i>-2 960 Kč</i>
- <i>Léčba pruritu</i>	<i>21 914 Kč</i>	<i>21 717 Kč</i>	<i>196 Kč</i>
Administrace LP	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Utilizace zdravotní péče	396 607 Kč	417 814 Kč	-21 207 Kč
Management pruritu (zdravotní péče)	11 790 Kč	11 693 Kč	98 Kč
Jiné nežádoucí události	1 854 Kč	1 331 Kč	523 Kč
Náklady spojené s koncem života	20 173 Kč	21 306 Kč	-1 133 Kč
Celkem	16 225 757 Kč	20 775 779 Kč	-4 550 022 Kč

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů dle zdravotních stavů, srovnání seladelpar + UDCA vs. elafibranor + UDCA

Zdravotní stav	Náklady na seladelpar + UDCA (hodnocená intervence)	Náklady na elafibranor + UDCA	Δ nákladů
Normalizace ALP	4 655 559 Kč	5 987 280 Kč	-1 331 721 Kč
Mírné zvýšení ALP	6 753 312 Kč	8 690 622 Kč	-1 937 310 Kč
Vysoké zvýšení ALP	3 744 970 Kč	4 822 214 Kč	-1 077 244 Kč
CC nebo zvýšená hladina bilirubinu	630 403 Kč	809 989 Kč	-179 587 Kč
DCC	160 647 Kč	169 694 Kč	-9 047 Kč
HCC	9 718 Kč	10 258 Kč	-540 Kč
Pre-LT	61 398 Kč	64 847 Kč	-3 449 Kč
LT	135 678 Kč	143 299 Kč	-7 621 Kč
Post-LT	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Opětovný výskyt PBC	429 Kč	459 Kč	-30 Kč
Následná léčba	39 825 Kč	42 785 Kč	-2 960 Kč
Management pruritu (zdravotní péče)	11 790 Kč	11 693 Kč	98 Kč
Nežádoucí události	1 854 Kč	1 331 Kč	523 Kč
Náklady spojené s koncem života	20 173 Kč	21 306 Kč	-1 133 Kč
Celkem	16 225 757 Kč	20 775 779 Kč	-4 550 022 Kč

Tabulka: Podrobný rozpis přínosů (LYG) dle zdravotních stavů, srovnání seladelpar + UDCA vs. elafibranor + UDCA

Zdravotní stav	LYG seladelpar + UDCA (hodnocená intervence)	LYG elafibranor + UDCA	Δ LYG
Normalizace ALP	3,672	3,550	0,122
Mírné zvýšení ALP	5,695	5,548	0,148
Vysoké zvýšení ALP	3,371	3,310	0,061
CC nebo zvýšená hladina bilirubinu	1,723	1,815	-0,092
DCC	0,624	0,659	-0,035
HCC	0,038	0,040	-0,002
Pre-LT	0,208	0,220	-0,012
LT	0,021	0,022	-0,001
Post-LT	0,505	0,536	-0,032
Opětovný výskyt PBC	0,132	0,142	-0,009
Celkem	15,991	15,843	0,148

Tabulka: Podrobný rozpis přínosů (QALY) dle zdravotních stavů, srovnání seladelpar + UDCA vs. elafibranor + UDCA

Zdravotní stav	QALY seladelpar + UDCA (hodnocená intervence)	QALY elafibranor + UDCA	Δ QALY
Normalizace ALP	2,834	2,740	0,094
Mírné zvýšení ALP	4,348	4,238	0,110
Vysoké zvýšení ALP	2,544	2,500	0,044
CC nebo zvýšená hladina bilirubinu	1,317	1,390	-0,073
DCC	0,218	0,231	-0,013
HCC	0,016	0,017	-0,001
Pre-LT	0,073	0,077	-0,004
LT	0,007	0,008	0,000
Post-LT	0,257	0,274	-0,017
Opětovný výskyt PBC	0,076	0,082	-0,005
Disutility v souvislosti s nežádoucími událostmi	-0,003	-0,004	0,001
Disutility v souvislosti s pruritem	-0,061	-0,061	0,000
Celkem	11,628	11,492	0,136

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů dle kategorií, srovnání seladelpar vs. elafibranor

Kategorie nákladů	Náklady na seladelpar (hodnocená intervence)	Náklady na elafibranor	Δ nákladů
Farmaceutické	15 600 352 Kč	20 130 928 Kč	-4 530 576 Kč
- <i>Iniciální léčba PBC</i>	<i>15 582 178 Kč</i>	<i>20 112 879 Kč</i>	<i>-4 530 701 Kč</i>
- <i>Z toho seladelpar/ elafibranor</i>	<i>15 582 178 Kč</i>	<i>20 112 879 Kč</i>	<i>-4 530 701 Kč</i>
- <i>Následná léčba PBC</i>	<i>0 Kč</i>	<i>0 Kč</i>	<i>0 Kč</i>
- <i>Léčba pruritu</i>	<i>18 174 Kč</i>	<i>18 049 Kč</i>	<i>125 Kč</i>
Administrace LP	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Utilizace zdravotní péče	396 607 Kč	417 814 Kč	-21 207 Kč
Management pruritu (zdravotní péče)	10 047 Kč	9 986 Kč	61 Kč

Jiné nežádoucí události	0 Kč	1 331 Kč	-1 331 Kč
Náklady spojené s koncem života	20 173 Kč	21 306 Kč	-1 133 Kč
Celkem	16 027 179 Kč	20 581 365 Kč	-4 554 186 Kč

Tabulka: Podrobný rozpis nákladů dle zdravotních stavů, srovnání seladelpar vs. elafibranor

Zdravotní stav	Náklady na seladelpar (hodnocená intervence)	Náklady na elafibranor	Δ nákladů
Normalizace ALP	4 609 878 Kč	5 943 191 Kč	-1 333 313 Kč
Mírné zvýšení ALP	6 686 991 Kč	8 626 564 Kč	-1 939 573 Kč
Vysoké zvýšení ALP	3 708 187 Kč	4 786 653 Kč	-1 078 466 Kč
CC nebo zvýšená hladina bilirubinu	624 199 Kč	803 951 Kč	-179 753 Kč
DCC	160 546 Kč	169 587 Kč	-9 042 Kč
HCC	9 712 Kč	10 252 Kč	-540 Kč
Pre-LT	61 365 Kč	64 812 Kč	-3 447 Kč
LT	135 674 Kč	143 295 Kč	-7 621 Kč
Post-LT	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Opětovný výskyt PBC	407 Kč	436 Kč	-28 Kč
Následná léčba	0 Kč	0 Kč	0 Kč
Management pruritu (zdravotní péče)	10 047 Kč	9 986 Kč	61 Kč
Nežádoucí události	0 Kč	1 331 Kč	- 1 331 Kč
Náklady spojené s koncem života	20 173 Kč	21 306 Kč	-1 133 Kč
Celkem	16 027 179 Kč	20 581 365 Kč	-4 554 186 Kč

Tabulka: Podrobný rozpis přínosů (LYG) dle zdravotních stavů, srovnání seladelpar vs. elafibranor

Zdravotní stav	LYG seladelpar (hodnocená intervence)	LYG elafibranor	Δ LYG
Normalizace ALP	3,672	3,550	0,122
Mírné zvýšení ALP	5,695	5,548	0,148
Vysoké zvýšení ALP	3,371	3,310	0,061
CC nebo zvýšená hladina bilirubinu	1,723	1,815	-0,092
DCC	0,624	0,659	-0,035
HCC	0,038	0,040	-0,002
Pre-LT	0,208	0,220	-0,012
LT	0,021	0,022	-0,001
Post-LT	0,505	0,536	-0,032
Opětovný výskyt PBC	0,132	0,142	-0,009
Celkem	15,991	15,843	0,148

