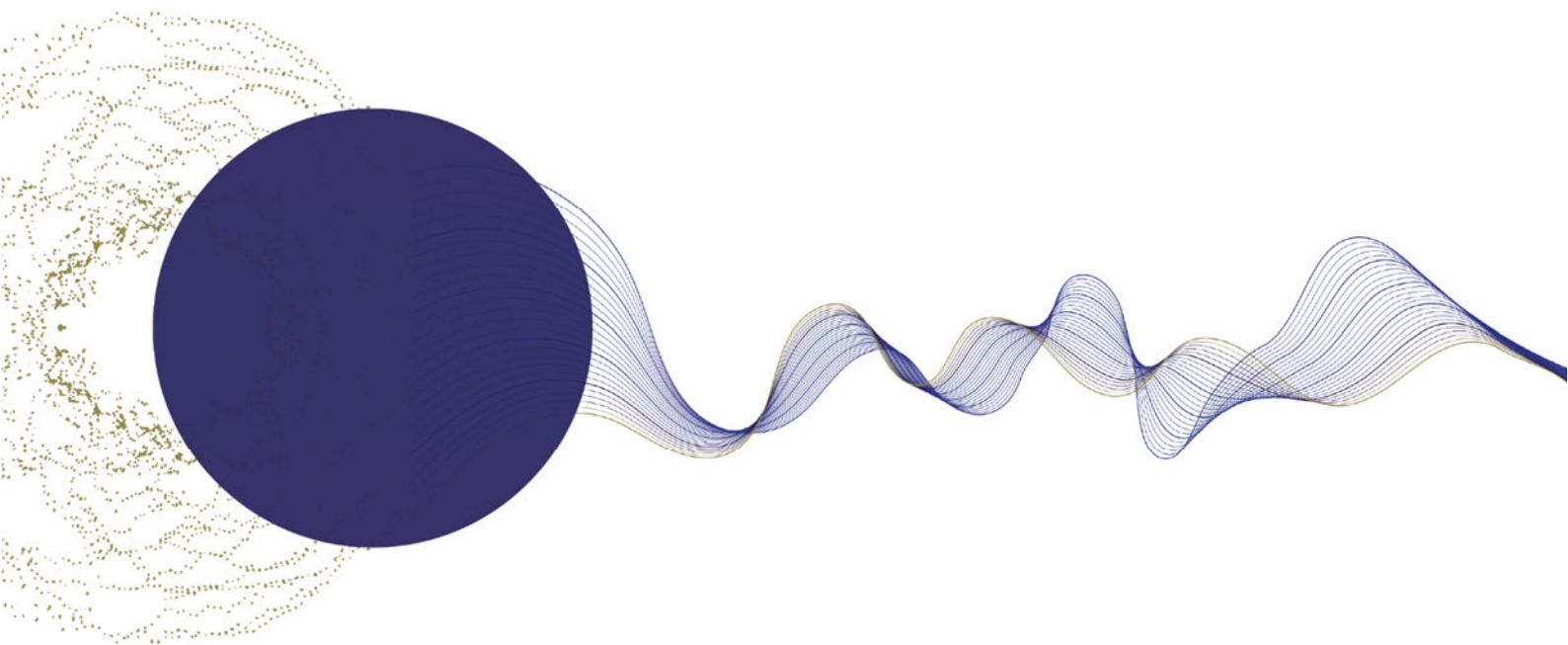




ANALIZA EKONOMICZNA

Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych

WERSJA 1.1,
KRAKÓW, LISTOPAD 2025



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków

tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 01.09.2025 (wersja 1.0)

Projekt zaktualizowano 05.11.2025 (wersja 1.1)

W związku ze zmianą wysokości progu opłacalności, która miała miejsce w dniu 30.10.2025 r., w dniu 05.11.2025 r. dokonano aktualizacji niniejszego dokumentu w zakresie tej informacji oraz zaktualizowano wyniki analizy ekonomicznej dla cen progowych (wyniki podstawowe oraz analiza wrażliwości) oraz płaszczyzny opłacalności (analiza probabilistyczna).

Kierownik projektu:

[REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

analiza danych, dostosowanie modelu, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED]

analiza danych, opracowanie tekstu analizy

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń:

[REDACTED]

Korekta językowa:

[REDACTED]

Kontrola merytoryczna:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Ul. Postępu 17A

02-676 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
Streszczenie	7
1. Wprowadzenie	10
1.1. Cel	10
1.2. Uzasadnienie metodyki analizy	11
2. Metodyka	13
2.1. Technika analityczna	13
2.2. Struktura modelu	14
2.3. Populacja docelowa	17
2.4. Porównywane interwencje	17
2.5. Perspektywa analizy	18
2.6. Horyzont czasowy analizy	18
2.7. Efekty zdrowotne	19
2.8. Koszty	20
2.9. Dyskontowanie	20
2.10. Korekta połowy cyklu	21
2.11. Próg opłacalności	21
2.12. Analiza wrażliwości	22
3. Dane źródłowe	24
3.1. Charakterystyka populacji	24
3.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami	25
3.3. Śmiertelność	33
3.4. Przerwanie leczenia	35
3.5. Kolejne linie leczenia	36
3.6. Świąd	37
3.7. Zdarzenia niepożądane	38
3.8. Użyteczności stanów zdrowia	39
3.9. Dawkowanie	56
3.10. Koszty	58
4. Wyniki podstawowe	91
4.1. SEL + SOC vs SOC + PLC	91
4.2. SEL + SOC vs ELA + SOC	93
5. Analiza probabilistyczna	94
6. Analiza wrażliwości	96
6.1. Scenariusze analizy wrażliwości	96
6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS	98
6.3. Podsumowanie	100
7. Walidacja	101

7.1.	Walidacja wewnętrzna	101
7.2.	Walidacja konwergencji	101
7.3.	Walidacja zewnętrzna.....	102
8.	Podsumowanie i wnioski.....	103
9.	Ograniczenia.....	105
10.	Dyskusja.....	107
11.	Bibliografia	109
12.	Spis elementów	113
13.	Zestawienie weryfikacyjne analizy ze względu na minimalne wymagania Ministerstwa Zdrowia	116
Aneks A.....		119
A.1.	Wyniki analizy w wariancie bez RSS	119
A.2.	Strategie wyszukiwania	125
A.3.	Odnalezione analizy ekonomiczne	132

Indeks skrótów

AE	Działania niepożądane (<i>Adverse Events</i>)
ALP	Fosfataza zasadowa (<i>Alkaline Phosphatase</i>)
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CC	Wyrównana marskość wątroby (<i>Compensated Cirrhosis</i>)
CCC	Współczynnik korelacji zgodności (<i>Concordance Correlation Coefficient</i>)
CDA-AMC / CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>Canada's Drug Agency / Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CER	Współczynnik kosztów-efektywności (<i>Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CPI	Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych (<i>Consumer Price Index</i>)
CUR	Współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Cost-Utility Ratio</i>)
DCC	Niwyrównana marskość wątroby (<i>Decompensated Cirrhosis</i>)
DDD	Zdefiniowana dawka dobową (<i>Defined Daily Dose</i>)
ELA	Elafibranor
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia (<i>EuroQol 5D</i>)
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
GGN	Górna granica normy
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (<i>Health Technology Assessment</i>)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (<i>Incremental Cost-Effectiveness Ratio</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (<i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>)

ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem (<i>Intention-To-Treat</i>)
LT	Stan zdrowia związany z przeszczepieniem wątroby (<i>Liver Transplant</i>)
MAE	Średni błąd bezwzględny (<i>Mean Absolute Error</i>)
MAPE	Średni bezwzględny błąd procentowy (<i>Mean Absolute Percentage Error</i>)
MNK	Metoda najmniejszych kwadratów
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n	Liczba chorych w grupie, u których wystąpiło zdarzenie
N	Liczba chorych w grupie
NICE	Brytyjska agencja oceny technologii medycznych (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NRS	Skala numeryczna (<i>Numeric Rating Scale</i>)
PBC	Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (<i>Primary Biliary Cholangitis</i>)
PL	Program Lekowy
PTG-E	Sekcja Hepatologiczna Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii
QALY	Lata życia skorygowane jakością (<i>Quality-Adjusted Life Years</i>)
RMSE	Średnia kwadratowa błęd (<i>Root Mean Square Error</i>)
RSS	Umowa podziału ryzyka (<i>Risk Sharing Scheme</i>)
SEL	Seladelpar
SG	Metoda loterii (<i>Standard Gamble</i>)
SOC	Terapia standardowa (<i>Standard of Care</i>)
UDCA	Kwas ursodeoksycholowy (<i>Ursodeoxycholic Acid</i>)
WZW	Wirusowe zapalenie wątroby

Streszczenie

CEL

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności seladelparu (SEL, Lyvdelzi) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC, ang. *primary biliary cholangitis*) u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA, ang. *ursodeoxycholic acid*) lub z nietolerancją UDCA, a także z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów, którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

METODYKA

Przeprowadzenie analizy ekonomicznej zostało poprzedzone analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą kliniczną [2], w których zdefiniowano problem zdrowotny, dokonano wyboru komparatorów oraz przedstawiono dane z badań klinicznych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji.

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z PBC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub z nietolerancją UDCA a także z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Interwencją ocenianą jest seladelpar w monoterapii lub w terapii skojarzonej z UDCA (SEL + SOC). Komparatorem jest postępowanie standardowe (SOC, ang. *standard of care*) obejmujące przede wszystkim zastosowanie UDCA w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL (SOC + PLC) oraz drugim komparatorem jest elafibranor w monoterapii lub w terapii skojarzonej z UDCA (ELA + SOC).

Biorąc pod uwagę wyniki analizy klinicznej, analizę ekonomiczną dla porównania SEL + SOC względem SOC + PLC przeprowadzono w formie analizy kosztów-żyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Dla porównania SEL + SOC względem ELA + SOC przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*).

Do przeprowadzenia obliczeń CUA wykorzystano otrzymany od Zamawiającego model globalny (opracowany jako kohortowy model Markowa), który dostosowano do warunków polskich. Dostosowanie polegało na wprowadzeniu lub modyfikacji danych dla parametrów dotyczących śmiertelności, użyteczności, spadków użyteczności związanych z wiekiem oraz polskich danych kosztowych. Wprowadzono również niezbędne modyfikacje, które są wymagane dla analiz HTA w Polsce, np. obliczenie cen progowych. Dla obliczeń CMA przygotowano dodatkowy arkusz obliczeniowy.

Charakterystykę początkową pacjentów oraz skuteczność i bezpieczeństwo SEL + SOC oraz SOC + PLC przyjęto zgodnie z danymi z badania RESPONSE zaimplementowanymi w modelu globalnym. Wartości użyteczności stanów zdrowia przyjęto za autorami modelu globalnego na podstawie danych z badania RESPONSE dla stanów specyficznych dla PBC oraz danych literaturowych dla stanów związanych z zaawansowaną chorobą wątroby oraz spadków użyteczności z powodu świądu i pozostałych zdarzeń niepożądanych. W obliczeniach CUA uwzględniono

50-letni horyzont czasowy, który utożsamiony jest z horyzontem dożywotnim. W analizie CMA nie uwzględniono modelowania przebiegu choroby PBC i obliczenia przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej płatnika publicznego i pacjentów. Cenę Lyvdelzi otrzymano od Zamawiającego. W analizie przyjęto, że produkt będzie finansowany w ramach programu lekowego. W ramach analizy kosztów-użyteczności uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszty leków, koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym, koszty leczenia świądu, koszty leczenia pozostałych zdarzeń niepożądanych, koszty kolejnych linii leczenia, koszty stanów zdrowia oraz koszty opieki terminalnej. W analizie minimalizacji kosztów koszty leków są jedynymi uwzględnionymi – pozostałe nie stanowią kosztów różnicujących. Koszt ELA określono na podstawie danych o cenie leku w innych krajach.

Wyniki ekonomiczne w ramach analizy kosztów-użyteczności dyskontowano stopą 5%, a wyniki kliniczne stopą 3,5%. Próg opłacalności przyjęto na poziomie 244 821 zł, zgodnie z obowiązującymi regulacjami ustawowymi w tym zakresie. Ze względu na przyjęty horyzont czasowy w analizie minimalizacji kosztów nie uwzględniono dyskontowania. Oceny niepewności uzyskiwanych wyników dokonano za pomocą probabilistycznej analizy wrażliwości (w analizie CUA) oraz jednokierunkowych analiz wrażliwości (w analizie CUA i CMA). W analizie minimalizacji kosztów przedstawiono wyniki w zakresie wydatków całkowitych, wydatków inkrementalnych oraz ceny progowej.

WYNIKI

Analiza kosztów-użyteczności

W ramach analizy kosztów-użyteczności oceniono opłacalność terapii SEL + SOC względem SOC + PLC w leczeniu chorych z PBC z populacji docelowej.

Wyniki zdrowotne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wyniki ekonomiczne

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza minimalizacji kosztów

W ramach analizy minimalizacji kosztów oceniono opłacalność terapii SEL + SOC względem ELA + SOC w leczeniu chorych z PBC z populacji docelowej.

Wyniki ekonomiczne

WNIOSKI KOŃCOWE

[REDAKOWANE]. W celu zmniejszenia kosztów terapii SEL + SOC Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka. [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE], przy czym interpretując wyniki należy zachować ostrożność, ze względu na brak danych o realnej cenie komparatora w warunkach polskich.

Interpretując całościowe wyniki analizy warto mieć na uwadze, że aktualnie w Polsce wśród chorych z populacji docelowej z PBC refundowana jest jedynie jedna substancja czynna tj. kwas ursodeoksycholowy, co w praktyce klinicznej wiąże się z brakiem dostępnych skutecznych opcji leczenia pacjentów nietolerujących lub wykazujących niewystarczającą odpowiedź na to leczenie na wcześniejszym etapie terapii. Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Lyvdelzi we wnioskowanym wskazaniu pozwoliłoby na stosowanie tego nowoczesnego i skutecznego leczenia u pacjentów z populacji docelowej. W analizie ekonomicznej widoczne jest to po szczegółowej analizie wyników w zakresie efektów zdrowotnych. Rozpoczęcie leczenia seladelparem prowadzi do wydłużenia całkowitego przeżycia o ponad [REDAKOWANE] oraz na wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością o niemal [REDAKOWANE] (wyniki zdyskontowane). Tak wysoki efekt terapeutyczny odpowiada na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów z populacji docelowej.

1. Wprowadzenie

1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności seladelparu (SEL, Lyvdelzi) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC, ang. *primary biliary cholangitis*) u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA, ang. *ursodeoxycholic acid*) lub z nietolerancją UDCA, a także z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów, którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

POPULACJA

Dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub z nietolerancją UDCA, a także z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

INTERWENCJA

Seladelpar (SEL) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z UDCA w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego (ChPL) – w dalszej części dokumentu oznaczana jako SEL + SOC.

KOMPARATORY

Terapia standardowa (SOC, ang. *standard of care*) obejmująca przede wszystkim zastosowanie UDCA w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL – w dalszej części dokumentu oznaczana jako SOC + PLC.

Elafibranor (ELA) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z UDCA w dawkowaniu zgodnym z ChPL – w dalszej części dokumentu oznaczana jako ELA + SOC.

PUNKTY KOŃCOWE

- lata życia (LY) dla porównania z SOC,

- lata życia skorygowane jakością (QALY) dla porównania z SOC,
- koszty terapii wyrażone w polskich złotych (zł) dla wszystkich porównań,
- inkrementalne współczynniki kosztów-użyteczności (ICUR) dla porównania z SOC,
- inkrementalne współczynniki kosztów-efektywności (ICER) dla porównania z SOC,
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto dla wszystkich porównań.

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego, ocenianej interwencji i technologii opcjonalnych przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

1.2. Uzasadnienie metodyki analizy

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą problemu decyzyjnego [1] oraz analizą kliniczną [2]. W ramach analizy problemu decyzyjnego zdefiniowano problem zdrowotny oraz dokonano wyboru komparatorów. W ramach analizy klinicznej zgromadzono dowody naukowe pozwalające na wiarygodne wnioskowanie o efektywności SEL+SOC względem wybranych komparatorów stosowanych u pacjentów z PBC. Wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa porównywanych interwencji w ocenianej populacji chorych oparto na wynikach przeprowadzonego systematycznego przeszukania badań klinicznych.

PORÓWNANIE SEL+SOC VS PLC+SOC – ANALIZA KOSZTÓW UŻYTECZNOŚCI (CUA)

W ramach analizy klinicznej zidentyfikowano badanie RESPONSE, którego okres interwencji wynosił 52 tygodnie. Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotną statystycznie korzyść terapii seladelparem dla złożonego punktu końcowego zdefiniowanego jako uzyskanie odpowiedzi biochemicznej na leczenie, składającej się ze zmniejszenia poziomu ALP (fosfataza zasadowa) poniżej 1,67x GGN (górna granica normy), z jednoczesną redukcją tego parametru o $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej, a także normalizacją poziomu bilirubiny całkowitej do górnej granicy normy, którą uzyskało 62% badanych po 12. miesiącach terapii SEL+SOC, względem pacjentów otrzymujących SOC+PLC, w której to grupie odpowiedź uzyskało jedynie 20% pacjentów. Ponadto, 25% pacjentów leczonych SEL+SOC osiągnęło normalizację poziomu ALP po 12. miesiącach, w porównaniu do żadnego z pacjentów otrzymujących placebo i różnica ta również jest istotna statystycznie. Wyniki badania RESPONSE wskazują także na istotne obniżenie ryzyka zgonu lub przeszczepienia wątroby według kryteriów GLOBE u pacjentów leczonych seladelparem.

Analiza w podgrupach była spójna z wynikami uzyskanymi w populacji ogólnej i wykazała skuteczność seladelparu zarówno w monoterapii jak i w terapii skojarzonej z UDCA.

W analizie klinicznej wykazano również istotne obniżenie wyników w skali świądu NRS (ang. *Numeric Rating Scale*), wśród pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem (NRS ≥ 4), wskazujące na zmniejszenie ciężkości świądu w przypadku zastosowania seladelparu. Wyniki oceny jakości życia

pacjentów przy użyciu skali ciężkości świądu 5-D itch, a także formularza oceny jakości życia PBC-40 wskazują na wzrost jakości życia związany ze zmniejszeniem świądu zarówno w populacji z umiarkowanym do ciężkiego świądem na początku badania, jak i w populacji ogólnej na korzyść terapii SEL+SOC względem SOC+PLC. Dodatkowo, pacjenci zaobserwowali poprawę w zakresie zaburzeń snu.

Mając na uwadze powyższe, w świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej, analizę ekonomiczną dla porównania SEL + SOC względem SOC + PLC przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Wybrana metodyka analizy jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych [3] oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [4], które wskazują, że analiza kosztów-użyteczności ma zastosowanie w przypadku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną. W celu spełnienia wytycznych oceny technologii medycznych przedstawiono również wyniki analizy kosztów-efektywności względem zyskanych lat życia.

PORÓWNANIE SEL+SOC VS ELA+SOC – ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW (CMA)

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED] niniejszą analizę dla porównania SEL + SOC względem ELA + SOC przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*).

2. Metodyka

2.1. Technika analityczna

Zgodnie z przyjętą metodyką w przypadku porównania SEL + SOC z

- SOC analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności,
- ELA + SOC analizę przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów.

ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model dostosowany na potrzeby niniejszej analizy do warunków polskich, który umożliwia przeprowadzenie symulacji rozwoju choroby w dożywotnim horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość i jednocześnie długość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, ang. *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L \text{ vs } K} = \frac{\text{koszt}_L - \text{koszt}_K}{QALY_L - QALY_K},$$

Gdzie L oznacza wyniki uzyskane dla ramienia interwencji ocenianej, zaś K dla ramienia komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje wyższą liczbę QALY oraz jest droższa względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora.

W sytuacji, gdy oceniana interwencja generuje niższą liczbę QALY oraz jest tańsza względem komparatora, zostanie uznana za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość wyższą od progu opłacalności. Im wyższa wartość ICUR w tej sytuacji, tym więcej oszczędności będzie generować utrata jednostki efektu zdrowotnego.

Ponadto interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia [4], cena progowa w analizie kosztów-użyteczności opartej na wynikach ICUR określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której wartość współczynnika ICUR dla porównywanych schematów terapeutycznych jest równa progowi opłacalności (patrz rozdz. 2.11).

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

Wyniki analizy kosztów-efektywności opartej na wynikach w zakresie zyskanych lat życia (LY) opracowano w sposób analogiczny jak opisany powyżej dla analizy kosztów-użyteczności, zastępując odpowiednio wyniki zdrowotne uzyskane w zakresie QALY wynikami uzyskanymi w zakresie LY.

ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Dla porównywanych interwencji zostały wyznaczone średnie całkowite koszty terapii. W CMA za opcję najbardziej opłacalną uznaje się interwencję o najniższym koszcie. Cena progowa w analizie tego typu określona jest jako cena zbytu netto za opakowanie ocenianego leku, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe.

2.2. Struktura modelu

PORÓWNANIE SEL + SOC VS SOC

Modelowanie efektów zdrowotnych i kosztów oparto na modelu globalnym dostarczonym przez Zamawiającego, który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

Dostosowany model to kohortowy model Markowa porównujący koszty i efekty zdrowotne związane z interwencjami stosowanymi w leczeniu PBC w dożywotnim horyzoncie czasowym. Struktura modelu podzielona jest na dwie części: stany specyficzne dla PBC (zdefiniowane na podstawie poziomu ALP, bilirubiny oraz obecności wyrównaj marskości wątroby) oraz stany związane z zaawansowaną chorobą

wątroby. Stany specyficzne dla PBC odzwierciedlają wpływ leczenia na kluczowe markery stanu choroby, podczas gdy stany związane z zaawansowaną chorobą wątroby odzwierciedlają kliniczne konsekwencje postępu choroby. Stan zdrowia „zgon” jest stanem pochłaniającym.

Stany specyficzne dla PBC to:

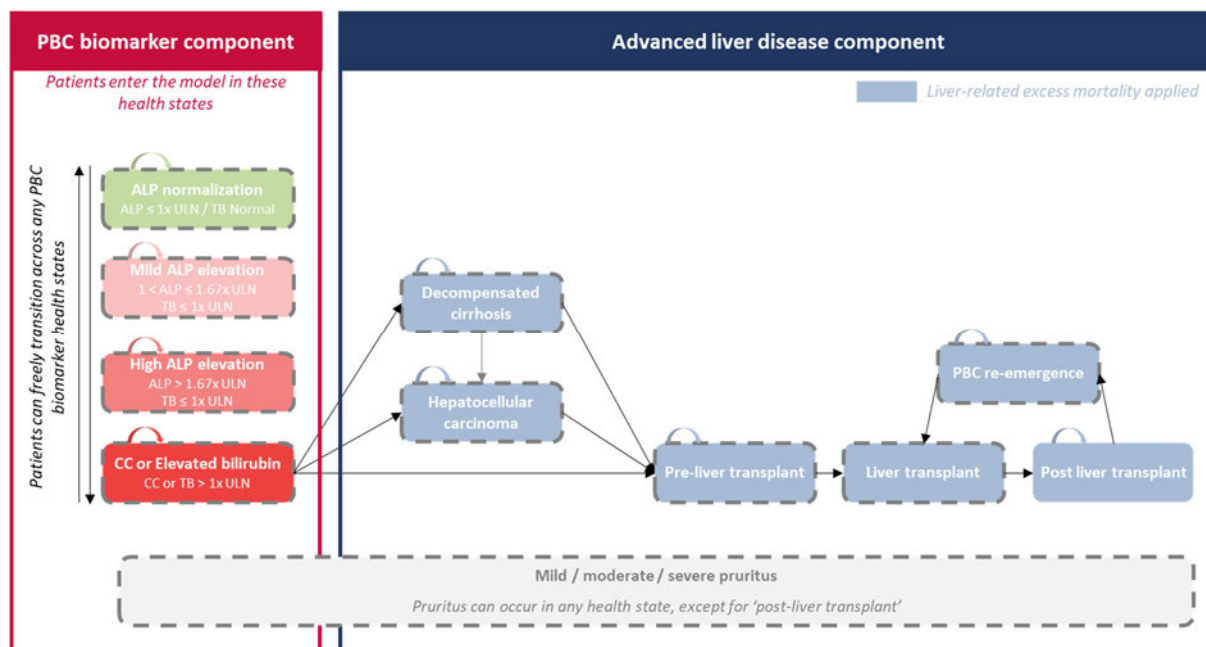
- Normalizacja poziomu ALP: $ALP \leq 1 \times GGN$ / bilirubina w normie,
- Łagodne podwyższenie ALP: $1 < ALP \leq 1.67 \times GGN$ / bilirubina w normie,
- Wysokie podwyższenie ALP: $ALP > 1.67 \times GGN$ / bilirubina w normie,
- CC / podwyższona bilirubina: wyrównana marskość wątroby (CC, ang. *compensated cirrhosis*) lub podwyższona bilirubina.

Stany zdrowia związane z zaawansowaną chorobą wątroby to:

- Niewyrównana marskość wątroby (DCC, ang. *decompensated cirrhosis*),
- Rak wątrobokomórkowy (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*),
- Przed przeszczepem wątroby,
- Przeszczep wątroby,
- Po przeszczepie wątroby,
- Nawrót PBC.

Struktura modelu jest przedstawiona na poniższym schemacie.

Rysunek 1.
Struktura modelu wykorzystanego w analizie



Stanami początkowymi, czyli stanami, w których chory może wejść do modelu są stany: 'łagodne podwyższenie ALP', 'wysokie podwyższenie ALP' lub 'CC/podwyższona bilirubina'. W momencie wejścia do modelu chorzy rozpoczynają leczenie jedną z porównywanych interwencji i znajdują się w

tych stanach do poprawy poziomu ALP wynikającej z leczenia lub dalszej progresji choroby (stany zaawansowanej choroby wątroby) bądź zgonu. Pacjenci przechodzą między stanami zdrowia związanymi z PBC w oparciu o zdefiniowane prawdopodobieństwa przejść zależne od rodzaju leczenia. Przejście do stanów zaawansowanej choroby wątroby może bezpośrednio nastąpić jedynie ze stanu 'CC/podwyższona bilirubina'. Prawdopodobieństwa przejścia do i pomiędzy stanami zdrowia zaawansowanej choroby wątroby jest niezależne od rodzaju leczenia. Po przejściu do tych stanów pacjenci otrzymują leczenie zdefiniowane w ramach kolejnej linii. Kolejna linia leczenia jest określona we wszystkich stanach z wyjątkiem stanu 'po przeszczepie wątroby'.

Przerwanie terapii może nastąpić w dowolnym cyklu. W momencie przerwania leczenia pacjenci pozostają w aktualnym stanie i są leczeni zgodnie ze zdefiniowanym leczeniem w ramach kolejnej linii. Po przerwaniu leczenia pacjentom przypisywane są prawdopodobieństwa przejść między stanami określone dla kolejnej linii leczenia. Prawdopodobieństwo przerwania leczenia określone jest dla okresu 0-12 miesięcy i po 12. miesiącu. W tych okresach zakłada się, że prawdopodobieństwo przerwania jest stałe w czasie.

Ze wszystkich stanów zdrowia pacjenci mogą przejść do stanu „zgon”, w którym pozostają przez resztę horyzontu czasowego modelu. Ryzyko zgonu w stanach dotyczących PBC jest oparte na danych dotyczących śmiertelności w populacji ogólnej dopasowanych pod względem wieku i płci. Natomiast w stanach dotyczących zaawansowanej choroby wątroby dodatkowo uwzględnione jest wyższe ryzyko zgonu związane z chorobami wątroby.

W modelu poza stanami zdrowia związanymi z PBC oraz zaawansowaną chorobą wątroby uwzględniono świąd jako długotrwały niepożądany objaw choroby, biorąc pod uwagę jego wpływ na jakość życia i koszty oraz wszelkie zmiany jego częstości i nasilenia w czasie leczenia PBC. Świąd w modelu zdefiniowano ze względu na poziom jego nasilenia: łagodny, umiarkowany i ciężki (PBC-40: łagodny świąd: ≥ 1 - < 4 punktów, umiarkowany świąd: ≥ 4 - < 7 , ciężki świąd: ≥ 7). Zmiana rozkładu pacjentów pomiędzy tymi poziomami nasilenia świądu wraz z leczeniem powoduje zróżnicowanie wyników. Świąd może wystąpić w każdym stanie zdrowia, z wyjątkiem stanu po przeszczepie wątroby. Spadek użyteczności i koszty leczenia świądu są oceniane w całym horyzoncie czasowym modelu.

W modelu uwzględniono, oprócz świądu, występowanie zdarzeń niepożądanych; ich wpływ na koszty i jakość życia uwzględnia się jednorazowo na początku każdego leczenia.

W modelu długość 1. i 2. cyklu wynosi odpowiednio 1 i 2 miesiące, a począwszy od 3. cyklu ich długość wynosi 3 miesiące.

Otrzymany model ekonomiczny pozwala na modelowanie dwóch podgrup pacjentów: tolerujących UDCA i nietolerujących UDCA. Na potrzeby niniejszej analizy do przedstawienia wyników dla porównania SEL + SOC vs PLC + SOC, wprowadzono rozkład pacjentów z PBC z populacji docelowej tolerujących i nietolerujących UDCA na podstawie liczebności pacjentów w poszczególnych podgrupach w badaniu RESPONSE. W poniższej tabeli przedstawiono uwzględnione w oszacowaniach odsetki.

Tabela 1.
Rozkład pacjentów z tolerancją i nietolerancją UDCA

Grupa pacjentów	Liczba pacjentów	Odsetek
Z tolerancją UDCA	181	93,78%
Z nietolerancją UDCA	12	6,22%
Razem	193	100,00%

Wyniki w dostosowanym modelu globalnym przedstawiono dla całej populacji pacjentów uśredniając wyniki dla grupy pacjentów tolerującej UDCA i grupy pacjentów nietolerującej UDCA przy zastosowaniu powyższego rozkładu pacjentów z tolerancją i nietolerancją UDCA.

PORÓWNANIE SEL + SOC VS ELA + SOC

Na potrzeby porównania SEL + SOC względem ELA + SOC opracowano dodatkowy arkusz obliczeniowy 'HTAC_SEL_ELA', który dołączono do modelu globalnego.

W ramach analizy przeprowadzono uproszczone obliczenia w rocznym horyzoncie czasowym, w ramach których oszacowano koszty terapii z zastosowaniem SEL + SOC oraz ELA + SOC.

2.3. Populacja docelowa

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z PBC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub z nietolerancją UDCA, a także z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów i którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

2.4. Porównywane interwencje

Interwencję ocenianą stanowi SEL w dawkowaniu zgodnym z ChPL tj.:

- 10 mg raz na dobę stosowany w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych pacjentów, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca,
- 10 mg raz na dobę stosowany w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.

Opłacalność SEL została oceniona w porównaniu z następującymi interwencjami:

- w analizie kosztów-użyteczności komparatorem jest terapia standardowa (SOC) obejmująca przede wszystkim zastosowanie UDCA w monoterapii oraz terapie wspomagające/ objawowe mające na celu minimalizację nasilenia świądu w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL,
- w analizie minimalizacji kosztów komparatorem jest elafibranor (ELA) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z UDCA w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

Szczegółowy opis interwencji ocenianej oraz komparatorów uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego [1].

2.5. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Ze względu na zakładany sposób finansowania ocenianej interwencji (w ramach programu lekowego) koszty leczenia seladelparem będą w całości ponoszone przez płatnika publicznego. Elafibranor (preparat Iqirvo) nie jest aktualnie refundowany w Polsce. W analizie rozpatrywano go jako opcję w kontekście potencjalnej refundacji i założono, że może być refundowany w ramach programu lekowego, a jego koszty będą w całości ponoszone przez płatnika publicznego. Natomiast UDCA jest finansowany w ramach wykazu otwartego, więc występuje współfinansowanie leczenia. W przypadku leków stosowanych w leczeniu świądu: cholestyramina i naltrekson – nie są finansowane w ramach wykazu leków refundowanych, natomiast ryfampicyna oraz sertalina są finansowane ze świadczeń publicznych w ramach wykazu otwartego, ale we wskazaniach innych niż leczenie świądu. Zatem w przypadku UDCA i leków stosowanych w leczeniu świądu dochodzi do współpłacenia płatnika publicznego i pacjentów. Ponadto współpłacenie pacjentów ma miejsce w przypadku opieki potransplantacyjnej.

Biorąc pod uwagę, że koszt stosowania UDCA dla pacjenta jest niewielki, podobnie jak koszt pacjenta będącego w stanie zdrowia po przeszczepieniu wątroby, wyniki analizy z obu uwzględnionych perspektyw można uznać za tożsame. W celu wykazania tożsamości wniosków płynących z analizy, a także w celu spełnienia minimalnych wymagań, przeprowadzono analizę wrażliwości w tym zakresie (scenariusz PERSP), w którym wyniki wygenerowano z uwzględnieniem kosztów całkowitych płatnika i pacjentów dla tych kategorii kosztowych.

2.6. Horyzont czasowy analizy

ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Dla porównania SEL + SOC względem SOC analizę przeprowadzono w 50-letnim horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę średni wiek pacjentów z populacji docelowej (około 57 lat), horyzont taki należy uznać za dożywotni.

Uwzględnienie dożywotniego horyzontu czasowego pozwala na ujęcie wszystkich różnic w efektach zdrowotnych i kosztach wynikających z zastosowania porównywanych technologii. Podejście to jest zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT [3].

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w ramach analizy wrażliwości (scenariusz HOR) przetestowano krótszy, 20-letni horyzont czasowy. Wybrana wartość została przyjęta ze względu na wykorzystanie takiego horyzontu w literaturze – w innych zidentyfikowanych analizach ekonomicznych dla leku Ocaliva w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych oprócz przyjętego horyzontu dożywotniego testowano także alternatywną wartość horyzontu czasowego (np. zgodnie z założeniami kanadyjskiej agencji CDA-AMC, dawniej CADTH, dotyczącymi długości horyzontu czasowego) [5, 6].

ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

[REDAKOWANE], obliczenia analizy przeprowadzono dla horyzontu czasowego, który jest wystarczający do przedstawienia różnic w zakresie kosztów leczenia.

Dla porównania SEL + SOC względem ELA + SOC analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym. Horyzont ten jest wystarczający do wykazania różnicy w kosztach między terapiami.

2.7. Efekty zdrowotne

Dla porównania SEL + SOC względem SOC skuteczność i bezpieczeństwo porównywanych interwencji przyjęto na podstawie wyników badania RESPONSE uwzględnionego w analizie klinicznej. W tym randomizowanym badaniu trwającym 52 tygodnie porównano skuteczność i bezpieczeństwo terapii seladelparem względem placebo u pacjentów z PBC, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na UDCA lub u których wystąpiły nieakceptowane zdarzenia niepożądane po UDCA. Złożony pierwszorzędowy punkt końcowy oceniany w badaniu RESPONSE obejmował uzyskanie następujących wartości: aktywność ALP $<1,67 \times \text{GGN}$, przy spadku $\geq 15\%$ od wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej $\leq 1 \times \text{GGN}$ w okresie 12 miesięcy badania.

W modelu globalnym podzielono chorych na cztery kategorie oparte na ich odpowiedzi na leczenie mierzonej za pomocą poziomu bilirubiny i poziomu ALP: normalna bilirubina i ALP $< 1 \times \text{GGN}$ (normalizacja poziomu ALP), normalna bilirubina i ALP $\leq 1,67 \times \text{GGN}$ (łagodne podwyższenie ALP), normalna bilirubina i ALP $> 1,67 \times \text{GGN}$ (wysokie podwyższenie ALP); podwyższona bilirubina lub wyrównana marskość wątroby (CC/podwyższona bilirubina). Kategorie te odpowiadają stanom związanym z PBC w modelu globalnym.

W przypadku przejść między stanami zdrowia specyficznymi dla PBC definiowane są prawdopodobieństwa przejść między stanami zależne od rodzaju leczenia. Podczas gdy prawdopodobieństwa przejść między stanami PBC w okresie obserwacji badania RESPONSE, który wynosił 52 tygodnie, można oszacować na podstawie indywidualnych danych pacjentów z tego badania, brak jest takich danych dla okresu powyżej 12 miesięcy. Dlatego w obliczeniach uwzględniono różne podejście do określenia prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla PBC w okresach poniżej 12. miesiąca oraz powyżej 12. miesiąca.

Szczegółowy opis parametrów efektywności uwzględnionych w analizie przedstawiono w rozdziale 3.2.

2.8. Koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt leków,
- koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym,
- koszty leczenia świądu,
- koszty leczenia zdarzeń niepożądanych (z wykluczeniem świądu),
- koszty kolejnych linii leczenia,
- koszty stanów zdrowia,
- koszty opieki paliatywnej.

