ANALIZA KLINICZNA

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

WERSJA, 2,0
KRAKÓW, MARZEC 2026

[redacted]

**HTA Consulting**

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

www.hta.pl

Projekt zakończono: 01.09.2025

W dniu 6 marca 2026 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem DOWM.4131.2.2026.2.MCz dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA dołączone do wniosku refundacyjnego (wersja 2.0). Listę zmian przedstawiono w rozdziale Aneks K

Kierownik projektu: [redacted]

Autorzy:

[redacted]

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

Kontrola obliczeń: [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 ... 6
Streszczenie ... 9
1. Wstęp ... 12
1.1. Cel analizy klinicznej ... 12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego ... 12
2. Metodyka analizy klinicznej ... 14
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej ... 14
2.2. Kryteria włączenia i wyłączenia ... 14
2.3. Wyszukiwanie badań ... 16
2.3.1. Strategia wyszukiwania badań ... 16
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej ... 17
2.3.3. Selekcja badań klinicznych ... 18
2.4. Ocena wiarygodności badań ... 18
2.4.1. Badania pierwotne ... 18
2.4.2. Opracowania wtórne ... 20
2.5. Ekstrakcja danych ... 20
2.6. Analiza statystyczna ... 20
2.6.1. Porównanie bezpośrednie ... 20
2.6.2. Porównanie pośrednie ... 21
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych ... 23
3.1. Przeszukanie dla interwencji ... 23
3.2. Przeszukanie dla komparatora ... 26
3.3. Podsumowanie wyników wyszukania ... 28
4. Charakterystyka badań włączonych do analizy wraz z oceną homogeniczności ... 29
4.1. Badania dla ocenianej interwencji ... 29
4.1.1. Badania dla porównania bezpośredniego SEL+SOC vs SOC+PLC ... 29
4.1.2. Badania uzupełniające dla SEL+SOC w dawce 10 mg ... 31
4.1.3. Badania jednoramienne oceniające interwencje w długim horyzoncie czasowym ... 32
4.2. Badania dla komparatora ... 35
4.3. Analiza homogeniczności dla porównania SEL+SOC vs ELA+SOC ... 35
4.3.1. Metodyka badania ... 35
4.3.2. Populacja ... 37
4.3.3. Schemat leczenia ... 39
4.3.4. Punkty końcowe ... 40
4.3.5. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej ... 42
4.3.6. Podsumowanie i zakres analizy klinicznej ... 43
5. Wyniki analizy klinicznej ... 46
5.1. Wyniki dla ocenianej interwencji ... 46

5.1.1. Porównanie bezpośrednie SEL+SOC vs SOC+PLC ... 46
5.1.2. Badania uzupełniające dla SEL+SOC w dawce 10 mg ... 60
5.1.3. Długookresowa analiza danych klinicznych – badanie ASSURE ... 65
5.2. Wyniki porównania pośredniego dla SEL vs ELA ... 74
[redacted] ... 75
5.2.2. Porównanie pośrednie metodą Büchera ... 78
5.2.3. Porównanie o charakterze jakościowym ... 81
6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa ... 83
7. Wyniki opracowań wtórnych ... 85
8. Ograniczenia ... 90
9. Dyskusja ... 92
10. Wnioski ... 95
Bibliografia ... 98
Spis elementów ... 102
Aneks A. Wyniki analizy wrażliwości - szczegółowe punkty czasowe ... 106
A.1.1. Porównanie bezpośrednie SEL vs PLC – badanie RESPONSE ... 106
A.1.2. Długoterminowa analiza danych z badania ASSURE ... 108
Aneks B. Wyniki jednostkowe z badania ELATIVE ... 110
Aneks C. Strategia wyszukiwania badań ... 112
C.1. Strategia wyszukiwania badań ... 112
C.1.1. Przeszukanie dla interwencji ... 112
C.1.2. Przeszukanie dla komparatora ... 113
C.2. Dodatkowe źródła ... 115
Aneks D. Badania wykluczone z analizy ... 116
D.1. Przeszukanie dla interwencji ... 116
D.2. Przeszukanie dla komparatora ... 118
Aneks E. Badania kliniczne w toku ... 120
Aneks F. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy ... 121
F.1. Badania dla interwencji ... 121
F.2. Badania dla komparatora ... 131
Aneks G. Ocena wiarygodności badań ... 137
G.1. Badania dla ocenianej interwencji ... 137
G.1.1. Badania RCT ... 137
G.1.2. Badania jednoramienne ... 141
G.2. Badania dla komparatora ... 142
G.3. Przeglądy systematyczne ... 145
Aneks H. Definicje punktów końcowych ... 146
Aneks I. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy ... 149
I.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii ... 149
I.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane) ... 150
I.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych ... 153
I.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR ... 153

I.4.1. Formularz AMSTAR II ..... 153
I.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II ..... 156
Aneks J. Formularze do ekstrakcji danych z badania ..... 158
J.1. Formularz do charakterystyki badań ..... 158
J.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych ..... 160
J.3. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych ..... 160
Aneks K. Lista zmian wprowadzonych w odpowiedzi na minimalne wymagania dla analiz HTA ..... 161