Tabulka: Podrobný rozpis přínosů (QALY) dle zdravotních stavů, srovnání seladelpar vs. elafibranor

Zdravotní stav	QALY seladelpar (hodnocená intervence)	QALY elafibranor	Δ QALY
Normalizace ALP	2,834	2,740	0,094
Mírné zvýšení ALP	4,348	4,238	0,110
Vysoké zvýšení ALP	2,544	2,500	0,044

CC nebo zvýšená hladina bilirubinu	1,317	1,390	-0,073
DCC	0,218	0,231	-0,013
HCC	0,016	0,017	-0,001
Pre-LT	0,073	0,077	-0,004
LT	0,007	0,008	0,000
Post-LT	0,257	0,274	-0,017
Opětovný výskyt PBC	0,076	0,082	-0,005
Disutility v souvislosti s nežádoucími událostmi	0,000	-0,004	0,004
Disutility v souvislosti s pruritem	-0,058	-0,058	0,000
Celkem	11,634	11,495	0,139

Výsledky analýzy

Při zohlednění nákladů na LP IQIRVO dle uzavřeného finančního ujednání ve správním řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 by byl výsledek méně příznivý.

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele, kombinace s UDCA

	Náklady	QALY	LYG	Δ Nákladů	Δ QALY	Δ LYG	ICER (Kč/QALY)
Seladelpar + UDCA	16 225 757 Kč	11,628	15,991	-	-	-	-
Placebo + UDCA	1 208 404 Kč	7,715	11,711	15 017 353 Kč	3,913	4,279	3 837 614
Elafibranor + UDCA	20 775 779 Kč	11,492	15,843	-4 550 022 Kč	0,136	0,148	-33 511 953 (dominantní)

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy nákladové efektivity dle žadatele, monoterapie (bez UDCA)

	Náklady	QALY	LYG	Δ Nákladů	Δ QALY	Δ LYG	ICER (Kč/QALY)
Seladelpar	16 027 179 Kč	11,634	15,991	-	-	-	-
Placebo	1 085 562 Kč	7,511	11,711	14 941 616 Kč	4,123	4,279	3 623 880
Elafibranor	20 581 365 Kč	11,495	15,843	-4 554 186 Kč	0,139	0,148	-32 673 277 (dominantní)

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel nepředložil scénář s navrženým finančním ujednáním pro hodnocení nákladové efektivity. Nicméně při zohlednění navrženého finančního ujednání včetně limitace dopadu na rozpočet předloženého žadatelem v režimu obchodního tajemství dne 13. 4. 2026 (č. j. sukl140891/2026) by byl výsledek nákladové efektivity příznivější. Ústav konstatuje, že dne 26. 4. 2026 (č. j. sukl153565/2026) byly Ústavu předloženy smlouvy uzavřené mezi žadatelem a zdravotními pojišťovnami reflektující náklady na hodnocenou intervenci dle návrhu žadatele (dále jen „předmětné smlouvy“).

Nejistota a analýzy senzitivity

Srovnání seladelpar + UDCA vs. placebo + UDCA:

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek přechodové pravděpodobnosti v rameni placebo ± UDCA po 12. měsíci (8 648 573 Kč/QALY při možnosti zlepšení zdravotního stavu a 5 253 375 Kč/QALY při kalibraci pravděpodobností dle studie Murillo Perez et al., 2020⁵⁶), diskontní míra přínosů (2 229 739 Kč/QALY při 0 % a 5 304 264 Kč/QALY 5 %) a diskontní míra nákladů (3 166 578 Kč/QALY při 5 % a 5 459 026 Kč/QALY při 0 %).

Žadatelem předložená probablistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitou s pravděpodobností 0 %.

Srovnání seladelpar vs. placebo:

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek přechodové pravděpodobnosti v rameni placebo $\pm$ UDCA po 12. měsíci (7 709 647 Kč/QALY při možnosti zlepšení zdravotního stavu a 4 876 834 Kč/QALY při kalibraci pravděpodobností dle studie Murillo Perez et al., 2020⁵⁶), diskontní míra přínosů (2 150 925 Kč/QALY při 0 % a 4 914 413 Kč/QALY 5 %) a diskontní míra nákladů (2 991 740 Kč/QALY při 5 % a 5 150 156 Kč/QALY při 0 %).

Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 0 %.

Srovnání seladelpar + UDCA vs. elafibranor + UDCA:

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek HR seladelpar vs. elafibranor pro přechodové pravděpodobnosti ze stavu „mírné zvýšení ALP“ (-245 636 629 Kč/QALY při HR 1,22 a -16 352 848 Kč/QALY při HR 0,82 oproti HR 1,00 v základním scénáři), pravděpodobnost přerušení léčby elafibranorem do 12. měsíce (-7 879 323 Kč/QALY při 17,65 % a 73 658 254 Kč/QALY při 5,93 % oproti 11,1 % v základním scénáři) a pravděpodobnost přerušení léčby seladelparem do 12. měsíce (-13 376 681 Kč/QALY při 3,84 % a 67 752 257 Kč/QALY při 13,03 % oproti 7,8 % v základním scénáři).

Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 100 %.

Srovnání seladelpar vs. elafibranor:

Ze zásadních parametrů, předpokladů a metod použitých v analýze významně ovlivňují výsledek HR seladelpar vs. elafibranor pro přechodové pravděpodobnosti ze stavu „mírné zvýšení ALP“ (-207 806 710 Kč/QALY při HR 1,22 a -16 150 476 Kč/QALY při HR 0,82 oproti HR 1,00 v základním scénáři), pravděpodobnost přerušení léčby elafibranorem do 12. měsíce (-7 825 157 Kč/QALY při 17,65 % a 77 066 721 Kč/QALY při 5,93 % oproti 11,1 % v základním scénáři) a pravděpodobnost přerušení léčby seladelparem do 12. měsíce (-13 244 912 Kč/QALY při 3,84 % a 71 261 141 Kč/QALY při 13,03 % oproti 7,8 % v základním scénáři).

Žadatelem předložená probabilistická analýza senzitivity při hodnotě 1,2 milionu Kč/QALY predikuje nákladovou efektivitu s pravděpodobností 100 %.

Analýza nákladové efektivity – alternativní scénáře z dalších perspektiv

Alternativní scénář č. 1 – perspektiva celospolečenská

V analýze z celospolečenské perspektivy žadatel uvažoval jednak medicínské náklady ve stejném rozsahu, jako byly uplatněny v analýze z perspektivy veřejného zdravotního pojištění, a dále nepřímé náklady spojené se ztrátou pracovní produktivity pacienta (absenteismus + presenteismus).

Zdrojem pro určení nepřímých nákladů bylo správní řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 (LP IQIRVO), v němž byly vyčísleny náklady na ztrátu pracovní produktivity pro zdravotní stav odpovídající „normalizaci ALP“. Obdobným postupem jako ve správním řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 byly pro ostatní zdravotní stavy tyto náklady násobeny dle snížení utility pro daný zdravotní stav oproti utilitě pro stav „normalizace ALP“. Ztráta pracovní produktivity byla uvažována pouze do dosažení věku 64 let.