Z uwagi na postać leków uwzględnionych w analizie (tabletki) w obliczeniach nie uwzględniono kosztów ich podania, przyjmując że leki wydawane są pacjentom w ramach wizyt monitorujących stan zdrowia lub skuteczność leczenia w programie lekowym.

Szczegółowy opis danych kosztowych uwzględnionych w analizie znajduje się w rozdz. 3.9.

2.9. Dyskontowanie

ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [3, 4].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano obliczenia (scenariusz DISC), w których stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Horyzont czasowy w analizie dla porównania z SEL + SOC i ELA + SOC nie przekracza 1 roku, w związku z czym nie uwzględniono dyskontowania kosztów.

2.10. Korekta połowy cyklu

ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

Korekta połowy cyklu w modelu Markowa polega na przyjęciu założenia, że przejście pacjentów pomiędzy stanami modelu odbywa się w połowie cyklu – bez tej modyfikacji obliczenia prowadzone są tak jakby pacjenci przechodzili na początku lub na końcu cyklu. Zastosowanie tej korekty ma znaczenie szczególnie w przypadku modeli z długimi cyklami, gdyż wtedy mogą wystąpić największe różnice pomiędzy obliczeniami dla początku/końca cyklu.

W modelu wykorzystanym w niniejszej analizie długość 1. i 2. cyklu wynosi odpowiednio 1 i 2 miesiące, kolejne cykle począwszy od 3. mają długość 3 miesiące, a zatem jest względnie długa, wobec czego uwzględniono korektę połowy cyklu.

ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

Ze względu na przyjętą metodykę w analizie nie uwzględniono korekty połowy cyklu.

2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego (lub minimalny akceptowalny koszt utraty jednostki efektu zdrowotnego w sytuacji, gdy stosowanie interwencji wiąże się z uzyskaniem gorszych efektów zdrowotnych przy jednocześnie niższych kosztach). Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się jako trzykrotność Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. 2000 nr 114 poz. 1188 oraz Dz. U. 2021 poz. 151).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 244 821 zł [7].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 750 000 zł.

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA) przypisano parametrom modelu odpowiednie rozkłady prawdopodobieństwa, a następnie przeprowadzono wielokrotne symulacje dla zestawów parametrów, każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-użyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano po 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej oraz prostą obrazującą próg opłacalności (244 821 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla odsetków i prawdopodobieństw (odsetek kobiet w populacji, odsetek pacjentów z podziałem na stopień nasilenia świądu, odsetek pacjentów stosujących farmakoterapie świądu, częstość występowania pozostałych zdarzeń niepożądanych, prawdopodobieństwo przerwania leczenia w okresie 0-12 miesięcy, użyteczności stanów zdrowia związanych z zaawansowaną chorobą wątroby, spadki użyteczności związanych z występowaniem świądu i zdarzeń niepożądanych) przyjęto rozkład beta na odcinku [0; 1]; rozkład beta pozwala na określenie niepewności dla zmiennych przyjmujących wartości w ograniczonym przedziale; wymienione zmienne przyjmują wartości od 0 do 1;
- dla parametrów określających charakterystykę populacji (wiek, masa ciała), parametrów kosztowych (koszty leczenia świądu i zdarzeń niepożądanych, koszty stanów zdrowia, koszty opieki paliatywnej) oraz parametrów określających zużycie zasobów przyjęto rozkład gamma; zmienne modelowane przy użyciu tego rozkładu mogą przyjąć wartości od 0 do nieskończoności,

rozkład jest ponadto skośny, co uwzględnia sytuacje, w których zdarzają się pojedynczy pacjenci generujący bardzo wysokie koszty;

- dla parametrów określających strukturę (rozkład pacjentów w stanach PBC na początku modelu, rozkład pacjentów tolerujących i nietolerujących UDCA, rozkład pacjentów w stanach PBC w kolejnych cyklach), z których każdy mieści się w przedziale od 0 do 1 i wszystkie sumują się do 1 przyjęto rozkład Dirichleta na odcinku $[0, 1]$; rozkład Dirichleta jest wielowymiarowym uogólnieniem rozkładu beta i posiada tę własność, że liczby wylosowane z tego rozkładu będą sumowały się do 1.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- horyzontu czasowego analizy,
- prawdopodobieństwa przejść między stanami PBC poniżej 12. miesiąca,
- prawdopodobieństwa przejść między stanami PBC powyżej 12 miesięcy,
- prawdopodobieństwo przerywania leczenia w ramieniu SOC powyżej 12. miesiąca,
- użyteczności stanów zdrowia,
- spadki użyteczności związane ze świądem,
- zmiana użyteczności związana z wiekiem,
- dawka dobową UDCA,
- koszt farmakoterapii świądu,
- koszt stanów zdrowia niezwiązanych z przeszczepieniem wątroby,
- koszt przeszczepu wątroby,
- koszt opieki transplantacyjnej.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

3. Dane źródłowe

3.1. Charakterystyka populacji

Na potrzeby modelowania przebiegu choroby i efektów leczenia w ramach CUA konieczne było określenie charakterystyki początkowej pacjentów w zakresie średniego wieku, odsetka kobiet oraz średniej masy ciała.

Wiek oraz struktura płci mają wpływ na wyznaczoną śmiertelność ogólną (rozdz. 3.3) oraz na średni spadek użyteczności związany z wiekiem i płcią (rozdz. 3.8.5). Natomiast masa ciała jest parametrem wpływającym na dawkowanie UDCA (rozdz. 3.9).

W ramach przeprowadzonego niesystematycznego przeszukania sieci Internet odnaleziono 2 badania (Raszej-Wyszomirska 2015 [8], Kruk 2025 [9]), w których przedstawiono charakterystykę pacjentów z PBC w Polsce. W odnalezionych badaniach średni wiek pacjentów oraz odsetek kobiet są zbliżone do danych raportowanych w badaniu RESPONSE (Tabela 2). W badaniach tych nie raportowano danych na temat masy ciała pacjentów.

Biorąc pod uwagę, że badanie RESPONSE dostarcza kompletnych danych oraz znikomą różnicą w wartościach parametrów pomiędzy odnalezionymi polskimi danymi a danymi z badania RESPONSE, do określenia charakterystyki początkowej populacji w zakresie wymienionych parametrów wykorzystano dane z badania RESPONSE (uwzględniając wszystkich pacjentów w badaniu) w celu zachowania spójności ze źródłem danych dotyczących efektywności analizowanych interwencji. W poniższej tabeli znajduje się zestawienie danych dotyczących charakterystyki początkowej pacjentów.

Tabela 2.
Charakterystyka pacjentów z PBC

Parametr	Raszeja-Wyszomirska 2015 [N=205]	Kruk 2025 [N=514]	RESPONSE [N=193]
Średni wiek, lata (SD)	57,8 (11,3)	56 (b.d.)	56,7 (9,70)
% kobiet	91,70%	91,44%	94,82%
Średnia masa ciała, kg (SD)	b.d.	b.d.	

b.d. – brak danych

Początkowy rozkład pacjentów w stanach specyficznych dla PBC opiera się na dostępnych danych dotyczących prawdopodobieństw przejścia między stanami zdrowia w 1. cyklu. W zależności od wyboru scenariusza dotyczącego definicji oszacowania prawdopodobieństw przejść między stanami PBC (patrz rozdz. 3.2.1) uwzględniono w oszacowaniach następujące zestawy danych przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 3.
Rozkład pacjentów stanach PBC na początku modelu

Stan zdrowia w modelu	„Tylko kompletne dane” (N=187)	„Brakujące przypisane do stanu CC/podwyższona bilirubina” (N=193)
Normalizacja ALP	██████	██████
Łagodne podwyższenie ALP	██████	██████
Wysokie podwyższenie ALP	██████	██████
CC / podwyższona bilirubina	██████	██████
Scenariusz analizy	Analiza podstawowa	Scenariusz TR_PBC

3.2. Prawdopodobieństwa przejść między stanami

3.2.1. Stany zdrowia specyficzne dla PBC

W przypadku przejść między stanami zdrowia specyficznymi dla PBC definiowane są prawdopodobieństwa przejść między stanami zależne od rodzaju leczenia. W modelu prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla PBC określono w dwóch okresach: poniżej 12. miesiąca oraz powyżej 12. miesiąca. Wiąże się to z dostępnością danych, na podstawie których szacowane są te prawdopodobieństwa. W okresie obserwacji badania RESPONSE, który wynosił 52 tygodnie, można oszacować prawdopodobieństwa na podstawie indywidualnych danych pacjentów z tego badania. Dla okresu powyżej 12. miesiąca brak jest takich danych, dlatego do określenia prawdopodobieństw w tym okresie przyjęto inną metodykę.

MIESIĄCE 0-12

Do określenia prawdopodobieństw przejść dla SEL (w monoterapii / w skojarzeniu z UDCA) oraz SOC (UDCA w monoterapii / terapię wspomagającą / objawowe mające na celu minimalizację nasilenia świądu) w miesiącach 0-12 wykorzystano indywidualne dane pacjentów z badania RESPONSE, do których dostęp mieli autorzy oryginalnego modelu. Dodatkowo, aby w pełni wykorzystać dostępne dane z badania, prawdopodobieństwa przejść oszacowano dla każdego okresu, w którym dokonano oceny w badaniu RESPONSE: miesiąc 0-1, miesiąc 1-3, miesiąc 3-6, miesiąc 6-9 i miesiąc 9-12. Indywidualne dane pacjentów posłużyły do przypisania pacjentów do stanów zdrowia: 'normalizacja poziomu ALP', 'łagodne podwyższenie ALP', 'wysokie podwyższenie ALP' lub 'CC/podwyższona bilirubina' w każdym uwzględnionym punkcie czasowym, odpowiadającym cyklom w pierwszym roku w modelu. Dla każdego cyklu i stanu zdrowia oszacowano następnie prawdopodobieństwa przejść.

Oszacowania prawdopodobieństw przeprowadzono zgodnie z dwiema przyjętymi definicjami analizy danych:

- tylko kompletne dane, tj. oszacowania wyłącznie na podstawie zaobserwowanego stanu pacjenta,
- brakujące przypisane do stanu CC/podwyższona bilirubina, tj. pacjenci z brakującymi obserwacjami w danym punkcie oceny są klasyfikowani jako będący w stanie CC/podwyższona bilirubina.

W ramieniu seladelparu przerwanie leczenia było również cenzorowane w przypadku analizy opartej o tylko kompletne dane.

W analizie podstawowej uwzględniono prawdopodobieństwa przejść między stanami oszacowane na podstawie definicji 'tylko kompletne dane'. Przyjęto, że są one reprezentatywne dla pacjentów w trakcie leczenia początkowego w okresie 0-12 miesięcy. W celu zbadania wpływu wyboru definicji analizy danych do oszacowania prawdopodobieństw w ramach analizy wrażliwości (scenariusz TR_PBC) testowano prawdopodobieństwa przejść oszacowane w oparciu o definicję 'brakujące przypisane do stanu 'CC/podwyższona bilirubina'.

Otrzymany model ekonomiczny pozwala na uwzględnienie prawdopodobieństw przejść odpowiednio dla pacjentów z tolerancją UDCA oraz pacjentów z nietolerancją UDCA. Zgodnie z autorami oryginalnego modelu [10], ze względu na niewielką liczebność w badaniu RESPONSE podgrupy pacjentów z nietolerancją UDCA (12 pacjentów), przyjęto takie same prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla obu podgrup z tolerancją i nietolerancją UDCA, określone na podstawie danych dla wszystkich pacjentów w badaniu RESPONSE.

Na podstawie indywidualnych danych pacjenckich z badania RESPONSE oszacowane zostały prawdopodobieństwa przejść między stanami PBC dla każdego cyklu w pierwszych 12 miesiącach leczenia dla SEL + SOC oraz SOC (jako iloraz pacjentów wychodzących ze stanu początkowego do stanu docelowego przez wszystkich pacjentów w stanie początkowym w danym cyklu).

W badaniu RESPONSE w ramieniu SOC nie odnotowano pacjentów, u których nastąpiła normalizacja ALP i w związku z tym brak jest danych pozwalających na określenie prawdopodobieństw przejścia z tego stanu zdrowia do innych. Jako że w modelu żaden pacjent w ramieniu SOC nie trafia do stanu zdrowia 'normalizacja poziomu ALP', brak danych nie stanowi ograniczenia modelu dla SOC. Niemniej jednak dane dla tego stanu zdrowia są niezbędne do określenia po 1 miesiącu modelu dla pacjentów, którzy przerywają terapię seladelparem i przechodzą do terapii kolejnej linii (w przypadku wybrania odpowiedniej opcji modelowania efektów zdrowotnych po progresji choroby). Dla monoterapii UDCA/SOC (stosowanych w kolejnej linii leczenia) prawdopodobieństwa przejścia ze stanu „normalizacja ALP” do pozostałych stanów zdrowia określono na podstawie znormalizowanych prawdopodobieństw przejścia z tego stanu do stanów 'łagodne podwyższenie ALP', 'wysokie podwyższenie ALP' i 'CC/podwyższona bilirubina' oszacowanych dla seladelparu (w odpowiadających cyklach).

W poniższych tabelach przedstawiono liczbę pacjentów opuszczających początkowy stan zdrowia do alternatywnego stanu zdrowia w każdym punkcie czasowym, w którym dokonano oceny w badaniu,

odpowiednio dla SEL + SOC oraz SOC dla opcji przyjętej w analizie podstawowej 'tylko kompletne dane'.

Tabela 4.
Pacjenci oraz prawdopodobieństwa przejść między stanami w miesiącach 0-1

Stan początkowy w 0 mies.	Liczba osób		Stan docelowy po 1. mies.	Liczba osób		Prawdopodobieństwo	
	SEL + SOC	SOC		SEL + SOC	SOC	SEL + SOC	SOC
Normalizacja poziomu ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
Łagodne podwyższenie ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
Wysokie podwyższenie ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
CC / podwyższona bilirubina	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■

Dla stanów, w których nie odnotowano w danym cyklu pacjentów, przyjęto prawdopodobieństwa przejścia równe 25% (normalizacja, wyjście do 4 możliwych stanów zdrowia). Założenie pozostaje bez wpływu na wyniki analizy.

Tabela 5.
Pacjenci oraz prawdopodobieństwa przejść między stanami w miesiącach 1-3

Stan początkowy w 1 mies.	Liczba osób		Stan docelowy po 3. mies.	Liczba osób		Prawdopodobieństwo	
	SEL + SOC	SOC		SEL + SOC	SOC	SEL + SOC	SOC
Normalizacja poziomu ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
Łagodne podwyższenie ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■

Stan początkowy w 1 mies.	Liczba osób		Stan docelowy po 3. mies.	Liczba osób		Prawdopodobieństwo	
	SEL + SOC	SOC		SEL + SOC	SOC	SEL + SOC	SOC
Wysokie podwyższenie ALP	■	■	Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
CC / podwyższona bilirubina			Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■

Tabela 6.
Pacjenci oraz prawdopodobieństwa przejść między stanami w miesiącach 3-6

Stan początkowy w 3 mies.	Liczba osób		Stan docelowy po 6. mies.	Liczba osób		Prawdopodobieństwo	
	SEL + SOC	SOC		SEL + SOC	SOC	SEL + SOC	SOC
Normalizacja poziomu ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
Łagodne podwyższenie ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
Wysokie podwyższenie ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
CC / podwyższona bilirubina	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■

Tabela 7.
Pacjenci oraz prawdopodobieństwa przejść między stanami w miesiącach 6-9

Stan początkowy w 6. mies.	Liczba osób		Stan docelowy po 9. mies.	Liczba osób		Prawdopodobieństwo	
	SEL + SOC	SOC		SEL + SOC	SOC	SEL + SOC	SOC
Normalizacja poziomu ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■

Stan początkowy w 6. mies.	Liczba osób		Stan docelowy po 9. mies.	Liczba osób		Prawdopodobieństwo	
	SEL + SOC	SOC		SEL + SOC	SOC	SEL + SOC	SOC
Łagodne podwyższenie ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
Wysokie podwyższenie ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
CC / podwyższona bilirubina	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■

Tabela 8.
Pacjenci oraz prawdopodobieństwa przejść między stanami w miesiącach 9-12

Stan początkowy w 9. mies.	Liczba osób		Stan docelowy po 12. mies.	Liczba osób		Prawdopodobieństwo	
	SEL + SOC	SOC		SEL + SOC	SOC	SEL + SOC	SOC
Normalizacja poziomu ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
Łagodne podwyższenie ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
Wysokie podwyższenie ALP	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■
CC / podwyższona bilirubina	■	■	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■
			Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■
			Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■
			CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■

Analogiczne dane dla scenariusza TR_PBC, który uwzględnia prawdopodobieństwa przejść oszacowane w oparciu o definicję 'brakujące przypisane do stanu CC/podwyższona bilirubina' dostępne są w dołączonym modelu na arkuszu 'transitions'.

POWYŻEJ 12 MIESIĄCA

W modelu globalnym przyjęto szereg opcji do określenia prawdopodobieństw przejść między 4 stanami związanymi z PBC po 12 miesiącach leczenia, które oparto na różnych założeniach klinicznych i danych z końcowego okresu badania RESPONSE [10].

W fazie przedłużonej badania RESPONSE (badanie ASSURE [11]) w podgrupie pacjentów stosujących SEL przez cały okres badania RESPONSE, odsetek pacjentów, u których wystąpiła złożona odpowiedź biochemiczna, wyniósł 72% po 24. miesiącach leczenia (90/124). Wynik ten zbliżony jest do obserwacji z badania RESPONSE, co potwierdza, że uzyskany efekt terapeutyczny dla SEL utrzymuje się powyżej 12. miesiąca terapii. W związku z tym w oszacowaniach podstawowych przyjęto założenie, że pacjenci kontynuujący terapię SEL powyżej 12. miesiąca pozostają w stanach PBC, w których byli w 12. miesiącu terapii (czyli nie występują dalsze przejścia między stanami specyficznymi dla PBC, opcja: efekt terapeutyczny utrzymany). Warto zaznaczyć, że częściowe dane z badania ASSURE po kolejnych 6 miesiącach (30 mies. terapii) wskazują nawet na poprawę wyników (złożona odpowiedź biochemiczna u 81% leczonych; 30/37).

W przypadku SOC, na podst. badania RESPONSE można wnioskować, że nie ma jasnego mechanizmu zapewniającego ciągłą poprawę (dane z badania sugerują stabilność ALP oraz stężenia bilirubiny) biorąc pod uwagę, że pacjenci kwalifikujący się do leczenia SEL albo wcześniej wykazywali niewystarczającą odpowiedź na UDCA albo wstąpiły u nich nieakceptowalne zdarzenia niepożądane po UDCA. W związku z tym nie byłoby zasadne, aby pacjenci leczeni SOC (czyli UDCA lub brak terapii) nadal odnosili korzyści. Dlatego dla SOC powyżej 12 miesiąca w niniejszej analizie w wariantach podstawowym uwzględniono prawdopodobieństwa przejść z końcowego okresu badania RESPONSE (9-12 miesiąc), przy założeniu braku poprawy poziomu ALP i stężenia bilirubiny (w obliczeniach uwzględniono prawdopodobieństwa przejść z końcowego okresu badania RESPONSE (9-12 miesiąc) zmodyfikowane tak, aby pacjenci po 12 miesiącu nie przechodzili do stanów z niższym poziomem ALP i bilirubiny (opcja: brak poprawy). Należy zaznaczyć, że w analizie dla elafibranoru ocenionej przez brytyjską agencję oceny technologii medycznych NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) również przyjęto założenie, że pacjenci leczeni SOC nie mogą uzyskać poprawy po 12. miesiącu.

W ramach analizy wrażliwości przetestowano opcję (scenariusz TR_12M_1), w której zarówno dla SEL + SOC oraz SOC + PLC może pojawić się zmiana w zakresie poziomu ALP i bilirubiny po 12 miesiącach. W obliczeniach tego scenariusza uwzględniono dostępne w modelu globalnym dane opracowane na podstawie 10-letnich danych dotyczących przebiegu choroby, przedstawione w analizie dla leku Ocaliva ocenionej przez Agencję NICE. Z wykorzystaniem procesu kalibracji uwzględniającego dane brytyjskie obliczono prawdopodobieństwa przejść. Szczegółowy opis metodyki znajduje się w

dokumentem technicznym do modelu globalnego. Dane te zostały wykorzystane w odnalezionej w trakcie prac analizie dla seladelparu (CUA Lyvdelzi 2025 [12]) będącej w trakcie oceny przez agencję NICE w wariantcie podstawowym jej obliczeń, przy czym za takim podejściem przemawia, iż analiza ta ocenia seladelpar w warunkach brytyjskich.

Dodatkowo w niniejszej analizie testowano opcję (scenariusz TR_12M_2), w której dla SEL + SOC założono poprawę w zakresie poziomu ALP i bilirubiny (w obliczeniach przyjęto prawdopodobieństwa przejść z końcowego okresu badania RESPONSE, czyli 9-12 miesiąca, opcja: możliwa poprawa) a dla SOC założono brak poprawy w zakresie poziomu ALP i bilirubiny.

W tabeli poniżej zestawiono prawdopodobieństwa przejść między 4 stanami związanymi z PBC dla terapii trwającej > 12. miesięcy wg wybranych do analizy scenariuszy.

Tabela 9.
Prawdopodobieństwa przejść między stanami PBC powyżej 12. miesiąca

Stan początkowy	Stan docelowy	Analiza podstawowa		Scenariusz TR_12M_1		Scenariusz TR_12M_2	
		SEL + SOC	SOC	SEL + SOC	SOC	SEL + SOC	SOC
Normalizacja poziomu ALP	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■	■	■
	Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■	■	■
	Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■	■	■
	CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■	■	■
Łagodne podwyższenie ALP	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■	■	■
	Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■	■	■
	Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■	■	■
	CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■	■	■
Wysokie podwyższenie ALP	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■	■	■
	Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■	■	■
	Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■	■	■
	CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■	■	■
CC / podwyższona bilirubina	Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■	■	■
	Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■	■	■
	Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■	■	■
	CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■	■	■

3.2.2. Stany zdrowia związane z zaawansowaną chorobą wątroby

Zgodnie ze strukturą modelu pacjenci ze stanu 'CC / podwyższona bilirubina' mogą przejść do stanów 'DCC', 'HCC' i 'przed przeszczepem wątroby'. Przyjęto założenie, że prawdopodobieństwa przejścia

między stanami zaawansowanej choroby wątroby są takie same dla wszystkich metod leczenia w modelu.

W modelu globalnym do określenia prawdopodobieństw przejść w stanach zdrowia związanych z zaawansowaną chorobą wątroby, wykorzystano prawdopodobieństwa przejść przedstawione w analizie dla preparatu Ocaliva ocenionej przez NICE (TA443) [13]. Prawdopodobieństwa te pierwotnie pochodziły z opublikowanej literatury i dotyczyły pacjentów z PBC oraz HCV, a niektóre wartości zostały oszacowane poprzez kalibrację przy wykorzystaniu danych literaturowych. Dodatkowo w analizie dla elafibranoru ocenianej przez NICE (TA1016) [14], również wykorzystano prawdopodobieństwa z analizy dla Ocaliva (TA443), gdzie eksperci kliniczni uznali je za odpowiednie do wykorzystania w modelowaniu. Dlatego też jest zasadnie wykorzystanie tych danych w niniejszej analizie.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami zaawansowanej choroby wątroby pochodzą bezpośrednio z analizy TA443. Jedynie dla przejść ze stanu 'CC / podwyższona bilirubina' do stanu 'DCC' (niewyrównana marskość wątroby) oraz ze stanu 'DCC' do stanu 'przed przeszczepem' autorzy oryginalnego modelu określili prawdopodobieństwa poprzez kalibrację przy wykorzystaniu 10-letnich danych dotyczących przeżycia bez przeszczepu wątroby, przedstawionych w analizie TA443. Kalibracja ma na celu zapewnienie, że prawdopodobieństwa przejścia w obrębie stanów zaawansowanej choroby wątroby odzwierciedla obserwowane przeżycie bez przeszczepu wątroby. Podejście to oparto na przeprowadzonej kalibracji prawdopodobieństw przejść w analizie TA443, uwzględniając stan 'normalizacja ALP' oraz współczynniki ryzyka dla terapii celowanych. Szczegóły przeprowadzonych oszacowań znajdują się w załączonym raporcie technicznym [10] oraz w modelu globalnym na arkuszu 'liver_calibration'. Te same dane są opisane jako wykorzystane w analizie ekonomicznej dla seladelparu, będącej w trakcie oceny przez NICE [12].

W poniższej tabeli przedstawiono roczne prawdopodobieństwa przejść pomiędzy stanami zaawansowanej choroby wątroby wykorzystane w niniejszej analizie.

Tabela 10.
Prawdopodobieństwa przejścia do i pomiędzy stanami zaawansowanej choroby wątroby

Stan zdrowia:		Prawdopodobieństwo roczne
z	do	
CC / podwyższona bilirubina	DCC	10,8%*
	HCC	1,0%
	Przed przeszczepem wątroby	4,0%
DCC	HCC	1,0%
	Przed przeszczepem wątroby	6,8%*
HCC	Przed przeszczepem wątroby	4,0%
Przed przeszczepem wątroby	Przeszczep wątroby	35,0%
Po przeszczepie	Nawrót PBC	2,6%

Stan zdrowia:		Prawdopodobieństwo roczne
z	do	
Nawrót PBC	Przeszczep wątroby	0,1%

* wartość oszacowana poprzez kalibrację przeprowadzoną przez autorów oryginalnego modelu

Prawdopodobieństwa roczne przeliczono na prawdopodobieństwa przejść w cyklu uwzględnionym w modelu przy uwzględnieniu poniższego wzoru:

$$P_{cykl} = 1 - (1 - P)^{\frac{1}{n}}$$

gdzie P_{cykl} oznacza prawdopodobieństwo w cyklu, P to prawdopodobieństwo w danym okresie, natomiast n to liczba cykli w danym okresie.

3.3. Śmiertelność

Ryzyko zgonu w stanach specyficznych dla PBC w modelu przyjęto na takim samym poziomie, jak w populacji ogólnej w Polsce. Dane dotyczące śmiertelności zaczerpnięto z opublikowanych na stronie Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) tablic trwania życia za rok 2024 [15]. Uwzględnione wartości osobno dla kobiet i mężczyzn według ich wieku zaprezentowano w poniższej tabeli.

Tabela 11.
Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej według wieku i płci

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
0	0,00393	0,00298	34	0,00166	0,00051	68	0,02765	0,01257
1	0,00027	0,00024	35	0,00178	0,00056	69	0,02966	0,01377
2	0,00020	0,00018	36	0,00190	0,00061	70	0,03178	0,01514
3	0,00016	0,00014	37	0,00203	0,00066	71	0,03402	0,01669
4	0,00013	0,00011	38	0,00216	0,00072	72	0,03645	0,01843
5	0,00011	0,00008	39	0,00231	0,00077	73	0,03910	0,02039
6	0,00010	0,00007	40	0,00247	0,00084	74	0,04201	0,02261
7	0,00010	0,00006	41	0,00265	0,00091	75	0,04520	0,02508
8	0,00010	0,00006	42	0,00285	0,00099	76	0,04872	0,02785
9	0,00010	0,00007	43	0,00307	0,00107	77	0,05263	0,03093
10	0,00011	0,00007	44	0,00331	0,00118	78	0,05700	0,03440
11	0,00012	0,00008	45	0,00359	0,00129	79	0,06187	0,03829
12	0,00014	0,00010	46	0,00390	0,00142	80	0,06738	0,04275
13	0,00016	0,00012	47	0,00425	0,00155	81	0,07366	0,04789
14	0,00020	0,00014	48	0,00465	0,00170	82	0,08089	0,05392
15	0,00024	0,00016	49	0,00508	0,00187	83	0,08918	0,06100

Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety	Wiek	Mężczyźni	Kobiety
16	0,00031	0,00019	50	0,00557	0,00204	84	0,09860	0,06927
17	0,00039	0,00022	51	0,00612	0,00224	85	0,10905	0,07873
18	0,00048	0,00024	52	0,00673	0,00247	86	0,12037	0,08936
19	0,00057	0,00025	53	0,00739	0,00272	87	0,13229	0,10100
20	0,00065	0,00026	54	0,00814	0,00301	88	0,14460	0,11346
21	0,00072	0,00026	55	0,00893	0,00332	89	0,15723	0,12668
22	0,00077	0,00025	56	0,00978	0,00369	90	0,17018	0,14068
23	0,00081	0,00025	57	0,01070	0,00410	91	0,18354	0,15545
24	0,00085	0,00025	58	0,01167	0,00455	92	0,19736	0,17105
25	0,00089	0,00025	59	0,01273	0,00506	93	0,21171	0,18751
26	0,00094	0,00026	60	0,01389	0,00563	94	0,22652	0,20475
27	0,00100	0,00027	61	0,01518	0,00628	95	0,24174	0,22266
28	0,00106	0,00029	62	0,01663	0,00699	96	0,25729	0,24111
29	0,00114	0,00032	63	0,01824	0,00777	97	0,27311	0,25997
30	0,00123	0,00035	64	0,01999	0,00861	98	0,28911	0,27907
31	0,00133	0,00038	65	0,02184	0,00950	99	0,30519	0,29826
32	0,00144	0,00042	66	0,02374	0,01046	100	0,32127	0,31737
33	0,00155	0,00046	67	0,02570	0,01146	-	-	-

W stanach zaawansowanej choroby wątroby dodatkowo uwzględniono zwiększone ryzyko zgonu związane z chorobą wątroby. Ryzyko zgonu związane z pogorszeniem funkcji wątroby określono w oparciu o dane przedstawione w analizie dla preparatu Ocaliva ocenionej przez NICE (TA443) [13]. Te same dane są opisane jako wykorzystane w analizie ekonomicznej dla seladelparu, będącej w trakcie oceny przez NICE [12].

W poniższej tabeli przedstawiono roczne prawdopodobieństwa przejścia do stanu zgonu z poszczególnych stanów związanych z zaawansowaną chorobą wątroby. Prawdopodobieństwa roczne przeliczono na prawdopodobieństwa w cyklu uwzględnionym w modelu przy uwzględnieniu wzoru przedstawionego w rozdz. 3.2.2, stosowanego również dla prawdopodobieństw przejść w stanach zaawansowanej choroby wątroby.

Tabela 12.
Ryzyka zgonu związanego z chorobą wątroby w stanach zaawansowanej choroby wątroby

Stan zdrowia	Prawdopodobieństwo roczne
DCC	17,0%
HCC	43,0%
Przed przeszczepem wątroby	9,0%
Przeszczep wątroby	21,0%

Stan zdrowia	Prawdopodobieństwo roczne
Po przeszczepie	6,0%
Nawrót PBC	Na podst. tablic trwania życia

3.4. Przerwanie leczenia

W obliczeniach modelu możliwe jest przerwanie leczenia SEL z dowolnej przyczyny w trakcie terapii, gdy pacjent znajduje się w 4 możliwych stanach zdrowia związanych z PBC. Ponadto przerwanie leczenia następuje w przypadku przejścia do stanów zdrowia związanych z zaawansowaną chorobą wątroby (DC, HCC, przeszczep wątroby). W przypadku przejścia do stanu nawrót PBC terapia SEL nie jest wznawiana. Założenia modelu w zakresie przerywania terapii SEL po przejściu do stanów zdrowia związanych z zaawansowaną chorobą wątroby są względnie zgodne z zapisami proponowanego programu lekowego. Po przerwaniu terapii SEL pacjenci kontynuują leczenie SOC wg ogólnych zasad. W ramieniu komparatora SOC + PLC przerywanie leczenia jest uwzględnione wyłącznie w sposób techniczny, gdyż jeżeli na SOC składa się UDCA, to w kolejnej linii stosowane są nadal UDCA a dla terapii kolejnej linii w modelu założono takie same dawkowanie i koszty (rozdz. 3.9 i 3.10).

Prawdopodobieństwa przerywania leczenia w stanach leczenia uwzględniono dla okresów: 0-12 miesięcy (odpowiadającemu okresowi badania RESPONSE) oraz po 12 miesiącu. Dla obu okresów przyjęto, że modelowane prawdopodobieństwo przerywania leczenia jest takie samo we wszystkich stanach zdrowia specyficznych dla PBC.

W miesiącach 0-12 prawdopodobieństwo przerywania leczenia oszacowano przy uwzględnieniu danych dotyczących pacjentów przerywających leczenie z dowolnej przyczyny z badania RESPONSE (10 pacjentów w ramieniu SEL + SOC i 8 w ramieniu SOC przerwało leczenie z dowolnej przyczyny). Dane dotyczące czasu przerywania leczenia seladelparem nie wykazały wyraźnego wzorca czasowego, zdarzenia występowały stosunkowo równomiernie w okresie badania. W związku z tym w modelu przyjęto stałą częstość przerywania leczenia w miesiącach 0-12.

Do określenia prawdopodobieństwa przerywania leczenia powyżej 12 miesiąca dla SEL wykorzystano dane z długoterminowego badania ASSURE [16], dotyczące podgrupy pacjentów kontynuujących SEL z badania RESPONSE (104 pacjentów). Z danych wynika, że w drugim roku leczenia seladelparem 3 pacjentów przerwało leczenie z dowolnej przyczyny.

W poniższej tabeli przedstawiono roczne prawdopodobieństwa przerywania leczenia SEL + SOC oraz SOC.

Tabela 13.
Roczne prawdopodobieństwa przerwania leczenia

Terapia	Liczba osób przerywających leczenie	Liczba osób w badanej grupie	Prawdopodobieństwo roczne
0-12 miesięcy			
SEL + SOC	10	128	0,078
SOC	8	65	0,123
Powyżej 12 miesięcy			
SEL + SOC	3	104	0,029
SOC	-	-	b.d.

Zakładając, że wszelkie różnice w przerywaniu leczenia pomiędzy interwencjami prawdopodobnie wynikają z wystąpienia świądu i zdarzeń niepożądanych we wczesnych fazach leczenia, w analizie podstawowej przyjęto, że nie ma różnicy w prawdopodobieństwie przerywania leczenia powyżej 12 miesięcy pomiędzy SOC i SEL + SOC, a prawdopodobieństwo przerywania dla SOC jest takie samo, jak dla SEL + SOC powyżej 12 miesięcy.

Ze względu na fakt, iż założenia modelu w zakresie przerywania terapii SEL nie są w pełni zbieżne z zapisami programu lekowego, przeprowadzono dodatkowe obliczenia w ramach analizy wrażliwości (scenariusz DISC_SEL), w którym uwzględniono 2-krotnie wyższe ryzyko przerywania leczenia.

W obliczeniach modelu prawdopodobieństwa roczne przeliczane są na prawdopodobieństwa przejść w cyklu uwzględnionym w modelu przy uwzględnieniu poniższego wzoru:

$$P_{\text{cykl}} = 1 - (1 - P)^{\frac{1}{n}}$$

gdzie P_{cykl} oznacza prawdopodobieństwo w cyklu, P to prawdopodobieństwo w danym okresie, natomiast n to liczba cykli w danym okresie.

3.5. Kolejne linie leczenia

W otrzymanym modelu globalnym uwzględniono kolejne linie leczenia, aby uwzględnić wyniki i koszty dla pacjentów, którzy zaprzestaną leczenia SEL + SOC oraz SOC. Pacjenci, którzy przerywają leczenie w danym cyklu, pozostają w odpowiadającym im stanie zdrowia w modelu, a począwszy od następnego cyklu w modelu są leczeni wyłącznie SOC niezależnie od wcześniejszego leczenia początkowego.

Biorąc pod uwagę listę terapii dostępnych w leczeniu PBC w Polsce ograniczoną do UDCA, w analizie przyjęto, że w populacji pacjentów:

- z nietolerancją UDCA stosuje się SOC obejmującą wyłącznie leczenie wspomagające/objawowe mające na celu minimalizację nasilenia świądu,

- z tolerancją UDCA, ale nieodpowiadających w wystarczającym stopniu na otrzymywane leczenie stosuje się SOC w postaci objawowego leczenia świądu oraz terapii UDCA w zmodyfikowanych dawkach.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami PBC w kolejnej linii leczenia przyjęto takie samo, jak w ramieniu SOC dla leczenia początkowego (Tabela 4, Tabela 5, Tabela 6, Tabela 7, Tabela 8, Tabela 9). Przyjęto, że kolejne linie leczenia będą stosowane we wszystkich stanach z wyjątkiem stanu 'po przeszczepie wątroby'.

3.6. Świąd

Świąd jest jednym z najważniejszych zdarzeń niepożądanych związanych z PBC, często mającym wpływ na jakość życia pacjentów. Wyniki badania klinicznego RESPONSE pokazują, że leczenie SEL prowadzi do większej redukcji nasilenia świądu, mierzonej za pomocą numerycznej skali oceny świądu – NRS (zakres od 0 - brak swędzenia do 10 - najsilniejszy możliwy świąd) w porównaniu z placebo.