# Indeks skrótów

**AASLD** Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby
*American Association for the Study of Liver Disease*

**AE** Zdarzenie niepożądane
*Adverse event*

**ALP** Fosfataza zasadowa
*Alkaline phosphatase*

**ALT** Aminotransferaza alaninowa
*Alanine aminotransferase*

**AMA** Przeciwciała przeciwmitochondrialne
*Antimitochondrial antibodies*

**ANA** Przeciwciała przeciwjądrowe
*Antinuclear antibody*

**AOTMiT** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

**AST** Aminotransferaza asparaginianowa
*Aspartate transaminase*

**ChPL** Charakterystyka Produktu Leczniczego

**CI** Przedział ufności
*Confidence interval*

**EASL** Europejskie Towarzystwo Badań and Wątrobą
*European Association for the Study of the Liver*

**ELA** Elafibranor

**ELF** Test zaawansowania włóknienia wątroby
*Enhanced Liver Fibrosis*

**EMA** Europejska Agencja Leków
*European Medicines Agency*

**FDA** Agencja Żywności i Leków
*Food and Drug Administration*

**GGN** Górna granica normy

**GGTP/GGT** Gamma-glutamylotranspeptydaza
*Gamma-glutamyl transpeptidase*

**HTA** Ocena technologii medycznych
*Health technology assessment*

**ITT** Populacja z intencją leczenia
*Intention-to-treat*

**IVRS** Interaktywny system odpowiedzi głosowej
*Interactive voice response system*

**IWRS** Interaktywny system odpowiedzi internetowej
*Interactive web response system*

**LSM** Średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów
*Least-square means*

**LSMD** Różnica średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów
*Least-square mean difference*

**MAIC** Porównanie pośrednie z dopasowaniem
*Matching-adjusted indirect comparison*

**MD** Średnia różnica
Medium difference

**MHRA** Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych
*Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*

**mITT** Zmodyfikowana populacja z intencją leczenia
*Modified intention-to-treat*

**NNT** Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich
*Number Needed to Treat*

**NNH** Liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie
*Number Needed to Harm*

**nRCT** Badanie kliniczne bez randomizacji
Non-randomized controlled trial

**OCA** Kwas obetycholowy
*Obeticholic acid*

**OI** Okres interwencji

**OR** Iloraz szans
*Odds ratio*

**PBC** Pierwotne zapalenie dróg żółciowych
*Primary biliary cholangitis*

**PD** Różnica procentowa
*Percentage difference*

**PICOS** Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań
*Patient, intervention, comparison, outcome, study design*

**PROs** Punkty końcowe raportowana przez pacjenta
*Patient-reported outcomes*

**PTGE** Polskie Towarzystwo Gastroenterologii

**RCT** Randomizowane badanie kliniczne
*Randomized controlled trial*

**RD** Różnica ryzyka
*Risk difference*

**RR** Współczynnik ryzyka
*Risk ratio*

**RWD** Rzeczywista praktyka kliniczna
*Real world data*

**SAE** Ciężkie zdarzenie niepożądane
*Serious adverse event*

**SEL** Seladelpar

**SLR** Przegląd systematyczny
Systematic literature review

**SoC** Terapia standardowa

*Standard of care*

**TB** Bilirubina całkowita
*Total bilirubin*

**TEAE** Zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia
*Treatment emergent adverse event*

**TRAE** Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem
*Treatment related adverse event*

**UDCA** Kwas ursodeoksycholowy
*Ursodeoxycholic acid*

**URPL** Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

# Streszczenie


## CEL

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lyvdelzi® (SEL, seladelpar) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC, *primary biliary cholangitis*) u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA, *ursodeoxycholic acid*) lub z nietolerancją UDCA, a także z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów.

## METODYKA

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeprowadzono systematyczny przegląd baz informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL i inne) w celu identyfikacji badań umożliwiających ocenę skuteczności i bezpieczeństwa SEL+SOC względem komparatorów zdefiniowanych w ramach analizy problemu decyzyjnego, tj.:

- standardowej terapii (SOC, ang. *standard of care*), obejmującej przede wszystkim zastosowanie UDCA w monoterapii oraz terapie wspomagające/ objawowe, oraz
- elafibranoru (ELA).

Poszukiwano randomizowanych badań klinicznych z zaślepieniem lub bez, bezpośrednio porównujących SEL względem komparatorów, a w przypadku ich braku badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. Włączano także przeglądy systematyczne literatury naukowej odnoszące się do ocenianej interwencji oraz badania przedstawiające skuteczność i bezpieczeństwo SEL w codziennej praktyce klinicznej (RWD, *real world data*). Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków.

## CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

Do analizy klinicznej włączono dwa badania randomizowane fazy III, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEL+SOC oraz jego komparatorów u pacjentów z PBC. Zidentyfikowane badania spełniały kryteria metodologiczne wymagane dla oceny interwencji w ramach raportów HTA.

W skład analizy weszły:

- Jedno badanie RCT porównujące SEL+SOC z SOC+PLC – RESPONSE – badanie główne, stanowiące podstawę analizy bezpośredniej,
- Jedno badanie RCT porównujące ELA+SOC względem SOC+PLC – ELATIVE.

Na tej podstawie przeprowadzono następujące analizy porównawcze:

- SEL+SOC vs SOC+PLC – analiza bezpośrednia na podstawie danych z badania RESPONSE,
- SEL+SOC vs ELA+SOC – analiza pośrednia z zastosowaniem metody MAIC oraz metody Büchera, uzupełniona zestawieniem jakościowym.