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy dle žadatele, srovnání seladelpar + UDCA vs. placebo + UDCA

Hodnocené rameno	Seladelpar + UDCA	Placebo + UDCA	Δ
------------------	-------------------	----------------	----------

Celkové náklady (Kč)	18 281 238 Kč	3 395 120 Kč	14 886 118 Kč
- Z toho medicínské náklady z perspektivy plátce (Kč)	16 225 757	1 208 404	15 017 353
- Z toho náklady na ztrátu produktivity pacienta (Kč)	2 055 481 Kč	2 186 716 Kč	-131 235 Kč
Celkové QALY	11,628	7,715	3,913
ICER (Kč/QALY)	3 804 077		

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy dle žadatele, srovnání seladelpar vs. placebo

Hodnocené rameno	Seladelpar	Placebo	Δ
Celkové náklady (Kč)	18 082 660 Kč	3 272 279 Kč	14 810 381 Kč
- Z toho medicínské náklady z perspektivy plátce (Kč)	16 027 179 Kč	1 085 563 Kč	14 941 616 Kč
- Z toho náklady na ztrátu produktivity pacienta (Kč)	2 055 481 Kč	2 186 716 Kč	-131 235 Kč
Celkové QALY	11,634	7,511	4,123
ICER (Kč/QALY)	3 592 051		

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy dle žadatele, srovnání seladelpar + UDCA vs. elafibranor + UDCA

Hodnocené rameno	Seladelpar + UDCA	Elafibranor + UDCA	Δ
Celkové náklady (Kč)	18 281 238 Kč	22 835 399 Kč	-4 554 161 Kč
- Z toho medicínské náklady z perspektivy plátce (Kč)	16 225 757	20 775 779 Kč	-4 550 022 Kč
- Z toho náklady na ztrátu produktivity pacienta (Kč)	2 055 481 Kč	2 059 620 Kč	-4 139 Kč
Celkové QALY	11,628	11,492	0,136
ICER (Kč/QALY)	-33 542 435 (dominantní)		

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy dle žadatele, srovnání seladelpar vs. elafibranor

Hodnocené rameno	Seladelpar	Elafibranor	Δ
Celkové náklady (Kč)	18 082 660 Kč	22 640 985 Kč	-4 558 325 Kč
- Z toho medicínské náklady z perspektivy plátce (Kč)	16 027 179 Kč	20 581 365 Kč	-4 554 186 Kč
- Z toho náklady na ztrátu produktivity pacienta (Kč)	2 055 481 Kč	2 059 620 Kč	-4 139 Kč
Celkové QALY	11,634	11,495	0,139
ICER (Kč/QALY)	-32 702 969 (dominantní)		

Posouzení scénáře

Analýza senzitivity

Ve výzvě k součinnosti Ústav žadatele vyzval k předložení analýzy senzitivity ke scénáři analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy. Žadatel analýzu senzitivity předložil s tím, že mezi testované parametry zařadil celkové medicínské náklady z perspektivy plátce a celkové nepřímé náklady z celospolečenské perspektivy ($\pm 20\%$). Výsledky alternativních scénářů se významně neliší od výsledku základního scénáře z celospolečenské perspektivy.

Výsledek

Dle výsledků základního scénáře analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy představuje LP LYVDELZI ± UDCA ve srovnání s placebem ± UDCA snížení nepřímých nákladů na ztrátu pracovní produktivity pacienta o 131 235 Kč a ve srovnání s elafibranorem ± UDCA snížení o 4 139 Kč v celoživotním časovém horizontu. Tento scénář ukazuje mírně příznivý vliv na vznik nepřímých nákladů na ztrátu pracovní produktivity pacienta.

Alternativní scénář č. 2 – perspektiva vládní

V analýze z vládní perspektivy žadatel uvažoval jednak medicínské náklady ve stejném rozsahu, jako byly uplatněny v analýze z perspektivy veřejného zdravotního pojištění, a dále nepřímé náklady v souvislosti s důchodovým pojištěním, nemocenským pojištěním, dávkami státní sociální podpory a výdaji sociálních služeb.

Zdrojem pro určení nepřímých nákladů bylo správní řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 (LP IQIRVO)¹⁷, v němž byly vyčísleny náklady na tyto sociální transfery pro zdravotní stav odpovídající „normalizaci ALP“. Obdobným postupem jako ve správním řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 byly pro ostatní zdravotní stavy tyto náklady násobeny dle snížení utility pro daný zdravotní stav oproti utilitě pro stav „normalizace ALP“. Nepřímé náklady byly uvažovány pouze do dosažení věku 64 let.

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy dle žadatele, srovnání seladelpar + UDCA vs. placebo + UDCA

Hodnocené rameno	Seladelpar + UDCA	Placebo + UDCA	Δ
Celkové náklady (Kč)	16 375 148 Kč	1 367 333 Kč	15 007 815 Kč
- Z toho medicínské náklady z perspektivy plátce (Kč)	16 225 757	1 208 404	15 017 353
- Z toho náklady z vládní perspektivy (Kč)	149 391 Kč	158 929 Kč	-9 538 Kč
Celkové QALY	11,628	7,715	3,913
ICER (Kč/QALY)	3 835 176		

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy dle žadatele, srovnání seladelpar vs. placebo

Hodnocené rameno	Seladelpar	Placebo	Δ
Celkové náklady (Kč)	16 176 569 Kč	1 244 491 Kč	14 932 078 Kč
- Z toho medicínské náklady z perspektivy plátce (Kč)	16 027 179 Kč	1 085 563 Kč	14 941 616 Kč
- Z toho náklady z vládní perspektivy (Kč)	149 391 Kč	158 929 Kč	-9 538 Kč
Celkové QALY	11,634	7,511	4,123
ICER (Kč/QALY)	3 621 567		

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy dle žadatele, srovnání seladelpar + UDCA vs. elafibranor + UDCA

Hodnocené rameno	Seladelpar + UDCA	Elafibranor + UDCA	Δ
Celkové náklady (Kč)	16 375 148 Kč	20 925 470 Kč	-4 550 323 Kč
- Z toho medicínské náklady z perspektivy plátce (Kč)	16 225 757	20 775 779 Kč	-4 550 022 Kč
- Z toho náklady z vládní perspektivy (Kč)	149 391 Kč	149 691 Kč	-301 Kč
Celkové QALY	11,628	11,492	0,136
ICER (Kč/QALY)	-33 514 169 (dominantní)		

Tabulka: Výsledek analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy dle žadatele, srovnání seladelpar vs. elafibranor

Hodnocené rameno	Seladelpar	Elafibranor	Δ
Celkové náklady (Kč)	16 176 569 Kč	20 731 056 Kč	-4 554 487 Kč
- Z toho medicínské náklady z perspektivy plátce (Kč)	16 027 179 Kč	20 581 365 Kč	-4 554 186 Kč
- Z toho náklady z vládní perspektivy (Kč)	149 391 Kč	149 691 Kč	-301 Kč
Celkové QALY	11,634	11,495	0,139
ICER (Kč/QALY)	-32 675 435 (dominantní)		

Posouzení scénáře

Analýza senzitivity

Ve výzvě k součinnosti Ústav žadatele vyzval k předložení analýzy senzitivity ke scénáři analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy. Žadatel analýzu senzitivity předložil s tím, že mezi testované parametry zařadil celkové medicínské náklady z perspektivy plátce a celkové nepřímé náklady z vládní perspektivy ($\pm 20\%$). Výsledky alternativních scénářů se významně neliší od výsledku základního scénáře z vládní perspektivy.