W modelu poza zdefiniowanymi stanami zdrowia uwzględniono świąd jako długotrwały niekorzystny objaw choroby. W modelu przyjęto 3 poziomy nasilenia świądu: łagodny, umiarkowany i ciężki. Zmiana rozkładu pacjentów pomiędzy tymi poziomami nasilenia świądu wraz z leczeniem powoduje zróżnicowanie wyników. Świąd może wystąpić w każdym stanie zdrowia, z wyjątkiem stanu po przeszczepie wątroby. Wpływ świądu na wyniki jest modelowany za pomocą spadków użyteczności (rozdz. 3.8) oraz kosztów związanych z jego wystąpieniem (rozdz. 3.10.1.4).

Na podstawie indywidualnych danych pacjentów z badania RESPONSE w modelu globalnym określono liczby pacjentów ze świądem o nasileniu łagodnym, umiarkowanym i ciężkim, na początku badania oraz dla każdego punktu oceny w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu. Należy też zaznaczyć, że nie wszyscy pacjenci doświadczają świądu.

W celu uniknięcia błędu wynikającego z różnic w początkowym rozkładzie nasilenia świądu między ramionami, oszacowano procentowe zmiany w stosunku do wartości wyjściowych dla każdego stopnia nasilenia w każdym punkcie oceny w badaniu. Następnie wartości specyficzne dla danego leczenia zastosowano do wspólnego rozkładu bazowego, aby uzyskać modelowane dane wejściowe dotyczące proporcji nasilenia. Wspólny rozkład bazowy był specyficzny dla populacji tolerującej UDCA w badaniu RESPONSE, biorąc pod uwagę pacjentów w obu ramionach badania. Ze względu na małą liczbę pacjentów w grupie nietolerującej UDCA, do oszacowania procentowych zmian wykorzystano dane z całej populacji.

W tabeli poniżej przedstawiono odsetki pacjentów z podziałem na stopień nasilenia świądu oszacowane przez autorów modelu globalnego na podstawie indywidualnych danych pacjenta z badania RESPONSE.

Tabela 14.
Rozkład nasilenia świądu w różnych punktach czasowych

Punkt czasowy	Poziom nasilenia świądu	Tolerujący UDCA		Nietolerujący UDCA	
		SEL + UDCA	SOC	SEL	SOC
W 1. miesiącu	Łagodny	■	■	■	■
	Umiarkowany	■	■	■	■
	Ciężki	■	■	■	■
W 3. miesiącu	Łagodny	■	■	■	■
	Umiarkowany	■	■	■	■
	Ciężki	■	■	■	■
W 6. miesiącu	Łagodny	■	■	■	■
	Umiarkowany	■	■	■	■
	Ciężki	■	■	■	■
W 9. miesiącu	Łagodny	■	■	■	■
	Umiarkowany	■	■	■	■
	Ciężki	■	■	■	■
W 12. miesiącu	Łagodny	■	■	■	■
	Umiarkowany	■	■	■	■
	Ciężki	■	■	■	■
Po 12. miesiącu	Łagodny	■	■	■	■
	Umiarkowany	■	■	■	■
	Ciężki	■	■	■	■

Analizując powyższe dane dla pierwszych 12 miesięcy można zaobserwować znaczną poprawę w zakresie występowania świądu w tym okresie. W analizie klinicznej [2] wykazano też istotne zmniejszenie nasilenia świądu wg skali NRS w 12. miesiącu u pacjentów z umiarkowanym do ciężkim świądem na początku badania. W związku z tym w oszacowaniach konserwatywnie przyjęto, że rozkład pacjentów ze względu na stopień nasilenia świądu po 12. miesiącu jest taki sam, jak w 12. miesiącu i jest stosowany w całym horyzoncie czasowym (Tabela 14). Zgodnie ze strukturą modelu (rozdz. 2.2), świąd może wystąpić w każdym stanie zdrowia, z wyjątkiem stanu po przeszczepie wątroby.

3.7. Zdarzenia niepożądane

W analizie kosztów-użyteczności uwzględniono poważne zdarzenia niepożądane raportowane u co najmniej 2 pacjentów w badaniu RESPONSE (szczegółowe dane dostarczone przez autorów globalnego modelu).

W poniższej tabeli przedstawiono częstość występowania zdarzeń niepożądanych odpowiednio dla podgrupy pacjentów tolerujących UDCA i nietolerujących UDCA.

Tabela 15.
Częstość występowania zdarzeń niepożądanych

Zdarzenie niepożądane	Tolerujący UDCA						Nietolerujący UDCA					
	SEL + UDCA			SOC			SEL			SOC		
	n	N	%	n	N	%	n	N	%	n	N	%
Biegunka	3	120	2,50%	0	61	0,00%	0	8	0,00%	0	4	0,00%
Suchość oczu / suchość jamy ustnej	0	120	0,00%	0	61	0,00%	0	8	0,00%	2	4	50,00%
Rumień / wysypka	0	120	0,00%	0	61	0,00%	0	8	0,00%	2	4	50,00%
Ból głowy	4	120	3,33%	0	61	0,00%	0	8	0,00%	0	4	0,00%

Do każdego z powyższych zdarzeń naliczane są koszty związane z leczeniem (rozdz. 3.10.4) oraz spadek użyteczności (rozdz. 3.8.6).

3.8. Użyteczności stanów zdrowia

3.8.1. Wprowadzenie

Na potrzeby analizy kosztów-użyteczności, zgodnie ze strukturą modelu (rozdz. 2.2) konieczne jest określenie wartości użyteczności dla stanów zdrowia:

- specyficznych dla PBC (normalizacja ALP, łagodne podwyższenie ALP, wysokie podwyższenie ALP, CC / podwyższona bilirubina),
- związanych z zaawansowaną chorobą wątroby (DCC, HCC, przed przeszczepem wątroby, przeszczep wątroby, po przeszczepie wątroby, nawrót PBC).

Użyteczność stanu zdrowia przeszczep wątroby jest uwzględniona w cyklu, w którym ma miejsce wykonanie przeszczepienia (moment przeszczepienia oraz kolejne 3 miesiące). Dla stanów zdrowia po przeszczepieniu wątroby, w przypadku użyteczności stanów zdrowia w modelu istnieje dodatkowo możliwość zróżnicowania użyteczności, w zależności od czasu po przeszczepieniu wątroby (3-5 mies. tj. 1 cykl po przeszczepieniu, 6-11 miesięcy, tj. 2-3 cykl po przeszczepieniu, 12-23 miesiące, tj. 4-7 cykl po przeszczepieniu oraz od 24 miesiąca, tj. 8 cykl i kolejne po przeszczepieniu).

W modelu należy również określić spadek wartości użyteczności stanu zdrowia dla chorych ze współistniejącym świądem, z uwzględnieniem poziomu jego nasilenia (łagodne, umiarkowane, ciężkie).

Użyteczności dla stanów zdrowia specyficznych dla PBC oraz wartości spadków użyteczności dla chorych ze świądem zostały wyznaczone przez autorów globalnego modelu na podstawie danych z badania klinicznego RESPONSE lub na podstawie danych literaturowych. Dla stanów zdrowia związanych z zaawansowaną chorobą wątroby uwzględniono wyłącznie dane literaturowe – badanie RESPONSE nie dostarcza danych w tym zakresie.

W ramach prac związanych z dostosowaniem modelu globalnego do warunków polskich, odnaleziono systematyczny przegląd użyteczności stanów zdrowia dla chorych z analizowanej populacji docelowej (analiza dla leku Ocaliva, przeprowadzona w sierpniu 2022 r. oraz oceniona przez AOTMiT w ramach zlecenia 031/2022 [5]). Przegląd przeprowadzony w ramach tejże analizy jest aktualny, tj. nie minęło 5 lat od jego publikacji. W opublikowanej analizie brak jest publicznie dostępnej pełnej dokumentacji przeprowadzonego przeszukania (zaczerniona została strategia wyszukiwania) oraz brak jest danych dla spadków użyteczności z powodu świądu. Natomiast Agencja nie miała uwag co do poprawności przeprowadzonego przeglądu. Niemniej zdecydowano się na przeprowadzenie uzupełniającego systematycznego przeszukania w bazie Medline, skupiając się na pracach opublikowanych od roku 2022, a zatem po czasie przeprowadzenia przeglądu użyteczności stanów zdrowia w analizie Ocaliva. Opis przeszukania danych dla użyteczności stanów zdrowia w analizie znajduje się w aneksie (rozdz. A.2.2).

Opis odnalezionych / dostępnych danych w zakresie użyteczności dla stanów zdrowia oraz dla świądu zostanie przedstawiony w rozdziale 3.8.2 (użyteczności na podstawie badania RESPONSE) oraz w rozdziale 3.8.3 (dane literaturowe).

Oprócz podstawowych użyteczności stanów zdrowia (PBC, zaawansowana choroba wątroby, świąd) w modelu uwzględniona jest korekta użyteczności o wiek pacjentów. Korektę użyteczności związaną z wiekiem w dostosowanym modelu określono na podstawie polskich danych z publikacji Golicki 2021 [17]. Szczegóły zostaną przedstawione w rozdziale 3.8.5. Ponadto w modelu można uwzględnić spadki użyteczności związane z występowaniem zdarzeń niepożądanych. Wykorzystane dane wejściowe w tym zakresie wskazano w rozdziale 3.8.6.

3.8.2. Użyteczności – badanie RESPONSE

W niniejszym rozdziale opisano wartości użyteczności dla stanów zdrowia związanych z PBC oraz dla świądu wyznaczone na podstawie badania RESPONSE. Opis w niniejszym rozdziale ma charakter uproszczony. Szczegóły pełnej analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów oryginalnego modelu znajdują się w dokumencie technicznym do modelu globalnego [10] oraz w dodatkowych dokumentach udostępnionych przez Zamawiającego [18, 19].

Ponadto w ramach dostosowania modelu do warunków polskich, zwrócono się do autorów oryginalnego modelu z prośbą o wyznaczenie wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie badania

RESPONSE, przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności dla EQ-5D w wersji 5-poziomowej (Golicki 2021 [20]). Otrzymane dane [21] zaimplementowano do modelu oryginalnego.

WPROWADZENIE

W badaniu klinicznym RESPONSE pomiaru jakości życia pacjentów dokonano z wykorzystaniem kwestionariusza PBC-40, który jest kwestionariuszem specyficznym dla analizowanej jednostki chorobowej, składającym się z 40 pytań oraz oceniającym następujące aspekty wpływające na ocenę jakości życia: przewlekłe zmęczenie, świąd skóry, strefa poznawcza, socjalna oraz emocjonalna życia chorych. Dane zbierano w momencie rozpoczęcia badania oraz kolejno w 1., 3., 6., 9. i 12 miesiącu jego trwania.

Wyniki kwestionariusza PBC-40 nie pozwalają na wyznaczenie wartości użyteczności stanów zdrowia. Dlatego też autorzy oryginalnego modelu opracowali narzędzie mające na celu mapowanie odpowiedzi w ramach tego kwestionariusza bezpośrednio na wartości użyteczności wynikające z zastosowania kwestionariusza EQ-5D (mapowanie bezpośrednie) lub na odpowiedzi w ramach kwestionariusza EQ-5D, które następnie można przełożyć na wartości użyteczności wykorzystując odpowiednie taryfy. (mapowanie pośrednie). W procesie mapowania uwzględniono przejście z PBC-40 na EQ-5D w wersji 5-poziomowej lub 3-poziomowej.

Źródłem danych, które posłużyło do opracowania algorytmów mapujących, było badanie ITCH-E, przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Do badania włączono 90 dorosłych chorych z PBC z USA, otrzymujących leczenie UDCA lub Ocaliva oraz celem badania było m.in. analiza wpływu świądu na funkcjonowanie codzienne oraz na jakość życia. W badaniu tym wykorzystano zarówno kwestionariusz PBC-40, jak i EQ-5D. Przeprowadzono także dodatkową walidację wyników dla uzyskanych algorytmów na podstawie danych od pacjentów z randomizowanego badania GLIMMER, do którego włączono chorych z PBC i świądem.

Dla modeli mapujących wyniki PBC-40 bezpośrednio na wartości użyteczności EQ-5D wykorzystano następujące alternatywne metody statystyczne: metoda najmniejszych kwadratów (MNK), model tobitowy, model CLAD, modele beta regresji, a także modele złożone (w tym przekształcone logarytmem) dwuczęściowy OLS (metoda najmniejszych kwadratów, ang. *ordinary least square*) lub tobita. Dla wszystkich przygotowanych modeli oceniono poziom ich dopasowania do danych rzeczywistych na podstawie odpowiedniej oceny statystycznej (współczynniki dopasowania RMSE, MAE, R^2 , MAPE, CCC).

W poniżej tabeli przedstawiono wartości współczynników dopasowania modeli, przedstawione w dokumencie otrzymanym od Zamawiającego [18] – dane te dotyczą oryginalnego procesu mapowania na potrzeby modelu globalnego. Na podstawie przeprowadzonej oceny statystycznej stwierdzono, że najlepszym modelem dla mapowania wyników będzie model predykcyjny z wykorzystaniem OLS.

Tabela 16.
Współczynniki dopasowania modeli mapujących PBC-40 na EQ-5D

Model	RMSE	MAE	R2	MAPE	CCC
OLS	████	████	████	████	████
Model tobita	████	████	████	████	████
Model CLAD	████	████	████	████	████
Modele beta regresji	████	████	████	████	████
Dwuczęściowy OLS	████	████	████	████	████
Dwuczęściowy tobita	████	████	████	████	████
Dwuczęściowy OLS z transformacją logarytmiczną	████	████	████	████	████
Dwuczęściowy tobita z transformacją logarytmiczną	████	████	████	████	████

OLS – metoda najmniejszych kwadratów (ang. *ordinary least square*); RMSE – średnia kwadratowa błędów (ang. *root mean square error*); MAE – średni błąd bezwzględny (ang. *mean absolute error*); MAPE – średni bezwzględny błąd procentowy (ang. *mean absolute percentage error*); CCC – współczynnik korelacji zgodności (ang. *concordance correlation coefficient*)

W dalszej części niniejszego rozdziału zostaną przedstawione wyniki dla modeli regresji przygotowane na podstawie metody najmniejszych kwadratów OLS.

DANE Z BADANIA

W poniższej tabeli przedstawiono wyznaczone przez autorów oryginalnego modelu wartości współczynników dla 4 oryginalnych modeli wyznaczających bezpośrednio wartości użyteczności dla stanów zdrowia związanych z PBC (modele od 1 do 4). Dodatkowo w 2 z nich uwzględnione są współczynniki dla użyteczności stanów zdrowia związanych ze świadem, w zależności od jego nasilenia.

W tabeli przedstawiono także wartości współczynników dla 2 dodatkowych modeli (5 i 6) przygotowanych z wykorzystaniem polskich norm użyteczności.

Tabela 17.
Spadki użyteczności dla stanu świad – model regresji na podstawie RESPONSE

Zmienna	Współczynnik regresji	Błąd standardowy
Model EQ-5D-5L tylko dla stanów zdrowia (1) – dane oryginalne		
Stała	████	████
Wartość bazowa	████	████
Łagodne podwyższenie ALP	████	████
Wysokie podwyższenie ALP	████	████
CC/podwyższona bilirubina	████	████

Zmienna	Współczynnik regresji	Błąd standardowy
Model EQ-5D-5L dla stanów zdrowia i świądu (2) – dane oryginalne		
Stała		
Wartość bazowa		
Łagodne podwyższenie ALP		
Wysokie podwyższenie ALP		
CC/podwyższona bilirubina		
Łagodny lub umiarkowany świąd		
Ciężki świąd		
Model EQ-5D-3L tylko dla stanów zdrowia (3) – dane oryginalne		
Stała		
Wartość bazowa		
Łagodne podwyższenie ALP		
Wysokie podwyższenie ALP		
CC/podwyższona bilirubina		
Model EQ-5D-3L dla stanów zdrowia i świądu (4) – dane oryginalne		
Stała	0,1703	0,0228
Wartość bazowa	0,8272	0,0252
Łagodne podwyższenie ALP	0,0058	0,0079
Wysokie podwyższenie ALP	-0,0097	0,0080
CC/podwyższona bilirubina	-0,0187	0,0099
Łagodny lub umiarkowany świąd	-0,0041	0,0065
Ciężki świąd	-0,0345	0,0084
Model EQ-5D-5L tylko dla stanów zdrowia (5) – dane z polskimi normami użyteczności		
Stała		
Wartość bazowa		
Łagodne podwyższenie ALP		
Wysokie podwyższenie ALP		
CC/podwyższona bilirubina		
Model EQ-5D-5L dla stanów zdrowia i świądu (6) – dane z polskimi normami użyteczności		
Stała		
Wartość bazowa		
Łagodne podwyższenie ALP		
Wysokie podwyższenie ALP		
CC/podwyższona bilirubina		
Łagodny lub umiarkowany świąd		
Ciężki świąd		

Łagodny lub umiarkowany świąd – PBC ≥ 1 i < 7 ; ciężki świąd – PBC ≥ 7

Poniżej w Tabeli 18 zestawiono obliczone wartości użyteczności stanów zdrowia związanych z PBC obliczone na podstawie każdego z 6 algorytmów. Ponieważ dla modeli 1-3, obliczona bezpośrednio z algorytmu wartość użyteczności dla stanu Normalizacja poziomu ALP jest niższa niż dla kolejnego stanu, w obliczeniach modelu przyjęto taką samą użyteczność dla obu stanów zdrowia.

Z kolei w Tabeli 19 zestawiono dane dla spadków użyteczności związane z występowaniem świądu.

Tabela 18.
Użyteczności stanów zdrowia – dane z RESPONSE

Stan zdrowia	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
Normalizacja poziomu ALP	■	■	■	■	■	■
Łagodne podwyższenie ALP	■	■	■	■	■	■
Wysokie podwyższenie ALP	■	■	■	■	■	■
CC/podwyższona bilirubina	■	■	■	■	■	■

a) wartość z algorytmu / w obliczeniach przyjęto jak dla stanu łagodne podwyższenie ALP

Tabela 19.
Spadki użyteczności dla stanu świąd – dane z RESPONSE

Stan zdrowia	Model 1	Model 2	Model 3	Model 4	Model 5	Model 6
Świąd łagodny	■	■	■	■	■	■
Świąd umiarkowany	■	■	■	■	■	■
Świąd ciężki	■	■	■	■	■	■

W dalszych rozważaniach na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono wartości użyteczności obliczone na podstawie modelu 2 oraz modelu 6, tj. mapowanie do EQ-5D-5L oraz z uwzględnieniem danych dla świądu. Odrzucono dane z modeli bez świądu jako mniej kompletne oraz mapujących do EQ-5D-3L, ze względu na nieintuicyjne wyniki – użyteczność dla stanu CC/podw. bilirubina wyższa niż dla wcześniejszych stanów zdrowia.

3.8.3. Użyteczności – dane literaturowe

W ramach prac nad analizą odnaleziono przegląd systematyczny danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia przeprowadzony w 2022 roku w analizie ekonomicznej dla leku Ocaliva (CUA Ocaliva 2022) w analizowanej populacji pacjentów (zlecenie 031/2022 [5]). Podstawowe informacje dotyczące przeprowadzonego przeglądu przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2.2.1).

W poniższej tabeli zestawiono krótki opis publikacji włączonych do przeglądu systematycznego dla użyteczności w CUA Ocaliva 2022 wraz ze wskazaniem wartości użyteczności stanów zdrowia. Warto zwrócić uwagę, że żadne z badań nie zostało przeprowadzone wyłącznie w grupie chorych z PBC. Dane opierają się głównie na stanach zdrowia opartych o wirusowe zapalenie wątroby lub inne choroby wątroby.

Tabela 20.
Charakterystyka badań dla użyteczności w przeglądzie CUA Ocaliva 2022

Publikacja	Badania grupa / metodyka	Pomiar użyteczności / jakości życia	Użyteczności stanów zdrowia
CUA Ocaliva 2017 [13]	Analiza ekonomiczna kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności dla seladelparu w leczeniu PBC oceniona przez agencję NICE	Na podstawie danych literaturowych oraz opinii ekspertów klinicznych	Tabela 21
Wright 2006 [22]	Raport HTA dotyczący WZW typu C. Dane dla użyteczności uzyskano bezpośrednio od pacjentów z przewlekłym WZW C (n = 296) oraz od chorych oczekujących na przeszczep wątroby (n = 64)	EQ-5D (brytyjskie normy)	Łagodne WZW: 0,77 Umiarkowane WZW: 0,66 CC: 0,55 DC: 0,45 HCC: 0,45 LT: 0,67
Younoussi 2001 [23]	Pacjenci z przewlekłą chorobą wątroby (n = 120)	HUI-2, SF-36, kwestionariusz CLDQ	HUI-2: Brak CC: 0,84 CC: 0,82 DC: 0,71 / 0,46 ^a
Cortesi 2020 [24]	Pacjenci z przewlekłymi chorobami wątroby (n = 2 962) we Włoszech oraz reprezentatywna grupa z populacji ogólnej (n = 6 800)	EQ-5D	PBC: 0,872 CC: 0,891 DC: 0,859 HCC: 0,867 Grupa kontrolna: 0,915 Inne choroby wątroby: 0,910-0,871
Longworth 2003 [25]	Dorośli pacjenci z Anglii i Walii zakwalifikowani do przeszczepu wątroby (n = 524)	EQ-5D (wersja 3L, normy brytyjskie), SF-6D	Ogółem przed LT: 0,517 (EQ-5D); 0,608 (SF-6D) Ogółem po LT: 0,608 (EQ-5D); 0,615 (SF-6D) EQ-5D (sczytane z wykresu): 3 mies. po LT: 0,581 6 mies. po LT: 0,583 12 mies. po LT: 0,619 24 mies. po LT: 0,623
Bondini 2007 [26]	Badanie obejmujące chorych z WZW typu B (n = 68) lub typu C (n = 60) lub PBC (n = 18) oraz kontrolna grupa zdrowych osób. Wyznaczono użyteczności dla 3 jednostek chorobowych oraz dla osób bez chorób wątroby	HUI-2, SF-36, kwestionariusz CLDQ	HUI-2: PBC: 0,81 WZW B: 0,78 WZW C: 0,55 Grupa kontrolna: 0,95
Martin 2019 [27]	Randomizowane badanie w populacji osób z przeszczepieniem wątroby (n = 60) oceniające wpływ alternatywnych sposobów postępowania z pacjentami na efekty zdrowotne ^b	EQ-5D (normy UK)	Wartość bazowa: 0,799 / 0,821 ^b Wypis ze szpitala: 0,641 / 0,642 ^b 90 dni po LT: 0,698 / 0,746 ^b 180 dni po LT: 0,726 / 0,780 ^b

Publikacja	Badania grupa / metodyka	Pomiar użyteczności / jakości życia	Użyteczności stanów zdrowia
			EQ-5D / HUI / SG:
Woo 2012 [28]	Pacjenci z WZW typu B z Kanady i USA (n = 433) podzieleni wg stanów zdrowia	EQ-5D, HUI-3 (dla obu normy kanadyjskie), SG, SF-36, skala VAS	Brak CC: 0,92 / 0,87 / 0,89 CC: 0,88 / 0,81 / 0,87 DC: 0,73 / 0,49 / 0,82 HCC: 0,81 / 0,85 / 0,84 Stan po LT: 0,84 / 0,72 / 0,86 Normy populacja ogólna: 0,86 / 0,93 / -
			Grupa z WZW / bez zakażenia:
Levy 2008 [29]	Międzynarodowe badanie (Chiny, Hiszpania, Hong Kong, Kanada, UK, USA) opisujące wpływ WZW typu B na jakość życia przeprowadzone w grupie chorych z infekcją WZW (n = 534) oraz w grupie osób bez infekcji (n = 600)	SG	WZW typu B: 0,68 / 0,77 CC: 0,69 / 0,80 DC: 0,35 / 0,35 HCC: 0,38 / 0,41 Stan po LT w 1. roku: 0,57 / 0,65 Stan po LT > 1. roku: 0,67 / 0,76 W publikacji dane również w podziale na państwa i inne podgrupy, np. ze względu na wiek
			EQ-5D / HUI / SG:
Chong 2003 [30]	Pacjenci z WZW C leczeni ambulatoryjnie (n = 193) podzieleni ze względu na stopień zaawansowania choroby	EQ-5D (brytyjskie normy), HUI-3, SG, SF-36, skala VAS	Bez biopsji: 0,73 / 0,69 / 0,78 łagodnie/umiark. WZW: 0,76 / 0,73 / 0,79 CC: 0,74 / 0,69 / 0,60 DC: 0,66 / 0,69 / 0,60 HCC: 0,65 / 0,61 / 0,72 LT: 0,69 / 0,70 / 0,73 Odpow. na leczenie: 0,83 / 0,77 / 0,86

SG – metoda loterii (ang. standard gamble); CLDQ - Chronic Liver Disease Questionnaire

a) w zależności od stopnia zaawansowania

b) nastawiona na cel płynoterapia (GDFIT) lub opieka standardowa (SOC) dane dla EQ-5D dla 25 i 22 pacjentów

Poza danymi z powyższych źródeł, w polskiej analizie CUA Ocaliva 2022 uwzględniono także wartości użyteczności z dwóch innych analiz ekonomicznych zidentyfikowanych w ramach prac: CADTH 2017 [6] oraz Samur 2017 [31]. W obu tych analizach oceniono efektywność kosztową seladelparu względem terapii standardowej (UDCA lub brak leczenia) odpowiednio w warunkach kanadyjskich lub w USA, zaś źródłem danych dla użyteczności stanów zdrowia w tych dwóch analizach były dane literaturowe.

W ramach prac nad niniejszą analizą odnaleziono dodatkowo w sposób niesystematyczny ocenioną w 2024 r. przez agencję NICE analizę ekonomiczną dla elafibranoru w leczeniu PBC (CUA Iqirvo 2024 [14]) oraz analizę ekonomiczną dokumenty do będącego w trakcie oceny przez NICE raportu HTA dla seladelparu (CUA Lyvdelzi 2025 [12]). W ramach przeprowadzonego systematycznego przeszukania uzupełniającego (aneks A.2.2) nie zidentyfikowano dodatkowych publikacji przydatnych do określenia użyteczności stanów zdrowia na potrzeby niniejszej analizy.

Biorąc pod uwagę, iż żadne z badań pierwotnych dotyczących użyteczności stanów zdrowia nie zostało przeprowadzone w grupie chorych z PBC oraz fakt, że w analizach ekonomicznych dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego wykorzystuje się wartości użyteczności na podstawie danych literaturowych, w dalszej części rozdziału skupiono się na przeanalizowaniu danych dla użyteczności stanów zdrowia z dostępnych analiz ekonomicznych.

DANE DLA UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA

Podstawowym źródłem danych dla użyteczności stanów zdrowia w polskiej CUA Ocaliva 2022 jest zestaw użyteczności z analizy ekonomicznej dla tego samego leku, która została oceniona przez agencję NICE w 2017 r. [13] (CUA Ocaliva 2017). W analizie tej wykorzystano wartości użyteczności dla chorych z wirusowym zapaleniem wątroby (WZW) typu C, którą uznano za zbliżoną jednostką chorobową do PBC. W opracowaniu CUA Ocaliva 2017 jej autorzy zaczerpnęli wartości z literatury: publikacja Younnosi 2001 [23] oraz Wright 2006 [22], dokonując odpowiedniej korekty (na podstawie uzyskanych opinii ekspertów klinicznych) uwzględniającej różnice w przebiegu WZW typu C oraz PBC. Należy podkreślić, że choć wartości użyteczności uwzględnione w analizie CUA Ocaliva 2017 były przedmiotem dyskusji na etapie jej oceny przez NICE, finalnie zostały zaakceptowane jako możliwe do wykorzystania.

Dane z analizy CUA Ocaliva 2017 zostały również zaimplementowane do otrzymanego globalnego modelu obliczeniowego dla seladelparu, jako alternatywne źródło danych dla stanów zdrowia, poza danymi z badania RESPONSE. W poniższej tabeli przedstawiono dane w zakresie użyteczności stanów zdrowia z CUA Ocaliva 2017.

Tabela 21.
Użyteczności stanów zdrowia w CUA Ocaliva 2017 (NICE) oraz CUA Ocaliva 2022 (AOTMiT)

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło danych
Niskie ryzyko rozwoju PBC	0,84	Na podst. Younoussi 2001
Umiarkowane ryzyko rozwoju PBC	0,84	
Wysokie ryzyko rozwoju PBC	0,55	Na podst. Wright 2006
CC	0,55	
DC	0,38	
HCC	0,45	Na podst. Wright 2006 i założenia
Umieszczenie na liście oczekujących na LT	0,38	
Stan po wpisaniu na listę oczekujących na LT ^a	0,38	
Stan po LT ^b	0,57	
Nawrót PBC	0,67	

a) w analizie wyróżniono 2 stany – 3 miesiące po wpisaniu na listę oraz 6 miesięcy po wpisaniu na listę – przypisana jest taka sama użyteczność;

b) w analizie wyróżniono 4 stany – 3 miesiące / 6 miesięcy / 12 miesięcy lub 24 miesiące po przeszczepieniu – przypisana jest taka sama użyteczność

W kolejnych tabelach przedstawiono dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia z analiz ekonomicznych Samur 2017 (Tabela 22), CADTH 2017 (Tabela 23) (wymienione w CUA Ocaliva 2017), CUA Iqirvo 2024 (Tabela 24) oraz CUA Lyvdelzi 2025 (Tabela 25) (odnalezione w ramach prac nad niniejszą analizą). W analizach tych wartości użyteczności także pochodzą z danych literaturowych z ewentualnymi modyfikacjami na podstawie uzyskanych opinii ekspertów lub zgodnie z założeniami innych analiz ekonomicznych. W analizie Samur 2017 źródłem danych dla użyteczności stanów zdrowia jest niewymieniona wcześniej analiza ekonomiczna Chhatwal 2015 [32], w której oceniono efektywność kosztową sofosbuviru / ledipaswiru w leczeniu chorych z przewlekłym WZW typu C. Analiza CUA

Lyvdelzi 2025 użyteczności pochodzą z badania RESPONSE (mapowanie) lub przyjęto jak w innych analizach ekonomicznych, przy czym wartości te są niemal takie same w jak w analizie CUA Iqirvo 2024 (różnica dla stanu po przeszczepieniu wątroby).

Tabela 22.
Użyteczności stanów zdrowia w CUA Samur 2017

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło danych
Niskie ryzyko rozwoju PBC	0,93	Na podst. Chhatwal 2015
Umiarkowane ryzyko rozwoju PBC	0,93	
Wysokie ryzyko rozwoju PBC	0,93	
CC	0,90	
DC	0,80	
HCC	0,79	
LT i stan po LT w 1. roku	0,84	
Stan po LT > 1. roku	0,93	

Tabela 23.
Użyteczności stanów zdrowia w CUA CADTH 2017

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło danych
Niskie ryzyko rozwoju PBC	0,84	Na podst. Younossi 2001
Umiarkowane ryzyko rozwoju PBC	0,84	
Wysokie ryzyko rozwoju PBC	0,65	
CC	0,65	Założono jak dla stanu CC
DC	0,44	
HCC	0,46	
Umieszczenie na liście oczekujących na LT	0,44	Założono jak dla stanu DC
Stan po wpisaniu na listę oczekujących ^a	0,44	
3 miesiące po LT	0,51	Założenie – średnia z sąsiadujących stanów
6 miesięcy po LT	0,58	
12 miesięcy po LT	0,58	
24 miesiące po LT	0,84	Założono jak dla stanu niskie ryzyko rozwoju PBC
Nawrót PBC	0,65	

a) w analizie wyróżniono 2 stany – 3 miesiące po wpisaniu na listę oraz 6 miesięcy po wpisaniu na listę

Tabela 24.
Użyteczności stanów zdrowia w CUA Iqirvo 2024

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło danych
Niskie ryzyko rozwoju PBC	0,84	Na podst. Younossi 2001

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło danych
Umiarkowane ryzyko rozwoju PBC	0,84	Na podst. Wright 2006 oraz założenia z innych analiz ekonomicznych ocenionych przez agencję NICE
Wysokie ryzyko rozwoju PBC	0,55	
CC	0,55	
DC	0,38	
HCC	0,45	
Stan przed LT	0,38	
Przeszczep wątroby	0,57	
Stan po LT	0,67	
Nawrót PBC	0,67	Założono jak dla stanu po LT

Tabela 25.
Użyteczności stanów zdrowia w CUA Lyvdelzi 2015

Stan zdrowia	Użyteczność	Źródło danych
Niskie ryzyko rozwoju PBC	[poufne] ^a	Mapowanie na podstawie RESPONSE
Umiarkowane ryzyko rozwoju PBC	[poufne] ^a	
Wysokie ryzyko rozwoju PBC	[poufne] ^a	
CC	0,717	Dane literaturowe (Saeed 2020 [33])
DC	0,38	Inne analizy ekonomiczne ocenione w przeszłości przez NICE
HCC	0,45	
Stan przed LT	0,38	
Przeszczep wątroby	0,57	
3 miesiące po LT	0,57	
6 miesięcy po LT	0,57	
12 miesięcy po LT	0,57	
24 miesiące po LT	0,57	
Nawrót PBC	0,67	

a) w dokumencie wartości zaznaczone

Jak wskazują powyższe dane, wartości użyteczności w analizach CADTH 2017, Iqirvo 2024 oraz w Lyvdelzi 2025 od stanu DC są zbliżone do wartości użyteczności w dwóch analizach CUA Ocaliva ocenionych przez AOTMiT oraz NICE.

W dokumencie analizie Iqirvo 2024, poza danymi przedstawionymi w Tabeli 24, w dyskusji dotyczącej danych dla użyteczności wymieniona jest dodatkowa wartość użyteczności dla stanu wysokiego rozwoju PBC równa 0,717. Wartość ta pochodzi z przeglądu systematycznego dot. użyteczności stanów zdrowia związanych z WZW typu C (Saeed 2020 [33]) i jest zalecana do wykorzystania w ramach analizy wrażliwości. Dana ta jest uwzględniona jako podstawowa w analizie Lyvdelzi 2025 a także była

zaimplementowana do otrzymanego modelu globalnego dla seladelparu jako jedna z możliwych wartości.

Należy zaznaczyć, że w cytowanych powyżej analizach ekonomicznych, początkowe stany zdrowia nieznacznie różnią się od stanów zdrowia zdefiniowanych w ramach dostosowywanego modelu globalnego (jedynie w modelu Lyvdelzi 2025 stany są takie same). Po przeanalizowaniu definicji stanów zdrowia (od stanu niskie ryzyko rozwoju PBC do stanu CC) w powyższych analizach, można stwierdzić że stany niniejszego modelu:

- normalizacja ALP oraz łagodne podwyższenie ALP odpowiadają stanowi zdrowia niskie ryzyko rozwoju PBC z innych analiz,
- wysokie podwyższenie ALP odpowiada stanowi zdrowia umiarkowane ryzyko rozwoju PBC z innych analiz,
- CC / podwyższona bilirubina odpowiada stanom wysokie ryzyko rozwoju PBC lub stanowi CC z innych analiz.

DANE DLA SPADKU UŻYTECZNOŚCI DLA ŚWIĄDU

W otrzymanym modelu globalnym, a także w analizie Lyvdelzi 2025 [12] spadek użyteczności związany ze świądem, poza danymi z badania RESPONSE, był określony na podstawie danych z abstraktu/posteru konferencyjnego Smith 2022 [34]. W ramach przeprowadzonego przeszkucia uzupełniającego, odnaleziono publikację Smith 2025 [35], która zawiera te same dane w postaci publikacji pełnotekstowej. W obu pracach raportowane są użyteczności stanu zdrowia dla chorych z PBC i świądem, włączonych do randomizowanego badania GLIMMER. Wyróżniono 3 stany zdrowia, w zależności od nasilenia świądu wg wyniku w skali NRS: łagodny (< 4 pkt), umiarkowany (4-6 pkt) lub poważny (≥ 7 pkt). Wartości użyteczności wyznaczono z wykorzystaniem EQ-5D-5L oraz przy uwzględnieniu brytyjskich norm użyteczności. W badaniach Smith'a, porównano wartości użyteczności dla chorych z PBC i świądem do użyteczności dla innych chorób przewlekłych, w tym PBC bez świądu, a także dla WZW, HCC, choroby płuc i serca, chorobę Parkinsona. Wartości użyteczności dla innych jednostek chorobowych uzyskano z literatury. Dla PBC bez świądu przytoczono wartość użyteczności z publikacji Cortes 2020 [24] i na tej podstawie w modelu globalnym obliczono spadek użyteczności z powodu świądu. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Tabela 26.
Użyteczność stanu zdrowia świąd – dane z publikacji Smith 2022 i 2025

Stan zdrowia	Użyteczność	Zmiana użyteczności z powodu świądu	Źródło danych
PBC bez świądu	0,87	–	Cortes 2020
PBC + świąd łagodny	0,75	- 0,12	Badanie randomizowane GLIMMER
PBC + świąd umiarkowany	0,76	- 0,11	
PBC + świąd poważny	0,49	- 0,38	

W analizie ekonomicznej Samur 2017 [31] spadek użyteczności związany z wystąpieniem świądu jest obliczany z wykorzystaniem mnożników / dekrementów, obliczonych na podstawie danych z badania Hawe 2016 [36]. W dostosowywanym modelu globalnym konieczne jest wyznaczenie wartości bezwzględnych spadków użyteczności, a zatem dane z analizy Samur 2017 nie mogą być bezpośrednio zaimplementowane do niniejszej analizy. Natomiast na podstawie danych z publikacji źródłowej Hawe 2016 możliwe jest przygotowanie danych na potrzeby niniejszej analizy.