Wyniki analiz przedstawiono z uwzględnieniem hierarchii wiarygodności dowodów oraz ograniczeń wynikających z heterogeniczności i różnic metodologicznych między badaniami.

Uzupełniająco, w analizie uwzględniono także dostępne dane z badań dotyczących doboru dawki SEL, publikacji o charakterze systematycznych opracowań wtórnych oraz dane z długoterminowego badania ASSURE – każdorazowo odnoszące się do skuteczności bądź bezpieczeństwa dla SEL.

## WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA

### *Porównanie bezpośrednie SEL+SOC vs SOC*

W badaniu RESPONSE wykazano istotną statystycznie i klinicznie przewagę SEL+SOC nad SOC+PLC w niemal wszystkich ocenianych punktach końcowych. Terapia SEL+SOC prowadziła m.in. do:

- Uzyskania złożonej odpowiedzi biochemicznej: RR [95% CI] = 3,09 [1,86; 5,11], NNT [95% CI] = 3 [2; 4], p <0,001, w tym:
  - Redukcja ALP <1,67xGGN: RR [95% CI] = 2,51 [1,64; 3,85], NNT [95% CI] = 3 [2; 4],
  - Redukcja ALP o ≥15%: RR [95% CI] = 2,59 [1,80; 3,71], NNT [95% CI] = 2 [2; 3];
- Normalizacji poziomu ALP ≤1,0 x GGN: RR [95% CI] = 33,26 [2,07; 534,58], NNT [95% CI] = 4 [4; 6];
- Zmiany parametrów biochemicznych:
  - ALP %: LSMD [95% CI] = -38,2 [-46,3; -30,1] oraz ALP U/l: -117,0 [-144,2; -89,8],
  - ALT U/l: LSMD [95% CI] = -8,30 [-13,65; -2,95],
  - GGTP %: LSMD [95% CI] = -27,8 [-36,3; -19,2] oraz GGTP U/l: -89,70 [-117,85; -61,54];
- Uzyskania złożonych wskaźników odpowiedzi na leczenie:
  - Barcelona: RR [95% CI] = 9,52 [3,64; 24,88], NNT [95% CI] = 2 [2; 3],
  - Paris II: RR [95% CI] = 4,06 [2,08; 7,95], NNT [95% CI] = 3 [3;4],
  - Toronto I: RR [95% CI] = 2,51 [1,64; 3,85], NNT [95% CI] = 3 [2; 4],
  - Toronto II: RR [95% CI] = 2,43 [1,61; 3,66], NNT [95% CI] = 3 [2; 4];
- Zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby
  - GLOBE: LSMD [95% CI] = -0,32 [-0,44; -0,20], p <0,0001;
- Zmiany nasilenia świądu w skali NRS:
  - W populacji ogółem (ITT): LSMD [95% CI] = -0,9 [-1,4; -0,5], p = 0,0001,
  - Wśród pacjentów z NRS ≥4: LSMD [95% CI] = -1,5 [-2,5; -0,5], p = 0,005;

Analizy podgrup wykazały spójność uzyskanych efektów.

Stosowanie SEL+SOC wiązało się z poprawą jakości życia ocenianą skalą 5-D Itch w zakresie wyniku całkowitego oraz domen: nasilenia świądu, stopnia niesprawności, snu i dystrybucji – zarówno u pacjentów z NRS ≥4 na początku badania, jak i w populacji ogółem. Dodatkowo, SEL+SOC przyniosło poprawę zaburzeń snu ocenianych kwestionariuszem PBC-40.

Profil bezpieczeństwa SEL+SOC uznano za akceptowalny – dominowały zdarzenia niepożądane o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu.

[redacted]

### *Wyniki badań długoterminowych*

Długotrwałe stosowanie SEL+SOC wiązało się z utrzymującą się poprawą w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej i normalizacji ALP – efekt ten obserwowano nie tylko w 12-miesięcznej fazie podstawowej badania ale także w całej obserwacji trwającej do 30 miesięcy. Korzystny wpływ na rokowanie, oceniany za pomocą wskaźnika GLOBE, był widoczny już po pierwszym miesiącu leczenia i utrzymywał się do końca 30-miesięcznego okresu obserwacji. Podobnie, redukcja nasilenia świądu uzyskana w 12 miesiącu terapii utrzymywała się także w kolejnych miesiącach. Długoterminowe analizy potwierdziły korzystny i akceptowalny profil bezpieczeństwa SEL – nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią, odsetek przerwań leczenia był niski, a w obserwacji sięgającej 5 lat nie pojawiły się nowe sygnały ryzyka.

## WNIOSKI

Seladelpar (Lyvdelzi®) to pierwszy w swojej klasie, silny i selektywny agonista receptora PPAR-delta, przeznaczony dla pacjentów z PBC, u których standardowa terapia była niewystarczająca lub nietolerowana. W badaniach klinicznych SEL+SOC wykazał istotną skuteczność przeciwcholestatyczną i przeciwświądową, wyraźną przewagę nad SOC oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. [redacted]. Ponadto, w badaniach długoterminowych efekty leczenia były stabilne, co jest istotne w populacji o ograniczonych możliwościach terapeutycznych i wysokim ryzyku progresji choroby.