Výsledek

Dle výsledků základního scénáře analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy představuje LP LYVDELZI $\pm$ UDCA ve srovnání s placebem $\pm$ UDCA snížení nepřímých nákladů v souvislosti s důchodovým pojištěním, nemocenským pojištěním, dávkami státní sociální podpory a výdaji sociálních služeb o 9 538 Kč a ve srovnání s elafibranorem $\pm$ UDCA snížení o 301 Kč v celoživotním časovém horizontu. Tento scénář ukazuje zanedbatelný vliv na vznik nepřímých nákladů v souvislosti s důchodovým pojištěním, nemocenským pojištěním, dávkami státní sociální podpory a výdaji sociálních služeb.

Nedostatky předložených analýz nákladové efektivity a závěry

V předložené analýze nákladové efektivity byly nalezeny následující limitace a nejistoty (popsány podrobněji v kapitole *Posouzení předložené analýzy*), které je vhodné zohlednit při interpretaci výsledku:

- Chybějící srovnání s fibráty $\pm$ UDCA
Srovnání s relevantním komparátorem fibráty $\pm$ UDCA nebylo předloženo.
- Nepřezkoumatelné utility
Vzhledem k nejasnostem a nejistotám v postupu odvození utilit a převodu na EQ-5D-3L Ústav nepovažuje hodnoty utilit v základním scénáři za přezkoumatelné.

Ústavem preferovaný základní scénář na základě předložené analýzy nákladové efektivity léčivého přípravku LYVDELZI (seladelpar) $\pm$ UDCA v indikaci primární biliární cholangitida (PBC) u populace dospělých pacientů s ALP $\geq 1,67 \times$ ULN a sérovou hladinou bilirubinu $\leq 2 \times$ ULN ve srovnání s placebem + UDCA ukazuje ICER ve výši 3,8 milionů Kč/QALY, ve srovnání s placebem (v monoterapii) 3,6 milionů Kč/QALY a ve srovnání s elafibranorem $\pm$ UDCA dominantní výsledek. Při zohlednění nákladů na LP IQIRVO dle uzavřeného finančního ujednání ve správním řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 by byl výsledek méně příznivý.

Vzhledem k tomu že se jedná o přípravek určený k léčbě vzácného onemocnění, Ústav s ohledem na ustanovení § 39a zákona o veřejném zdravotním pojištění neposuzuje výsledek nákladové efektivity v podobě poměru inkrementálních nákladů a přínosů.

Analýza dopadu na rozpočet

Základní popis a vstupy do analýzy

Analýza odhadovala dopad na rozpočet léčivého přípravku LYVDELZI (seladelpar) ± UDCA ve srovnání s komparátory placebo ± UDCA v indikaci primární biliární cholangitida (PBC) u populace dospělých pacientů s ALP $\geq 1,67 \times$ ULN a sérovou hladinou bilirubinu $\leq 2 \times$ ULN. Velikost cílové populace byla na základě výstupu z expertního dotazování (předloženo v režimu obchodního tajemství) odhadnuta na 602 ročně a penetrace na trh představovala 36,5 až 64,8 %, což odpovídá celkem 220 až 390 pacientů léčených v prvních pěti letech (z toho 198 až 351 pacientů v kombinaci s UDCA a 22 až 39 pacientů bez UDCA). Zahrnuty byly pouze přímé náklady na farmakoterapii. Výše nákladů odpovídala analýze nákladové efektivity. Náklady na hodnocený přípravek představovaly 103 167,93 Kč/balení (návrh žadatele ve shodě s kalkulací Ústavu).

V žadatelem představené analýze činil dopad na rozpočet 265 268 014 až 405 199 364 Kč v prvních pěti letech. Průměrné celkové roční náklady na léčbu 1 pacienta léčeného LP LYVDELZI + UDCA odpovídaly 1 093 739 Kč, léčeného LP LYVDELZI v monoterapii 1 083 213 Kč, léčeného placebem + UDCA 9 527 Kč a léčeného placebem v monoterapii pak 0 Kč. K relevanci výsledku se Ústav vyjadřuje níže.

Posouzení předložené analýzy

Komparátor

Fibráty ± UDCA

Obdobně jako v případě analýzy nákladové efektivity Ústav ve výzvě k součinnosti požadoval začlenění léčebného režimu fibráty ± UDCA mezi relevantní komparátory uvažované v rámci terapeutického mixu v analýze dopadu na rozpočet. Tomuto požadavku žadatel nevyhověl s odůvodněním, že z důvodu absence dat nelze srovnání s fibráty ± UDCA předložit. **Ústav tak v analýze dopadu na rozpočet postrádá zohlednění relevantního komparátoru fibráty ± UDCA.**

Elafibranor ± UDCA

V rámci strukturovaného podání žadatel do základního scénáře analýzy dopadu na rozpočet zahrnul mezi komparátory i elafibranor ± UDCA. Vzhledem ke skutečnosti, že přiznání úhrady z veřejného zdravotního pojištění elafibranoru (LP IQIRVO) je aktuálně posuzováno v probíhajícím správním řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 a jeho výsledek nelze předjímat, ve výzvě k součinnosti Ústav požadoval, aby v základním scénáři analýzy dopadu na rozpočet nebyl režim elafibranor ± UDCA uvažován. Zároveň však požadoval předložení aktualizovaného alternativního scénáře, v němž režim elafibranor ± UDCA zahrnut v terapeutickém mixu. Žadatel oba tyto scénáře předložil, přičemž v základním scénáři nebyl režim elafibranor ± UDCA uvažován. S ohledem na stanovení úhrady LP IQIRVO (hrazen od 1. 3. 2026), považuje Ústav tento alternativní scénář za základní, jelikož LP IQIRVO je rovněž relevantním komparátorem, rovněž viz kapitola *Identifikace relevantních komparátorů*.

Počty léčených pacientů

Počet pacientů léčených LP LYVDELZI v základním scénáři

V odpovědi na výzvu k součinnosti žadatel předložil upravený základní scénář analýzy dopadu na rozpočet bez uvažování elafibranoru ± UDCA jako relevantního komparátoru. Počet pacientů léčených LP LYVDELZI v tomto scénáři převzal z vyjádření České hepatologické společnosti (ČHS) ČLS JEP ze dne 13. 10. 2025⁹ (č. j. sukl417668/2025), a to 220 až 390 pacientů v 1. až 5. roce. Oproti vyjádření ČHS upravil poměr pacientů tolerujících/netolerujících UDCA tak, aby ve 4. roce analýzy nebyl uvažován záporný počet pacientů nasazených na léčbu (bylo uvažováno 90 % pacientů tolerujících a 10 % netolerujících UDCA). Bylo tak uvažováno 198 až 351 pacientů tolerujících UDCA a 22 až 39 pacientů netolerujících UDCA, léčených LP LYVDELZI v 1. až 5. roce. Ústav uvažované počty pacientů léčených LP LYVDELZI v základním scénáři akceptuje.

Počty pacientů ve scénáři se zahrnutím elafibranoru ± UDCA mezi komparátory

V rámci strukturovaného podání bylo ve scénáři, v němž byl elafibranor ± UDCA zařazen mezi komparátory, uvažováno ve světě s hodnocenou intervencí 252 až 434 pacientů léčených LP LYVDELZI nebo LP IQIRVO. V probíhající správě řízení s LP IQIRVO (sp. zn. SUKLS36129/2025) přitom bylo odhadnuto 100 až 190 pacientů léčených LP IQIRVO v 1. až 5. roce. Vzhledem k tomu, že oba dva léčivé přípravky cílí na podobnou populaci a mají podobný mechanismus účinku, Ústav se na základě dostupných informací jeví jako pravděpodobné, že si budou oba přípravky z velké části v cílové populaci konkurovat, a proto bude celkový počet pacientů léčených LP LYVDELZI a LP IQIRVO ve světě s hodnocenou intervencí více podobný počtu pacientů léčených pouze LP IQIRVO. Tento předpoklad potvrdila ve svém vyjádření i ČHS s tím, že v případě dostupnosti obou přípravků na trhu bude počet pacientů celkově léčených těmito přípravky mírně vyšší. Odhad ČHS konkrétních počtů pacientů léčených oběma léčivými přípravky ve světě s hodnocenou intervencí byl pak totožný s odhadem žadatele v rámci strukturovaného podání, a Ústav jej tak akceptuje.