Celem pracy Hawe 2016 było określenie wartości użyteczności, możliwych do wykorzystania w analizach ekonomicznych dla jednostki chorobowej pokrzywka (*chronic spontaneous urticaria*). Biorąc pod uwagę zbliżony charakter tej jednostki chorobowej oraz świądu, autorzy analizy Samur 2017 uznali te dane za właściwe do wykorzystania w obliczeniach. W badaniu Hawe 2016 wartości użyteczności uzyskano na podstawie danych pacjenckich z 3 randomizowanych badań klinicznych dla tego problemu zdrowotnego (ASTERIA I, ASTERIA II, GLACIAL) oraz z wykorzystaniem m.in. kwestionariusza EQ-5D z uwzględnieniem brytyjskich norm użyteczności. W poniższej tabeli zestawiono uzyskane w badaniu wartości użyteczności dla 5 stanów zdrowia oraz obliczone na ich podstawie spadki użyteczności w zależności od nasilenia choroby.

Tabela 27.
Użyteczność stanu zdrowia pokrzywka – dane z publikacji Hawe 2016

Stan zdrowia	Użyteczność	Obliczony spadek użyteczności
Brak pokrzywki	0,894	–
Kontrolowana pokrzywka	0,862	-0,032
Łagodna pokrzywka	0,829	-0,065
Umiarkowana pokrzywka	0,780	-0,114
Ciężka pokrzywka	0,710	-0,184

W analizie CUA Iqirvo 2024 [14] spadek użyteczności dla chorych ze świądem obliczono na podstawie danych pacjenckich z randomizowanego badania klinicznego ELATIVE, oceniającego skuteczność kliniczną elafibranoru w leczeniu PBC. Wyznaczono różne wartości w zależności od nasilenia świądu, jednakże wartości te zostały ukryte jako dane poufne. Ponadto z treści analizy wynika, że w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości uwzględniono spadek użyteczności uzyskany od ekspertów klinicznych równy 0,11 bez względu na poziom nasilenia.

3.8.4. Użyteczności – podsumowanie

DANE DLA UŻYTECZNOŚCI STANÓW ZDROWIA

Biorąc pod uwagę dostępne dane, w analizie podstawowej przyjęto wartości użyteczności stanów zdrowia na podstawie:

- badania RESPONSE (model 6) dla stanów normalizacja ALP, łagodne podwyższenie ALP, wysokie podwyższenie ALP dla użyteczności EQ-5D-5L z uwzględnieniem świądu oraz polskich norm użyteczności,
- użyteczności jak w analizach CUA dla leku Ocaliva dla pozostałych stanów zdrowia.

Za przyjęciem takiego zestawu danych przemawia, iż tam gdzie było możliwe (poza stanem CC / podw. bilirub.) wykorzystano dane uzyskane z populacji docelowej analizy oraz przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności, co jest zalecane przez wytyczne AOTMiT [3]. Dla stanu CC / podw. bilirub. oraz pozostałych przyjęto niższą użyteczność, gdyż taką zależność można zaobserwować w innych omówionych analizach ekonomicznych, poza analizą Samur 2017, gdzie dla wszystkich stanów przyjmowano dość wysokie wartości (i jest to jedyna analiza z wysokimi wartościami użyteczności, co z kolei wskazuje na niezasadny wybór tych danych do oszacowań podstawowych). W analizie podstawowej nie uwzględniono użyteczności 0,717 dla stanu podwyższona bilirubina/CC (Lyvdelzi 2025, alternatywne dane w Iqirvo 2024), gdyż uznano za niezasadne przyjmowanie wartości dla jednego stanu zdrowia z jednego wyselekcjonowanego źródła danych.

Ze względu na obecność alternatywnych wartości użyteczności za niezbędne uznano przeprowadzenie obliczeń w ramach analiz wrażliwości (scenariusz UTI), w którym uwzględniono alternatywne dane:

- UTI_1: dane dla stanu CC / podw. bilirub. na podstawie RESPONSE (model 6, polskie normy)
- UTI_2: dane dla stanów normalizacja ALP, łagodne podwyższenie ALP, wysokie podwyższenie ALP na podstawie RESPONSE (model 2, oryginalne dane),
- UTI_3: dane dla stanów normalizacja ALP, łagodne podwyższenie ALP, wysokie podwyższenie ALP oraz CC / podw. bilirub na podstawie RESPONSE (model 2, oryginalne dane),
- UTI_4: dane jak w analizie CADTH 2017,
- UTI_5: dane jak w analizie Samur 2017,

Podsumowanie danych wejściowych do obliczeń analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 28.
Użyteczności stanów zdrowia – dane w analizie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (UTI_1)	Analiza wrażliwości (UTI_2)	Analiza wrażliwości (UTI_3)	Analiza wrażliwości (UTI_4)	Analiza wrażliwości (UTI_5)
ALP norm.	■	■	■	■	0,840	0,930
Łagodne podw. ALP	■	■	■	■	0,840	0,930
Umiark. podw. ALP	■	■	■	■	0,840	0,930
CC / podw. bilirub.	■	■	■	■	0,650	0,915 ^a
DC	0,380	0,380	0,380	0,380	0,440	0,800
HCC	0,450	0,450	0,450	0,450	0,460	0,790
Przed LT	0,380	0,380	0,380	0,380	0,440	0,840
LT	0,380	0,380	0,380	0,380	0,440	0,840
Stan po LT	0,570	0,570	0,570	0,570	0,510 / 0,580 / 0,840 ^b	0,840 / 0,930 ^c
Nawrót PBC	0,670	0,670	0,670	0,670	0,840	0,930
Źródło danych	RESPONSE polskie normy (Tabela 18); CUA Ocaliva (Tabela 21)	RESPONSE Polskie normy (Tabela 18); CUA Ocaliva (Tabela 21)	RESPONSE dane oryginalne (Tabela 18); CUA Ocaliva (Tabela 21)	RESPONSE dane oryginalne (Tabela 18); CUA Ocaliva (Tabela 21)	CADHT 2017 (Tabela 23)	Samur 2017 (Tabela 22)

a) średnia z dwóch stanów; b) wartości odpowiednio dla 3 / 6 / 24 miesięcy po LT c) wartości odpowiednio dla 3 / 24 miesięcy po LT

DANE DLA SPADKU UŻYTECZNOŚCI DLA ŚWIĄDU

Biorąc pod uwagę jakość dostępnych danych, w scenariuszu podstawowym analizy zdecydowano się na uwzględnienie spadków użyteczności związanych ze świadem na podstawie danych z badania RESPONSE z uwzględnieniem polskich norm użyteczności (model 6). Za takim podejściem przemawia, że dane te uzyskano bezpośrednio od pacjentów z PBC z towarzyszącym świadem oraz na podstawie jednego źródła danych.

Dane z badania RESPONSE wskazują na stosunkowo niewielkie spadki użyteczności dla chorych z PBC i towarzyszącym świadem. Wobec dostępnych alternatywnych danych zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowych obliczeń w ramach analiz wrażliwości (scenariusz DISUTI). W ramach oszacowań alternatywnych uwzględniono dane z badania RESPONSE z uwzględnieniem oryginalnych danych (model 2), spadki użyteczności obliczone na podstawie danych z badania Hawe 2016; wskazujące na większy spadek jakości życia niż dane z badania RESPONSE. Ponadto w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia przy arbitralnym założeniu, że wystąpienie świadem nie wpływa na użyteczność stanu zdrowia, co pozwala na możliwe szerokie testowanie, w jaki sposób zmiana danych wpływa na wyniki analizy.

W oszacowaniach alternatywnych zrezygnowano z uwzględnienia spadków użyteczności obliczonych na podstawie prac Smith'a, ponieważ spadek ten jest obliczony z wykorzystaniem danych z różnych badanych grup, co może istotnie wpływać na uzyskane dane. Nie testowano także założenia, w którym uwzględniona zmiana użyteczności nie zależy od stopnia nasilenia świądu, gdyż większość ze źródeł danych wskazuje na występowanie takiej zależności.

Podsumowanie danych w zakresie zmiany użyteczności związanej ze świądem przedstawia poniższa tabela.

Tabela 29.
Zmiana użyteczności związana ze świądem – dane w analizie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości (DISUT1_1)	Analiza wrażliwości (DISUT1_2)	Analiza wrażliwości (DISUT1_3)
Świąd łagodny	■	■	-0,0650	0,0000
Świąd umiarkowany	■	■	-0,1140	0,0000
Świąd poważny	■	■	-0,1840	0,0000
Źródło danych	RESPONSE, polskie normy (Tabela 19)	RESPONSE, oryginalne dane (Tabela 19)	Hawe 2016 (Tabela 27)	założenie

3.8.5. Zmiana użyteczności związana z wiekiem

Zgodnie z założeniami oryginalnego modelu, oprócz przypisania wartości użyteczności dla stanów zdrowia oraz świądu, w analizie istnieje możliwość uwzględnienia zmiany (spadku) jakości życia związanej z wiekiem.

W oryginalnym modelu spadek użyteczności z powodu wieku był obliczany na podstawie danych z publikacji Ara 2010 [37], w której przedstawiono zależność między użytecznością stanu zdrowia osób z populacji ogólnej a ich charakterystyką ze względu na wiek i płeć. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich oryginalne wartości zastąpiono danymi z publikacji Golicki 2021 [17]. Dane z tej pracy zawierają zestaw polskich norm użyteczności stanu zdrowia uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L w populacji ogólnej Polski, w podziale na płeć oraz wybrane grupy wiekowe.

Dane z publikacji Golicki 2021 zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30.

Użyteczność populacji ogólnej w Polsce na podstawie EQ-5D-5L – Golicki 202

Wiek	Mężczyźni	Kobiety
18-24	0,985	0,981
25-34	0,978	0,973
35-44	0,969	0,966
45-54	0,947	0,924
55-64	0,890	0,908
65-74	0,880	0,845
75 i więcej	0,780	0,749

W modelu obliczeniowym powyższe dane znajdują się na arkuszu *'gen_pop'*. Spadek użyteczności związany z wiekiem jest obliczany na arkuszach obliczeniowych modelu, uwzględniając aktualny w każdym cyklu obliczeniowym wiek oraz strukturę populacji ze względu na płeć.

W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy zdecydowano się na uwzględnienie spadku użyteczności związanej z wiekiem. Wobec przewagi klinicznej interwencji ocenianej względem komparatora przyjęcie takiego założenia ma charakter konserwatywny. Wobec tego, w ramach analizy wrażliwości (scenariusz UTI_AGE) zdecydowano się na przeprowadzenie obliczeń bez uwzględnienia zmiany użyteczności związanej ze zmianą wieku pacjentów w analizowanym horyzoncie czasowym.

3.8.6. Spadek użyteczności -zdarzenia niepożądane

Dla pozostałych zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie kosztów-użyteczności (rozdz. 3.7) wartości spadków użyteczności związanych z ich występowaniem określono w oparciu o dane z modelu globalnego [10]. W ramach prac nad analizą nie odnaleziono alternatywnych danych w tym zakresie. Dane wykorzystane w modelu globalnym pochodzą z następujących źródeł danych:

- analiza ekonomiczna dla oceny terapii radiacyjnych stosowanych w leczeniu HCC oceniona przez NICE (TA688 [38]),
- opracowania literaturowego dotyczącego użyteczności stanów zdrowia związanych z rakiem piersi (Peasgood 2010 [39]), w którym raportowano spadek użyteczności w przypadku wystąpienia biegunki,
- badania analizującego użyteczności stanów zdrowia osób w Wielkiej Brytanii (Sullivan 2011 [40]), w którym raportowano spadek użyteczności w przypadku wystąpienia bólu głowy.

Dane z modelu globalnego, wykorzystane w niniejszej analizie przedstawia poniższa tabela. Wartości dla spadków użyteczności zostały przyjęte na podstawie wyniku dla EQ-5D.

Tabela 31.
Spadek użyteczności dla zdarzeń niepożądanych – dane w analizie

Zdarzenie niepożądane	Spadek użyteczności	Źródło danych
Biegunka	-0,1030	Peasgood 2010 [39]
Suchość oczu / suchość jamy ustnej	-0,2020	NICE TA688 [38]
Rumień / wysypka	-0,2020	NICE TA688 [38]
Ból głowy	-0,0266	Sullivan 2011 [40]

W obliczeniach analizy powyższe wartości są naliczane w pierwszym cyklu dla chorych, u których występują zdarzenia niepożądane.

3.9. Dawkowanie

3.9.1. Leki stosowane w leczeniu PBC

Zgodnie z ChPL preparatu Lyvdelzi [41] zalecana dawka seladelparu to 10 mg raz na dobę. Lek podawany jest doustnie – kapsułki można przyjmować z pokarmem lub bez pokarmu.

Elafibranor ma postać tabletek powlekanych, podawanych doustnie w zalecanej dawce dobowej wynoszącej 80 mg [42].

Dawka dobową UDCA w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych zależy od masy ciała i wynosi 14 ± 2 mg/kg mc. Lek ma postać tabletek, które należy połykać bez rozgryzania, popijając niewielką ilością płynu [43–46]. W analizie weryfikacyjnej do zlecenia 31/2022 [47] eksperci wskazali, że dawka standardowa UDCA stosowana w aktualnej praktyce klinicznej powinna wynosić 13-15 mg/kg, zaznaczając że wyższe dawki mogą być szkodliwe, a stosowanie dawek niższych niż zalecane może być niewystarczające do uzyskania oczekiwanego efektu terapeutycznego. Jednocześnie z uwagi na ograniczone opcje terapeutyczne standardem jest modyfikacja leczenia UDCA w razie potrzeby, tj. zwiększenie dawkowania w przypadku niedostatecznej odpowiedzi na leczenie, zmniejszenie dawkowania przy problemach z tolerancją lub zmiana stosowanego preparatu (próba optymalizacji terapii). W charakterystykach odpowiednich produktów leczniczych nie wskazano jednak, w jaki sposób modyfikowane jest dawkowanie leków zawierających UDCA w przypadku braku zadowalającej odpowiedzi na wcześniejsze leczenie [43–46].

Biorąc pod uwagę powyższe, w analizie podstawowej dawkowanie UDCA określono na poziomie 14 mg/kg, zaś w analizie wrażliwości uwzględniono minimalne/maksymalne dawkowanie wskazywane w ChPL. Podsumowanie założeń dotyczących dawkowania porównywanych interwencji zestawiono w tabeli poniżej.

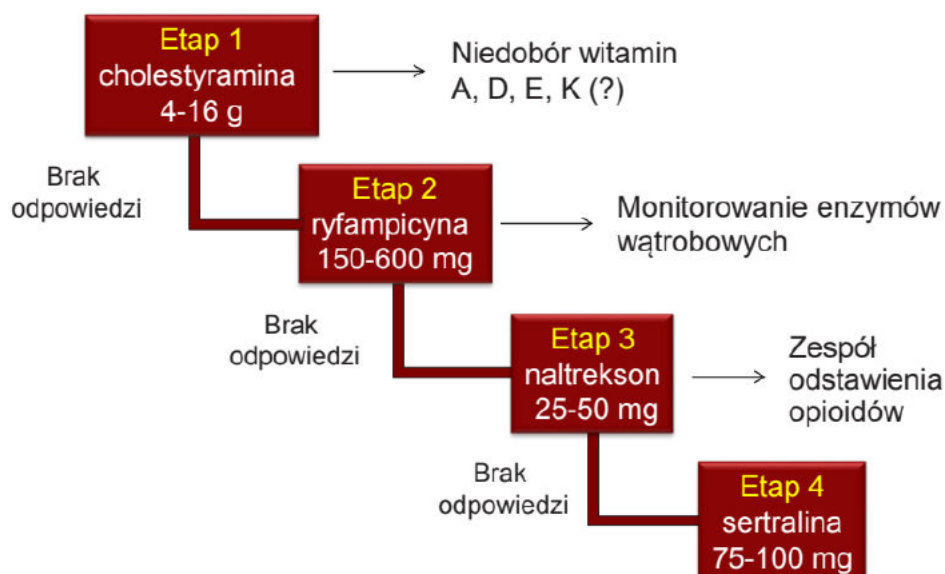
Tabela 32.
Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu PBC

Substancja czynna	Scenariusz	Dawka dobową
Seladelpar	Analiza podstawowa	10 mg
Elafibranor	Analiza podstawowa	80 mg
	Analiza podstawowa	14 mg/kg
Kwas ursodeoksycholowy	Analiza wrażliwości, scenariusz D_UDCA_1	12 mg/kg
	Analiza wrażliwości, scenariusz D_UDCA_2	16 mg/kg

3.9.2. Leki stosowane w leczeniu świądu

Zgodnie z wytycznymi postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) z 2018 roku [48] leczenie świądu skóry jest procesem kaskadowym, w którym brak odpowiedzi na jeden sposób leczenia nakazuje przejście do kolejnej metody. Leczeniem I rzutu jest cholestyramina w pojedynczej dawce 4 g, stosowana maksymalnie 4 razy na dobę. Leczeniem II rzutu, stosowanym w przypadku braku skuteczności lub nietolerancji cholestyraminy, jest ryfampicyna. Ryfampicynę podaje się w dawce 150-300 mg 2 x dziennie (maksymalnie 600 mg), rozpoczynając leczenie od 150 mg/dobę. Leczenie III rzutu obejmuje leki z grupy antagonistów receptorów opioidowych – naltrekson lub nalmeften. W celu uniknięcia zespołu odstawienia opioidów terapię naltreksonem rozpoczyna się od niskiej dawki 12,5 mg/dobę ze stopniowym jej zwiększaniem do 50 mg/dobę. U chorych nieodpowiadających na powyższe formy terapii można podjąć próbę leczenia sertralina lub gabapentyną (leczenie IV rzutu), przy czym wytyczne wskazują, że gabapentyna nie ma jeszcze ugruntowanej pozycji w leczeniu świądu skóry (zgodnie ze stanem wiedzy w 2018 roku).

Rysunek 2.
Kaskada leczenia uporczywego świądu skóry na podst. wytycznych PTG-E 2018



Biorąc pod uwagę powyższe w obliczeniach przyjęto, że w leczeniu świądu skóry w Polsce stosowane są następujące substancje: cholestyramina, ryfampicyna, naltrekson oraz sertralina w dawkach wyznaczonych jako średnie z wartości podanych w wytycznych PTG-E 2018 i przedstawionych na powyższym rysunku. Podsumowanie założeń w zakresie leków stosowanych w leczeniu świądu i ich dawkowania uwzględnionego w obliczeniach przedstawia poniższa tabela.

Tabela 33.
Substancje czynne stosowane w leczeniu świądu oraz ich dawkowanie w obliczeniach

Substancja czynna	Zakres dawek dobowych w wytycznych PTG-E 2018	Średnia dawka dobową w obliczeniach
Cholestyramina	4-16 g	10 g
Ryfampicyna	150-600 mg	375 mg
Naltrekson	25-50 mg	38 mg
Sertralina	75-100 mg	88 mg

Model wykorzystany w niniejszej analizie nie obejmuje szczegółowego modelowania przebiegu terapii świądu, które pozwoliłoby na uwzględnienie kolejnych linii leczenia w przypadku braku odpowiedzi na dany lek. Tym samym w obliczeniach uwzględniany jest średni koszt leczenia wyznaczony na podstawie średnich odsetków pacjentów stosujących terapie wymienione powyżej (patrz rozdz. 3.10.3, Tabela 57).

3.10. Koszty

3.10.1. Koszty leków

3.10.1.1. SELADELPAR

Cenę zbytu netto dla preparatu Lyvdelzi uzyskano od Zamawiającego. [REDACTED]

[REDACTED]

W analizie uwzględniono proponowane przez Podmiot Odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka.

[REDACTED]

Tabela 34.
Koszt preparatu Lyvdelzi (seladelpar)

Opakowanie	Warunki cenowe	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu (a)	Cena hurtowa (b)	Cena hurtowa brutto (c)
10 mg x 30 tabl.	Bez RSS				
	Z RSS	■	■	■	■

a) Urzędowa cena zbytu: cena zbytu netto + VAT

b) Cena hurtowa: cena zbytu netto + marża hurtowa

c) Cena hurtowa brutto: cena hurtowa + VAT

Finalnie na podstawie dawkowania SEL wyznaczono zużycie opakowań preparatu Lyvdelzi na miesiąc oraz miesięczny koszt leczenia, zgodnie z poniższą tabelą. Biorąc pod uwagę zakładany sposób finansowania (w ramach programu lekowego) koszt leczenia SEL jest taki sam niezależnie od perspektywy i w całości pokrywany przez płatnika publicznego.

Tabela 35.
Koszt SEL uwzględniony w obliczeniach

Parametr	Bez RSS	Z RSS
Koszt / opak.	■	■
Zużycie opak / miesiąc*		1,01
Koszt leczenia SEL / miesiąc	■	■

* Przy założeniu, że rok to 365,25 dni

3.10.1.2. ELAFIBRANOR

Elafibranor (preparat Iqirvo) nie jest aktualnie refundowany i nie jest dostępny w polskich aptekach. W 2024 roku elafibranor został poddany ocenie w ramach opracowania analitycznego dotyczącego technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2025 [49]. Koszt elafibranoru uwzględniony w oszacowaniach przeprowadzonych w ramach wspomnianego opracowania został utajniony. Nie zidentyfikowano innych źródeł w zakresie kosztu ELA w Polsce.

Aby wyznaczyć szacunkową cenę Iqirvio w warunkach polskich poszukiwano danych dotyczących ceny zbytu netto dla tego leku w innych krajach z obszaru EFTA (ang. *European Free Trade Association*). Odnaleziono informacje o cenie z 4 krajów, z czego dla 2 odnalezione ceny to ceny zbytu netto, natomiast dla 2 ceny zawierały dodatkowe marże i na podstawie dodatkowych informacji otrzymanych od firmy Gilead, oszacowano ceny zbytu netto przy uwzględnieniu zasad refundacyjnych w tych krajach. W każdym z krajów cena dotyczy opakowania zawierającego 30 tabl. leku w dawce 80 mg.

Tabela 36.
Ceny zbytu netto lqirvo w krajach EFTA

Kraj	Cena	Opakowanie, dawka	Źródło	Czy zbytu netto	Cena zbytu netto
Dania	36 846,44 DKK	30 tabl.; 80 mg	[50]	Nie	34 490,22 DKK
Luksemburg	4 767,12 EUR		[51]	Tak	4 767,12 EUR
Norwegia	55 807,09 NOK		[52]	Nie	52 458,66 NOK
Rumunia	23 572,93 RON		[53]	Tak	23 572,93 RON

DKK – Korona duńska EUR – Euro; NOK – Korona norweska; RON – Lej rumoński

Na podstawie powyższych danych oraz uwzględniając publikowane przez NBP średnie kursy walut z okresu styczeń-lipiec 2025 [54] obliczono ceny zbytu netto w złotych. Zakładając, że lek ten w przypadku finansowania ze środków publicznych byłby finansowany w ramach programu lekowego (taka forma finansowania wydaje się najbardziej prawdopodobna), obliczono cenę końcową dla płatnika publicznego. Podsumowanie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 37.
Ceny zbytu netto lqirvo w krajach EFTA

Kraj	Cena zbytu netto w walucie krajowej	Kurs walutowy	Czy zbytu netto w PLN	Cena hurtowa brutto
Dania	34 490,22 DKK	0,5677	19 580,10 zł	22 415,30 zł
Luksemburg	4 767,12 EUR	4,2356	20 191,75 zł	23 115,52 zł
Norwegia	52 458,66 NOK	0,3622	19 000,53 zł	21 751,80 zł
Rumunia	23 572,93 RON	0,8450	19 918,12 zł	22 802,27 zł

Cena hurtowa brutto obliczona dla marży hurtowej = 6% oraz VAT = 8%

W dalszych obliczeniach zdecydowano się na uwzględnienie najniższych spośród obliczonych cen.

Finalnie na podstawie dawkowania ELA wyznaczono zużycie opakowań preparatu lqirvo na miesiąc oraz miesięczny koszt leczenia ELA, zgodnie z poniższą tabelą. Ze względu na zakładany sposób finansowania koszty leczenia tym lekiem będą w całości pokrywane przez płatnika publicznego. Wydaje się, że aktualnie pacjenci nie stosują ELA z uwagi na znaczny koszt leczenia, który prawdopodobnie przewyższa możliwości finansowe chorych.

Tabela 38.
Koszt ELA uwzględniony w obliczeniach analizy podstawowej

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Koszt / opak.	21 751,80 zł	21 751,80 zł
Zużycie opak / miesiąc*		1,01
Koszt leczenia ELA / miesiąc	22 069,01 zł	22 069,01 zł

* Przy założeniu, że rok to 365,25 dni

Biorąc pod uwagę niepewność związaną z określeniem kosztu ELA przeprowadzono analizę wrażliwości, w której uwzględniono koszt ELA o 20% niższy / wyższy od wartości uwzględnionej w analizie podstawowej, zgodnie z poniższymi tabelami.

Tabela 39.
Koszt ELA uwzględniony w obliczeniach analizy wrażliwości (scenariusz C_ELA_1)

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Koszt / opak. (80% ceny uwzględnionej w analizie podstawowej)	17 401,44 zł	17 401,44 zł
Zużycie opak / miesiąc*		1,01
Koszt leczenia ELA / miesiąc	17 655,21 zł	17 655,21 zł

* Przy założeniu, że rok to 365,25 dni

Tabela 40.
Koszt ELA uwzględniony w obliczeniach analizy wrażliwości (scenariusz C_ELA_2)

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Koszt / opak. (120% ceny uwzględnionej w analizie podstawowej)	26 102,16 zł	26 102,16 zł
Zużycie opak / miesiąc*		1,01
Koszt leczenia ELA / miesiąc	26 482,82 zł	26 482,82 zł

* Przy założeniu, że rok to 365,25 dni

3.10.1.3. UDCA

Kwas ursodeoksycholowy jest finansowany w ramach wykazu otwartego w grupie limitowej 245.0 *Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy* we wskazaniu pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby +/- zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą / wewnątrzwątrobową cholestazą ciężarnych. Refundacja obejmuje 5 opakowań preparatów Poursan, Ursocam, Ursoxyn oraz Ursopol. Leki wydawane są pacjentom z odpłatnością 30% oraz bezpłatnie dla kobiet w ciąży, osób poniżej 18 r.ż. oraz osób powyżej 65 r.ż.

Ceny preparatów UDCA określone na podstawie wykazu leków refundowanych zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ [55] przedstawia poniższa tabela.

Tabela 41.
Ceny preparatów UDCA na podst. Obwieszczenia MZ

Nazwa leku	Dawka, opak.	Kod EAN	Typ odpłatności pacjenta	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ
Poursan	250 mg, 90 szt.	5909991203924	30% / 0%	95,29 zł	75,18 zł	42,66 zł / 0,00 zł	52,63 zł / 95,29 zł
Ursocam	250 mg, 90 szt.	5909991314675	30% / 0%	89,69 zł	75,18 zł	33,35 zł / 0,00 zł	56,34 zł / 89,69 zł

Nazwa leku	Dawka, opak.	Kod EAN	Typ odpłatności pacjenta	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ
Ursocam	250 mg, 100 szt.	5909990414741	30% / 0%	98,58 zł	83,53 zł	36,10 zł / 0,00 zł	62,48 zł / 98,58 zł
Ursopol	300 mg, 50 szt.	5909990798223	30% / 0%	61,23 zł	50,12 zł	23,54 zł / 0,00 zł	37,69 zł / 61,23 zł
Ursoxyn	250 mg, 100 szt.	5909991325794	30% / 0%	83,53 zł	83,53 zł	25,06 zł / 0,00 zł	58,47 zł / 83,53 zł

Częstość występowania i rozpowszechnienie PBC wzrasta wraz z wiekiem, osiągając szczyt w wieku od 60 do 79 lat. PBC jest zazwyczaj rozpoznawana u osób w średnim wieku (40–60 lat), a najwyższe wskaźniki zapadalności notuje się u kobiet w wieku 45–64 lat oraz u mężczyzn w wieku ≥ 65 lat [56, 57]. Zgodnie z charakterystyką pacjentów przedstawioną w rozdz. 3.1, średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia modelowania to około 57 lat, zaś zgodnie z wynikami modelu oczekiwane przeżycie znacznie przekracza 65 rok życia. W związku z tym w oszacowaniu kosztu UDCA uwzględniono zerową odpłatność pacjenta u części pacjentów z populacji docelowej. W tym celu wykorzystano dane sprzedażowe NFZ dostępne za pośrednictwem portalu IkarPro [58] dotyczące kwoty refundacji oraz liczby sprzedanych opakowań poszczególnych preparatów w okresie od czerwca 2024 do maja 2025 roku, których podsumowanie przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowe dane dostępne są w dostosowywanym modelu na arkuszu 'HTAC_Polish data' w sekcji 'Drug acquisition costs'.

Tabela 42.
Dane sprzedażowe NFZ dotyczące preparatów UDCA za okres VI.2024-V.2025

Nazwa leku	Dawka, opak.	Kod EAN	Kwota refundacji	Liczba opak.	Średnia odpłatność NFZ / opak.
Proursan	250 mg, 90 szt.	5909991203924	10 020 754,84 zł	132 600	75,33 zł
Ursocam	250 mg, 90 szt.	5909991314675	284 357,75 zł	4 079	69,15 zł
Ursocam	250 mg, 100 szt.	5909990414741	321 294,87 zł	4 007	79,49 zł
Ursopol	300 mg, 50 szt.	5909990798223	1 466 001,59 zł	29 857	48,70 zł
Ursoxyn	250 mg, 100 szt.	5909991325794	88 853,87 zł	1 304	68,20 zł

Wyznaczone na podstawie powyższych danych koszty preparatów UDCA przeliczono na średnie koszty za tabletkę zawierającą 250 mg oraz 300 mg ważone liczbą sprzedanych tabletek w ramach poszczególnych opakowań analizowanego leku. Podsumowanie kosztów uwzględnionych w analizie w zależności od perspektywy obliczeń przedstawia poniższa tabela.

Tabela 43.
Średni koszt za tabletkę UDCA w zależności od dawki

Substancja czynna	Dawka	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
UDCA	250 mg	0,84 zł	1,05 zł

Substancja czynna	Dawka	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
UDCA	300 mg	0,98 zł	1,22 zł

Należy zauważyć, że poza systemem refundacji dostępnych jest 11 dodatkowych opakowań leków zawierających UDCA. Listę tych leków i ich ceny określone na podstawie danych przedstawionych w serwisie *Medycyna Praktyczna* [59], przedstawiono w poniższej tabeli. Biorąc pod uwagę, że brak jest danych dotyczących sprzedaży tych preparatów, nie uwzględniono ich w oszacowaniu kosztu UDCA w obliczeniach niniejszej analizy, zaś poniższe zestawienie przedstawiono wyłącznie w celach informacyjnych.

Tabela 44.
Ceny preparatów UDCA nieobjętych refundacją na podst. serwisu *Medycyna Praktyczna*

Nazwa leku	Dawka	Opak.	Cena / opak.
Prousan	250 mg	100 szt.	137,50 zł
Prousan	250 mg	30 szt.	44,50 zł
Prousan	250 mg	50 szt.	90,95 zł
Prousan	500 mg	50 szt.	132,50 zł
Ursocam	250 mg	25 szt.	35,95 zł
Ursofalk	250 mg	100 szt.	130,50 zł
Ursofalk	500 mg	50 szt.	127,50 zł
Ursofalk	50 mg/ml	250 ml	101,50 zł
Ursopol	150 mg	20 szt.	17,49 zł
Ursopol	150 mg	50 szt.	31,20 zł
Ursoxyn	250 mg	50 szt.	42,92 zł

Finalnie, biorąc pod uwagę dawkowanie w oparciu o masę ciała pacjentów, średni koszt leczenia z zastosowaniem UDCA wyznaczono z uwzględnieniem minimalizacji nadmiaru leku. W tym celu na podstawie średniej masy ciała i odchylenia standardowego (patrz rozdz. 3.1) oraz przy uwzględnieniu rozkładu normalnego wyznaczono odsetki pacjentów z masą ciała od 22 kg do 130 kg z krokiem 3 kg. Następnie wyznaczono dawki dobowe UDCA w zależności od masy ciała, przeanalizowano, ile tabletek 250 mg lub 300 mg pokryje dobowe zapotrzebowanie pacjenta o danej masie ciała oraz policzono nadmiarową ilość miligramów, jaką będzie implikować wyznaczona liczba tabletek pokrywająca dawkę dobową. W kolejnym kroku dla poszczególnych mas ciała pacjentów określono, która dawka (250 mg czy 300 mg) generuje mniejszy nadmiar leku i wyznaczono koszt dobowy na podstawie tej dawki. Finalnie oszacowany został średni dobowy koszt leczenia UDCA uwzględniający rozkład pacjentów względem masy ciała. Szczegółowe obliczenia w tym zakresie dostępne są w dostosowywanym modelu na arkuszu 'cost_calcs', a ich podsumowanie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 45.
Koszt UDCA uwzględniony w obliczeniach

Parametr	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Koszt leczenia UDCA / dzień	3,62 zł	4,53 zł
Koszt leczenia UDCA / miesiąc*	110,13 zł	137,74 zł

* Przy założeniu, że rok to 365,25 dni

3.10.1.4. LEKI STOSOWANE W LECZENIU ŚWIĄDU

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdz. 3.9.2 w leczeniu świądu stosowane są głównie cholestyramina, ryfampicyna, naltrekson oraz sertralina. Cholestyramina – lek pierwszego wyboru w leczeniu świądu – nie jest finansowana w ramach wykazu leków refundowanych. Jednocześnie finansowanie cholestyraminy ze środków publicznych jest możliwe w ramach procedury importu docelowego. Ryfampicyna oraz sertralina są finansowane w ramach wykazu otwartego, jednak we wskazaniach innych niż leczenie świądu (ryfampicyna jest refundowana w leczeniu gruźlicy, zaś sertralina we wskazaniu choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe). Naltrekson nie jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce.

Cholestyramina

Koszt cholestyraminy określono na podstawie danych przedstawionych w raporcie AOTMiT do zlecenia nr 122/2024 opracowanym na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację cholestyraminy w ramach importu docelowego m.in. we wskazaniu pierwotnej żółciowej marskości wątroby [60]. W raporcie tym przedstawiono dane dotyczące liczby zgód, liczby pacjentów, dla których wydano zgodę oraz liczby opakowań preparatów zrefundowanych w ramach importu docelowego. Podsumowanie danych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 46.
Lista leków zawierających cholestyraminę sprowadzanych w ramach importu docelowego wraz z ceną netto za opakowanie w roku 2023

Produkt leczniczy	Postać, dawka, wielkość opak.	Cena netto / opak.*	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Liczba opak.
Vasosan P	granulat, saszetki 5,4 g, opakowanie po 50 saszetek	190,59 zł	6	4	30
Vasosan P	granulat, puszcza à 400 g	169,97 zł	8	7	27
Vasosan S	granulat, saszetki à 54 g, opakowanie po 50 saszetek	151,12 zł	-	-	-
Vasosan S	granulat, puszcza à 400 g	169,97 zł	16	12	89
Quantalan	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 100 saszetek	262,43 zł	36	23	63
Quantalan	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	136,77 zł	-	-	-
Questran	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	108,69 zł	11	10	49

Produkt leczniczy	Postać, dawka, wielkość opak.	Cena netto / opak.*	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Liczba opak.
Colestyramin-Ratiopharm	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 50 saszetek	103,88 zł	-	-	-
Colestyramin-Ratiopharm	proszek, saszetki 4 g, opakowanie po 100 saszetek	186,77 zł	11	9	61

* cena netto sprzedaży produktów do apteki, zawierająca marżę hurtową

Cenę detaliczną preparatów wylistowanych w tabeli powyżej wyznaczono zgodnie z aktualnymi zasadami dotyczącymi wysokości marży detalicznej dla leków wydawanych w trybie importu docelowego określonymi w ustawie refundacyjnej [61]. Ponadto zgodnie z art. 39 ust. 1 ustawy [61] w obliczeniach przyjęto, że analizowane leki są wydawane pacjentowi po wniesieniu opłaty ryczałtowej wynoszącej 3,20 zł. Następnie wyznaczono koszty jednostkowe za mg substancji czynnej w perspektywie NFZ oraz NFZ + pacjent. Finalnie oszacowano średni koszt za mg ważony liczbą jednostek, wyznaczonych na podstawie liczby zrefundowanych opakowań i ich wielkości.