Objęcie SEL+SOC refundacją stanowiłoby istotne rozszerzenie opcji terapeutycznych dla pacjentów, dla których obecne metody leczenia okazały się niewystarczające. Lek odpowiada na jasno zdefiniowaną potrzebę kliniczną, oferując terapię opartą na precyzyjnym mechanizmie działania, dobrej tolerancji i potencjale poprawy jakości życia. Szczególne korzyści mogą odnieść pacjenci z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania nieselektywnych agonistów PPAR, takich jak fibraty, dla których dotychczas brakowało skutecznej i bezpiecznej alternatywy.

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Lyvdelzi® w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC, *primary biliary cholangitis*) u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA, *ursodeoxycholic acid*) lub z nietolerancją UDCA, a także z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów, którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie Minimalnych Wymagań.

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań) (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego [1].

**Tabela 1.**
**Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS**

| Obszar | Opis |
|---|---|
| **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 i/lub terapiami wspomagającymi/ objawowymi w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych (ChPL) – w dalszej części dokumentu oznaczana jako SEL+SOC. |
| **Komparator** | • Terapia standardowa (SOC, ang. *standard of care*) obejmująca przede wszystkim zastosowanie UDCA w monoterapii oraz terapie wspomagające/ objawowe w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL – w dalszej części dokumentu oznaczana jako SOC+PLC,<br>• Elafibranor (ELA) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z UDCA i/lub terapiami wspomagającymi/ objawowymi w dawkowaniu zgodnym z ChPL* – w dalszej części dokumentu oznaczana jako ELA+SOC. |
| **Punkty końcowe** | • Złożona odpowiedź biochemiczna, definiowana jako poziom ALP <1,67x GGN, z jednoczesną redukcją o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN;<br>• Normalizacja fosfatazy alkalicznej (ALP, ang. *alkaline phosphatase*)<br>• Zmiana parametrów biochemicznych, w tym:<br>o Fosfataza alkaliczna (ALP, ang. *alkaline phosphatase*),<br>• Aminotransferaza asparginowa (AST, ang. *aspartate aminotransferase*),<br>• Aminotransferaza alaninowa (ALT, ang. *alanine aminotransferase*),<br>o Bilirubina całkowita (TB, ang. *total bilirubin*), oraz<br>o Gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP, ang. *gamma-glutamyl transpeptidase*),<br>• Złożone wskaźniki odpowiedzi biochemicznej, |

| | |
|---|---|
| | • Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby;<br>• Nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby;<br>• Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs, ang. *Patient-reported outcomes)*, w tym ocena nasilenia świądu, jakość życia,<br>• Zdarzenia kliniczne związane z PBC;<br>• Bezpieczeństwo: zdarzenia niepożądane (AE, ang. *adverse events*), ciężkie AE (SAE, ang. *serious adverse events*), AE związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse events*), AE prowadzące do zgonu/przerwania terapii, AE szczególnego zainteresowania (w tym związane z wątrobą, mięśniami, nerkami i trzustką oraz sercowo-naczyniowe), AE szczegółowe raportowane u ≥5% pacjentów. |
| **Metodyka** | • Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo SEL,<br>• Badania kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo SEL względem komparatorów, a w przypadku ich braku - badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego,<br>• Badania oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo SEL,<br>• Przeglądy systematyczne i metaanalizy oceniające SEL |

Definicja populacji docelowej została szczegółowo określona w zapisach uzgodnionego programu lekowego;
a) opcja terapeutyczna nierefundowana jednak z uwagi na rejestrację w UE oraz uwzględnienie na wykazie TLI uznano za zasadne włączenie jej w poczet komparatorów –jako opcję potencjalnie rozpatrywaną w kontekście przyszłej refundacji.

# 2. Metodyka analizy klinicznej

## 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych, potencjalnie przydatnych w analizie efektywności klinicznej,
- selekcja badań klinicznych w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- analiza istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji terapeutycznych i opracowanie wniosków.

## 2.2. Kryteria włączenia i wyłączenia

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego dokonano dwóch oddzielnych przeszukań źródeł informacji medycznej. Pierwsza strategia została zaprojektowana celem odnalezienia dowodów naukowych dla ocenianej interwencji, w tym badań randomizowanych, badań obserwacyjnych, opisujących efektywność rzeczywistą SEL oraz przeglądów systematycznych (Tabela 2). Natomiast druga została ukierunkowana na identyfikację badań randomizowanych dla komparatora, w przypadku którego spodziewano się braku badań bezpośrednio porównujących się z interwencją (ELA+SOC) (Tabela 3).