Ve výzvě k součinnosti Ústav ke scénáři se zařazením elafibranoru ± UDCA mezi komparátory žádal o úpravu počtu pacientů léčených elafibranorem ± UDCA tak, aby ve světě bez hodnocené intervence nebylo uvažováno méně pacientů léčených elafibranorem ± UDCA než ve světě s hodnocenou intervencí. **Dle tabulky 94 a 95 na straně 35 výsledkové části odpovědi na výzvu k součinnosti žadatel tomuto požadavku nevyhověl, když uvažoval 114 až 217 pacientů ve světě bez hodnocené intervence a 126 až 217 pacientů léčených elafibranorem ± UDCA v 1. až 5. roce ve světě s hodnocenou intervencí. Ve vlastním přepočtu Ústav proto upravil počet pacientů léčených elafibranorem ± UDCA v 1. až 5. roce ve světě bez hodnocené intervence na stejný počet, jako byl uvažován ve světě s hodnocenou intervencí (126 až 217 pacientů v 1. až 5. roce). Výsledek tohoto scénáře je prezentován níže v kapitole Výsledky a nejistota analýzy jako základní.**

Způsob kalkulace nákladů na hodnocenou intervenci

Tabulka: Patient flow ve světě s hodnocenou intervencí (v kombinaci s UDCA/bez UDCA)

UDCA tolerantní:	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Pacienti celkem	542	542	542	542	542
Penetrace LYVDELZI	21%	25%	28%	32%	36%
Penetrace IQIRVO	21%	25%	28%	32%	36%
Penetrace UDCA	58%	50%	44%	36%	28%
Pacienti LYVDELZI	113	136	152	174	195
Pacienti IQIRVO	113	136	152	174	195
Pacienti UDCA	316	270	238	194	152
Pacienti LYVDELZI 1. rok	113	23	16	22	21
Pacienti LYVDELZI 2. rok		113	23	16	22
Pacienti LYVDELZI 3. rok			113	23	16
Pacienti LYVDELZI 4. rok				113	23
Pacienti LYVDELZI 5. rok					113
Pacienti IQIRVO 1. rok	113	23	16	22	21
Pacienti IQIRVO 2. rok		113	23	16	22
Pacienti IQIRVO 3. rok			113	23	16
Pacienti IQIRVO 4. rok				113	23
Pacienti IQIRVO 5. rok					113
Pacienti UDCA 1. rok	316				
Pacienti UDCA 2. rok		270			
Pacienti UDCA 3. rok			238		
Pacienti UDCA 4. rok				194	

Pacienti UDCA 5. rok					152
UDCA intolerantní:	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
Pacienti celkem	60	60	60	60	60
Penetrace LYVDELZI	22%	25%	28%	32%	37%
Penetrace IQIRVO	22%	25%	28%	32%	37%
Penetrace UDCA	57%	50%	43%	37%	27%
Pacienti LYVDELZI	13	15	17	19	22
Pacienti IQIRVO	13	15	17	19	22
Pacienti UDCA	34	30	26	22	16
Pacienti LYVDELZI 1. rok	13	2	2	2	3
Pacienti LYVDELZI 2. rok		13	2	2	2
Pacienti LYVDELZI 3. rok			13	2	2
Pacienti LYVDELZI 4. rok				13	2
Pacienti LYVDELZI 5. rok					13
Pacienti IQIRVO 1. rok	13	2	2	2	3
Pacienti IQIRVO 2. rok		13	2	2	2
Pacienti IQIRVO 3. rok			13	2	2
Pacienti IQIRVO 4. rok				13	2
Pacienti IQIRVO 5. rok					13
Pacienti UDCA 1. rok	34				
Pacienti UDCA 2. rok		30			
Pacienti UDCA 3. rok			26		
Pacienti UDCA 4. rok				22	
Pacienti UDCA 5. rok					16

Tabulka: Uvažované roční náklady na hodnocenou intervenci (v kombinaci s UDCA/bez UDCA)

	1. rok	2. rok	3. rok	4. rok	5. rok
LYVDELZI + UDCA	1 217 285 Kč	1 126 160 Kč	1 081 786 Kč	1 040 809 Kč	1 002 654 Kč
LYVDELZI	1 205 570 Kč	1 115 322 Kč	1 071 376 Kč	1 030 793 Kč	993 005 Kč

Celkové náklady na hodnocenou intervenci byly vždy kalkulovány jako součet nákladů na pacienty užívajících LP LYVDELZI v kombinaci s UDCA a nákladů na pacienty užívajících LP LYVDELZI bez UDCA.

Celkové náklady na hodnocenou intervenci v 1. roce byly kalkulovány následovně:

Náklady na pacienty užívající LP LYVDELZI v kombinaci s UDCA: Součin počtu pacientů zahajujících léčbu LP LYVDELZI + UDCA v 1. roce analýzy (198) a nákladů pro 1. rok léčby LP LYVDELZI + UDCA (1 217 285 Kč):

$$113 * 1\,217\,285 \text{ Kč} = 137\,553\,205 \text{ Kč}$$

Náklady na pacienty užívající LP LYVDELZI bez UDCA: Součin počtu pacientů zahajujících léčbu LP LYVDELZI v 1. roce analýzy (22) a nákladů pro 1. rok léčby LP LYVDELZI (1 205 570 Kč):

$$13 * 1\,205\,570 \text{ Kč} = 15\,672\,410 \text{ Kč}$$

Celkové náklady na LP LYVDELZI ± UDCA v 1. roce: 137 553 205 Kč + 15 672 410 Kč = 153 225 615 Kč

Celkové náklady na hodnocenou intervenci v 2. roce byly kalkulovány následovně:

Náklady na pacienty užívající LP LYVDELZI v kombinaci s UDCA: Součin počtu pacientů zahajujících léčbu LP LYVDELZI + UDCA v 1. roce analýzy (198) a nákladů pro 2. rok léčby LP LYVDELZI + UDCA (1 126 160 Kč). K němu byl přičten součin počtu pacientů zahajujících léčbu LP LYVDELZI + UDCA ve 2. roce analýzy (45) a nákladů pro 1. rok léčby LP LYVDELZI + UDCA (1 217 285 Kč):

$$113 * 1\,126\,160 + 23 * 1\,217\,285 \text{ Kč} = 155\,253\,635 \text{ Kč}$$

Náklady na pacienty užívající LP LYVDELZI bez UDCA: Součin počtu pacientů zahajujících léčbu LP LYVDELZI v 1. roce analýzy (22) a nákladů pro 2. rok léčby LP LYVDELZI (1 115 322 Kč). K němu byl přičten součin počtu pacientů zahajujících léčbu LP LYVDELZI ve 2. roce analýzy (5) a nákladů pro 1. rok léčby LP LYVDELZI (1 205 570 Kč):

$$13 * 1\,115\,322 \text{ Kč} + 2 * 1\,205\,570 \text{ Kč} = 16\,910\,326 \text{ Kč}$$

Celkové náklady na LP LYVDELZI ± UDCA v 1. roce: 155 253 635 Kč + 16 910 326 Kč = 172 163 961 Kč

Pro ostatní roky bylo postupováno obdobně.