Podsumowanie przeprowadzonych obliczeń przedstawia poniższa tabela.

Tabela 47.
Średni koszt za miligram cholestyraminy w ramach importu docelowego w roku 2023

Produkt leczniczy	Liczba mg / opak.	Liczba opak.	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ	Koszt NFZ / mg	Koszt NFZ + pacjent / mg
Vasosan P	270 000	30	190,59 zł	208,88 zł	3,20 zł	205,68 zł	0,00076 zł	0,00077 zł
Vasosan P	400 000	27	169,97 zł	187,69 zł	3,20 zł	184,49 zł	0,00046 zł	0,00047 zł
Vasosan S	270 000	0	151,12 zł	168,13 zł	3,20 zł	164,93 zł	0,00061 zł	0,00062 zł
Vasosan S	400 000	89	169,97 zł	187,69 zł	3,20 zł	184,49 zł	0,00046 zł	0,00047 zł
Quantalan	400 000	63	262,43 zł	282,70 zł	3,20 zł	279,50 zł	0,00070 zł	0,00071 zł
Quantalan	200 000	0	136,77 zł	153,06 zł	3,20 zł	149,86 zł	0,00075 zł	0,00077 zł
Questran	200 000	49	108,69 zł	123,57 zł	3,20 zł	120,37 zł	0,00060 zł	0,00062 zł
Colestyramin-Ratiopharm	200 000	0	103,88 zł	118,52 zł	3,20 zł	115,32 zł	0,00058 zł	0,00059 zł
Colestyramin-Ratiopharm	400 000	61	186,77 zł	204,96 zł	3,20 zł	201,76 zł	0,00050 zł	0,00051 zł
Średni koszt / mg							0,00056 zł	0,00057 zł

Ryfampicyna i sertalina

Koszty ryfampicyny i sertaliny określono zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ w sprawie wykazu leków refundowanych [55]. Jednocześnie biorąc pod uwagę, że leki te nie są refundowane w analizowanym wskazaniu, w obliczeniach przyjęto, że ich koszty są w całości pokrywane przez pacjentów. Tym samym leczenie z zastosowaniem ryfampicyny i sertaliny uwzględniono wyłącznie w perspektywie NFZ + pacjent.

Finalnie koszty jednostkowe wyznaczono na podstawie cen detalicznych, liczb miligramów w poszczególnych opakowaniach analizowanych preparatów oraz liczby opakowań zrefundowanych w okresie od kwietnia 2024 roku do marca 2025 roku, dostępnych za pośrednictwem serwisu IkarPro [58]. Szczegółowe dane i obliczenia w tym zakresie znajdują się dostosowywanym modelu na arkuszu 'HTAC_Polish data' w sekcji 'Drug acquisition costs'.

Podsumowanie kosztów jednostkowych wyznaczonych zgodnie z powyższą metodyką przedstawia poniższa tabela.

Tabela 48.

Średni koszt za miligram ryfampicyny i sertaliny uwzględniony w obliczeniach

Substancja czynna	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Ryfampicyna	0,0000 zł	0,0095 zł
Sertalina	0,0000 zł	0,0098 zł

Naltrekson

Koszt naltreksonu przyjęto na podstawie danych przedstawionych w serwisie *Medycyna Praktyczna*, zgodnie z poniższą tabelą. Z uwagi na brak refundacji koszt naltreksonu ponoszony jest w całości przez pacjentów i został uwzględniony wyłącznie w perspektywie wspólnej (NFZ + pacjent).

Tabela 49.

Średni koszt za miligram naltreksonu na podst. danych z serwisu *Medycyna Praktyczna*

Nazwa handlowa	Postać, dawka, wielkość opak.	Koszt / opak.	Liczba mg / opak.	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Naltex	tabletki powlekane; 50 mg; 28 tabl.	136,52 zł	1 400	0,0000 zł	0,0975 zł
Naltex	tabletki powlekane; 50 mg; 56 tabl.	193,11 zł	2 800	0,0000 zł	0,0690 zł
Adepend	tabletki powlekane; 50 mg; 28 tabl.	290,00 zł	1 400	0,0000 zł	0,2071 zł
Średni koszt / mg				0,0000 zł	0,1245 zł

3.10.2. Koszty diagnostyki i monitorowania

Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego przy kwalifikacji pacjenta do leczenia SEL należy wykonać:

- badanie fizykalne;
- ocenę parametrów czynności wątroby:
 - fosfatazy alkalicznej (ALP),
 - gamma-glutamylotransferazy (GGTP),
 - aminotransferazy alaninowej (AIAT),

- aminotransferazy asparaginianowej (AspAT),
- bilirubiny całkowitej;
- ocenę stężenia albumin w surowicy;
- ocenę liczby płytek krwi w surowicy;
- ocenę międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR);
- badanie obrazowe wątroby - USG jamy brzusznej;
- badanie określające stopień zaawansowania choroby wątroby z wykorzystaniem: elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub wskaźnika APRI lub FIB-4.

W ramach monitorowania skuteczności i bezpieczeństwa leczenia co 6 miesięcy należy wykonać ocenę parametrów czynności wątroby:

- fosfatazy alkalicznej (ALP),
- gamma-glutamylotransferazy (GGTP),
- aminotransferazy alaninowej (AIAT),
- aminotransferazy asparaginianowej (AspAT),
- bilirubiny całkowitej oraz
- stężenie albumin w surowicy w przypadku pacjentów z marskością wątroby.

W celu określenia ryczałtu rocznego dla powyższych badań przeanalizowano aktualny katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych [62] – nie zidentyfikowano programów obejmujących listę badań i częstość ich wykonywania zbliżoną do wnioskowanego programu. W związku z tym podjęto próbę oszacowania wysokości ryczałtu rocznego dla proponowanego programu.

Zgodnie z charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych [63] wszystkie ww. badania laboratoryjne znajdują się na liście badań podstawowych W1, natomiast badanie USG jamy brzusznej znajduje się na liście badań dodatkowych W2. W celu wyznaczenia maksymalnego możliwego kosztu płatnika publicznego za wymienione badania wynikającego z taryfikatora AOS założono hipotetyczną sytuację, w której badania te byłyby wykonane w trakcie pojedynczych wizyt ambulatoryjnych i określono, że pacjent mógłby odbyć 3 wizyty ambulatoryjne, aby zrealizować pełną listę badań uwzględnionych w programie (poza elastografią wątroby, w przypadku której nie odnaleziono odpowiedniego świadczenia finansowanego przez płatnika publicznego).

Tabela 50.
Wycena kosztów diagnostyki w ramach programu lekowego na podstawie katalogu AOS – ustalenie zakresu wizyt

Zakres działań	Lista w katalogu AOS	Hipotetyczny zakres wizyt
Badania przy kwalifikacji		
1) badanie fizykalne;	-	Wizyta 2-go typu (W12)*
2) ocena parametrów czynności wątroby:	-	
a) fosfataza alkaliczna (ALP),	Lista podstawowa W1	
b) gamma-glutamylotransferaza (GGTP),	Lista podstawowa W1	
c) aminotransferaza alaninowa (AIAT),	Lista podstawowa W1	

d) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), e) bilirubina całkowita; 3) ocena stężenia albumin w surowicy;	Lista podstawowa W1 Lista podstawowa W1 Lista podstawowa W1	Wizyta 2-go typu (W12)*
4) ocena liczby płytek krwi w surowicy; 5) ocena międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (INR); 6) badania obrazowe wątroby - USG jamy brzusznej;	Lista podstawowa W1 Lista podstawowa W1 Lista dodatkowa W2	Wizyta 2-go typu (W12)*
7) badanie określające stopień zaawansowania choroby wątroby z wykorzystaniem: elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub wskaźnika APRI lub FIB-4;	Brak	Nie dotyczy
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia		
1) badania czynności wątroby: a) fosfataza alkaliczna (ALP), b) gamma-glutamylotransferaza (GGTP), b) aminotransferaza alaninowa (AIAT),	- Lista podstawowa W1 Lista podstawowa W1 Lista podstawowa W1	Wizyta 2-go typu (W12)*
c) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT), d) bilirubina całkowita; 2) ocena stężenia albumin w surowicy w przypadku pacjentów z marskością wątroby	Lista podstawowa W1 Lista podstawowa W1 Lista podstawowa W1	Wizyta 2-go typu (W12)*

* W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu: konieczne wykazanie co najmniej 3 procedur z listy W1 lub konieczne wykazanie co najmniej jednej procedury z listy W2

Zgodnie z katalogiem NFZ [63] wycena punktowa wizyty 2-go typu to 75 punktów. Na potrzeby dalszych analiz konieczne jest również uwzględnienie kosztu wizyty specjalistycznej 1-go typu. Wycenę punktu dla badań rozliczanych w ramach katalogu świadczeń ambulatoryjnych określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ [64] na podstawie kontraktów zawartych na II połowę roku 2025 dla zakresu *Świadczenia w zakresie gastroenterologii*, zgodnie z poniższymi tabelami.

Tabela 51.
Wycena punktu dla zakresu Świadczenia w zakresie gastroenterologii w II połowie roku 2025

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Rodzaj świadczeń	Kwota	Liczba jednostek	Średnia wartość punktu
02.1050.001.02	Świadczenia w zakresie gastroenterologii	Lecznictwo szpitalne	17 294 809,93 zł	8 972 362,94	1,89 zł
		AOS	8 966 553,41 zł	4 900 050,93	

Dane z 11 sierpnia 2025 roku

Tabela 52.
Koszty jednostkowe wybranych świadczeń ambulatoryjnych

Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt
W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44	1,89 zł	83,29 zł
W12 Świadczenie specjalistyczne 2-go typu	75		141,98 zł

Wycena katalogowa każdego ze świadczeń, oprócz kosztu wykonywanych badań i procedur, powinna pokryć również niezbędne wydatki związane m.in. z pracą niezbędnego personelu (pielęgniarka, lekarz). Wyceniając koszty diagnostyki w programie lekowym przyjęto, że koszt personelu dla pojedynczej wizyty będzie kształtować się na poziomie kosztu świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11). Aby nie przeszacować kosztu badań laboratoryjnych i USG brzucha, ryczałt obliczono jako sumę wyceny hipotetycznych pojedynczych 3 wizyt W12 pomniejszony o koszt 2 świadczeń W11 (zakładając,

że badania dotyczące kwalifikacji / monitorowania skuteczności leczenia odbywają się w trakcie pojedynczej wizyty).

Obliczoną wartość punktową oraz koszt ryczałtu rocznego dla diagnostyki w ramach wnioskowanego programu lekowego przedstawia poniższa tabela.

Tabela 53.
Koszt badań laboratoryjnych i USG przy kwalifikacji do programu i monitorowania leczenia

Nazwa świadczenia	Hipotetyczny zakres wizyt	Wartość punktową	Wycena punktu	Koszt
Badania przy kwalifikacji	3 x wizyta 2-go typu (W12) – 2 x wizyta 1-go typu (W11)	137 (=3x75–2x44)	1,89 zł	259,35 zł
Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia*	2 x wizyta 2-go typu (W12) – 1 x wizyta 1-go typu (W11)	106 (=2x75–44)		200,66 zł

* Koszt pojedynczej wizyty monitorującej

W celu wyceny kosztu elastografii wątroby przeanalizowano dane z 6 wybranych cenników komercyjnych, na podstawie których oszacowano, że średni koszt analizowanego świadczenia mieści się w zakresie od 270 zł do 350 zł, zgodnie z poniższą tabelą. Dalej przyjęto, że wykonując tę procedurę w ramach programu lekowego świadczeniodawca będzie w stanie przeprowadzić ją przy uwzględnieniu najniższego kosztu z cenników komercyjnych.

Tabela 54.
Koszt elastografii wątroby w wybranych cennikach komercyjnych

Ośrodek	Miasto	Koszt	Referencja
NZOZ All Medicus	Katowice	270 zł	[65]
Hepatic Medical	Kraków	350 zł	[66]
Wojewódzki Szpital Zakaźny	Warszawa	350 zł	[67]
Centrum Medyczne Smoluchowskiego (Szpitale Pomorskie sp. z o.o.)	Gdańsk	320 zł	[68]
Centrum Medyczne Białoleka	Warszawa	270 zł	[69]
Przychodnia HIH	Wrocław	300 zł	[70]
Wartość minimalna		270 zł	-

Zgodnie z powyższymi oszacowaniami ryczałt roczny na diagnostykę w 1. i kolejnych latach leczenia w programie określono odpowiednio na 930,68 zł oraz 401,33 zł. Finalnie w obliczeniach uwzględniono miesięczny koszt diagnostyki w programie, który konserwatywnie naliczono pacjentom leczonym SEL + SOC jako koszt addytywny do kosztów stanów zdrowia przedstawionych w rozdz. 3.10.6.1 (koszty stanów zdrowia uwzględniają również wizyty ambulatoryjne oraz badania diagnostyczne wykonywane w ramach monitorowania terapii w programie lekowym).

Tabela 55.

Oszacowanie kosztu ryczałtu rocznego za diagnostykę we wnioskowanym programie lekowym

Rok leczenia	Koszt / rok	Koszt / miesiąc
1. rok	930,68 zł*	77,56 zł
2. i kolejne lata	401,33 zł**	33,44 zł

* 259,35 zł (Tabela 53) + 270,00 zł (Tabela 54) + 2 x 200,66 zł (wizyta monitorująca 2 razy w roku, Tabela 53)

** 2 x 200,66 zł (wizyta monitorująca 2 razy w roku, Tabela 53)

3.10.3. Koszty leczenia świądu

Koszty związane z leczeniem świądu zgodnie z metodyką modelu globalnego wyznaczono na podstawie odsetków pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w ramach farmakoterapii świądu oraz zużycia zasobów opieki zdrowotnej dla różnych stopni świądu (łagodny, umiarkowany, ciężki) wykorzystanych w analizie opracowanej na potrzeby wniosku refundacyjnego dla elafibranoru przedłożonego NICE (NICE TA1016 [14]).

W analizie NICE TA1016 przedstawiono odsetki pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w ramach leczenia świądu w zależności od stosowanego leczenia PBC. Jako że w wykorzystanym modelu ekonomicznym farmakoterapia świądu nie jest zróżnicowana względem porównywanych interwencji, na podstawie danych dostępnych w analizie NICE TA1016 wyznaczono średnie odsetki pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne niezależnie od stosowanego leczenia PBC. Biorąc pod uwagę, że w polskich wytycznych leczenia świądu [48] wskazano, że w ramach IV linii leczenia spośród sertraliny i gabapentyny zalecana jest przede wszystkim sertralina (jako że zgodnie z wytycznymi gabapentyna nie ma utrwalonej pozycji w leczeniu świądu), odsetki pacjentów stosujących gabapentynę przypisano do sertraliny. Ponadto dostępność bezafibratu w polskich aptekach jest istotnie ograniczona – zgodnie z danymi dnia 11 sierpnia 2025 roku prezentowanymi w serwisie gdziepolek.pl [71], preparaty zawierające bezafibrat nie były dostępne w żadnej z krajowych aptek współpracujących z serwisem. W związku z tym odsetki pacjentów stosujących bezafibrat rozłożono proporcjonalnie między pozostałe leki.

Odsetki pacjentów stosujących poszczególne substancje czynne w ramach farmakoterapii świądu w analizie NICE TA1016 oraz wyznaczone na ich podstawie średnie odsetki dostosowane do warunków polskich przedstawiają poniższe tabele. Stosowane leki są takie same dla świądu o dowolnym nasileniu.

Tabela 56.

Odsetki pacjentów stosujących farmakoterapię świądu na podst. danych z NICE TA1016

Substancja czynna	Odsetki pacjentów wśród chorych leczonych elafibranorem	Odsetki pacjentów wśród chorych leczonych OCA lub UDCA
Cholestyramina	35%	30%
Ryfampicyna	35%	30%
Naltrekson	10%	5%
Gabapentyna	20%	15%

Substancja czynna	Odsetki pacjentów wśród chorych leczonych elafibranorem	Odsetki pacjentów wśród chorych leczonych OCA lub UDCA
Bezafibrat	0%	20%

OCA – obeticholic acid; UDCA – ursodeoxycholic acid

Tabela 57.
Odsetki pacjentów stosujących farmakoterapię świądu uwzględnione w obliczeniach

Substancja czynna	Średnie odsetki pacjentów na podst. danych z NICE TA1016	Średnie odsetki pacjentów z wykluczeniem bezafibratu
Cholestyramina	33%	36%
Ryfampicyna	33%	36%
Naltrekson	8%	8%
Sertralina	18%	19%
Bezafibrat	10%	-

Łącząc przedstawione powyżej odsetki z dawkowaniem oraz kosztami jednostkowymi przedstawionymi w rozdz. 3.9.2 oraz 3.10.1.4 określono średni koszt farmakoterapii świądu, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 58.
Miesięczny koszt farmakoterapii świądu – analiza podstawowa

Substancja czynna	Odsetek pacjentów	Dawka / miesiąc	Koszt za mg		Koszt / miesiąc	
			Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Cholestyramina	36%	304 375 mg	0,0006 zł	0,0006 zł	169,39 zł	172,11 zł
Ryfampicyna	36%	11 414 mg	0,0000 zł	0,0095 zł	0,00 zł	108,36 zł
Naltrekson	8%	1 141 mg	0,0000 zł	0,1245 zł	0,00 zł	142,15 zł
Sertralina	19%	2 663 mg	0,0000 zł	0,0098 zł	0,00 zł	26,17 zł
Średni koszt farmakoterapii świądu					61,17 zł	118,22 zł

W celu zbadania wpływu kosztów farmakoterapii świądu na wyniki analizy, w ramach analizy wrażliwości przeprowadzono obliczenia, w których uwzględniono najniższy oraz najwyższy miesięczny koszt spośród terapii przedstawionych w powyższej tabeli. Tym samym w obliczeniach przyjęto, że:

- 100% pacjentów stosuje sertralinę, tj. lek o najniższym miesięcznym koszcie terapii, zgodnie z wytycznymi stosowany jako leczenie IV rzutu (patrz rozdz. 3.9.2) – scenariusz C_PRU_1 oraz
- 100% pacjentów stosuje cholestyraminę tj. lek o najwyższym miesięcznym koszcie terapii, zgodnie z wytycznymi stosowany jako leczenie I rzutu (patrz rozdz. 3.9.2) – scenariusz C_PRU_2.

Podsumowanie założeń dotyczących kosztów farmakoterapii świądu uwzględnionych w analizie wrażliwości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 59.
Miesięczny koszt farmakoterapii świadu – analiza wrażliwości

Substancja czynna	Koszt / miesiąc*	Odsetek pacjentów stosujących daną substancję czynną	
		Scenariusz C_PRU_1	Scenariusz C_PRU_2
Cholestyramina	169,39 zł / 172,11 zł	0%	100%
Ryfampicyna	0,00 zł / 108,36 zł	0%	0%
Naltrekson	0,00 zł / 142,15 zł	0%	0%
Sertalina	0,00 zł / 26,17 zł	100%	0%
Średni koszt farmakoterapii świadu*		0,00 zł / 26,17 zł	169,39 zł / 172,11 zł

* Perspektywa NFZ / NFZ + pacjent

Koszty świadczeń medycznych związanych z występowaniem świadu u chorych z populacji docelowej określono na podstawie danych dotyczących zużycia zasobów opieki zdrowotnej przedstawionych w analizie NICE TA1016, zestawionych w poniższej tabeli.

Tabela 60.
Zużycie zasobów opieki medycznej w leczeniu świadu na podst. analizy NICE TA1016

Świad nasilenie	Świadczenie	Zużycie / rok
Łagodny lub umiarkowany	Wizyta ambulatoryjna	1,00
	Ambulatoryjna wizyta kontrolna	2,00
	Morfologia krwi	2,00
Ciężki	Wizyta ambulatoryjna	2,00
	Ambulatoryjna wizyta kontrolna	4,00
	Morfologia krwi	4,00

W obliczeniach przyjęto, że koszt wizyt ambulatoryjnych odpowiada kosztowi świadczenia pierwszorazowego W40, zaś kolejne ambulatoryjne wizyty kontrolne wyceniono na podstawie kosztu świadczenia specjalistycznego W11. Ponadto biorąc pod uwagę, że wykonanie wyłącznie morfologii krwi nie jest wystarczające do rozliczenia świadczenia W11, a częstość wykonania tych badań pokrywa się z częstością kontrolnych wizyt ambulatoryjnych, założono że badanie morfologii krwi rozliczane jest w ramach świadczenia W11 związanego z wizytą kontrolną.

Koszty wizyt ambulatoryjnych oraz badań laboratoryjnych (morfologii krwi) określono na podstawie wartości punktowej świadczeń zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 60/2025/DSOZ [63] z wykorzystaniem wyceny punktu z Informatora o umowach NFZ [64] na podstawie kontraktów zawartych na II połowę roku 2025 dla zakresu *Świadczenia w zakresie gastroenterologii*, przedstawionych w Tabeli 51.

Podsumowanie kosztów jednostkowych świadczeń ambulatoryjnych wykonywanych u pacjentów, u których występuje świad, przedstawia poniższa tabela.

Tabela 61.

Koszty jednostkowe świadczeń ambulatoryjnych dla pacjentów, u których występuje świąd

Świadczenie	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt
Wizyta ambulatoryjna	W40 Świadczenie pierwszorazowe 1-go typu	68	1,89 zł	128,73 zł
Ambulatoryjna wizyta kontrolna	W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu	44		83,29 zł
Morfologia krwi				

Łącząc wyznaczone powyższej koszty jednostkowe świadczeń ze zużyciem przedstawionym w Tabeli 57, określono średnie roczne koszty porad lekarskich i badań związanych w leczeniu świądu u pacjentów z PBC. Jako że dane w zakresie zużycia świadczeń w dokumentach NICE TA1016 zostały zróżnicowane względem występowania świądu w stopniu łagodnym oraz świądu klinicznie istotnego, zaś w modelu ekonomicznym wykorzystanym w niniejszej analizie wyróżniono trzy stopnie ciężkości świądu, w obliczeniach przyjęto (zgodnie z założeniami modelu globalnego), że zużycie świadczeń dla świądu klinicznie istotnego odpowiada zużyciu dla świądu ciężkiego w modelu, zaś zużycie świadczeń dla świądu łagodnego odpowiada pozostałym stopniom ciężkości świądu w modelu.

Podsumowanie oszacowania kosztów świadczeń związanych z leczeniem świądu w zależności od stopnia jego ciężkości przedstawia poniższa tabela.

Tabela 62.

Koszty świadczeń związanych z leczeniem świądu

Świadczenie	Koszt jednostkowy	Zużycie świadczeń / rok		
		Świąd łagodny	Świąd umiarkowany	Świąd ciężki
Wizyta ambulatoryjna	128,73 zł	1,00	1,00	2,00
Ambulatoryjna wizyta kontrolna	83,29 zł	2,00	2,00	4,00
Morfologia krwi				
Średni koszt świadczeń / rok		295,32 zł	295,32 zł	590,64 zł
Średni koszt świadczeń / miesiąc		24,61 zł	24,61 zł	49,22 zł

Łączne koszty opieki zdrowotnej nad pacjentem, u którego w przebiegu PBC występuje świąd, przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 63.
Średnie miesięczne koszty opieki zdrowotnej nad pacjentem ze świądem w przebiegu PBC

Stopień świądu	Zakres opieki	Analiza podstawowa*	AW, scenariusz C_PRU_1*	AW, scenariusz C_PRU_2*
Świąd w stopniu łagodnym / umiarkowanym	Leki	61,17 zł / 118,22 zł	0,00 zł / 26,17 zł	169,39 zł / 172,11 zł
	Świadczenia	24,61 zł / 24,61 zł	24,61 zł / 24,61 zł	24,61 zł / 24,61 zł
	Łączny koszt opieki	85,78 zł / 142,83 zł	24,61 zł / 50,78 zł	194,00 zł / 196,72 zł
Świąd w stopniu ciężkim	Leki	61,17 zł / 118,22 zł	0,00 zł / 26,17 zł	169,39 zł / 172,11 zł
	Świadczenia	49,22 zł / 49,22 zł	49,22 zł / 49,22 zł	49,22 zł / 49,22 zł
	Łączny koszt opieki	110,39 zł / 167,44 zł	49,22 zł / 75,39 zł	218,60 zł / 221,33 zł

* Perspektywa NFZ / NFZ + pacjent

Przedstawione w powyższej tabeli koszty leczenia świądu naliczane są zarówno u pacjentów leczonych, jak i po przerwaniu leczenia porównywanymi interwencjami, zgodnie z częstością występowania świądu przedstawioną w rozdz. 3.6.

3.10.4. Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Dla przedstawionych w rozdziale 3.7 zdarzeń niepożądanych, które uwzględnione zostały w obliczeniach analizy oszacowano koszty leczenia. W ramach analizy kosztów w pierwszej kolejności przyjęto, że leczenie zdarzeń niepożądanych związane jest z dodatkową hospitalizacją. Dla 3 z 4 możliwych zdarzeń zidentyfikowano odpowiednie grupy JGP, w ramach których możliwe jest rozliczenie takiej hospitalizacji. Do oszacowania jej kosztu wykorzystano dane dostępne w serwisie Statystyki NFZ [72] oraz Informatorze o umowach NFZ. Poniżej przedstawiono dokładne oszacowania dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych.

W pierwszym kroku oszacowań spośród listy rozpoznań raportowanych w ramach grup JGP w roku 2023 dostępnych za pośrednictwem serwisu Statystyki NFZ wytypowano grupy JGP, w ramach których rozliczono hospitalizacje z kodami ICD-10 odpowiadającymi rozważanym AE, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 64.
Grupy JGP, w których rozliczane są hospitalizacji z danym kodem rozpoznania w roku 2023

Zdarzenie niepożądane	Kod i nazwa rozpoznania ICD-10	Kod i nazwa grupy JGP
Biegunka	K52 - Inne niezakaźne nieżyty żołądkowo-jelitowe i zapalenia okrężnicy	F46 Choroby jamy brzusznej
Suchość oczu / suchość jamy ustnej	H04 - Patologie układu łzowego	<i>Kod rozliczany wyłącznie w okulistycznych grupach zabiegowych</i>
	R68.2 - Suchość jamy ustnej, nieokreślona	<i>Kod nie występuje w charakterystykach grup JGP</i>
Rumień / wysypka	L53 - Inne choroby rumieniowe	J39 Duże choroby dermatologiczne

Zdarzenie niepożądane	Kod i nazwa rozpoznania ICD-10	Kod i nazwa grupy JGP
	R21 - Rumień i inne nieswoiste wysypki skórne	J49 Łagodne choroby dermatologiczne
Ból głowy	G44 - Inne zespoły bólu głowy	A59 Bóle głowy

Koszt hospitalizacji w ramach grup JGP wymienionych w powyższej tabeli wyznaczono na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w roku 2023 raportowanej w Statystykach NFZ. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na II połowę roku 2025 dla zakresu *Choroby wewnętrzne – hospitalizacja*.

Tabela 65.
Wycena punktu dla analizowanych zakresów świadczeń w roku 2025

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kwota	Liczba jednostek	Wartość punktu
03.4000.030.02	Choroby wewnętrzne – hospitalizacja	17 902 939,56 zł	9 456 225,00	1,89 zł

Dane z 11 sierpnia 2025 roku

Finalnie łącząc ze sobą średnią wartość jednostek hospitalizacji w ramach danej grupy w roku 2023 (na podstawie danych ze Statystyk NFZ) oraz aktualną wycenę punktu wyznaczono średnie koszty związane z leczeniem analizowanych zdarzeń niepożądanych. W przypadku rumienia / wysypki, które mogą być leczone w ramach więcej niż jednej grupy JGP określono liczbę hospitalizacji rozliczonych z danym kodem ICD-10, w celu wyznaczenia średniego kosztu ważonego liczbą rozliczeń z analizowanym rozpoznaniem. Podsumowanie oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 66.
Średni koszt hospitalizacji związanych z leczeniem AE

Zdarzenie niepożądane	Kod grupy JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu	Koszt hospitalizacji	Średni koszt hospitalizacji
Biegunka	F46	-	2 147,84 pkt	1,89 zł	4 066,38 zł	4 066,38 zł
Rumień / wysypka	J39	578	1 739,74 pkt		3 293,75 zł	3 293,75 zł
	J49	0	1 245,67 pkt		2 358,36 zł	
Ból głowy	A59	-	1 624,95 pkt		3 076,43 zł	3 076,43 zł

W przypadku suchości oczu / suchości jamy ustnej nie zidentyfikowano grup JGP, które umożliwiłyby określenie kosztu leczenia. W związku z tym w przypadku leczenia tego zdarzenia niepożądanego w analizie przyjęto, że pacjent odbywa jedną specjalistyczną wizytę 1-go typu, której wycenę przedstawiono w rozdziale 3.10.2 (Tabela 52).

Podsumowanie oszacowania kosztów leczenia zdarzeń niepożądanych uwzględnionych w analizie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 67.
Podsumowanie kosztów leczenia AE uwzględnionych w analizie

Zdarzenie niepożądane	Koszt
Biegunka	4 066 zł
Suchość oczu / suchość jamy ustnej	83 zł
Rumień / wysypka	3 294 zł
Ból głowy	3 076 zł

3.10.5. Koszty kolejnych linii leczenia

Biorąc pod uwagę listę terapii dostępnych w leczeniu PBC w Polsce ograniczoną do UDCA, w analizie przyjęto, zgodnie z informacjami przedstawionymi w analizie problemu decyzyjnego [1], że w kolejnych liniach leczenia w populacji pacjentów:

- tolerujących UDCA, po przerwaniu wcześniejszego leczenia UDCA w monoterapii lub w skojarzeniu z SEL, stosuje się monoterapię UDCA w zmodyfikowanych dawkach,
- nietolerujących UDCA, niezależnie od leczenia stosowanego we wcześniejszej linii leczenia, stosuje się wyłącznie terapie wspomagające/objawowe mające na celu minimalizację nasilenia świądu.

Z uwagi na brak jednoznacznych wytycznych dotyczących sposobu modyfikacji dawki UDCA w kolejnych liniach leczenia w analizie przyjęto upraszczająco, zgodnie z metodyką modelu globalnego, że koszt UDCA stosowanego po przerwaniu wcześniejszej linii leczenia jest taki sam, jak koszt tej terapii w pierwszej linii leczenia. Koszt ten w analizie podstawowej wynosi miesięcznie 110,13 zł oraz 134,74 zł odpowiednio w perspektywie NFZ oraz NFZ + pacjent, zgodnie z oszacowaniem przedstawionym w rozdz. 3.10.1.3 (Tabela 45). W przypadku pacjentów nietolerujących UDCA brak jest dostępnych opcji leczenia przyczynowego w kolejnej linii leczenia po przerwaniu monoterapii SEL.

Podsumowanie kosztów kolejnych linii leczenia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 68.
Miesięczne koszty kolejnych linii leczenia w zależności od stosowanej wcześniej terapii uwzględnione w obliczeniach

Populacja	Wcześniejsze leczenie	Leczenie kolejnej linii	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Tolerujący UDCA	SEL + UDCA	Monoterapia UDCA	110,13 zł	137,74 zł
	Monoterapia UDCA	Monoterapia UDCA	110,13 zł	137,74 zł
Nietolerujący UDCA	Monoterapia SEL	SOC	0,00 zł	0,00 zł
	SOC	SOC	0,00 zł	0,00 zł

3.10.6. Koszty stanów zdrowia

Na potrzeby analizy kosztów stanów zdrowia, wyróżniono stany niezwiązane lub związane z przeszczepieniem wątroby. Podział taki wynika ze struktury danych wejściowym w modelu obliczeniowym.

3.10.6.1. STANY ZDROWIA NIEZWIĄZANE Z PRZESZCZEPIENIEM WĄTROBY

Jak wskazano w rozdz. 2.2 uwzględnione w modelu stany zdrowia niezwiązane z przeszczepieniem wątroby to 3 stany zdefiniowane poprzez poziom ALP (w normie, łagodne podwyższenie, wysokie podwyższenie) oraz stany podwyższona bilirubina / wyrównana marskość wątroby (CC), niewyrównana marskość wątroby (DCC), rak wątrobokomórkowy (HCC) oraz nawrót PBC.

Oszacowanie kosztów ww. stanów zdrowia przeprowadzono dwójako, tj. w oparciu o zużycie zasobów określone w dostosowywanym modelu globalnym oraz na podstawie zużycia zasobów przedstawionego analizy ekonomicznej dla preparatu Ocaliva (kwas obetycholowy) przedłożonej w AOTMiT w ramach zlecenia 31/2022 [5].

Na podstawie danych z modelu globalnego

Zużycie świadczeń medycznych w ramach stanów zdefiniowanych przez poziom ALP w modelu globalnym określono na podstawie opinii medycznych przedstawionych w dokumentacji wniosku refundacyjnego dla kwasu obetycholowego przedłożonego NICE (NICE TA443 [13]) oraz założeń własnych autorów dostosowywanego modelu. Ponadto w modelu globalnym zużycie zasobów dla stanów CC, DCC oraz HCC określono w oparciu o dane raportowane w publikacji Wright 2006 [22]. W przypadku stanu związanego z nawrotem PBC zużycie świadczeń określono jako średnie zużycie dla 3 stanów: łagodne podwyższenie ALP, wysokie podwyższenie ALP oraz podwyższona bilirubina / CC. Te same dane wykorzystano w analizę ekonomiczną dla seladelparu, będącej w trakcie oceny przez agencję NICE [12].

Roczne zużycie zasobów dla ww. stanów zdrowia w modelu globalnym przedstawia poniższa tabela.

Tabela 69.
Roczne zużycie zasobów świadczeń opieki medycznej w stanach zdrowia niezwiązanych z przeszczepieniem wątroby uwzględnione w modelu globalnym

Stan zdrowia	Wizyta ambulatoryjna	Hospitalizacja	Badanie krwi / czynności wątroby	Angiografia wątroby	Endoskopia	Biopsja wątroby
Normalizacja poziomu ALP	0,00	0,00	3,00*	0,00	0,00	0,00
Łagodne podwyższenie ALP	2,00	0,00	3,00*	0,00	0,00	0,00
Wysokie podwyższenie ALP	3,00	0,00	3,00*	0,00	0,00	0,00

Stan zdrowia	Wizyta ambulatoryjna	Hospitalizacja	Badanie krwi / czynności wątroby	Angiografia wątroby	Endoskopia	Biopsja wątroby
CC / podwyższona bilirubina	4,62	0,57	0,00	0,13	0,31	0,26
DCC	5,74	3,10	0,00	0,18	2,27	0,07
HCC	5,74	3,10	0,00	0,65	0,46	0,30
Nawrót PBC	3,21	0,57	2,00	0,04	0,10	0,09

* W modelu globalnym uwzględniono 9 świadczeń / rok w oparciu o dane z analizy NICE TA443, w której określono, że pacjenci wymagają wykonania 3 badań laboratoryjnych 3 razy w roku. Biorąc pod uwagę, że w Polsce wykonanie 3 badań laboratoryjnych z listy W1 jest rozliczane łącznie w ramach świadczenia W12, w ramach dostosowania modelu do warunków polskich przyjęto 3 świadczenia związane z wykonaniem badań krwi / czynności wątroby rocznie

Koszty wizyty ambulatoryjnej, badań krwi / czynności wątroby oraz angiografii wątroby określono na podstawie aktualnego Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 60/2025/DSOZ dotyczącego świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna [63].

Wizytę ambulatoryjną wyceniono na podstawie kosztu świadczenia specjalistycznego 1-go typu (W11) na 83,29 zł, zgodnie z oszacowaniem przedstawionym w Tabela 52.

W celu określenia kosztu badań krwi / czynności wątroby wytypowano listę procedur medycznych, które dotyczą analizowanych badań laboratoryjnych. Lista kodów ICD-9 oraz nazw wytypowanych procedur przedstawiono poniżej:

- C53 / C55 – Morfologia krwi 8-parametrowa / Morfologia krwi, z pełnym różnicowaniem granulocytów (leukocytów)
- I17 – Aminotransferaza alaninowa (ALT, GPT)
- I19 – Aminotransferaza asparaginianowa (AST)
- L11 – Fosfataza alkaliczna (ALP)
- I77 / I79 – Białko całkowite / Białko całkowite, rozdział elektroforetyczny
- I89 – Bilirubina całkowita
- L31 – Gamma glutamylotranspeptydaza (GGTP).

Wszystkie powyższe badania są wymienione w ramach listy W1, w związku z tym określono, że wykonanie wskazanych powyżej procedur uprawnia do rozliczenia świadczenia specjalistycznego 2-go typu (W12), zgodnie z charakterystyką grup ambulatoryjnych świadczeń specjalistycznych. Koszt świadczenia specjalistycznego W12 związanego z badaniami krwi / czynności wątroby określono na 141,98 zł, zgodnie z oszacowaniem przedstawionym w Tabela 52.