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

**Tabela 2.**
**Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji**

| Obszar | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|---|
| **Populacja** | • Dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC, *primary biliary cholangitis*), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub z nietolerancją UDCA, a także z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów.<br><br>*W pierwszej kolejności poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO i wnioskowanym programem lekowym, a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populacje i subpopulacje możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej* | • Inna populacja |
| **Interwencja** | • SEL+SOC | • Brak ograniczeń |
| **Komparatory** | • SOC+PLC,<br>• ELA+SOC,<br>• brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej. | • Inny komparator |
| **Punkty końcowe** | • Złożona odpowiedź biochemiczna,<br>• Normalizacja ALP,<br>• Zmiana parametrów biochemicznych, w tym:<br>○ ALP,<br>○ AST,<br>○ ALT,<br>○ TB,<br>○ GGPT,<br>• Złożone wskaźniki odpowiedzi biochemicznej,<br>• Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby,<br>• Nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby,<br>• PROs, w tym ocena nasilenia świądu i jakość życia,<br>• Zdarzenia kliniczne związane z PBC;<br>• Bezpieczeństwo: AE ogółem, SAE, AE związane z leczeniem, AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii, AE szczególnego zainteresowania (w tym związane z wątrobą, mięśniami, nerkami i trzustką oraz sercowo-naczyniowe), AE szczególowe raportowane u ≥5% pacjentów. | • Parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne. |
| **Metodyka** | • Badania eksperymentalne z randomizacją lub bez, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo SEL+SOC względem komparatorów, a w przypadku ich braku - badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem analizowanej interwencji z komparatorami;<br>• Badania RWD oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo SEL+SOC;<br>• Przeglądy systematyczne i metaanalizy oceniające SEL+SOC.<br><br>*Włączano także analizy przedstawiające porównania pośrednie z dostosowaniem SEL+SOC vs ELA+SOC.*<br>*Dopuszczono możliwość włączenia badań bez grupy kontrolnej dla analizowanej interwencji – wyłącznie jako dane uzupełniające.* | • Opisy pojedynczych przypadków;<br>• Badania (w tym przeglądy systematyczne), w których wyniki przedstawiono łącznie dla kilku interwencji, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEL;<br>• Analizy zbiorcze obejmujące badania niespełniające kryteriów niniejszej analizy lub prezentujące dane w formie zagregowanej, dostępne w badaniach pierwotnych.<br><br>*Wyjątek stanowią analizy zbiorcze prezentujące dane długoterminowe, nieuwzględnione w badaniach pierwotnych.* |
| **Inne** | • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim;<br>• Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego;<br>• Badania o okresie interwencji co najmniej 12 mies.;<br>• Doniesienia konferencyjne – wyłącznie jako uzupełnienie do pełnego tekstu z czasopisma recenzowanego.<br><br>*Biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby/ leczenia oraz wytyczne EMA, które wskazują na zasadność oceny skuteczności leczenia drugiej linii PBC po upływie około dwóch lat terapii, uznano więc za zasadne ograniczenie wyszukiwania do badań oceniających interwencje po co najmniej 12 miesiącach stosowania. Ocena skuteczności oparta wyłącznie na danych krótkoterminowych może nie odzwierciedlać rzeczywistej wartości klinicznej terapii.* | • Brak ograniczeń. |

**Tabela 3.**
**Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora**

| Obszar | Kryteria włączenia | Kryteria wykluczenia |
|---|---|---|
| **Populacja** | • Dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC, *primary biliary cholangitis*), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub z nietolerancją UDCA.<br>*W pierwszej kolejności uwzględniono badania kliniczne spełniające w pełni powyższe kryteria. W przypadku braku odpowiednich danych, włączano także badania obejmujące populacje możliwie najbardziej zbliżone do populacji docelowej.* | • Inna populacja. |
| **Interwencja** | • ELA+SOC. | • Brak ograniczeń |
| **Komparatory** | • SOC+PLC. | • Inny komparator |
| **Punkty końcowe** | • Jak w przeszukaniu dla SEL+SOC – tj. umożliwiające porównanie pośrednie. | • Jak w przeszukaniu dla SEL+SOC. |
| **Metodyka** | • Badania kliniczne z randomizacją umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego.<br>*Z uwagi na zidentyfikowanie w dostarczonych przez Zamawiającego opracowaniach wtórnych (w tym przeglądzie systematycznym – SLR z analizą porównania pośredniego – MAIC [2–4]) randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań ze wszystkimi komparatorami, w ramach przeszukiwania literatury pominięto badania nierandomizowane oraz dotyczące terapii eksperymentalnych.* | • Opisy pojedynczych przypadków,<br>• Opracowania wtórne,<br>• Badania jednoramienne,<br>• Badania kliniczne bez randomizacji. |
| **Inne** | • Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim;<br>• Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego;<br>• Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów;<br>• Doniesienia konferencyjne – wyłącznie jako uzupełnienie do pełnego tekstu z czasopisma recenzowanego. | • Brak ograniczeń. |

## 2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

### 2.3.1. Strategia wyszukiwania badań

Przeszukanie w elektronicznych bazach informacji medycznej zostało przeprowadzone z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających analizowanej populacji oraz interwencji. Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej. W pierwszym przeszukaniu nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do metodyki, co pozwoliło uzyskać strategię obejmującą wszystkie rodzaje badań, w tym przeglądy

systematyczne oraz badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej. W drugim przeszukaniu strategię wyszukiwania zawężono do badań randomizowanych.

W obu przypadkach nie stosowano ograniczeń dotyczących daty publikacji oraz nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategie wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowania iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadziło dwóch analityków (MLW, MKS). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez trzeciego analityka (PR). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach przedstawiono w aneksie (Aneks B).