Výsledky a nejistota analýzy

Níže uvedený výsledek není relevantní z důvodu uzavření limitace nákladů na LP IQIRVO dle správního řízení sp. zn. SUKLS36129/2025. Při jeho zohlednění by byl výsledek vyšší.

Tabulka: Relevantní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle Ústavu (zahrnutí elafibranoru, úprava počtu pacientů)

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů placebo ± UDCA	576	451	433	409	385
	Počet pacientů IQIRVO ± UDCA	126	151	169	193	217
	Náklady placebo ± UDCA (Kč)	6 083 500	4 175 710	3 727 620	3 179 520	2 655 591
	Náklady IQIRVO ± UDCA	41 460 029	237 526 391	245 729 209	272 873 206	298 702 382
	Náklady celkem (Kč)	206 432 829	226 417 501	243 753 129	270 785 626	296 453 573
Svět s intervencí	Počet pacientů placebo ± UDCA	350	300	264	216	168
	Počet pacientů IQIRVO ± UDCA	126	151	169	193	217
	Počet pacientů LYVDELZI ± UDCA (HI)	126	151	169	193	217
	Náklady placebo ± UDCA (Kč)	3 634 000	2 776 950	2 274 804	1 676 160	1 163 256
	Počet pacientů IQIRVO ± UDCA	201 499 329	222 241 791	240 025 509	267 606 106	293 797 982
	Náklady LYVDELZI ± UDCA (HI) (Kč)	153 225 615	172 163 961	186 189 730	207 476 170	227 846 347
	<i>Náklady LPVO (Kč)</i>	<i>151 901 820</i>	<i>170 669 822</i>	<i>184 576 686</i>	<i>205 673 794</i>	<i>225 874 631</i>
	Náklady celkem (Kč)	358 358 944	397 182 702	428 490 043	476 758 436	522 807 585
	Dopad na rozpočet (Kč)	151 926 115	170 765 201	184 736 914	205 972 810	226 354 012

Tabulka: Alternativní výsledek analýzy dopadu na rozpočet dle žadatele

		Rok 1	Rok 2	Rok 3	Rok 4	Rok 5
Svět bez intervence	Počet pacientů placebo ± UDCA	602	602	602	602	602
	Náklady placebo ± UDCA (Kč)	6 232 838	5 574 414	5 180 404	4 682 656	4 148 061
	Náklady celkem (Kč)	6 232 838	5 574 414	5 180 404	4 682 656	4 148 061
Svět s intervencí	Počet pacientů placebo ± UDCA	382	332	282	242	212
	Počet pacientů LYVDELZI ± UDCA (HI)	220	270	320	360	390
	Náklady placebo ± UDCA (Kč)	3 955 897	3 075 184	2 427 717	1 883 430	1 461 771
	Náklady LYVDELZI ± UDCA (HI) (Kč)	267 544 955	308 322 353	354 823 452	387 693 297	407 885 655
	<i>Náklady LPVO (Kč)</i>	<i>265 225 419</i>	<i>305 649 290</i>	<i>351 747 238</i>	<i>384 332 111</i>	<i>404 349 407</i>
	Náklady celkem (Kč)	271 500 852	311 397 537	357 251 169	389 576 727	409 347 425
	Dopad na rozpočet (Kč)	265 268 014	305 823 123	352 070 765	384 894 071	405 199 364
Min. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)*		212,2	244,7	281,7	307,9	324,2
Max. dopad na rozpočet (SA) (mil. Kč)**		318,3	367,0	422,5	461,9	486,2

* Počet pacientů LP LYVDELZI -20 %

** Počet pacientů LP LYVDELZI +20 %

Návrh finančního ujednání ze strany držitele

Žadatel dne 13. 4. 2026 předložil scénář s navrženým finančním ujednáním (č. j. sukl140891/2026), dokument „SUKLS320209_2025_Reakce na HZ_Lyvdelzi_po jednání se ZP_OBCHODNÍ TAJEMSTVÍ“. Oddělené farmaceutické náklady na LPVO jsou uvedeny na straně 2, tabulka *Tabulka 4: Výsledný budget cap - Lyvdelzi*, řádek „Výsledný budget cap“. Ústav konstatuje, že výsledky analýz prezentovaných výše jsou se zohledněním navrženého finančního ujednání příznivější.

Předložený scénář se zohledněním návrhu finančního ujednání je relevantní pro zhodnocení dopadu na rozpočet, neboť dne 26. 4. 2026 (č. j. sukl153565/2026) byly předloženy předmětné smlouvy.

Analýza dopadu na rozpočet – alternativní scénáře z dalších perspektiv

Alternativní scénář č.1 – perspektiva celospolečenská

V analýze z celospolečenské perspektivy žadatel uvažoval jednak medicínské náklady ve stejném rozsahu, jako byly uplatněny v analýze z perspektivy veřejného zdravotního pojištění, a dále nepřímé náklady spojené se ztrátou pracovní produktivity pacienta (absenteismus + presenteismus). Náklady byly odvozeny stejným způsobem jako v případě analýzy nákladové efektivity z celospolečenské perspektivy.

Analýza dopadu na rozpočet z celospolečenské perspektivy ukazuje výsledek 265,0 až 392,0 mil. Kč v prvních pěti letech, tedy úsporu ve výši 34,5 mil. Kč v prvních pěti letech ve srovnání s výsledkem analýzy dopadu na rozpočet z perspektivy plátce zdravotní péče.

Alternativní scénář č.2 – perspektiva vládní

V analýze z vládní perspektivy žadatel uvažoval jednak medicínské náklady ve stejném rozsahu, jako byly uplatněny v analýze z perspektivy veřejného zdravotního pojištění, a dále nepřímé náklady v souvislosti s důchodovým pojištěním, nemocenským pojištěním, dávkami státní sociální podpory a výdaji sociálních služeb. Náklady byly odvozeny stejným způsobem jako v případě analýzy nákladové efektivity z vládní perspektivy.

Analýza dopadu na rozpočet z vládní perspektivy ukazuje výsledek 265,2 až 404,2 mil. Kč v prvních pěti letech, tedy úsporu ve výši 2,5 mil. Kč v prvních pěti letech ve srovnání s výsledkem analýzy dopadu na rozpočet z perspektivy plátce zdravotní péče.

Nedostatky předložených analýz dopadů na rozpočet a závěr

Analýza dopadu na rozpočet léčivého přípravku LYVDELZI (seladelpar) ± UDCA v indikaci primární biliární cholangitida (PBC) u populace dospělých pacientů s ALP $\geq 1,67 \times$ ULN a sérovou hladinou bilirubinu $\leq 2 \times$ ULN odhaduje 220 až 390 léčených pacientů a ukazuje výsledek ve výši 265,3 až 405,2 milionů Kč v prvních pěti letech z perspektivy plátců zdravotní péče, 265,0 až 392,0 milionů Kč v prvních pěti letech z celospolečenské perspektivy a 265,2 až 404,2 milionů Kč v prvních pěti letech z vládní perspektivy.

Ve scénáři modelujícím současné uplatnění LP LYVDELZI a LP IQIRVO (dle správního řízení sp. zn. SUKLS36129/2025) v posuzované populaci, který Ústav považuje za základní, bylo uvažováno celkem 252 až 434 pacientů léčených LP LYVDELZI nebo LP IQIRVO v 1. až 5. roce (z toho 126 až 217 pacientů léčených LP LYVDELZI a 126 až 217 pacientů léčených LP IQIRVO). Tento scénář ukazuje po přepočtu Ústavu dopad na rozpočet 151,9 až 226,4 milionů Kč v prvních pěti letech z perspektivy plátce.