Podsumowanie kosztów świadczeń ambulatoryjnych w ramach monitorowania stanów zdrowia przedstawia poniższa tabela.

Tabela 70.

Koszty świadczeń ambulatoryjnych w ramach monitorowania stanów zdrowia, zgodnie z modelem globalnym

Stan zdrowia	Wizyta ambulatoryjna		Badanie krwi / czynności wątroby		Koszt / rok	Koszt / miesiąc
	Częstość / rok	Koszt jednostkowy	Częstość / rok	Koszt jednostkowy		
Normalizacja poziomu ALP	0,00	83,29 zł	3,00	141,98 zł	425,94 zł	35,49 zł
Łagodne podwyższenie ALP	2,00		3,00		592,53 zł	49,38 zł
Wysokie podwyższenie ALP	3,00		3,00		675,82 zł	56,32 zł
CC / podwyższona bilirubina	4,62		0,00		384,82 zł	32,07 zł
DCC	5,74		0,00		478,11 zł	39,84 zł
HCC	5,74		0,00		478,11 zł	39,84 zł
Nawrót PBC	3,21		2,00		551,06 zł	45,92 zł

Koszt angiografii wątroby wyznaczono na podstawie wyceny punktowej świadczenia TK: *angiografia* (z wyłączeniem angiografii tt. wieńcowych) w ramach katalogu zakresów ambulatoryjnych świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych (ASDK) [73]. Wycenę punktu ww. świadczeń ambulatoryjnych określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na II połowę roku 2025 dla zakresu *Badania tomografii komputerowej (TK)*.

Podsumowanie danych oraz oszacowania kosztu angiografii wątroby przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 71.

Wycena punktu dla *Badania tomografii komputerowej (TK)* w II poł. roku 2025

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Rodzaj świadczeń	Kwota	Liczba jednostek	Średnia wartość punktu
02.7220.072.02	Badania tomografii komputerowej (TK)	Lecznictwo szpitalne	291 232 203,88 zł	188 616 983,34	1,53 zł
		AOS	124 294 583,20 zł	82 831 852,30	

Dane z 11 sierpnia 2025 roku

Tabela 72.

Oszacowanie kosztu angiografii wątroby

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt
5.03.00.0000088	TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt. wieńcowych)	472	1,53 zł	722,53 zł

Na podstawie kosztów wybranych grup JGP oszacowano koszty:

- hospitalizacji z rozpoznaniem PBC w ramach grupy:
 - G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań i chorób współistniejących;
- endoskopii w ramach grup:

- G34 Zabiegi endoskopowe i przezskórne dróg żółciowych i trzustki oraz
- G35 Inne zabiegi dróg żółciowych i trzustki;
- biopsji wątroby w ramach grup:
 - G13 Średnie zabiegi wątroby oraz
 - G14 Małe zabiegi wątroby.

Koszt hospitalizacji w ramach ww. grup JGP wyznaczono na podstawie średniej wartości jednostek hospitalizacji w roku 2023 raportowanej w Statystykach NFZ. Wycenę punktu określono na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ na podstawie kontraktów zawartych na II połowę roku 2025 dla zakresu *Gastroenterologia – hospitalizacja*.

Tabela 73.
Wycena punktu dla zakresu *Gastroenterologia – hospitalizacja* w II poł. roku 2025

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kwota	Liczba jednostek	Wartość punktu
03.4050.030.02	Gastroenterologia – hospitalizacja	7 046 713,76 zł	3 748 252,00	1,88 zł

Dane z 11 sierpnia 2025 roku

Łącząc ze sobą średnią wartość jednostek hospitalizacji w ramach analizowanych grup w roku 2023 (na podst. danych ze Statystyk NFZ) z aktualną wyceną punktu oraz liczbą hospitalizacji rozliczonych w roku 2023 w ramach danej grupy wyznaczono średnie koszty analizowanych świadczeń.

Podsumowanie przeprowadzonych oszacowań przedstawia poniższa tabela.

Tabela 74.
Oszacowany koszt hospitalizacji, endoskopii oraz biopsji wątroby

Świadczenie	Kod grupy JGP	Liczba hospitalizacji	Wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu	Koszt hospitalizacji	Średni koszt hospitalizacji
Hospitalizacja	G18	-	2 658,78		4 998,51 zł	4 999 zł
Endoskopia	G34	28 862	5 251,08		9 872,03 zł	8 060 zł
	G35	19 481	2 859,23	1,88 zł	5 375,35 zł	
Biopsja wątroby	G13	366	2 855,82		5 368,94 zł	1 885 zł
	G14	2 018	666,47		1 252,96 zł	

Finalnie łącząc dane dotyczące zużycia świadczeń przedstawione w Tabeli 69 oraz koszty jednostkowe świadczeń opisane powyżej (Tabela 71, Tabela 72, Tabela 74) oszacowano średnie roczne oraz miesięczne koszty stanów zdrowia, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 75.

Koszty stanów zdrowia niezwiązanych z przeszczepieniem wątroby zgodnie ze zużyciem świadczeń w modelu globalnym

Stan zdrowia	Koszt roczny	Koszt miesięczny
Normalizacja poziomu ALP	425,94 zł	35,49 zł
Łagodne podwyższenie ALP	592,53 zł	49,38 zł
Wysokie podwyższenie ALP	675,82 zł	56,32 zł
CC / podwyższona bilirubina	6 316,56 zł	526,38 zł
DCC	34 531,64 zł	2 877,64 zł
HCC	20 716,17 zł	1 726,35 zł
Nawrót PBC	2 528,30 zł	210,69 zł

Na podstawie danych przedstawionych w analizie ekonomicznej Ocaliva 2022

Alternatywne dane dotyczące zużycia zasobów w stanach CC, DCC oraz HCC przedstawiono w analizie ekonomicznej Ocaliva 2022 [5], zgodnie z którymi w ramach:

- leczenia wyrównanej marskości wątroby (CC) w ciągu roku rozliczane są:
 - 2 świadczenia specjalistyczne 3-go typu (W13) oraz
 - 1 hospitalizację w ramach grupy JGP G17 lub G18;
- leczenia niewyrównanej marskości wątroby (DCC) w ciągu roku rozliczane są:
 - 4 hospitalizacje w ramach grup JGP F46, F03, Q03 lub G17;
- leczenia raka wątrobowokomórkowego (HCC) w ciągu roku wykonuje się:
 - 4 zabiegi chemioembolizacji tętniczej (TACE) lub termoablacji zmiany wątroby, które odbywają się w ramach grup JGP Q45, G13 lub G11.

Koszty wymienionych powyżej świadczeń określone zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej Ocaliva 2022 z uwzględnieniem najnowszych dostępnych danych w zakresie wartości punktowej, średniej wartości jednostek hospitalizacji w roku 2023 oraz wyceny punktu dla odpowiednich zakresów świadczeń (na podstawie danych z Informatora o umowach) przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 76.

Koszt świadczenia specjalistycznego 3-go typu związanego z leczeniem stanu CC

Kod świadczenia	Świadczenie	Wartość punktowa	Wycena punktu*	Koszt świadczenia	Liczba / rok	Koszt / rok
5.30.00.0000013	W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu	133	1,89 zł	251,78 zł	2	503,55 zł

* Wycena punktu dla zakresu Świadczenia w zakresie gastroenterologii w II poł. roku 2025 (Tabela 73)

Tabela 77.
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem stanu CC

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji w roku 2023	Wartość jednostek hospitalizacji w roku 2023	Wycena punktu*	Koszt hospitalizacji	Liczba / rok	Średni koszt / rok**
G17 Przewlekłe choroby wątroby z powikłaniami	28 476	6 443,36	1,88 zł	12 113,52 zł	1	8 848,59 zł
G18 Przewlekłe choroby wątroby bez powikłań	24 148	2 658,78		4 998,51 zł		

* Wycena punktu dla zakresu *Gastroenterologia – hospitalizacja* w roku 2025 (Tabela 73)

** Ważony liczbą hospitalizacji w II poł. roku 2023

Tabela 78.
Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem stanu DCC

Grupa JGP	Wartość jednostek hospitalizacji w roku 2023	Wycena punktu	Koszt hospitalizacji	Liczba / rok	Średni koszt / rok
F46 Choroby jamy brzusznej	2 147,84	1,88 zł*	4 037,94 zł	4	51 793,67 zł
F03 Średnie i endoskopowe zabiegi przełyku	3 184,34		5 986,56 zł		
Q03 Zabiegi naczyniowe w obszarze brzuszny	15 788,63	1,88 zł**	29 655,65 zł		
G17 Przewlekłe choroby wątroby z powikłaniami	6 443,36	1,88 zł*	12 113,52 zł		

Wycena punktu w II poł. roku 2025 na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ dla zakresu:

* *Gastroenterologia – hospitalizacja* (Tabela 73)

** *Chirurgia naczyniowa – hospitalizacja* (kwota kontraktu: 24 251 753,44 zł; liczba jednostek: 12 911 602,04)

Tabela 79.
Koszt zabiegów związanych z leczeniem stanu HCC

Grupa JGP	Wartość jednostek hospitalizacji w roku 2023	Wycena punktu	Koszt hospitalizacji	Liczba / rok	Średni koszt / rok
Q45 Zabiegi endowaskularne	10 514,89	1,88 zł*	19 750,03 zł	4	63 737,10 zł
G13 Średnie zabiegi wątroby	2 855,82	1,88 zł**	5 368,94 zł		
G11 Kompleksowe zabiegi wątroby	12 065,88		22 683,85 zł		

Wycena punktu w II poł. roku 2025 na podstawie danych z Informatora o umowach NFZ dla zakresu:

* *Chirurgia naczyniowa – hospitalizacja* (kwota kontraktu: 24 251 753,44 zł; liczba jednostek: 12 911 602,04)

** *Chirurgia ogólna – hospitalizacja* (kwota kontraktu: 2 525 146,44 zł; liczba jednostek: 1 343 163,00)

Podsumowanie

Analizując wyznaczone powyżej koszty stanów CC, DCC oraz HCC można stwierdzić, że wartości oszacowane na podstawie zużycia zasobów w analizie ekonomicznej Ocaliva 2022 są istotnie wyższe od wartości wyznaczonych na podstawie danych uwzględnionych w modelu globalnym. Ponadto koszty określone na podstawie zużycia zasobów w modelu globalnym nieintuicyjnie maleją w najcięższym stanie zdrowia, jakim jest rak wątrobowokomórkowy, w porównaniu z kosztami w stanie niewyrównanej marskości wątroby.

W związku z tym w analizie podstawowej uwzględniono koszty stanów zdrowia określone na podstawie zużycia zasobów przedstawionych w analizie ekonomicznej Ocaliva 2022, natomiast w analizie wrażliwości koszty tych stanów określono na podstawie zużycia zasobów z modelu globalnego.

Z uwagi na brak danych, które umożliwiłyby oszacowanie kosztów stanów zdrowia zdefiniowanych przez poziom ALP w analizie ekonomicznej Ocaliva 2022, koszty tych stanów zdrowia oraz stanu związanego z nawrotem PBC zostały określone na podstawie danych uwzględnionych w modelu globalnym niezależnie od wariantu obliczeń.

Podsumowanie kosztów stanów zdrowia niezwiązanych z przeszczepieniem wątroby uwzględnione w analizie przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 80.
Koszty stanów zdrowia niezwiązanych z przeszczepieniem wątroby uwzględnione w analizie

Stan zdrowia	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości, scenariusz C_NonT	
	Koszt roczny	Koszt miesięczny	Koszt roczny	Koszt miesięczny
Normalizacja poziomu ALP	425,94 zł	35,49 zł	425,94 zł	35,49 zł
Łagodne podwyższenie ALP	592,53 zł	49,38 zł	592,53 zł	49,38 zł
Wysokie podwyższenie ALP	675,82 zł	56,32 zł	675,82 zł	56,32 zł
CC / podwyższona bilirubina	9 352,15 zł	779,35 zł	6 316,56 zł	526,38 zł
DCC	51 793,67 zł	4 316,14 zł	34 531,64 zł	2 877,64 zł
HCC	63 737,10 zł	5 311,43 zł	20 716,17 zł	1 726,35 zł
Nawrót PBC	425,94 zł	35,49 zł	2 528,30 zł	210,69 zł
Źródło danych w zakresie zużycia zasobów	• Stany zdefiniowane przez poziom ALP oraz stan nawrotu PBC na podst. danych z modelu globalnego • Stany podwyższona bilirubina / CC, DCC i HCC na podst. danych z analizy ekonomicznej Ocaliva 2022		• Na podst. danych z modelu globalnego	

3.10.6.2. STANY ZDROWIA ZWIĄZANE Z PRZESZCZEPIENIEM WĄTROBY

Stany zdrowia związane z przeszczepieniem wątroby w modelu obejmują:

- stan przed przeszczepem wątroby dotyczący pacjenta z tzw. listy oczekujących (ang. *waiting list*);
- przeszczep wątroby, w ramach którego w modelu uwzględniono m.in. procedury pobrania i przeszczepienia narządu oraz stosowania leczenia immunosupresyjnego w 1. roku po przeszczepie;
- stan po przeszczepie wątroby dotyczący stosowania leków immunosupresyjnych oraz dodatkowego zużycia zasobów medycznych w okresie po przeszczepie wątroby.

Stan przed przeszczepem wątroby

Nie odnaleziono danych, które umożliwiłyby wycenę stanu przed przeszczepem wątroby. W związku z tym, biorąc pod uwagę, że przejście do tego stanu zdrowia jest możliwe ze stanów CC, DCC oraz HCC, w obliczeniach przyjęto, że koszt stanu zdrowia przed przeszczepem wątroby jest równy średniemu kosztowi tych stanów, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 81.
Koszt stanu przed przeszczepieniem wątroby

Stan zdrowia	Analiza podstawowa		Analiza wrażliwości, scenariusz C_NonT	
	Koszt roczny	Koszt miesięczny	Koszt roczny	Koszt miesięczny
CC / podwyższona bilirubina	9 352,15 zł	779,35 zł	6 316,56 zł	526,38
DCC	51 793,67 zł	4 316,14 zł	34 531,64 zł	2 877,64 zł
HCC	63 737,10 zł	5 311,43 zł	20 716,17 zł	1 726,35 zł
Średni koszt	41 627,64 zł	3 468,97 zł	20 521,46 zł	1 710,12 zł

Przeszczep wątroby

W celu oszacowania kosztów przeszczepienia wątroby przeanalizowano Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 37/2024/DSOZ oraz Nr 57/2025/DSOZ dotyczące leczenia szpitalnego oraz szpitalnych świadczeń wysokospecjalistycznych. Do oszacowania kosztów zidentyfikowanych świadczeń wykorzystano wycenę punktu dla zakresów *Transplantologia kliniczna – hospitalizacja* oraz *Przeszczepienie wątroby* na podstawie danych dostępnych w Informatorze o umowach NFZ.

Tabela 82.
Wycena punktu dla analizowanych zakresów świadczeń w II połowie roku 2025

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kwota	Liczba jednostek	Wartość punktu
03.4650.030.02	Transplantologia kliniczna – hospitalizacja	185 449,32 zł	98643,24	1,88 zł
03.4654.033.02	Przeszczepienie wątroby	77 904 856,98 zł	44264123,29	1,76 zł

Dane z 11 sierpnia 2025 roku

W ramach katalogu produktów odrębnych ww. zarządzenia zidentyfikowano następujące świadczenia:

- Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby (kod produktu: 5.52.01.0001155) – świadczenie dotyczy pacjentów niezakwalifikowanych do przeszczepu po wykonaniu badań;
- Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby (kod produktu: 5.52.01.0001156) – rozliczenie świadczenia wymaga wskazania kodu rozpoznania związanego z badaniem potencjalnych dawców narządów lub tkanek;
- Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca (kod produktu: 5.52.01.0001398).

Koszty ww. świadczeń wyznaczone w oparciu o średnią wartości jednostek hospitalizacji w roku 2023 raportowaną w Statystykach NFZ przedstawia poniższa tabela.

Tabela 83.

Koszty świadczeń związanych z diagnostyką i kwalifikacją do przeszczepu wątroby

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Liczba pacjentów	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu*	Koszt świadczenia
5.52.01.0001155	Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby	46	4 152,98		7 807,60 zł
5.52.01.0001156	Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby	244	2 737,11	1,88 zł	5 145,77 zł
5.52.01.0001398	Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca	1 358	6 709,21		12 613,32 zł

* Wycena punktu dla zakresu *Transplantologia kliniczna - hospitalizacja* w II poł. roku 2025

Procedura transplantacji wątroby finansowana jest w ramach świadczeń z katalogu produktów wysokospecjalistycznych:

- wariant 1 - przeszczepienie wątroby < 18 lat ze zwłok;
- wariant 2 - przeszczepienie wątroby < 18 lat od żywego dawcy;
- wariant 3 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat ze zwłok;
- wariant 4 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat od żywego dawcy.

Świadczenia te obejmują leczenie pacjenta (w tym dializę wątrobową) w okresie pooperacyjnym do 30 dni od daty wykonania przeszczepienia. Koszty analizowanych świadczeń oszacowane na podstawie wartości punktowej z wspomnianego Zarządzenia Prezesa NFZ oraz w oparciu o średnią wartość jednostek hospitalizacji w roku 2023 dostępną w Statystykach NFZ przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 84.

Koszt przeszczepienia wątroby na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ

Kod zakresu	Nazwa zakresu świadczeń	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
03.4654.033.02	Przeszczepienie wątroby	5.54.01.0000001	wariant 1 - przeszczepienie wątroby < 18 lat ze zwłok	239 196	1,76 zł	420 984,96 zł
		5.54.01.0000002	wariant 2 - przeszczepienie wątroby < 18 lat od żywego dawcy	273 645		481 615,20 zł
		5.54.01.0000003	wariant 3 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat ze zwłok	204 476		359 877,76 zł
		5.54.01.0000004	wariant 4 - przeszczepienie	227 785		400 901,60 zł

Kod zakresu	Nazwa zakresu świadczeń	Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Wycena punktu	Koszt świadczenia
			wątroby ≥ 18 lat od żywego dawcy			

Tabela 85.
Koszt przeszczepienia wątroby na podstawie danych ze Statystyk NFZ

Kod produktu	Nazwa produktu rozliczeniowego	Liczba pacjentów	Średnia wartość jednostek hospitalizacji	Wycena punktu	Koszt świadczenia
03.4654.033.02	Przeszczepienie wątroby	522	226 185,10	1,76 zł	398 085,78 zł

Zgodnie z danymi przedstawionymi w Tabeli 84 koszt przeszczepienia wątroby jest zróżnicowany w zależności od wieku biorcy oraz tego, czy przeszczepiany narząd pochodził od dawcy żywego czy zmarłego. W Statystykach NFZ raportowany jest wyłącznie uśredniony koszt przeszczepienia wątroby, który w 8,2% pacjentów dotyczy biorców poniżej 18 r.ż., w przypadku których koszty transplantacji są wyższe. Ponadto z danych przedstawionych w biuletynie informacyjnym Poltransplant wynika, że w roku 2023 (najnowsze dostępne dane) odbyło się zaledwie 27 przeszczepień fragmentu wątroby od dawcy żywego – wszystkie te transplantacje dotyczyły dzieci [74–76].

Z uwagi na powyższe w analizie podstawowej koszt procedury transplantacji określono na podstawie wartości punktowej dla *wariantu 3 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat ze zwłok*, który zgodnie z danymi przedstawionymi w Tabeli 84 wynosi 359 877,76 zł. Dodatkowo w obliczeniach uwzględniono koszty przygotowania do przeszczepienia na podstawie kosztów świadczeń przedstawionych w Tabeli 83. W obliczeniach pominięto koszt świadczenia *Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby* (zgodnie z wyceną – większość przeszczepów wykonywana jest ze zwłok), zaś koszt diagnostyki i leczenia chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu naliczono u 8,8% pacjentów (odsetek wyznaczony na podstawie danych o 46 pacjentach, u których rozliczono analizowane świadczenie względem 522 pacjentów z przeszczepieniem wątroby, patrz Tabela 83 oraz Tabela 85), jako że świadczenie to dotyczy tylko części pacjentów, którzy początkowo nie kwalifikują się do przeszczepu po wykonaniu badań. U pozostałego odsetka (91,2%) pacjentów uwzględniono kwalifikację w ramach świadczenia *Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca*.

Podsumowanie oszacowania kosztu przeszczepienia wątroby przedstawia poniższa tabela.

Tabela 86.
Koszt przeszczepu wątroby – analiza podstawowa

Procedura	Świadczenie	Koszt świadczenia	Odsetek pacjentów
	Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby	7 807,60 zł	8,8%

Procedura	Świadczenie	Koszt świadczenia	Odsetek pacjentów
Diagnostyka i kwalifikacja do przeszczepu	Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca	12 613,32 zł	91,2%
Przeszczep wątroby	Przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat ze zwłok	359 877,76 zł	100,0%
Koszt łączny		372 067,58 zł	

Koszt transplantacji oszacowany powyżej dotyczy przeszczepienia wątroby od dawcy zmarłego. Biorąc pod uwagę, że możliwe jest także przeszczepienie wątroby od dawcy żywego, w ramach analizy wrażliwości koszt przeszczepu wątroby oszacowano na podstawie wartości punktowej dla *wariantu 4 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat od żywego dawcy*, który zgodnie z danymi przedstawionymi w Tabeli 84 wynosi 400 901,60 zł. Dodatkowo, poza świadczeniami dotyczącymi diagnostyki i kwalifikacji biorcy przeszczepu, w oszacowaniach uwzględniono koszt diagnostyki dawcy, zgodnie z poniższą tabelą. Oszacowany w ten sposób łączny koszt przeszczepienia wątroby należy traktować jako maksymalny.

Tabela 87.
Koszt przeszczepu wątroby – analiza wrażliwości, scenariusz C_LT

Procedura	Świadczenie	Koszt świadczenia	Odsetek pacjentów
Diagnostyka i kwalifikacja do przeszczepu	Diagnostyka i leczenie chorego z niewydolnością wątroby w okresie kwalifikacji do przeszczepu wątroby	7 807,60 zł	8,8%
	Wstępna diagnostyka potencjalnego dawcy żywego nerki lub wątroby	5 145,77 zł	100,0%
	Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca	12 613,32 zł	91,2%
Przeszczep wątroby	Przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat od żywego dawcy	400 901,60 zł	100,0%
Koszt łączny		418 237,19 zł	

Stan po przeszczepie wątroby

Koszty ponoszone w 1. i 2. roku po przeszczepie wątroby wyznaczono zgodnie z metodyką analizy ekonomicznej Ocaliva 2022 [5], w której koszty te oszacowano na podstawie danych zebranych w analizie ekonomicznej dla preparatu Prousan (kwas ursodeoksycholowy) we wskazaniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowej opublikowanej na stronie AOTMiT w ramach zlecenia 101/2015 [77]. W analizie ekonomicznej do tego zlecenia koszty opieki potransplantacyjnej oszacowano w oparciu o wyniki przedstawione w analizach ekonomicznych opublikowanych w roku 2015 na stronie AOTMiT w terapii przewlekłego zapalenia wątroby typu C. Średnie koszty opieki potransplantacyjnej raportowane w analizie ekonomicznej Prousan (aktualne na rok 2015) zaktualizowano do wartości obecnych, uwzględniając mnożnik wyznaczony na podstawie wartości wskaźnika cen towarów i usług

konsumpcyjnych (CPI, ang. *consumer price index*) w sektorze 'Zdrowie', dostępnych na stronie GUS [78] i przedstawionych w tabeli poniżej.

Tabela 88.
Wskaźniki CPI usług medycznych i paramedycznych rocznie w Polsce

Rok	CPI	Mnożnik
2015	101,9	1,430
2016	99,2	1,441
2017	101,2	1,424
2018	102,0	1,396
2019	103,2	1,353
2020	104,8	1,291
2021	103,3	1,250
2022	107,1	1,167
2023	108,4	1,076
2024	104,2	1,033
2025*	103,3	1,000

* Wskaźnik cen towarów i usług konsumpcyjnych w czerwcu 2025 r. względem grudnia 2024

W tabeli poniżej przedstawiono średnie koszty opieki potransplantacyjnej w 1. i 2. roku po przeszczepie wątroby prezentowane w źródłowej analizie oraz zaktualizowane wartości uwzględnione w obliczeniach analizy podstawowej.

Tabela 89.
Koszty stanu po przeszczepie – analiza podstawowa

Parametr	1. rok po przeszczepie		2. rok po przeszczepie	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Koszty aktualne na rok 2015	31 488,46 zł	33 891,20 zł	19 805,67 zł	20 867,55 zł
Inflacja	1,430			
Koszty aktualne na rok 2025	45 016,52 zł	48 451,52 zł	28 314,57 zł	29 832,66 zł

Biorąc pod uwagę niepewność oszacowanych kosztów wynikającą z wykorzystania historycznych danych kosztowych sprzed 10 lat, w ramach analizy wrażliwości testowano wpływ kosztów stanu po przeszczepie wątroby na wyniki analizy, wykorzystując minimalne oraz maksymalne koszty opieki potransplantacyjnej raportowane w analizie ekonomicznej Prousan 2015 przeliczone do wartości aktualnych na podstawie wartości wskaźnika cen towarów i usług konsumpcyjnych w sektorze 'Zdrowie', zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi w poniższych tabelach.

Tabela 90.

Koszty stanu po przeszczepie – analiza wrażliwości, scenariusz C_Post-LT_1

Parametr	1. rok po przeszczepie		2. rok po przeszczepie	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Koszty aktualne na rok 2015	28 918,00 zł	31 240,00 zł	19 182,00 zł	20 210,00 zł
Inflacja			1,417	
Koszty aktualne na rok 2025	41 341,74 zł	44 661,31 zł	27 422,96 zł	28 892,61 zł

Tabela 91.

Koszty stanu po przeszczepie – analiza wrażliwości, scenariusz C_Post-LT_2

Parametr	1. rok po przeszczepie		2. rok po przeszczepie	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent	Perspektywa NFZ	Perspektywa NFZ + pacjent
Koszty aktualne na rok 2015	34 515,00 zł	36 910,00 zł	20 749,67 zł	21 862,19 zł
Inflacja			1,417	
Koszty aktualne na rok 2025	49 343,32 zł	52 767,25 zł	29 664,13 zł	31 254,61 zł

3.10.7. Koszty opieki paliatywnej

W analizie przyjęto, że u pacjentów, u których w analizowanym horyzoncie czasowym wystąpi zgon ze stanu DC lub HCC, naliczany będzie jednorazowo koszt opieki paliatywnej prowadzonej w ostatnim etapie życia. Założono, że okres tej opieki wynosi 2 tygodnie.

Na podstawie danych zawartych w Informatorze o umowach NFZ oraz Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 54/2024/DSOZ [79] oszacowano koszt poszczególnych świadczeń związanych z opieką hospicyjną. Świadczenia mogą być przeprowadzone w oddziale medycyny stacjonarnej / hospicjum stacjonarnym lub hospicjum domowym, w związku z czym do określenia kosztu jednostkowego konieczne było określenie także częstości wykonywania poszczególnych typów świadczeń. Na podstawie danych z umów pomiędzy płatnikiem publicznym a świadczeniodawcami na II połowę roku 2025 raportowanymi w Informatorze o umowach NFZ wyznaczono wartość punktu dla analizowanych świadczeń.

Tabela 92.

Wycena punktu dla świadczeń z zakresu opieki paliatywnej w roku 2025

Kod zakresu	Nazwa zakresu	Kwota	Liczba jednostek	Wartość punktu
15.2180.027.02	Świadczenia w hospicjum domowym	151 166 449,02 zł	1 385 033	109,14 zł
15.4180.021.02	Świadczenia w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	269 447 320,55 zł	2 429 628	110,90 zł

Dane z 11 sierpnia 2025 roku

W poniższej tabeli przedstawiono wartość jednostkową, sumaryczny koszt świadczeń oraz odsetek pacjentów korzystających z danego świadczenia w ramach opieki terminalnej.

Tabela 93.
Koszt opieki paliatywnej uwzględniony w analizie

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wycena punktowa	Wartość punktu	Koszt osobodnia	Liczba dni	Udział jednostek	Koszt
5.15.00.0000149	Świadczenia w hospicjum domowym	1,08	109,14 zł	117,87 zł	14	36%	1 650,24 zł
5.15.00.0000146	Osobodzień w oddziale medycyny paliatywnej / hospicjum stacjonarnym	7,19	110,90 zł	797,38 zł	14	64%	11 163,26 zł
Średni koszt opieki						7 709,26 zł	

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności dla porównania SEL + SOC względem SOC + PLC, przeprowadzonej w dożywotnim horyzoncie czasowym z uwzględnieniem RSS. Wyniki analizy bez uwzględnienia RSS znajdują się w aneksie (rozdz.A.1).

4.1.1. Wyniki zdrowotne

Zestawienie wyników oceny klinicznej dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 94.
Wyniki oceny klinicznej dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC

Kategoria	SEL + SOC	SOC + PLC	Różnica
QALY	████	████	████
LY	████	████	████

4.1.2. Wyniki ekonomiczne

5. Analiza probabilistyczna

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości dla porównania SEL + SOC względem SOC z uwzględnieniem umowy podziału ryzyka.

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ



Wykres 1.
Płaszczyzna opłacalności – wynik względem QALY, z uwzględnieniem RSS

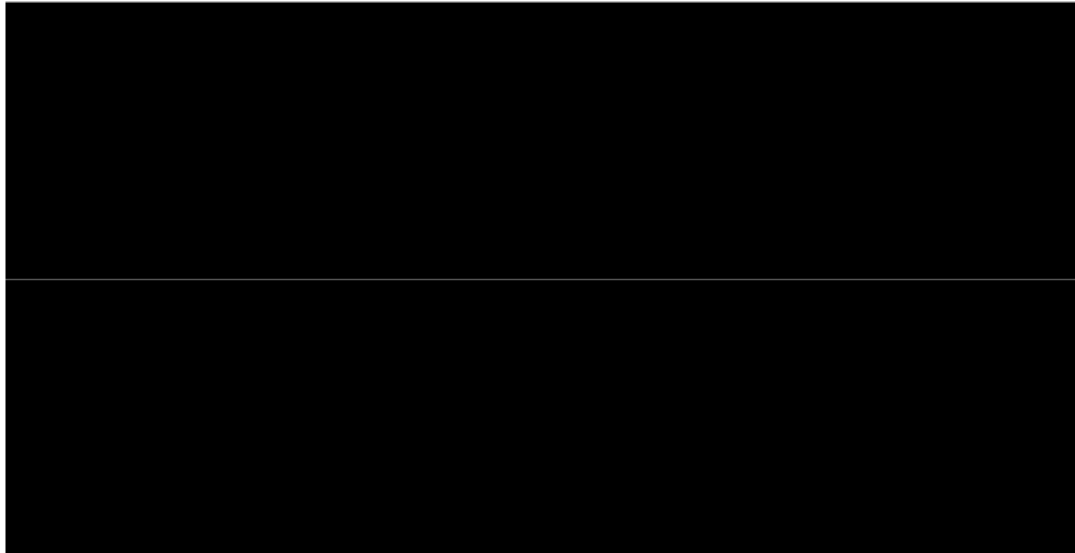
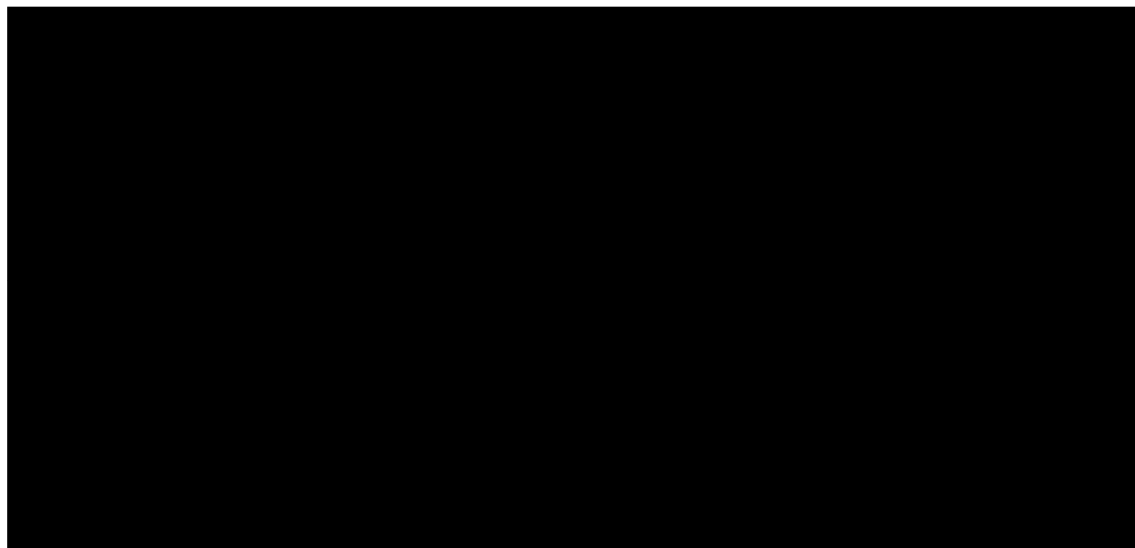


Tabela 100.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – wynik względem QALY, z uwzględnieniem RSS

Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV



Wykres 2.
Krzywe opłacalności – wynik względem QALY, z uwzględnieniem RSS



6. Analiza wrażliwości

6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Tabela 101.

Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości kosztów-użyteczności

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
HOR	Horyzont czasowy (56)	20	Rozdz. 2.6
DISC	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Rozdz. 2.9
TR_PBC	Prawdopodobieństwa przejść między stanami PBC poniżej 12. mies.: 'tylko kompletne dane'	'brakujące przypisane do stanu CC/podwyższona bilirubina'	Rozdz. 3.2.1
TR_12M_1	Prawdopodobieństwa przejść między stanami PBC po 12 miesiącach: SEL: 'efekt terapeutyczny utrzymany' SOC: 'brak poprawy'	Dane dla SEL i SOC obliczone przy dodatkowym uwzględnieniu danych brytyjskich o przebiegu choroby.	Rozdz. 3.2.1
TR_12M_2		SEL: 'Możliwa poprawa' SOC: 'brak poprawy'	
DISC_SEL	Na podstawie RESPONSE i ASSURE	2-krotnie wyższe ryzyko	Rozdz. 3.4
UTI_1		Użyteczność dla stanu podwyższona bilirubina / CC na podst. badania RESPONSE - EQ-5D-5L i polskie normy użyteczności; wartości dla pozostałych stanów zdrowia jak w analizie podstawowej	
UTI_2	Użyteczności stanów zdrowia: • ALP w normie, łagodne podwyższenie ALP, wysokie podwyższenie ALP na podst. badania RESPONSE - EQ-5D-5L i polskie normy użyteczności; • podwyższona bilirubina / CC na podst. analiz NICE TA1016 oraz TA443; • DCC, HCC, przed przeszczepem wątroby, po przeszczepie wątroby, nawrót PBC na podst. analizy NICE TA443.	Użyteczność dla stanów ALP w normie, łagodne podwyższenie ALP, wysokie podwyższenie ALP na podst. badania RESPONSE - EQ-5D-5L i dane oryginalne; wartości dla pozostałych stanów zdrowia jak w analizie podstawowej	Rozdz. 3.8.4
UTI_3		Użyteczność dla stanów ALP w normie, łagodne podwyższenie ALP, wysokie podwyższenie ALP, podwyższona bilirubina / CC na podst. badania RESPONSE - EQ-5D-5L i dane oryginalne; wartości dla pozostałych stanów zdrowia jak w analizie podstawowej	
UTI_4		Użyteczności wszystkich stanów zdrowia na podst. analizy ekonomicznej CADTH 2017	
UTI_5		Użyteczności wszystkich stanów zdrowia na podst. analizy ekonomicznej Samur 2017	
DISUTI_1	Spadki użyteczności związane ze świadkiem (na podst. badania	Na podst. RESPONSE - EQ-5D-5L oraz dane oryginalne	Rozdz. 3.8.4
DISUTI_2		Na podst. publikacji Hawe 2016	

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
DISUTI_3	RESPONSE - EQ-5D-5L oraz polskie normy użyteczności)	Brak uwzględnienia spadków użyteczności związanych ze świadem	
UTI_AGE	Zmiana użyteczności związana z wiekiem (uwzględniona, na podst. publikacji Golicki 2021)	Nieuwzględniona	Rozdz. 3.8.5
D_UDCA_1	Dawka dobową UDCA (średnia dawka z zalecanego zakresu, tj. 14 mg/kg)	Minimalna zalecana dawka (12 mg/kg)	Rozdz. 3.9.1
D_UDCA_2		Maksymalna zalecana dawka (16 mg/kg)	
C_ELA_1*	Koszt opak. ELA (bezpośrednio na podst. ceny oficjalnej we wniosku NICE)	80% ceny oficjalnej we wniosku NICE	Rozdz. 3.10.1.2
C_ELA_2*		120% ceny oficjalnej we wniosku NICE	
C_PRU_1	Koszt farmakoterapii świadu (średni koszt leków stosowanych w leczeniu świadu)	Koszt najtańszego leku (sertraliny)	Rozdz. 3.10.3
C_PRU_2		Koszt najdroższego leku (cholestyraminy)	
C_NonT	Koszty stanów zdrowia niezwiązanych z przeszczepieniem wątroby: • ALP w normie, łagodne podwyższenie ALP, wysokie podwyższenie ALP oraz nawrót PBC na podst. danych z modelu globalnego; • podwyższona bilirubina / CC, DCC i HCC na podst. danych z analizy ekonomicznej Ocaliva 2022	Koszty wszystkich stanów zdrowia niezwiązanych z przeszczepieniem wątroby na podst. danych z modelu globalnego	Rozdz. 3.10.6.1
C_LT	Koszt przeszczepu wątroby (od dawcy zmarłego)	Od dawcy żywego	Rozdz. 3.10.6.2
C_Post-LT_1	Koszty opieki potransplantacyjnej w 1. i 2. roku po przeszczepie (na podst. średnich kosztów z analizy ekonomicznej Prousan 2015)	Na podst. minimalnych kosztów opieki z analizy ekonomicznej Prousan 2015	Rozdz. 3.10.6.2
C_Post-LT_2		Na podst. maksymalnych kosztów opieki z analizy ekonomicznej Prousan 2015	
Persp	Perspektywa analizy (płatnika publicznego)	Płatnika publicznego i pacjentów	Rozdz. 2.5

Tabela 102.
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości minimalizacji kosztów

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności
C_ELA_1	Koszt opak. ELA (na podstawie ceny z innych krajów)	80% ceny z innych krajów	Rozdz. 3.10.1.2
C_ELA_2		120% ceny z innych krajów	

6.2. Wyniki z uwzględnieniem RSS

Tabela 103.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	SEL + SOC				SOC + PLC			Wyniki inkrementalne					Cena progowa	
	Koszty całkowite	Koszt leku	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	ICUR	ICER	Na podst. ICUR [zł]	Na podst. ICER [zł]
BC														
HOR														
DISC														
TR_PBC														
TR_12M_1														
TR_12M_2														
DISC_SEL														
UTI_1														
UTI_2														
UTI_3														
UTI_4														
UTI_5														
DISUTI_1														
DISUTI_2														
DISUTI_3														
UTI_AGE														

Scenariusz	SEL + SOC				SOC + PLC			Wyniki inkrementalne					Cena progowa	
	Koszty całkowite	Koszt leku	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	ICUR	ICER	Na podst. ICUR [zł]	Na podst. ICER [zł]
D_UDCA_1														
D_UDCA_2														
C_PRU_1														
C_PRU_2														
C_NonT														
C_LT														
C_Post-LT_1														
C_Post-LT_2														
PERSP														

Tabela 104.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania SEL + SOC vs ELA + SOC z uwzględnieniem RSS

Scenariusz	SEL + SOC	ELA + SOC	Wyniki inkrementalne	Cena progowa
BC				
C_ELA_1*				
C_ELA_2*				

6.3. Podsumowanie

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

7. Walidacja

7.1. Walidacja wewnętrzna

Niniejsza analiza została opracowana przez dostosowanie modelu dostarczonego przez Zamawiającego, którego główna walidacja została przeprowadzona przez jego twórców. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich dokonano niezbędnych zmian, których poprawność została sprawdzona. Ponadto przeanalizowano wyniki symulacji oraz testowano scenariusze skrajnych wartości parametrów. Wszystkie błędy powstałe podczas dostosowania modelu do warunków polskich oraz wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

7.2. Walidacja konwergencji

Walidacja konwergencji polega na porównaniu wyników modelowania z wynikami uzyskanymi w innych modelach dotyczących tego samego problemu i – w przypadku różnic – wyjaśnienia ich przyczyny.

W celu dokonania walidacji konwergencji modelu porównano wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Szczegóły przeprowadzonego przeszukania (zastosowane strategie, wyniki przeszukania, opis procesu selekcji badań) znajdują się w aneksie (rozdz. A.2.1). W ramach przeprowadzonego przeszukania odnaleziono jedną analizę ekonomiczną oceniającą efektywność kosztową seladelparu (CUA Lyvdelzi 2025 [12]). Analiza ta stanowi część raportu HTA, który posłuży do oceny opłacalności terapii seladelparem w warunkach brytyjskich w populacji chorych z PBC. Według informacji na stronie internetowej agencji NICE proces oceny leku zakończy się w listopadzie 2025.

Obliczenia odnalezionej analizy zostały przeprowadzone z wykorzystaniem tego samego modelu globalnego, który jest wykorzystany w niniejszej analizie. Nieco inna jest populacja docelowa (niepowodzenie lub nietolerancja UDCA), natomiast dane w zakresie skuteczności seladelparu w 1. roku terapii opierają się na ogólnych wynikach badania RESPONSE, analogicznie jak w niniejszej analizie. Terapia SOC + PLC nie stanowi komparatora w analizie ocenianej przez NICE, są nimi ELA lub kwas obetycholowy (Ocaliva) ± UDCA. Analizę dla obu porównań przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności oraz kosztów-efektywności, a więc metodyka jest różna od przyjętej w niniejszej analizie, gdzie porównanie SEL względem ELA przeprowadzono w formie analizy minimalizacji kosztów, zgodnie z wnioskami wynikającymi z analizy klinicznej. W analizie ocenianej przez NICE, przyjęto, że stosowanie seladelparu prowadzi do uzyskania lepszych efektów klinicznych w zakresie przemieszczania się między stanami związanymi z PBC w modelu oraz wystąpią różnice dla częstości

występowania świądu o różnym nasileniu. Dokładne dane kliniczne w tym zakresie w odnalezionej analizie są zaczerpnięte jako poufne i nie odnaleziono informacji, czy różnice te osiągnęły poziom istotności statystycznej.

W odnalezionej analizie, w zakresie danych wejściowych dla seladelparu zidentyfikowano następujące różnice względem założeń niniejszej analizy, które mogą wpływać na wyniki:

- przemieszczanie pacjentów między stanami zdrowia od 13. miesiąca na podstawie prawdopodobieństw obliczonych z uwzględnieniem danych brytyjskich – w niniejszej analizie te zostały uwzględnione w ramach analizy wrażliwości (scenariusz TR_12M_1). Wykorzystanie tych danych w analizie w warunkach brytyjskich wydaje się zasadne, natomiast w warunkach polskich zdecydowano się na przyjęcie danych rekomendowanych przez autorów modelu globalnego,
- przerywanie leczenia od 13. miesiąca przyjęto na podstawie danych z badania klinicznego dla ELA. Wobec dostępności danych z badania klinicznego dla SEL, podejście w ramach niniejszej analizy jest właściwsze.
- użyteczność dla stanu podwyższona bilirubina/CC przyjęto równą 0,717, podczas gdy w niniejszej analizie jako podstawową przyjęto wartość 0,55. Ponadto dla stanów zdrowia związanych z PBC, w analizie brytyjskiej uwzględniono mapowane dane z badania RESPONSE tak jak w niniejszej analizie, natomiast z różnymi normami użyteczności. W niniejszej analizie przeprowadzono obliczenia dla aż 5 scenariuszy w zakresie użyteczności stanów zdrowia.
- spadek użyteczności dla świądu przyjęto na podstawie badań Smith 2022 i 2025, które w niniejszej analizie zostały odrzucone, co wyjaśniono w rozdziale 3.8.4.
- różnice w stopie dyskontowej (3,5% dla kosztów i efektów w analizie brytyjskiej) co wynika z różnych wytycznych w tym zakresie.

W odnalezionej analizie wyniki w zakresie QALY i lat życia dla seladelparu są zaczerpnięte jako poufne. W związku z tym nie ma możliwości pełnego zbadania, jak różnice w zakresie przyjętych danych wpływają na wyniki między analizami. Ponieważ dla ELA i Ocaliva przyjęto różne efektywności niż dla SEL, nie ma też możliwości odniesienia tych wyników do wyników niniejszej analizy, gdzie dla porównania SEL vs ELA zastosowano technikę minimalizacji kosztów.

7.3. Walidacja zewnętrzna

Walidacja zewnętrzna odnosi się do zgodności wyników uzyskanych dzięki modelowaniu z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi. Może ona polegać na porównaniu danych wyjściowych modelu z opublikowanymi wynikami wieloletnich badań obserwacyjnych.

Nie zidentyfikowano badań, które pozwoliłyby na ocenę zgodności wyników modelu dla SEL + SOC z danymi empirycznymi. Jest to związane z niedawną rejestracją leku mającą miejsce w sierpniu 2024 w FDA oraz w lutym 2025 w EMA [80, 81].

8. Podsumowanie i wnioski

ANALIZA KOSZTÓW-UŻYTECZNOŚCI

W ramach analizy kosztów-użyteczności oceniono opłacalność terapii SEL + SOC względem SOC + PLC w leczeniu chorych z PBC z populacji docelowej.

Wyniki zdrowotne

Wyniki ekonomiczne

ANALIZA MINIMALIZACJI KOSZTÓW

W ramach analizy minimalizacji kosztów oceniono opłacalność terapii SEL + SOC względem ELA + SOC w leczeniu chorych z PBC z populacji docelowej.

WNIOSKI KOŃCOWE

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE] W

celu zmniejszenia kosztów terapii SEL + SOC Zamawiający proponuje zawarcie umowy podziału ryzyka. [REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE], przy czym interpretując wyniki należy zachować ostrożność, ze względu na brak danych o realnej cenie komparatora w warunkach polskich.

Interpretując całościowe wyniki analizy warto mieć na uwadze, że aktualnie w Polsce wśród chorych z populacji docelowej z PBC refundowana jest jedynie jedna substancja czynna tj. kwas ursodeoksycholowy, co w praktyce klinicznej wiąże się z brakiem dostępnych skutecznych opcji leczenia pacjentów nietolerujących lub wykazujących niewystarczającą odpowiedź na to leczenie na wcześniejszym etapie terapii. Podjęcie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla produktu Lyvdelzi we wnioskowanym wskazaniu pozwoliłoby na stosowanie tego nowoczesnego i skutecznego leczenia u pacjentów z populacji docelowej. W analizie ekonomicznej widoczne jest to po szczegółowej analizie wyników w zakresie efektów zdrowotnych. Rozpoczęcie leczenia seladelparem prowadzi do wydłużenia całkowitego przeżycia o ponad [REDAKCE] oraz na wydłużenie przeżycia skorygowanego jakością o niemal [REDAKCE] (wyniki zdyskontowane). Tak wysoki efekt terapeutyczny odpowiada na niezaspokojone potrzeby kliniczne pacjentów z populacji docelowej.

9. Ograniczenia

- Obliczenia analizy przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu wynikające np. z jego struktury czy też przyjmowanych upraszczających założeń stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Dane w zakresie skuteczności interwencji porównywanych w niniejszej analizie oparto na odpowiedzi biochemicznej na leczenie w badaniu RESPONSE w okresie 0-12 miesięcy. W analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniu horyzont czasowy (dożywni), co jest związane z niepewnością. Dla okresu powyżej 12 miesięcy przyjęto szereg opcji do określenia prawdopodobieństw przejść między stanami PBC, które oparto na różnych założeniach klinicznych oraz danych z końcowego okresu badania RESPONSE. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych, parametry wykorzystane do modelowania testowano w analizie wrażliwości.
- Nie odnaleziono polskich danych, które umożliwiłyby określenie prawdopodobieństwa przejścia do i pomiędzy stanami zaawansowanej choroby wątroby w populacji docelowej. W związku z tym te prawdopodobieństwa przejścia określono na podstawie danych z analizy dla preparatu Ocaliva ocienionej przez NICE.
- Nie odnaleziono polskich badań, na podstawie których możliwe byłoby określenie wartości użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z PBC. W związku z tym wykorzystano wartości uzyskane na podstawie danych z badania RESPONSE dla stanów specyficznych dla PBC oraz danych literaturowych dla stanów związanych z zaawansowaną chorobą wątroby oraz spadków użyteczności z powodu śmiertelności i pozostałych zdarzeń niepożądanych.
- Koszty stanów zdrowia zdefiniowanych przez poziom ALP oraz stanu nawrót PBC oszacowano na podstawie zagranicznych danych dotyczących zużycia zasobów odnalezionych w ramach prac nad modelem globalnym. Rzeczywiste zużycie zasobów w warunkach polskich może odbiegać od uwzględnionego w obliczeniach. Nie odnaleziono polskich danych w tym zakresie.
- Dostępne dane dotyczące zużycia zasobów opieki medycznej w stanach DCC oraz HCC przekładają się na znaczne różnice w oszacowanych kosztach tych stanów zdrowia (koszty roczne dla stanu DCC / HCC to 48 464,95 zł / 32 340,99 zł oraz 59 648,58 zł / 19 423,21 zł odpowiednio w przypadku oszacowania na podstawie analizy ekonomicznej Ocaliva 2022 oraz modelu globalnego, rozdz. Tabela 80). W obliczeniach podstawowych wykorzystano dane wyznaczone na podstawie analizy ekonomicznej Ocaliva, co do których nie przedstawiono zastrzeżeń w ramach analizy weryfikacyjnej. Niemniej jednak koszty te obarczone są niepewnością i zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, w której wykorzystano alternatywne dane w tym zakresie.
- Koszty opieki potransplantacyjnej oszacowano w oparciu o dane wykorzystane w analizie ekonomicznej Prousan 2015, tym samym ograniczenia wynikające z metodyki oszacowań tych kosztów we wspomnianej analizie mają przełożenie na niniejszą analizę. Biorąc pod uwagę, że wykorzystane dane bazowały na wartościach sprzed 10 lat, w oszacowaniach uwzględniono wpływ

inflacji na podstawie wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w sektorze 'Zdrowie'. Mimo że przyjęta metodyka umożliwia przybliżenie aktualnego kosztu na podstawie danych historycznych, rzeczywiste koszty w roku 2025 mogą się różnić od oszacowanych.

10. Dyskusja

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności seladelparu (Lyvdelzi) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z UDCA u osób dorosłych spełniających kryteria włączenia do programu lekowego. Do najważniejszych kryteriów należą: nietolerancja lub niepowodzenie UDCA oraz przeciwwskazania lub nietolerancja fibratów. Aktualnie w Polsce, we wskazaniu: pierwotne zapalenie dróg żółciowych refundowana jest jedynie jedna substancja czynna tj. kwas ursodeoksycholowy (UDCA). Zatem głównym komparatorem w analizie jest leczenie standardowe obejmujące przede wszystkim zastosowanie UDCA w monoterapii. Jednak z uwagi na rejestrację elfibranolu w UE oraz potencjalną refundację w przyszłości uznano za zasadne włączenie go w poczet komparatorów.

Analiza ekonomiczna została poprzedzona analizą efektywności klinicznej, w ramach której dokonano systematycznego przeglądu badań klinicznych, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo terapii seladelparem oraz technologii alternatywnych możliwych do zastosowania w populacji docelowej analizy w warunkach polskich. Pierwszorzędnym punktem końcowym, oceniającym skuteczność interwencji w badaniu klinicznym była złożona odpowiedź biochemiczna składająca się z odsetka pacjentów, których poziom ALP wynosił $<1,67 \times$ GGN, z jednoczesnym obniżeniem ALP $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej oraz poziomem bilirubiny całkowitej $\leq 1,0 \times$ GGN. Wyniki analizy klinicznej wskazują na istotną statystycznie korzyść terapii seladelparem w zakresie odsetka pacjentów uzyskujących złożony punkt końcowy - odpowiedź biochemiczną na leczenie, którą uzyskało 62% badanych po 12. miesiącach terapii seladelparem ($\pm$ UDCA), względem pacjentów otrzymujących placebo ($\pm$ UDCA), w której to grupie odpowiedź uzyskało jedynie 20% pacjentów. Natomiast wyniki analiz porównań pośrednich dla seladelparu względem elafibranolu wskazują na co najmniej porównywalną skuteczność seladelparu względem elafibranolu w zakresie kluczowych punktów końcowych.

W celu oceny opłacalności SEL + SOC w porównaniu z PLC+SOC wykorzystano model uzyskany od Zamawiającego. Jego struktura pod względem stanów zdrowia i sposobu modelowania progresji choroby w długim okresie jest zbliżona do struktury wykorzystanej w innych analizach ekonomicznych dla PBC ocenianych przez NICE oraz jest taka sama jak struktura modelu dla brytyjskiej analizy dla seladelparu. Najważniejszą różnicą modeli dla seladelparu, w porównaniu z innymi modelami, jest uwzględnienie stanu 'normalizacja ALP'. W badaniu RESPONSE, normalizację ALP (czyli powrót aktywności tego enzymu do zakresu wartości referencyjnych po leczeniu) obserwowano u 25% pacjentów leczonych seladelparem ($\pm$ UDCA) po 12. miesiącach, w porównaniu do żadnego z pacjentów otrzymujących placebo. Dlatego uwzględnienie stanu 'normalizacja ALP' pozwoli lepiej uchwycić udowodnione korzyści terapii seladelparem ($\pm$ UDCA).

Dane wejściowe wykorzystane w niniejszej analizie pojawiają się także w innych analizach dotyczących analizowanego problemu zdrowotnego. W kontekście analizy w warunkach polskich, ograniczeniem

tych danych może być, iż nie są to dane uzyskane w grupie polskich chorych. Z drugiej strony dane te, dzięki ich szerokiemu wykorzystywaniu, są dość dobrze zwalidowane co stanowi ich mocną stronę. Polskie dane zostały częściowo dostarczone dla użyteczności stanów zdrowia. Ponieważ nie są one pełne, tzn. nie obejmują wszystkich stanów zdrowia w modelu, przeprowadzono liczne analizy wrażliwości w tym zakresie wskazując, w jaki sposób zmieniają się wyniki analizy przy nieuwzględnianiu polskich danych w tym zakresie.

Co stanowi mocną stronę analizy to fakt, iż udało się oszacować odpowiednie dla warunków polskich dane kosztowe, z wyjątkiem ceny elafibranoru. Niemniej jednak, na czas zakończenia prac nad analizą porównanie to można traktować wyłącznie jako dodatkowe, ze względu na brak refundacji tego leku. Ponadto z punktu widzenia kosztów, w jednym ze scenariuszy analizy wrażliwości, uwzględniającym współpłacenie pacjentów (perspektywa wspólna NFZ+pacjent) wykazano, że wyniki z obu perspektyw są tożsame. Wartość współczynników ICUR oraz ICER zmieniają się o mniej niż 1% co potwierdza, że wyniki z obu perspektyw można traktować jako tożsame.

W kontekście modelowania efektów zdrowotnych, należy zwrócić uwagę na zapisy programu lekowego dotyczące przerywania leczenia. Dla kilku punktów zapisy nie są jednoznaczne, zawierając zwroty np. „brak skuteczności leczenia po 12 miesiącach w ocenie lekarza” czy też „należy rozważyć przerwanie stosowania progresji zaburzeń czynności wątroby do stopnia umiarkowanego”. W wykorzystanym modelu obliczeniowym, zasady przerywania są jasno zdefiniowane, w szczególności w obliczeniach analiza terapia jest przerywana w przypadku progresji choroby do stanu DC (zaburzenia czynności wątroby w stopniu umiarkowanym) lub kolejnych. Tymczasem zapisy programu nie wykluczają kontynuacji leczenia w tym stanie zdrowia. W ramach dostosowania modelu do warunków polskich, nie ingerowano w strukturę jego obliczeń. Ewentualna zmiana polegająca np. na dodaniu odsetka pacjentów kontynuujących leczenie w stanie DC i tak nie byłaby wystarczająca, gdyż należałoby uwzględnić jakkolwiek możliwość uzyskania efektu terapeutycznego wynikającego ze stosowania leczenia.

W świetle wyników analizy klinicznej oraz niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, finansowanie seladelparu ze środków publicznych w Polsce w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych może przyczynić się do poprawy jakości opieki zdrowotnej u pacjentów, gdyż seladelpar pozwala uzyskać korzystne efekty w zakresie normalizacji kluczowych parametrów laboratoryjnych, będących surogatami „twardych punktów oceny końcowej” takich jak zgon, marskość zdekompensowana i przeszczep wątroby, przy jego korzystnym profilu bezpieczeństwa. Aktualnie w Polsce, we wskazaniu: pierwotne zapalenie dróg żółciowych refundowana jest jedynie jedna substancja czynna tj. kwas ursodeoksycholowy (UDCA), co wiąże się z brakiem dostępnych opcji leczenia pacjentów nietolerujących lub wykazujących niewystarczającą odpowiedź na leczenie UDCA. Ze względu na brak dostępności leczenia farmakologicznego w ramach finansowania ze środków publicznych dla pacjentów, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca lub którzy nie tolerują UDCA, refundacja seladelparu pozwoli na dostęp do efektywnego leczenia pacjentom z populacji docelowej.

11. Bibliografia

1. [REDACTED] (2025) Analiza problemu decyzyjnego. Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC). HTA Consulting.
2. [REDACTED] (2025) Analiza kliniczna. Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych. HTA Consulting.
3. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Wersja 3.0. Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
4. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
5. (2022) Analiza ekonomiczna. Ocaliva (kwas obeticholowy) w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym u dorosłych z niedostateczną odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u dorosłych z nietolerancją UDCA. MAHTA Sp. z o.o. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/031/AW/31_AW_OT.4231.10.2022_Ocaliva_AE.pdf.
6. *Pharmacoeconomic Review Report: Obeticholic Acid (Ocaliva): (Intercept Pharma Canada, Inc.): Indication: For the treatment of primary biliary cholangitis.* Ottawa (ON) 2017.
7. (2025) Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 30 października 2025 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2021–2023. GUS Dostęp: <https://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2021-2023-na-pozymie-makroregionow-nuts-1-regionow-nuts-2-i-podregionow-nuts-3,281,12.html>.
8. Raszeja-Wyszomirska J, Wunsch E, Krawczyk M, Rigopoulou EI, Kostrzewa K, Norman GL, Bogdanos DP, Milkiewicz P. (2016) Assessment of health related quality of life in polish patients with primary biliary cirrhosis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 40(4):471–479.
9. Kruk B, Raszeja-Wyszomirska J, Krawczyk M, Milkiewicz P. (2025) Fatigue and itch severity in patients with PBC and PSC: Prospective analysis of two large cohorts. *Eur J Clin Invest* 55(7):e70041.
10. (2025) Seladelpar in second line Primary Biliary Cholangitis. Global Cost-Effectiveness Model Technical Report. Maple Health Group.
11. Trivedi P, Levy C. (2024) 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. *Gastroenterol Hepatol (N Y)* 20(12 Suppl 12):8–9.
12. Single Technology Appraisal. Seladelpar for previously treated primary biliary cholangitis [ID6429] Committee Papers. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11540/documents/committee-papers>.
13. NICE. Technology appraisal guidance TA443: Obeticholic acid for treating primary biliary cholangitis. Committee papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta443/documents/committee-papers>.
14. NICE. Technology appraisal guidance TA1016: Elafibranor for treating primary biliary cholangitis. Committee papers. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1016/documents/committee-papers>.
15. GUS. Trwanie życia w 2024 roku. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html> (23.6.2025).
16. Levy C, Trivedi PJ, Kowdley KV, Gordon SC, Bowlus CL, Londoño MC, Hirschfield GM, Gulamhusein A, Lawitz EJ, Vierling JM, Mayo MJ, Jacobson IM, Kremer AE, Corpechot C, Jones D, et al. (2025) Long-term Efficacy and Safety of Selective PPAR δ Agonist Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis: ASSURE Interim Study Results. *Am J Gastroenterol*.
17. Golicki D. (2021) General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. *Polish Archives of Internal Medicine*.
18. (2025) Direct and Indirect Mapping of PBC-40 onto EQ-5D -5L to EQ-5D-3L and EQ-5D-5L Utilities from RESPONSE trial [materiały poufne]. Gilead.
19. Direct and indirect mapping of PBC-40 onto EQ-5D-5L utilities from RESPONSE trial - Appendix C do dokumentu Seladelpar in second line Primary Biliary Cholangitis. Global Cost-Effectiveness Model Technical Report [materiały poufne].
20. Golicki D, Jakubczyk M, Graczyk K, Niewada M. (2019) Valuation of EQ-5D-5L Health States in Poland: the First EQ-VT-Based Study in Central and Eastern Europe. *Pharmacoeconomics* 37(9):1165–1176.

21. Modele mapujące PBC-40 na EQ-5D-5L z badania RESPONSE przy uwzględnieniu polskich norm użyteczności - dane otrzymane od Gilead [materiały poufne].
22. Wright M, Grieve R, Roberts J, Main J, Thomas H. (2006) Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised control trial and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 10(21):.
23. Younossi ZM, Boparai N, McCormick M, Price LL, Guyatt G. (2001) Assessment of Utilities and Health-Related Quality of Life in Patients With Chronic Liver Disease. *American Journal of Gastroenterology* 96(2):579–583.
24. Cortesi PA, Conti S, Scalone L, Jaffe A, Ciaccio A, Okolicsanyi S, Rota M, Fabris L, Colledan M, Fagioli S, Belli LS, Cesana G, Strazzabosco M, Mantovani LG. (2020) Health related quality of life in chronic liver diseases. *Liver International* 40(11):2630–2642.
25. Longworth L, Bryan S. (2003) An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. *Health Economics* 12(12):1061–1067.
26. Bondini S, Kallman J, Dan A, Younoszai Z, Ramsey L, Nader F, Younossi ZM. (2007) Health-related quality of life in patients with chronic hepatitis B. *Liver International* 27(8):1119–1125.
27. Martin D, Koti R, Gurusamy K, Longworth L, Singh J, Froghi F, Soggiu F, Mallett S, Schofield N, Selves L, Thorburn D, Eastgate C, Filipe H, McNeil M, Anastasiou Z, et al. (2020) The cardiac output optimisation following liver transplant (COLT) trial: a feasibility randomised controlled trial. *HPB* 22(8):1112–1120.
28. Woo G, Tomlinson G, Yim C, Lilly L, Therapondos G, Wong DKH, Ungar WJ, Einarson TR, Sherman M, Heathcote JE, Krahn M. (2012) Health state utilities and quality of life in patients with hepatitis B. *Can J Gastroenterol* 26(7):445–451.
29. Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. (2008) The Impact of Chronic Hepatitis B on Quality of Life: A Multinational Study of Utilities from Infected and Uninfected Persons. *Value in Health* 11(3):527–538.
30. Chong CAKY, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, Krahn M. (2003) Health-State Utilities and Quality of Life in Hepatitis C Patients. *Am J Gastroenterology* 98(3):630–638.
31. Samur S, Klebanoff M, Banken R, Pratt DS, Chapman R, Ollendorf DA, Loos AM, Corey K, Hur C, Chhatwal J. (2017) Long-term clinical impact and cost-effectiveness of obeticholic acid for the treatment of primary biliary cholangitis. *Hepatology* 65(3):920–928.
32. Chhatwal J, Kanwal F, Roberts MS, Dunn MA. (2015) Cost-Effectiveness and Budget Impact of Hepatitis C Virus Treatment With Sofosbuvir and Ledipasvir in the United States. *Ann Intern Med* 162(6):397–406.
33. Saeed YA, Phoon A, Bielecki JM, Mitsakakis N, Bremner KE, Abrahamyan L, Pechlivanoglou P, Feld JJ, Krahn M, Wong WWL. (2020) A Systematic Review and Meta-Analysis of Health Utilities in Patients With Chronic Hepatitis C. *Value in Health* 23(1):127–137.
34. Smith H, Fettiplace J, Von Maltzahn R, Das S, McLaughlin MM, Jones D. (2022) S107 More Than Just an Itch: Impact of Cholestatic Pruritus in Primary Biliary Cholangitis (PBC) on Health-Related Quality of Life (HRQoL). *Am J Gastroenterol* 117(10S):e77–e78.
35. Smith HT, Das S, Fettiplace J, Maltzahn R von, Troke PJF, McLaughlin MM, Jones DE, Kremer AE. (2025) Pervasive role of pruritus in impaired quality of life in patients with primary biliary cholangitis: Data from the GLIMMER study. *Hepatology* 9(3):e0635.
36. Hawe E, McBride D, Balp M-M, Tian H, Halliday A, Stull DE. (2016) EQ-5D Utilities in Chronic Spontaneous/Idiopathic Urticaria. *Pharmacoeconomics* 34(5):521–527.
37. Ara R, Brazier JE. (2010) Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health* 13(5):509–518.
38. Single Technology Appraisal Selective internal radiation therapies (SIRT) for treating hepatocellular carcinoma [ID1276]. Committee Papers [TA688]. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta688/evidence/final-appraisal-determination-committee-papers-pdf-9071988302>.
39. Peasgood T, Ward SE, Brazier J. (2010) Health-state utility values in breast cancer. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 10(5):553–566.
40. Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. (2011) Catalogue of EQ-5D Scores for the United Kingdom. *Med Decis Making* 31(6):800–804.
41. Charakterystyka produktu leczniczego - Lyvdelzi (seladelpar). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lyvdelzi-epar-product-information_pl.pdf.
42. Charakterystyka produktu leczniczego - Iqirvo (elafibranor). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_pl.pdf.
43. Charakterystyka produktu leczniczego - Prousan, 250 mg (kwas ursodeoksycholowy). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/12173/characteristic>.
44. Charakterystyka produktu leczniczego - Ursocam, 250 mg (kwas ursodeoksycholowy). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8644/characteristic>.
45. Charakterystyka produktu leczniczego - Ursopol (kwas ursodeoksycholowy). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/60/characteristic>.

46. Charakterystyka produktu leczniczego - Ursoxyn, 250 mg (kwas ursodeoksycholowy). Dostęp: <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/36502/characteristic>.
47. (2022) Analiza weryfikacyjna nr OT.4231.20.2022. Wniosek o objęcie refundacją leku Ocaliva (kwas obetycholowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)”. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/031/AWA/OT.4231.20.2022_Ocaliva_15092022_BIP_REOPTR.pdf.
48. Hartleb M, Krawczyk M, Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Cichoż-Lach H, Żorniak M, Gutkowski K, Ołdakowska-Jedynak U, Milkiewicz P, Mach T, Habior A. (2018) Choroby cholestazy u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG--E). *Gastroenterologia Praktyczna* 2:.
49. AOTMiT. (2025) Iqirvo (elafibranor) we wskazaniu: do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis, PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. ursodeoxycholic acid, UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA. Opracowanie analityczne Nr: WS.425.1.2024.28 (Załącznik do Raportu oceny technologii o wysokiej innowacyjności w ramach Funduszu Medycznego za rok 2024). Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2025/WS%20425%201%202024%2028%20TLI%20Iqirvo%20BIP_REOPTR.pdf.
50. Danish Medicines Agency. Iqirvo price. Dostęp: <https://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?id=15&vnr=124845> (28.8.2025).
51. Luksemburg - lista leków Liste des médicaments commercialisés valable au 1er août 2025. Dostęp: <https://cns.public.lu/dam-assets/legislations/texte-coordonne/liste-positive/2508/2508-liste-comm-tridenom-.pdf>.
52. Norwegia. Oversikt over maksimalpriser per 01.08.2025 (Excel). Dostęp: <https://www.dmp.no/offentlig-finansiering/pris-pa-legemidler/maksimalpris> (28.8.2025).
53. Rumunia. Catalogul Public național al prețurilor maxime ale medicamentelor de uz uman. Dostęp: <https://ms.ro/ro/minister/organizare/directia-politica-medicamentului-si-a-dispozitivelor-medicale/prețuri-medicamente/catalogul-public-national-al-prețurilor-maxime-ale-medicamentelor-de-uz-uman/> (28.8.2025).
54. Archiwalne kursy walut. Narodowy Bank Polski Dostęp: <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/>.
55. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r>.
56. Trivella J, John BV, Levy C. (2023) Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun* 7(6):e0179.
57. Veer RC de, Hooff MCB van, Werner E, Beuers U, Drenth JPH, Cuperus FJC, Hoek B van, Veldt BJ, Klemt-Kropp M, Meer S van, Verdonk RC, Flink HJ, Vrolijk JM, Gevers TJG, Ponsioen CY, et al. (2024) Incidence and prevalence of primary biliary cholangitis in the Netherlands - A nationwide cohort study. *JHEP Rep* 6(8):101132.
58. IkarPro. Dostęp: <https://ikarpro.pl/pl/#/>.
59. Medycyna Praktyczna - Baza leków - Leki od A do Z. Dostęp: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/>.
60. AOTMiT. (2025) Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille’a, cholestazy polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację Nr: OT.4211.22.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4211.10.2021). Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/122/RPT/OT.4211.22.2024%20cholestyramina_BIP.pdf.
61. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20111220696/U/D20110696Lj.pdf>.
62. Zarządzenie Nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu lekowego. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43479/Zarzadzenie-9_2025_DGL.
63. Zarządzenie Nr 60/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 lipca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43610/Zarzadzenie-60_2025_DSOZ.
64. Informator o umowach NFZ. Dostęp: <https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search>.
65. NZOZ All-Medicus - Cennik wizyt komercyjnych. Dostęp: <https://allmedicus.pl/wp-content/uploads/2024/01/CENNIK-KOMERCJA-01-02-2024.pdf>.

66. Hepatic Medical - Cennik konsultacji specjalistycznych. Dostęp: <http://www.hepaticmedical.pl/konsultacje-specjalistyczne>.
67. Wojewódzki Szpital Zakaźny w Warszawie - Cennik. Dostęp: <https://zakazny.pl/dla-pacjenta/cennik>.
68. Centrum Medyczne Smoluchowskiego (Szpitale Pomorskie sp. z o.o.) - Badanie Fibroscan wątroby - odpłatne świadczenia zdrowotne. Dostęp: <https://www.szpitalepomorskie.eu/fibroscan/>.
69. Centrum Medyczne Białoleka - Cennik. Dostęp: <https://cmbial.pl/wp-content/uploads/2025/05/maj-2025-%E2%80%93-Cennik-SzG-.pdf>.
70. Przychodnia HiH - Cennik badań diagnostycznych. Dostęp: <https://hih.com.pl/cennik-dla-pacjentow/badania-diagnostyczne-cennik/>.
71. GdziePoLek. Dostęp: <https://www.gdziepolek.pl/>.
72. Statystyki NFZ. Dostęp: <https://statystyki.nfz.gov.pl/>.
73. Zarządzenie Nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43457/Zarzadzenie-132_2024_DSOZ.
74. Czerwiński J (red.). (2024) Biuletyn Informacyjny Centrum Organizacyjno – Koordynacyjne do Spraw Transplantacji Poltransplant. Nr 1(33). Dostęp: https://files.poltransplant.org.pl/Biuletyn_2024_www.pdf.
75. Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ.
76. Zarządzenie Nr 57/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 21 lipca 2025 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43594/Zarzadzenie-57_2025_DSOZ.
77. (2015) Kwas ursodeoksycholowy (Poursan®) w leczeniu zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych w mukowiscydozie i pierwotnej żółciowej marskości wątroby. Analiza ekonomiczna. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/101/AW/101_AW_OT_4350_22_AE_Poursan_CFALD_PB_C.pdf.
78. GUS. Wskaźniki cen towarów i usług konsumpcyjnych w kwietniu 2025 r. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ceny-handel/wskazniki-cen/wskazniki-cen-towarow-i-uslug-konsumpcyjnych-w-kwietniu-2025-r-2,162.html>.
79. Zarządzenie Nr 54/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 maja 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju opieka paliatywna i hospicyjna. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43256/Zarzadzenie-54_2024_DSOZ.
80. Gileads Livdelzi Seladelpar Granted Accelerated Approval for Primary Biliary Cholangitis by U.S. FDA. Dostęp: <https://www.gilead.com/news/news-details/2024/gileads-livdelzi-seladelpar-granted-accelerated-approval-for-primary-biliary-cholangitis-by-us-fda> (22.7.2025).
81. (2024) Lyvdelzi (previously Seladelpar Gilead) | European Medicines Agency (EMA). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lyvdelzi> (22.7.2025).
82. PubMed. Dostęp: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
83. Cochrane Library. Dostęp: <https://www.cochranelibrary.com/>.
84. ISPOR Presentations Database. Dostęp: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/search>.
85. Centre for Reviews and Dissemination. Dostęp: <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb/>.
86. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Dostęp: <https://www.nice.org.uk/>.
87. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Dostęp: <https://www.pbs.gov.au/pbs/home>.
88. Scottish Medicines Consortium: SMC. Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/>.
89. Canada's Drug Agency | CDA-AMC. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/>.
90. Biuletyn AOTMiT. Dostęp: <https://bip.aotm.gov.pl/>.