### 2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT [5].

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- *The Cochrane Library*, w tym:
- CENTRAL (*The Cochrane Central Register of Controlled Trials*),
- CDSR (*The Cochrane Database of Systematic Reviews*),
- rejestry badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*),
- strony internetowe towarzystw naukowych:
  - Polskie Towarzystwo Gastroenterologii – PTG (*https://www.ptg-e.org.pl),*
  - *European Association for the Study of the Liver* – EASL *(http://easl.eu)*,
  - *American Association for the Study of Liver Disease* – AASLD *(https://www.aasld.org)*,
- strony internetowe agencji regulatorowych: (FDA, EMA),
- strony internetowe producentów leku (https://www.gilead.com/, https://www.ipsen.com/).

Pełne przeszukanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu: 28.03.2025 r. Ostatnie przeszukania aktualizacyjne miały miejsce w dniu 30.08.2025 r., następnie w ramach uzupełnienia w odpowiedzi na minimalne wymagania wskazane przez AOTMiT przeprowadzono doszukanie do dnia 08.09.2025r. Wyniki wyszukiwania w bazach danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w aneksie (Rozdz. C.1).

Dodatkowo, korzystając z internetowych rejestrów badań klinicznych (*ClinicalTrials.gov*, *EU Clinical Trials Register*) podjęto próbę identyfikacji badań w toku, które potencjalnie mogłyby w przyszłości zasilić bazę dowodową dla analizowanego pytania (Rozdz. Aneks E).

### 2.3.3. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (MLW i MKS). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów tych samych dwóch analityków decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu.

## 2.4. Ocena wiarygodności badań

### 2.4.1. Badania pierwotne

Ocenę wiarygodności randomizowanych badań klinicznych RCT (*Randomized Controlled Trial*) przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0*) przez *The Cochrane Collaboration* [6]. Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: metoda pomiaru wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [7].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie I.2. Oceny dokonało niezależnie dwóch analityków (MLW, MKS), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE, *The National Institute for Health and Care Excellence)* [8]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekutywną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę wyników umożliwiającą jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie I.3.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie scharakteryzowano (*critical appraisal*) pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- populacji (liczba pacjentów, wiek, płeć, rasa, czas trwania choroby, dodatni wynik ANA, nietolerancja UDCA, dawka dobowa UDCA, wcześniejsze stosowanie OCA/ fibratów, parametry biochemiczne, ocena nasilenia świądu, stopień uszkodzenia wątroby, ocena ryzyka wytępienia zgonu lub przeszczepienia wątroby),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor),
- typu i podtypu badania zgodnie z wytycznymi AOTMiT (sposób klasyfikacji badań przedstawiono w aneksie (Aneks I.1).

Formularz do ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badania zaprezentowano w Aneksie J.1.

### 2.4.2. Opracowania wtórne

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie I.4.

## 2.5. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał jeden analityk (MLW) według opracowanych formularzy, których wzór zamieszczono w aneksie (Aneks J.2 i J.3). Poprawność ekstrakcji oraz kontrola obliczeń została zweryfikowana przez innego analityka (MKS).

W pierwszej kolejności ekstrahowano dane pochodzące z publikacji pełnotekstowych. W przypadku dostępności kilku źródeł (np. publikacji pełnotekstowych) dotyczących tego samego badania i/lub okresu obserwacji, dane ekstrahowano z publikacji najbardziej aktualnej i/lub najbardziej kompletnej pod względem raportowanych punktów końcowych.

## 2.6. Analiza statystyczna

### 2.6.1. Porównanie bezpośrednie

Wyniki dla punktów końcowych dychotomicznych prezentowano w postaci odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianego zdarzenia. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci różnicy procentowej (PD, *percentage difference*) jeśli była raportowana w badaniu oraz parametrów względnych (RR) i bezwzględnych (RD, NNT lub NNH). Parametry NNT ( *number needed to treat*) lub NNH ( *number needed to harm*) prezentowano wyłącznie w sytuacji, kiedy różnica pomiędzy grupą badaną a kontrolną była istotna statystycznie, w przeciwnym wypadku podawano wartość parametru RD. Wyniki porównań dla punktów końcowych ciągłych prezentowano natomiast w postaci różnicy średnich wartości ocenianych parametrów (MD) lub średniej uzyskanej metodą najmniejszych kwadratów (LSM) wraz z miarą rozrzutu. We wszystkich przypadkach wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności.

Przedstawiano wyniki analiz statystycznych przeprowadzonych przez autorów prac źródłowych, wyrażone w postaci wartości p. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$). W przypadku braku wyniku dla porównania interwencji i komparatora dokonywano własnych obliczeń.

Każdorazowo, w pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności.

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting).

### 2.6.2. Porównanie pośrednie

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### 2.6.2.2. PORÓWNANIE POŚREDNIE METODĄ BÜCHERA

W ramach analizy klinicznej dla punktów końcowych nieuwzględnionych w analizie Zamawiającego (np. zmiana parametrów biochemicznych, ocena włóknienia wątroby, ocena nasilenia świądu oraz jakość życia) przeprowadzono również porównanie pośrednie metodą Büchera [10], umożliwiające oszacowanie względnych efektów SEL względem komparatora ELA, na podstawie wyników dostępnych badań klinicznych.

W pierwszym kroku każde z porównywanych ramion (SEL+SOC, ELA+SOC) zestawiono ze wspólną grupą kontrolną (SOC), wyznaczając względne miary efektu (RR lub LSMD) wraz z 95% przedziałami ufności. Następnie obliczono efekty pośrednie (SEL+SOC vs ELA+SOC) zgodnie ze standardowym algorytmem Büchera, opartym na założeniu braku interakcji między interwencjami i porównywalności populacji.