Při zohlednění nákladů na LP IQIRVO dle uzavřeného finančního ujednání ve správním řízení sp. zn. SUKLS36129/2025 by byl výsledek vyšší.

PODMÍNKY ÚHRADY

Žadatelem navrhované podmínky úhrady

S

P: Seladelpar je hrazen k léčbě primární biliární cholangitidy v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na UDCA, nebo v monoterapii u dospělých pacientů, kteří netolerují léčbu UDCA. Léčba je zahájena při splnění následujících podmínek: sérová aktivita alkalické fosfatázy je větší nebo rovna 1,67 x horní hranice normy a sérová koncentrace celkového bilirubinu je menší nebo rovna 2 x horní hranice normy, a to:

- a) po minimálně 12 měsíců trvající léčbě UDCA v terapeutických dávkách, nebo
- b) při intoleranci léčby UDCA, která musí být doložena v dokumentaci.

Léčba je ukončena při splnění jedné z následujících podmínek:

- 1) pokud při přehodnocení úspěšnosti léčby nedošlo k poklesu o více než 15% výchozí sérové aktivity ALP a zároveň sérová aktivita ALP je vyšší nebo rovna 1,67 x horní hranice normy a sérová koncentrace celkového bilirubinu je vyšší než horní hranice normy,
- 2) pokud se kdykoliv v průběhu léčby objeví závažné nežádoucí účinky související s léčbou.

Úspěšnost terapie musí být pravidelně přehodnocována, nejprve po prvních 12 měsících léčby (a dále každých následujících 6 měsíců) a musí být zaznamenána ve zdravotnické dokumentaci.

Ústavem stanovené podmínky úhrady

Dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a c), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. Ústav stanovuje tyto podmínky úhrady:

S

P: Seladelpar je hrazen k léčbě primární biliární cholangitidy v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na UDCA, nebo v monoterapii u dospělých pacientů, kteří netolerují léčbu UDCA.

Léčba je zahájena při splnění následujících podmínek: sérová aktivita alkalické fosfatázy (ALP) je větší nebo rovna 1,67 x horní hranice normy a sérová koncentrace celkového bilirubinu je menší nebo rovna 2 x horní hranice normy, a to:

- a) po minimálně 12 měsíců trvající léčbě UDCA v terapeutických dávkách, nebo
- b) při intoleranci léčby UDCA, která musí být doložena v dokumentaci.

Léčba je ukončena při splnění jedné z následujících podmínek:

- 1) pokud při přehodnocení úspěšnosti léčby nedošlo k poklesu o více než 15% výchozí sérové aktivity ALP a zároveň sérová aktivita ALP je vyšší nebo rovna 1,67 x horní hranice normy a sérová koncentrace celkového bilirubinu je vyšší než horní hranice normy,
- 2) pokud se kdykoliv v průběhu léčby objeví závažné nežádoucí účinky související s léčbou.

Úspěšnost terapie musí být pravidelně přehodnocována, nejprve po prvních 12 měsících léčby (a dále každých následujících 6 měsíců) a musí být zaznamenána ve zdravotnické dokumentaci.

Odůvodnění podmínek úhrady

Vykazovací limit

Symbol „S“ stanovuje, že předmětný léčivý přípravek může být předepisován pouze v centrech se zvláštní smlouvou se zdravotními pojišťovnami na léčbu tímto typem léčivých přípravků, neboť tyto léčivé přípravky je s ohledem na veřejný zájem účelné soustředit do specializovaných pracovišť podle ustanovení § 15 odst. 11 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Léčivé přípravky náležející do kategorie léčivých přípravků pro vzácná onemocnění mají vykazovací limit „S“ stanoven v souladu s ustanovením § 39a odst. 7 zákona o veřejném zdravotním pojištění.

Indikační omezení

Stanovené indikační omezení je v souladu se vstupními kritérii do studie RESPONSE², s platným SmPC¹ LP LYVDELZI i v souladu s návrhem žadatele. Kritérii pro zařazení do studie RESPONSE byla hladina ALP alespoň 1,67 x ULN a hladina celkového bilirubinu nepřevyšující dvojnásobek ULN. Zařazovacím kritériem studie RESPONSE byla rovněž minimálně 12 měsíců trvající léčba kyselinou ursodeoxycholovou nebo její intolerance.²

Primární cíl studie RESPONSE byl vyhodnocen po 12 měsících léčby, což odpovídá navrženému přehodnocení účinnosti léčby seladelparem nejprve po 12 měsících. Účinnost léčby definovaná jako alespoň 15 % pokles výchozí sérové aktivity ALP a zároveň sérová aktivita ALP je nižší než 1,67 násobek horní hranice normy a sérová koncentrace celkového bilirubinu je $\leq$ než horní hranice normy, je rovněž v souladu s definicí primárního cíle studie RESPONSE.²

K výroku 1.

Ústav léčivému přípravku:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0286129	LYVDELZI	10MG CPS DUR 30

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. d) a dle ustanovení § 39a odst. 2 písm. c) zákona o veřejném zdravotním pojištění **stanovil maximální cenu ve výši 89 466,89 Kč.**

Jelikož Ústav nezjistil dostatečné množství cenových referencí posuzovaného přípravku v zemích referenčního koše v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. a), ani nezjistil cenu obsaženou v písemném ujednání v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. b), stanovil Ústav maximální cenu v souladu s ustanovením § 39a odst. 2 písm. c) ve výši ceny nejbližšího terapeuticky porovnatelného přípravku obsahujícího stejnou léčivou látku v téže lékové formě, ve stejné síle a stejné velikosti balení zjištěného ve Španělsku.

Od cen přípravků zjištěných v zahraničí byly odečteny případné národní daně a obchodní přírážky dle Metodiky. Takto získané ceny výrobce v národní měně byly přepočítány na Kč dle ustanovení § 3 vyhlášky č. 376/2011 Sb., tj. za 2. čtvrtletí 2025.

Ceny výrobce v Kč byly přepočítány na cenu za jednotku lékové formy. Následně byla vybrána nejnižší cena za jednotku lékové formy. Tato cena byla vynásobena počtem jednotek lékové formy posuzovaného přípravku a je výslednou maximální cenou.

Návrh žadatele (115 000,00 Kč) není nižší než maximální cena zjištěná Ústavem. Ústav stanovil maximální cenu ve výši zjištěné Ústavem.

Kód SÚKL	Název LP	Maximální cena	MFC
0286129	LYVDELZI	89 466,89 Kč	103 167,94 Kč
	10MG CPS DUR 30		

Nejbližším terapeuticky porovnatelným přípravkem je přípravek:

Název LP	Cena
----------	------

zjištěný ve Španělsku.

K výroku 2.