12. Spis elementów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Rozkład pacjentów z tolerancją i nietolerancją UDCA	17
Tabela 2.	Charakterystyka pacjentów z PBC	24
Tabela 3.	Rozkład pacjentów stanach PBC na początku modelu.....	25
Tabela 4.	Pacjenci oraz prawdopodobieństwa przejść między stanami w miesiącach 0-1.....	27
Tabela 5.	Pacjenci oraz prawdopodobieństwa przejść między stanami w miesiącach 1-3.....	27
Tabela 6.	Pacjenci oraz prawdopodobieństwa przejść między stanami w miesiącach 3-6.....	28
Tabela 7.	Pacjenci oraz prawdopodobieństwa przejść między stanami w miesiącach 6-9.....	28
Tabela 8.	Pacjenci oraz prawdopodobieństwa przejść między stanami w miesiącach 9-12.....	29
Tabela 9.	Prawdopodobieństwa przejść między stanami PBC powyżej 12. miesiąca	31
Tabela 10.	Prawdopodobieństwa przejścia do i pomiędzy stanami zaawansowanej choroby wątroby	32
Tabela 11.	Prawdopodobieństwo zgonu w populacji ogólnej według wieku i płci	33
Tabela 12.	Ryzyka zgonu związanego z chorobą wątroby w stanach zaawansowanej choroby wątroby	34
Tabela 13.	Roczne prawdopodobieństwa przerwania leczenia	36
Tabela 14.	Rozkład nasilenia świądu w różnych punktach czasowych	38
Tabela 15.	Częstość występowania zdarzeń niepożądanych	39
Tabela 16.	Współczynniki dopasowania modeli mapujących PBC-40 na EQ-5D	42
Tabela 17.	Spadki użyteczności dla stanu świąd – model regresji na podstawie RESPONSE	42
Tabela 18.	Użyteczności stanów zdrowia – dane z RESPONSE	44
Tabela 19.	Spadki użyteczności dla stanu świąd – dane z RESPONSE	44
Tabela 20.	Charakterystyka badań dla użyteczności w przeglądzie CUA Ocaliva 2022.....	45
Tabela 21.	Użyteczności stanów zdrowia w CUA Ocaliva 2017 (NICE) oraz CUA Ocaliva 2022 (AOTMiT) ..	47
Tabela 22.	Użyteczności stanów zdrowia w CUA Samur 2017	48
Tabela 23.	Użyteczności stanów zdrowia w CUA CADTH 2017	48
Tabela 24.	Użyteczności stanów zdrowia w CUA Iqirvo 2024	48
Tabela 25.	Użyteczności stanów zdrowia w CUA Lyvdelzi 2015	49
Tabela 26.	Użyteczność stanu zdrowia świąd – dane z publikacji Smith 2022 i 2025	50
Tabela 27.	Użyteczność stanu zdrowia pokrzywka – dane z publikacji Hawe 2016	51
Tabela 28.	Użyteczności stanów zdrowia – dane w analizie	53
Tabela 29.	Zmiana użyteczności związana ze świądem – dane w analizie	54
Tabela 30.	Użyteczność populacji ogólnej w Polsce na podstawie EQ-5D-5L – Golicki 202	55
Tabela 31.	Spadek użyteczności dla zdarzeń niepożądanych – dane w analizie	56
Tabela 32.	Dawkowanie leków stosowanych w leczeniu PBC.....	57
Tabela 33.	Substancje czynne stosowane w leczeniu świądu oraz ich dawkowanie w obliczeniach	58
Tabela 34.	Koszt preparatu Lyvdelzi (seladelpar).....	59
Tabela 35.	Koszt SEL uwzględniony w obliczeniach	59
Tabela 36.	Ceny zbytu netto Iqirvo w krajach EFTA.....	60
Tabela 37.	Ceny zbytu netto Iqirvo w krajach EFTA.....	60
Tabela 38.	Koszt ELA uwzględniony w obliczeniach analizy podstawowej	60
Tabela 39.	Koszt ELA uwzględniony w obliczeniach analizy wrażliwości (scenariusz C_ELA_1)	61
Tabela 40.	Koszt ELA uwzględniony w obliczeniach analizy wrażliwości (scenariusz C_ELA_2)	61
Tabela 41.	Ceny preparatów UDCA na podst. Obwieszczenia MZ	61
Tabela 42.	Dane sprzedażowe NFZ dotyczące preparatów UDCA za okres VI.2024-V.2025.....	62
Tabela 43.	Średni koszt za tabletkę UDCA w zależności od dawki	62
Tabela 44.	Ceny preparatów UDCA nieobjętych refundacją na podst. serwisu <i>Medycyna Praktyczna</i>	63
Tabela 45.	Koszt UDCA uwzględniony w obliczeniach.....	64
Tabela 46.	Lista leków zawierających cholestyraminę sprowadzanych w ramach importu docelowego wraz z ceną netto za opakowanie w roku 2023	64
Tabela 47.	Średni koszt za miligram cholestyraminy w ramach importu docelowego w roku 2023	65
Tabela 48.	Średni koszt za miligram ryfampicyny i sertyliny uwzględniony w obliczeniach.....	66
Tabela 49.	Średni koszt za miligram naltreksonu na podst. danych z serwisu <i>Medycyna Praktyczna</i>	66
Tabela 50.	Wycena kosztów diagnostyki w ramach programu lekowego na podstawie katalogu AOS – ustalenie zakresu wizyt.....	67
Tabela 51.	Wycena punktu dla zakresu <i>Świadczenia w zakresie gastroenterologii</i> w II połowie roku 2025..	68
Tabela 52.	Koszty jednostkowe wybranych świadczeń ambulatoryjnych	68

Tabela 53.	Koszt badań laboratoryjnych i USG przy kwalifikacji do programu i monitorowania leczenia	69
Tabela 54.	Koszt elastografii wątroby w wybranych cennikach komercyjnych	69
Tabela 55.	Oszacowanie kosztu ryczałtu rocznego za diagnostykę we wnioskowanym programie lekowym	70
Tabela 56.	Odsetki pacjentów stosujących farmakoterapię świądu na podst. danych z NICE TA1016	70
Tabela 57.	Odsetki pacjentów stosujących farmakoterapię świądu uwzględnione w obliczeniach	71
Tabela 58.	Miesięczny koszt farmakoterapii świądu – analiza podstawowa	71
Tabela 59.	Miesięczny koszt farmakoterapii świądu – analiza wrażliwości	72
Tabela 60.	Zużycie zasobów opieki medycznej w leczeniu świądu na podst. analizy NICE TA1016	72
Tabela 61.	Koszty jednostkowe świadczeń ambulatoryjnych dla pacjentów, u których występuje świąd	73
Tabela 62.	Koszty świadczeń związanych z leczeniem świądu	73
Tabela 63.	Średnie miesięczne koszty opieki zdrowotnej nad pacjentem ze świądem w przebiegu PBC	74
Tabela 64.	Grupy JGP, w których rozliczane są hospitalizacji z danym kodem rozpoznania w roku 2023	74
Tabela 65.	Wycena punktu dla analizowanych zakresów świadczeń w roku 2025	75
Tabela 66.	Średni koszt hospitalizacji związanych z leczeniem AE	75
Tabela 67.	Podsumowanie kosztów leczenia AE uwzględnionych w analizie	76
Tabela 68.	Miesięczne koszty kolejnych linii leczenia w zależności do stosowanej wcześniej terapii uwzględnione w obliczeniach	76
Tabela 69.	Roczne zużycie zasobów świadczeń opieki medycznej w stanach zdrowia niezwiązanych z przeszczepieniem wątroby uwzględnione w modelu globalnym	77
Tabela 70.	Koszty świadczeń ambulatoryjnych w ramach monitorowania stanów zdrowia, zgodnie z modelem globalnym	79
Tabela 71.	Wycena punktu dla <i>Badania tomografii komputerowej (TK)</i> w II poł. roku 2025	79
Tabela 72.	Oszacowanie kosztu angiografii wątroby	79
Tabela 73.	Wycena punktu dla zakresu <i>Gastroenterologia – hospitalizacja</i> w II poł. roku 2025	80
Tabela 74.	Oszacowany koszt hospitalizacji, endoskopii oraz biopsji wątroby	80
Tabela 75.	Koszty stanów zdrowia niezwiązanych z przeszczepieniem wątroby zgodnie ze zużyciem świadczeń w modelu globalnym	81
Tabela 76.	Koszt świadczenia specjalistycznego 3-go typu związanego z leczeniem stanu CC	81
Tabela 77.	Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem stanu CC	82
Tabela 78.	Koszt hospitalizacji związanej z leczeniem stanu DCC	82
Tabela 79.	Koszt zabiegów związanych z leczeniem stanu HCC	82
Tabela 80.	Koszty stanów zdrowia niezwiązanych z przeszczepieniem wątroby uwzględnione w analizie	83
Tabela 81.	Koszt stanu przed przeszczepieniem wątroby	84
Tabela 82.	Wycena punktu dla analizowanych zakresów świadczeń w II połowie roku 2025	84
Tabela 83.	Koszty świadczeń związanych z diagnostyką i kwalifikacją do przeszczepu wątroby	85
Tabela 84.	Koszt przeszczepienia wątroby na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ	85
Tabela 85.	Koszt przeszczepienia wątroby na podstawie danych ze Statystyk NFZ	86
Tabela 86.	Koszt przeszczepu wątroby – analiza podstawowa	86
Tabela 87.	Koszt przeszczepu wątroby – analiza wrażliwości, scenariusz C_LT	87
Tabela 88.	Wskaźniki CPI usług medycznych i paramedycznych rocznie w Polsce	88
Tabela 89.	Koszty stanu po przeszczepie – analiza podstawowa	88
Tabela 90.	Koszty stanu po przeszczepie – analiza wrażliwości, scenariusz C_Post-LT_1	89
Tabela 91.	Koszty stanu po przeszczepie – analiza wrażliwości, scenariusz C_Post-LT_2	89
Tabela 92.	Wycena punktu dla świadczeń z zakresu opieki paliatywnej w roku 2025	89
Tabela 93.	Koszt opieki paliatywnej uwzględniony w analizie	90
Tabela 94.	Wyniki oceny klinicznej dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC	91
Tabela 95.	Wyniki analizy kosztów dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC z uwzględnieniem RSS	92
Tabela 96.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności z uwzględnieniem RSS	92
Tabela 97.	Ceny progowe dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC z uwzględnieniem RSS	93
Tabela 98.	Wyniki analizy kosztów dla porównania SEL + SOC vs ELA + SOC z uwzględnieniem RSS	93
Tabela 99.	Cena progowa dla porównania SEL + SOC vs ELA + SOC z uwzględnieniem RSS	93
Tabela 100.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – wynik względem QALY, z uwzględnieniem RSS	94
Tabela 101.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości kosztów-użyteczności	96
Tabela 102.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości minimalizacji kosztów	97
Tabela 103.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC z uwzględnieniem RSS	98
Tabela 104.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania SEL + SOC vs ELA + SOC z uwzględnieniem RSS	99

Tabela 105.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku	116
Tabela 106.	Wyniki analizy kosztów dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC bez uwzględnienia RSS ...	119
Tabela 107.	Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności bez uwzględnienia RSS	120
Tabela 108.	Ceny progowe dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC bez uwzględnienia RSS	120
Tabela 109.	Wyniki analizy kosztów dla porównania SEL + SOC vs ELA + SOC bez uwzględnienia RSS...	120
Tabela 110.	Cena progowa dla porównania SEL + SOC vs ELA + SOC bez uwzględnienia RSS	121
Tabela 111.	Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – wynik względem QALY, bez uwzględnienia RSS	121
Tabela 112.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC bez uwzględnienia RSS	123
Tabela 113.	Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania SEL + SOC vs ELA + SOC bez uwzględnienia RSS	124
Tabela 114.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE.....	126
Tabela 115.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE.....	126
Tabela 116.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane	127
Tabela 117.	Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach.....	127
Tabela 118.	Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE, okres 2022-2025	130
Tabela 119.	Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego.....	132

SPIS WYKRESÓW

Wykres 1.	Płaszczyzna opłacalności – wynik względem QALY, z uwzględnieniem RSS.....	94
Wykres 2.	Krzywe opłacalności – wynik względem QALY, z uwzględnieniem RSS	95
Wykres 3.	Płaszczyzna opłacalności – wynik względem QALY, bez uwzględnienia RSS	121
Wykres 4.	Krzywe opłacalności – wynik względem QALY, bez uwzględnienia RSS	122

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Struktura modelu wykorzystanego w analizie	15
Rysunek 2.	Kaskada leczenia uporczywego świądu skóry na podst. wytycznych PTG-E 2018	57
Rysunek 3.	Schemat selekcji analiz ekonomicznych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA	128
Rysunek 4.	Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dla użyteczności w CUA Ocaliva 2022	129
Rysunek 5.	Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, okres 2022-2025	131

13. Zestawienie weryfikacyjne

analizy ze względu na minimalne

wymagania Ministerstwa Zdrowia

Tabela 105,
Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 3.	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych,	Dane w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania ocenianych technologii są aktualne na dzień złożenia wniosku
§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:	
1. analizę podstawową	Rozdz. 4
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 5 oraz 6
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.2.1 oraz A.3
§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	Rozdz. 4
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 3
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 2 oraz 3
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	Załącznik do analizy

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.3	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	Rozdz. 4.2 (dotyczy porównania SEL vs ELA)
§ 5.4	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4,	Rozdz. 4.2
§ 5.5	
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. 4
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka Rozdz. A.1
§ 5.6	
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2, Nie dotyczy
§ 5.7	
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych,	Rozdz. 2.9
§ 5.8	
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...),	Rozdz. 3.8 oraz A.2.2
§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:	
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Rozdz. 6.1
2. uzasadnienie zakresów zmienności	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6.2 i 6.3

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:	
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 2.5
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	
§ 5.11	
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej,	Rozdz. 2.6
§ 5.12	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4,	Rozdz. A.2
§ 8. Analizy, o których mowa w §1. muszą zawierać:	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii,	

Aneks A.

A.1. Wyniki analizy w wariancie bez RSS

A.1.1. Wyniki ekonomiczne

A.1.1.1 SEL + SOC VS SOC + PLC

Tabela 106.

Wyniki analizy kosztów dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC bez uwzględnienia RSS

Kategoria	SEL + SOC	SOC + PLC	Różnica
Wydatki całkowite, w tym:			
Koszt leków, w tym			
SEL			
UDCA			
UDCA w kolejnych liniach leczenia			
leki stosowane w leczeniu świądu			
Koszty leczenia świądu (świadczenia)			
Koszty leczenia pozostałych zd. niepożądanych			
Koszty monitorowania i leczenia stanów zdrowia*			
Koszty opieki paliatywnej			

*w tym koszty kwalifikacji i monitorowania w PL

Współczynnik ICUR określający koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość w przypadku zastosowania SEL + SOC zamiast SOC + PLC wynosi 507 510 zł i jest wyższy od wartości obowiązującego progu opłacalności.

Współczynnik ICER określający koszt uzyskania dodatkowego roku życia w przypadku zastosowania SEL + SOC zamiast SOC + PLC wynosi 691 968 zł i jest wyższy od wartości obowiązującego progu opłacalności.

Tabela 107.

Wyniki analizy kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności bez uwzględnienia RSS

Kategoria	SEL + SOC vs SOC + PLC
ICUR	507 510 zł
ICER	691 968 zł

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 108.

Ceny progowe dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Cena zbytu netto za opakowanie Lyvdelzi (10 mg; 30 tabl.)
Cena progowa / ICUR	[REDACTED]
Cena progowa / ICER	[REDACTED]

A.1.1.2 SEL + SOC VS ELA + SOC

[REDACTED]

Tabela 109.

Wyniki analizy kosztów dla porównania SEL + SOC vs ELA + SOC bez uwzględnienia RSS

Kategoria	SEL + SOC	ELA + SOC	Różnica
Koszt leków, w tym	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
SEL / ELA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
UDCA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 110.
Cena progowa dla porównania SEL + SOC vs ELA + SOC bez uwzględnienia RSS

Kategoria	Cena zbytu netto za opakowanie Lyvdelzi (10 mg; 30 tabl.)
Cena progowa	

A.1.2. Analiza probabilistyczna

PORÓWNANIE W ODNIESIENIU DO LAT ŻYCIA SKORYGOWANYCH O JAKOŚĆ

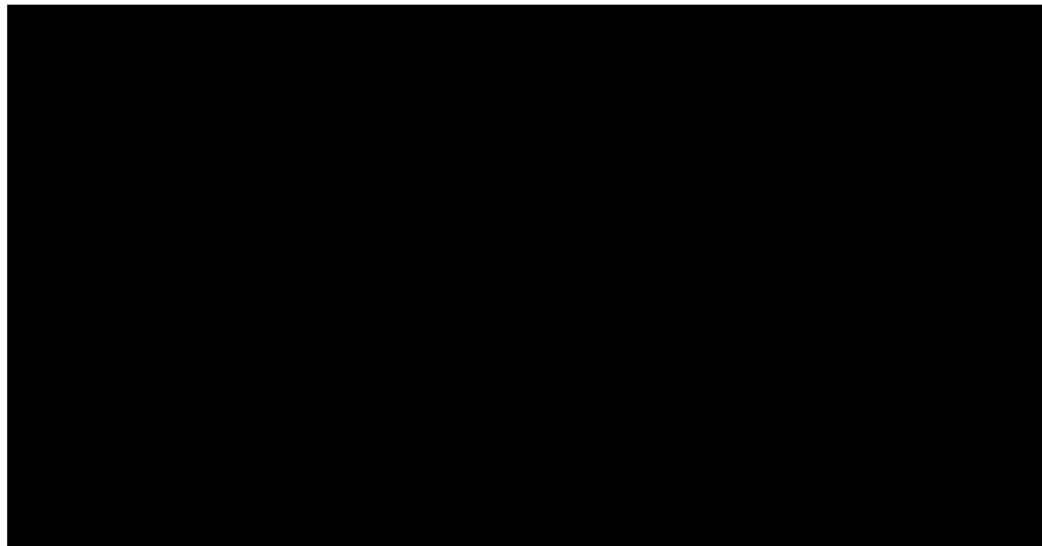
Wykres 3.
Płaszczyzna opłacalności – wynik względem QALY, bez uwzględnienia RSS



Tabela 111.
Zestawienie tabelaryczne rozkładu wyników na płaszczyźnie opłacalności – wynik względem QALY, bez uwzględnienia RSS

Ćwiartka I	Ćwiartka II	Ćwiartka III	Ćwiartka IV

Wykres 4.
Krzywe opłacalności – wynik względem QALY, bez uwzględnienia RSS



A.1.3. Analiza wrażliwości

Tabela 112.
Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania SEL + SOC vs SOC + PLC bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	SEL + SOC				SOC + PLC			Wyniki inkrementalne					Cena progowa	
	Koszty całkowite	Koszt leku	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	ICUR	ICER	Na podst. ICUR [zł]	Na podst. ICER [zł]
BC														
HOR														
DISC														
TR_PBC														
TR_12M_1														
TR_12M_2														
DISC_SEL														
UTI_1														
UTI_2														
UTI_3														
UTI_4														
UTI_5														
DISUTI_1														
DISUTI_2														
DISUTI_3														
UTI_AGE														
D_UDCA_1														
D_UDCA_2														
C_PRU_1														

Scenariusz	SEL + SOC				SOC + PLC			Wyniki inkrementalne					Cena progowa	
	Koszty całkowite	Koszt leku	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	Koszty całkowite	QALY	LY	ICUR	ICER	Na podst. ICUR [zł]	Na podst. ICER [zł]
C_PRU_2														
C_NonT														
C_LT														
C_Post-LT_1														
C_Post-LT_2														
PERSP														

Tabela 113.

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości dla porównania SEL + SOC vs ELA + SOC bez uwzględnienia RSS

Scenariusz	SEL + SOC	ELA + SOC	Wyniki inkrementalne	Cena progowa
BC				
C_ELA_1*				
C_ELA_2*				

PODSUMOWANIE

[Redacted text block containing the summary of the economic analysis]

A.2. Strategie wyszukiwania

A.2.1. Analizy ekonomiczne

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących oceny opłacalności stosowania seladelparu w leczeniu chorych z PBC przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie MEDLINE (przez PubMed [82]) oraz w bazie Cochrane Library [83]. Przeprowadzono także przeszukanie w bazach danych oraz na stronach internetowych wybranych agencji HTA:

- pozostałe bazy danych:
 - ISPOR (*International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*) [84],
 - DARE (*The Database of Abstracts of Reviews of Effects*; wyszukiwanie przeprowadzone przez CRD (*Centre for Reviews and Dissemination*) [85],
- agencje HTA:
 - NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [86],
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [87],
 - SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [88],
 - CDA-AMC (*Canada's Drugs Agency*) [89],
 - Biuletyn Informacji Publicznej AOTMiT [90].

Odnalezione doniesienia naukowe zostały poddane dwuetapowemu procesowi weryfikacji. W pierwszym etapie dokonano wyboru doniesień naukowych na podstawie analizy tytułów i abstraktów, a w kolejnym etapie weryfikowano publikacje na podstawie pełnych tekstów.

Kryteria włączenia i wykluczenia analiz ekonomicznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 114.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
• Analiza ekonomiczna, • Interwencja – seladelpar, • Komparator – dowolny, • Jednostka chorobowa – PBC, • Raportowane wyniki w zakresie QALY lub LY.	• Niezgodność w zakresie interwencji, • Brak wyników w zakresie QALY lub LY, • Wyniki wyłącznie w zakresie kosztów.

Zastosowane strategie wyszukiwania w wymienionych źródłach danych, wraz z liczbą odnalezionych wyników przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 115.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2	7
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model	7 074 724
#1	seladelpar OR Lyvelzi	68
Data przeszukania: 26.08.2025 r.		

Tabela 116.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane

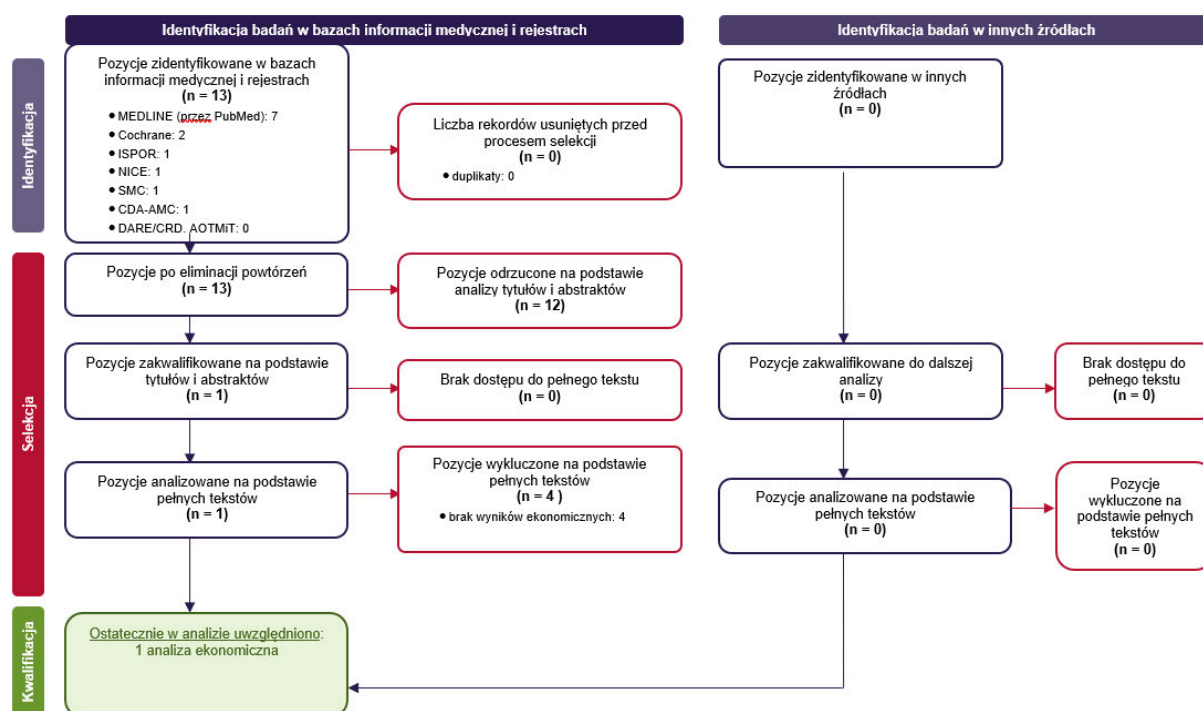
Lp,	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#3	#1 AND #2	2
#2	economic* OR economical OR economics OR economic OR cost-benefit OR "cost benefit" OR cost-consequences OR "cost consequences" OR cost-minimisation OR "cost minimisation" OR "cost minimization" OR cost-minimization OR cost-effectiveness OR "cost effectiveness" OR cost-utility OR "cost utility" OR "cost analysis" OR cost OR costs OR model	288 985
#1	seladelpar OR Lyvdelzi	61
Data przeszukania: 26.08.2025 r.		

Tabela 117.
Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w pozostałych bazach

Źródło	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
ISPOR	Seladelpar Lyvdelzi	1
DARE/CRD		0
NICE		1
SMC		1
CDA-AMC		1
AOTMiT		0
Data przeszukania: 26.08.2025 r.		

W wyniku przeprowadzonego przeszukania zidentyfikowano jedną publikację spełniającą kryteria włączenia do przeglądu dla analiz ekonomicznych. Schemat selekcji odnalezionych publikacji przedstawiono na schemacie poniżej. Opis analizy przedstawiono w aneksie A.3.

Rysunek 3.
Schemat selekcji analiz ekonomicznych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA



A.2.2. Użyteczności

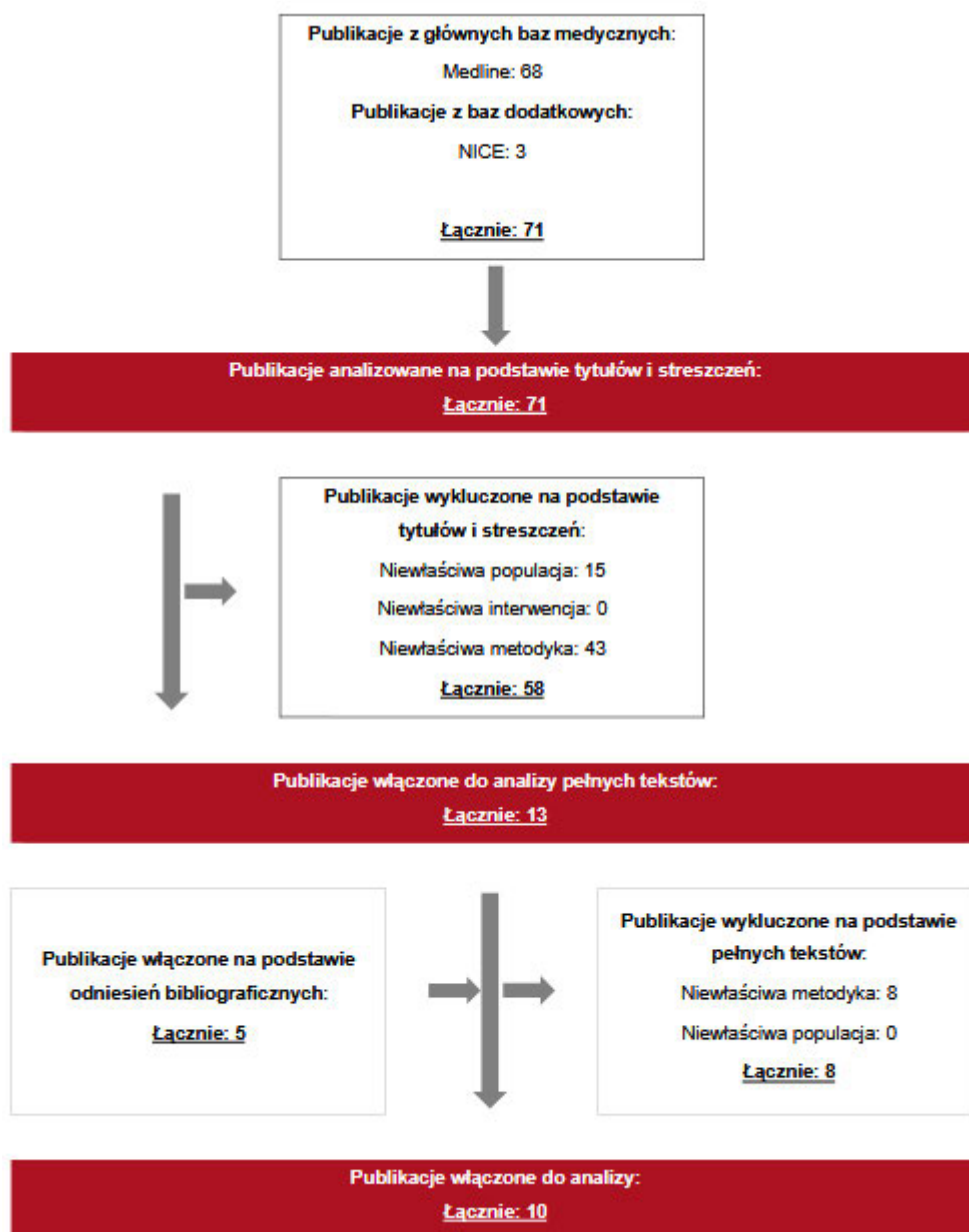
A.2.2.1 ANALIZA OCALIVA

W ramach przeglądu autorzy dokonali w dniu 05.08.2022 przeszukania w bazie Medline oraz w bazie brytyjskiej agencji NICE. Uwzględniono następujące kryteria włączenia badań do przeglądu:

- populacja obejmująca dorosłych chorych na PBC, ale także badania w szerszej populacji chorych z przewlekłym WZW typu C lub typu B;
- badania pierwotne lub wtórne, w których dokonano oceny jakości życia chorych, z uwzględnieniem stanów przyjętych w modelu oraz punktów końcowych określonych w badaniach włączonych do analizy klinicznej w ramach raportu HTA.

Z przeglądu wykluczono badania niespełniające powyższych kryteriów. Zastosowane szczegółowe strategie wyszukiwania w analizie są ukryte jako informacje niejawne, aczkolwiek wiadomo, że na etapie abstraktów odnaleziono 71 pozycji, które poddano dalszej selekcji. Jej szczegóły przedstawiono na poniższym rysunku. Finalnie do przeglądu włączono 10 publikacji.

Rysunek 4.
Diagram PRISMA dla przeglądu systematycznego dla użyteczności w CUA Ocaliva 2022



A.2.2.2 AKTUALIZACJA PRZEGLĄDU OCALIVA

W celu odnalezienia danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia chorych z PBC uwzględnionych w modelu przeprowadzono systematyczne przeszukanie w bazie Medline (przez PubMed). Przeszukanie przeprowadzono w dniu 26.08.2025 roku. Z uwagi na aktualność przeglądu systematycznego użyteczności dla chorych na PBC opublikowanego w ramach przeprowadzonej analizy ekonomicznej dla produktu Ocaliva opublikowanej na AOTMiT (zlecenie 31/2022) [5], zdecydowano się nałożyć dodatkowy filtr, który obejmie prace opublikowane po 2022 roku, tj. roku, w którym wykonano przegląd w ramach prac nad analizą ekonomiczną dla produktu Ocaliva.

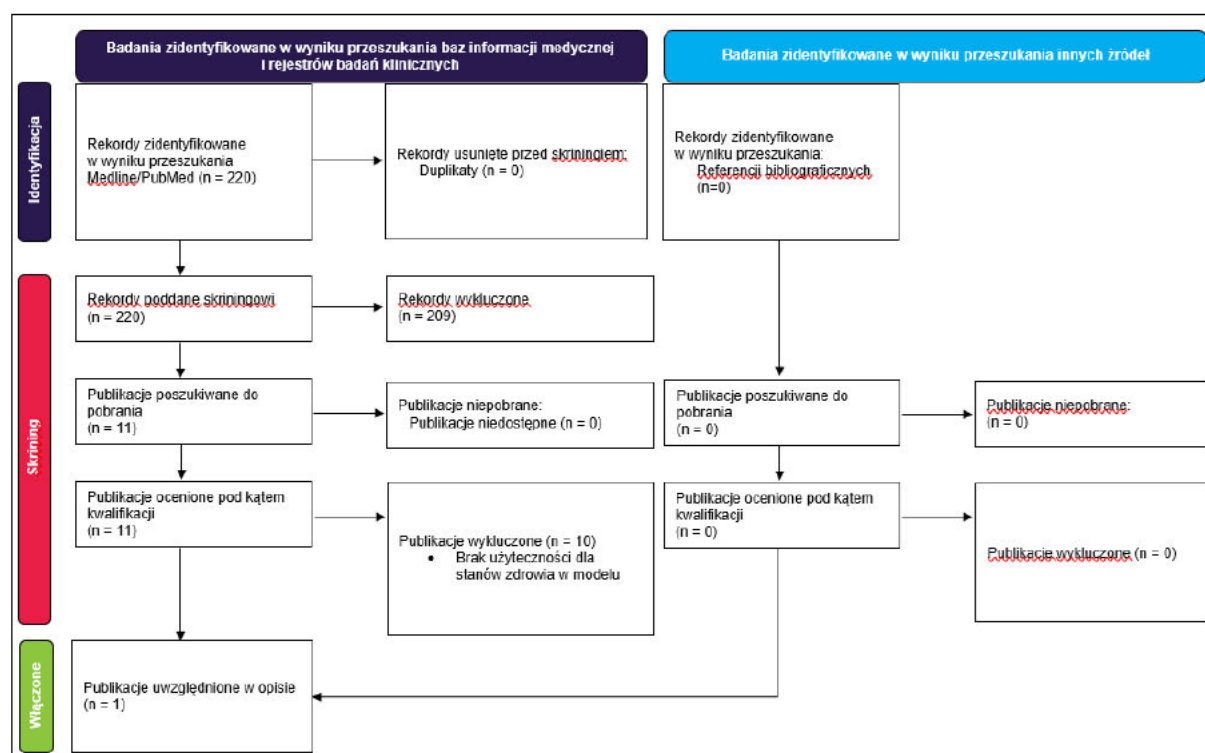
Zastosowana strategia wyszukiwania oraz liczba trafień odnalezionych dla poszczególnych zapytań przedstawione zostały w poniższej tabeli.

Tabela 118.
Strategia wyszukiwania użyteczności w bazie MEDLINE, okres 2022-2025

Lp,	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
#10	(#7 AND #8) Filters: from 2022 - 2025	220
#9	#7 AND #8	745
#8	eq-5d OR "eq 5d" OR euroqol OR "sf 6D" OR sf-6D OR tto OR "time trade off" OR "standard gamble" OR "health utility index" OR HUI	56 749
#7	#5 OR #6	220 507
#6	"ALP normalization" OR "ALP elevation" OR "Elevated Bilirubin" OR "compensated cirrhosis" OR "decompensated cirrhosis" OR "liver transplant" OR "hepatocellular carcinoma"	197 654
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	25 583
#4	liver AND cirrhosis AND biliary	19 015
#3	primary AND biliary AND cholangitis	6 577
#2	Liver Cirrhosis, Biliary [MeSH]	9 137
#1	primary biliary cirrhosis OR "primary biliary cholangitis" OR "biliary cirrhosis, primary" OR "biliary cholangitis, primary" OR PBC OR "Biliary Cirrhosis" OR "Cirrhosis, Biliary" OR "biliary liver cirrhosis"	21 770
Data przeszukania: 26.08.2025 r.		

W wyniku systematycznego przeszukania bazy informacji medycznych odnaleziono 195 publikacje w okresie 2022-2025. Po ich wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów wykluczono 185 publikacje, a 10 włączono do analizy pełnotekstowej. Na etapie analizy pełnych tekstów odrzucono 9 publikacji. Ostatecznie w analizie uwzględniono 1 ze zidentyfikowanych publikacji.

Rysunek 5.
Schemat selekcji badań dotyczących użyteczności stanów zdrowia, okres 2022-2025



A.3. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 119.
Odnalezione analizy ekonomiczne dotyczące rozważanego problemu zdrowotnego

Autor, rok	Populacja	Interwencje	Sposób modelowania, typ analizy	Horyzont czasowy, długość cyklu	Państwo, Perspektywa analizy	Wyniki	Stopa dyskontowa
NICE 2025 [12]	Dorośli chorzy z PBC z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA (populacja 1) lub z nietolerancją UDCA (populacja 2).	Nieskuteczność UDCA: 1. SEL + UDCA 2. OCA + UDCA 3. ELA + SOC Nietolerujący UDCA: 1. SEL 2. OCA 3. ELA	Kohortowy Model Markowa, CUA i CEA	Dożywotni (50 lat) 1 cykl = 1 miesiąc; 2 cykl = 2 miesiące; kolejne = 3 miesiące	Wielka Brytania Płatnik publiczny lub społeczna	Lata życia (w obu populacjach) 1. [poufne] 2. 15,458 3. 15,503 QALY (populacja 1 / 2): 1. [poufne] 2. 9,432 / 9,414 3. 9,857 / 9,903	3,5% (koszty i efekty)