W pierwszej kolejności wykorzystano dane podane przez autorów badań z maksymalną dokładnością (zgodną z raportowaną liczbą miejsc po przecinku). W przypadku braku pełnych danych, obliczenia wykonano samodzielnie na podstawie dostępnych 95% przedziałów ufności, zachowując dokładność do czterech miejsc po przecinku.

Porównanie pośrednie przeprowadzono w pierwszej kolejności dla możliwie jak najbardziej zbliżonych okresów obserwacji w badaniach i dodatkowo dla najdłuższego okresu obserwacji z któregokolwiek ramienia. W przypadku braku zbliżonych okresów obserwacji przeprowadzano porównanie pośrednie dla najdłuższych dostępnych okresów obserwacji z każdego z porównywanych badań.

# 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

## 3.1. Przeszukanie dla interwencji

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej z wykorzystaniem strategii wyszukiwania dla SEL+SOC, odnaleziono łącznie 176 niepowtarzających się pozycji bibliograficznych, które poddano wstępnej selekcji na podstawie tytułów oraz abstraktów. Do dalszej oceny w oparciu o pełne teksty zakwalifikowano 71 publikacji, natomiast ostatecznie do analizy klinicznej włączono 15 publikacji (w tym badania pierwotne i opracowania wtórne). W wyniku przeszukania źródeł uzupełniających, zidentyfikowano dodatkowych 8 doniesień naukowych (w tym SLR z analizą pośrednią). Ponadto w ramach przeszukania aktualizacyjnego włączono kolejne 9 publikacji (w tym 4 przeglądy systematyczne i 5 publikacji dodatkowych).

W ramach aktualizacji przeszukania literatury analizy w odpowiedzi na pismo nr DOWM.4131.2.2026.2.MCz dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA uwzględniono 1 przegląd systematyczny opublikowany przed datą złożenia wniosku.

Ostatecznie, w wyniku przeszukania do analizy klinicznej zakwalifikowano **33 publikacji**, w tym:

- 1 badanie RCT dla porównania SEL+SOC z SOC+PLC – RESPONSE (7 publikacji),
- 1 badanie RCT dla porównania SEL+SOC w dawkach 10 mg i 5 mg – Bowlus 2022 (4 publikacje),
- 1 badanie nRCT, oceniające skuteczność SEL+SOC w długim horyzoncie czasowym – badanie ASSURE (8 publikacji),
- 11 przeglądów systematycznych (11 publikacji),
- 3 dokumenty zawierające SLR i analizę pośrednią (MAIC) dostarczone przez Zamawiającego.

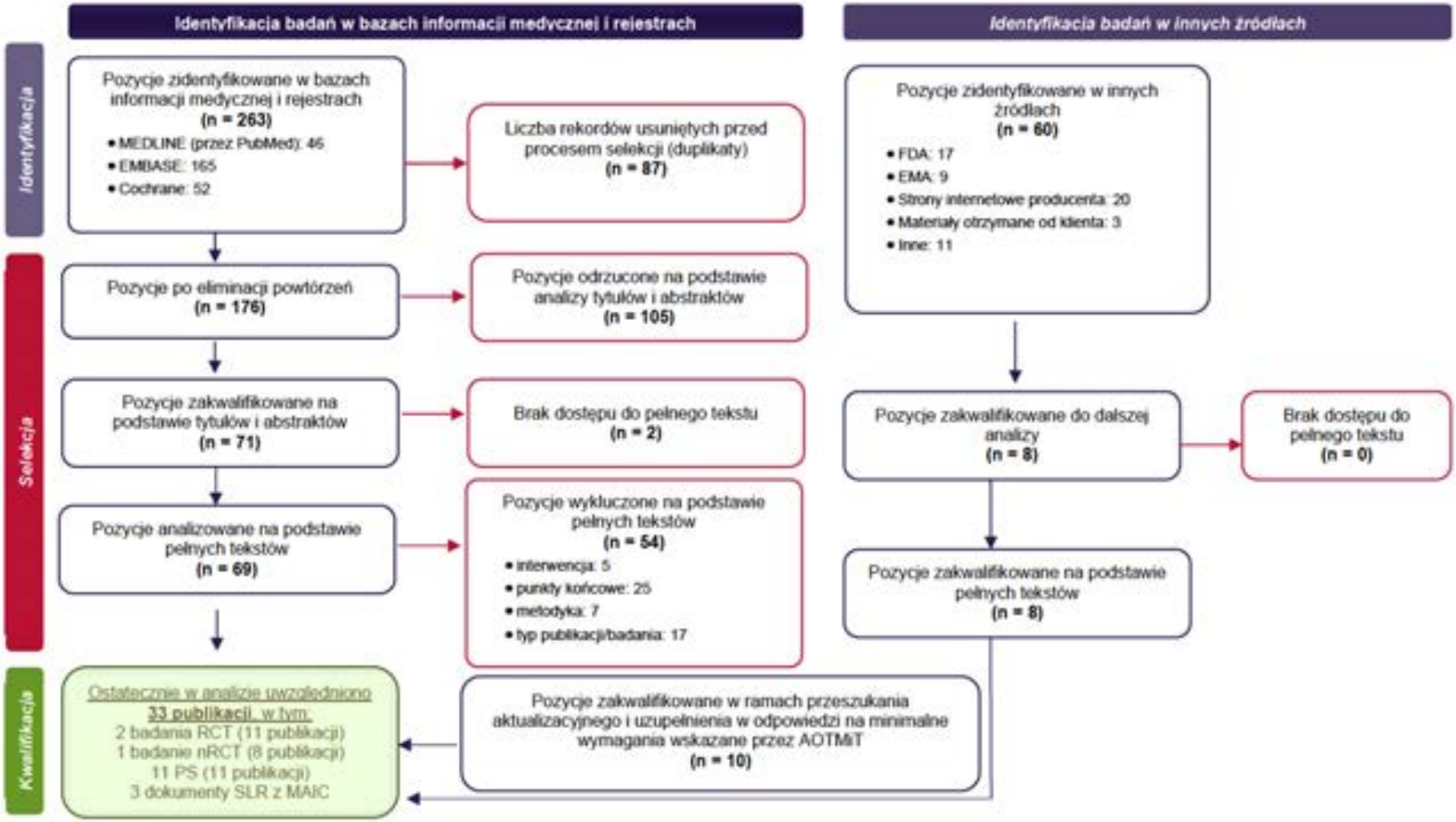
Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 1). Listę badań wraz z uwzględnionymi publikacjami przedstawiono poniżej.