Ústav léčivý přípravek:

Kód SÚKL	Název	Doplněk názvu
0286129	LYVDELZI	10MG CPS DUR 30

na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. e) a dle ustanovení § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění **zařadil do skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků s obsahem léčivé látky seladelpar k léčbě primární biliární cholangitidy.**

Ústav v probíhajícím správním řízení posoudil terapeutickou zaměnitelnost, bezpečnost a klinické využití posuzovaného léčivého přípravku v souladu s ustanovením § 39c odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. Ústav konstatuje, že léčivý přípravek odpovídá skupině v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých s obsahem seladelparu k léčbě primární biliární cholangitidy, proto uvedený léčivý přípravek do této skupiny v zásadě terapeuticky zaměnitelných léčivých přípravků zařadil.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. a) a dle ustanovení § 39c odst. 2 písm. a) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 16 odst. 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil úhradu ze zdravotního pojištění ve výši 89 466,90 Kč.**

Jak je uvedeno v části „Základní úhrada“ tohoto rozhodnutí, a to na základě skutečností uvedených tamtéž, byla stanovena výše úhrady za jednotku lékové formy. Výše úhrady za balení léčivého přípravku byla stanovena jako součin úhrady za jednotku lékové formy a počtu jednotek lékové formy v balení. Výsledná úhrada byla zaokrouhlena na dvě desetinná místa.

Ústavem stanovená výše úhrady uvedeného léčivého přípravku (89 466,90 Kč) je stejná jako návrh žadatele (89 466,90 Kč) a pro výši úhrady tohoto přípravku je rozhodné stanovisko Ústavu.

Ústav výše uvedenému léčivému přípravku na základě ustanovení § 15 odst. 10 písm. b) a dle ustanovení § 39b odst. 10 písm. b) a c) zákona o veřejném zdravotním pojištění a ustanovení § 34 odst. 1 písm. a) a c), § 34 odst. 2 a § 39 odst. 1 a 2 vyhlášky č. 376/2011 Sb. **stanovil podmínky ze zdravotního pojištění takto:**

S

P: Seladelpar je hrazen k léčbě primární biliární cholangitidy v kombinaci s kyselinou ursodeoxycholovou (UDCA) u dospělých pacientů s nedostatečnou odpovědí na UDCA, nebo v monoterapii u dospělých pacientů, kteří netolerují léčbu UDCA.

Léčba je zahájena při splnění následujících podmínek: sérová aktivita alkalické fosfatázy (ALP) je větší nebo rovna 1,67 x horní hranice normy a sérová koncentrace celkového bilirubinu je menší nebo rovna 2 x horní hranice normy, a to:

- a) po minimálně 12 měsících trvající léčbě UDCA v terapeutických dávkách, nebo
- b) při intoleranci léčby UDCA, která musí být doložena v dokumentaci.

Léčba je ukončena při splnění jedné z následujících podmínek:

1) pokud při přehodnocení úspěšnosti léčby nedošlo k poklesu o více než 15% výchozí sérové aktivity ALP a zároveň sérová aktivita ALP je vyšší nebo rovna 1,67 x horní hranice normy a sérová koncentrace celkového bilirubinu je vyšší než horní hranice normy,

2) pokud se kdykoliv v průběhu léčby objeví závažné nežádoucí účinky související s léčbou.

Úspěšnost terapie musí být pravidelně přehodnocována, nejprve po prvních 12 měsících léčby (a dále každých následujících 6 měsíců) a musí být zaznamenána ve zdravotnické dokumentaci.

Odůvodnění:

Ústav stanovil posuzovanému léčivému přípravku podmínky úhrady ze zdravotního pojištění tak, jak je blíže popsáno v části „Podmínky úhrady“ tohoto dokumentu.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem Ústav rozhodl, jak je uvedeno ve výrocích tohoto rozhodnutí.

Dle ustanovení § 39h odst. 4 zákona o veřejném zdravotním pojištění platí, že odvolání proti rozhodnutí v hloubkové nebo zkrácené revizi, rozhodnutí o stanovení maximální ceny nebo rozhodnutí o stanovení výše a podmínek úhrady, jakož i o jejich změně nebo zrušení, a rozklad proti rozhodnutí v přezkumném řízení nemá odkladný účinek. Je-li takové rozhodnutí napadeno odvoláním nebo rozkladem, je předběžně vykonatelné podle odstavce 3 téhož ustanovení obdobně.

V případě, že rozhodnutí, resp. jeho část, bylo napadeno odvoláním, rozhodnutí, ačkoli nenabývá právní moci, je tzv. předběžně vykonatelné. Okamžikem předběžné vykonatelnosti rozhodnutí nastávají právní účinky rozhodnutí, tj. od tohoto okamžiku je stanovena nebo změněna maximální cena nebo výše a podmínky úhrady léčivých přípravků bez ohledu na skutečnost, že rozhodnutí bylo napadeno odvoláním.

Pro předběžnou vykonatelnost rozhodnutí je rozhodným okamžikem den, v němž mělo předmětné rozhodnutí nabýt právní moci. Jestliže tento den spadá na 1-15. den v měsíci (včetně), nabývá rozhodnutí předběžné vykonatelnosti vydáním prvního následujícího seznamu. Jestliže tento den připadne na 16. a následující den v měsíci, je rozhodnutí předběžně vykonatelné vydáním druhého následujícího seznamu dle ustanovení § 39n odst. 1 zákona o veřejném zdravotním pojištění. V důsledku této skutečnosti jsou maximální cena nebo výše a podmínky úhrady stanoveny nebo změněny buď k prvnímu dni následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci do 15. dne v měsíci včetně) nebo k prvnímu dni dalšího následujícího měsíce (pokud rozhodnutí mělo nabýt právní moci po 15. dni v měsíci) bez toho aniž by rozhodnutí nabylo právní moci z důvodu jeho napadení odvoláním.

V případě, že v odvolacím řízení Ministerstvo zdravotnictví zruší rozhodnutí Ústavu, nastupují v souladu s ustanovením § 39h odst. 5 téhož zákona účinky takového zrušujícího rozhodnutí podle odstavce 3 obdobně. Rozhodnou skutečností tedy opět je, zda zrušující rozhodnutí nabylo právní moci do 15. dne kalendářního měsíce včetně, to je pak vykonatelné vydáním nejbližšího následujícího seznamu podle ustanovení § 39n odst. 1 téhož zákona. Pokud nabylo právní moci po 15. dni kalendářního měsíce, je vykonatelné vydáním druhého nejbližšího seznamu podle téhož ustanovení. Rozhodnutí Ústavu je tak zrušeno k 1. dni následujícího nebo druhého následujícího měsíce. Z důvodu ochrany práv nabytých v dobré víře a ochrany veřejného zájmu, stanovil zákonodárce účinky zrušujícího rozhodnutí ve vztahu k přezkoumávanému rozhodnutí ex nunc. Smyslem tohoto ustanovení je šetřit subjektivní práva jak účastníků řízení, tak pacientů. V případě rušení rozhodnutí, jímž byly stanoveny nebo změněny maximální cena, resp. výše a podmínky úhrady, je tedy preferována ochrana nabytých práv. Účinky druhoinstančního rozhodnutí nastávají až ode dne jeho vykonatelnosti. Maximální ceny, resp. výše a podmínky úhrady, předběžně vykonatelné podle následně zrušeného rozhodnutí jsou proto platné od okamžiku předběžné vykonatelnosti rozhodnutí až do prvního dne prvního, resp. druhého měsíce následujícího po měsíci, v němž je zrušující rozhodnutí vydáno.

Poučení o odvolání

Proti tomuto rozhodnutí je možno podat podle ustanovení § 81 a násl. správního řádu u Ústavu odvolání, a to v souladu s ustanovením § 83 odst. 1 správního řádu ve lhůtě 15 dnů ode dne jeho doručení. O odvolání rozhoduje Ministerstvo zdravotnictví ČR. Odvolání nemá odkladný účinek.

Otisk úředního razítka

Mgr. Eva Forgáčová

vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv

Mgr. Michaela Young

zástupce vedoucí Oddělení právní podpory cenové a úhradové regulace
Státního ústavu pro kontrolu léčiv