**Tabela 4.**
**Zestawienie badań dla interwencji włączonych do analizy klinicznej**

| L.p. | Akronim badania | Interwencja | Komparator | Publikacja | | Ref. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Badania RCT bezpośrednio porównujące SEL+SOC vs SOC+PLC** | | | | | | |
| 1. | **RESPONSE** | SEL+SOC | SOC+PLC | Publikacja główna | Hirschfield 2024 | [11] |
| | | | | Publikacje dodatkowe | Kremer 2024 (poster) | [12] |
| | | | | | NCT04620733 | [13] |
| | | | | | Villamil 2024 (abstrakt i prezentacja) | [14, 15] |
| | | | | | FDA 2023 | [16] |
| | | | | | EPAR 2024 | [17] |
| **Badania RCT uzupełniające SEL+SOC w dawce 10 mg** | | | | | | |
| | **Bowlus 2022** | | | Publikacja główna | Bowlus 2022 | [18] |

| L.p. | Akronim badania | Interwencja | Komparator | | Publikacja | Ref. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | | SEL(10 mg) +SOC | SEL(5 mg) +SOC | Publikacje dodatkowe | Kremer 2022 | [19] |
| | | | | | NCT02955602 | [20] |
| | | | | | Mayo 2024 | [21] |
| **Badanie nRCT – ocena długoterminowa** | | | | | | |
| 1. | **ASSURE** | SEL+SOC | - | Publikacja główna | Levy 2025 | [22] |
| | | | | Publikacje dodatkowe | Lawitz 2024 (poster) | [23] |
| | | | | | Trivedi 2024a (poster) | [24] |
| | | | | | Trivedi 2024b (abstrakt i poster) | [25, 26] |
| | | | | | Villamil 2025 (poster) | [27] |
| | | | | | Watkins 2022 (prezentacja) | [28] |
| | | | | | Hansen 2025 (poster) | [29] |
| **Przeglądy systematyczne** | | | | | | |
| 1. | **Abuelazm 2025** | nd | nd | Publikacja główna | Abuelazm 2025 | [30] |
| 2. | **Ashraf 2025** | nd | nd | Publikacja główna | Ashraf 2025 | [31] |
| 3. | **Cumpian 2025** | nd | nd | Publikacja główna | Cumpian 2025 | [32] |
| 4. | **Gadour 2025** | nd | nd | Publikacja główna | Gadour 2025 | [33] |
| 5. | **Giannini 2025** | nd | nd | Publikacja główna | Giannini 2025 | [34] |
| 6. | **Khoury 2025** | nd | nd | Publikacja główna | Khoury 2025 | [35] |
| 7. | **Lin 2024** | nd | nd | Publikacja główna | Lin 2024 | [36] |
| 8. | **Shukla 2025** | nd | nd | Publikacja główna | Shukla 2025 | [37] |
| 9. | **Tang 2024** | nd | nd | Publikacja główna | Tang 2024 | [38] |
| 10. | **Xu 2022** | nd | nd | Publikacja główna | Xu 2022 | [39] |
| 11. | **Zaidi 2025** | nd | nd | Publikacja główna | Zaidi 2025 | [40] |
| **Porównanie pośrednie** | | | | | | |
| 1. | **Materiały dodatkowe** | SEL+SOC | nd | nd | Materiały otrzymane od klienta (poufne) | [2–4] |

**Rysunek 1.**
**Schemat selekcji badań klinicznych dla interwencji (SEL) odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA**




Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne aktualne na dzień 08.09.2025r.

## 3.2. Przeszukanie dla komparatora

W wyniku przeprowadzonego przeszukania baz informacji medycznej i pozostałych źródeł informacji naukowej z wykorzystaniem strategii wyszukiwania dla ELA+SOC, zidentyfikowano łącznie 51 niepowtarzających się pozycji bibliograficznych. W wyniku 2-etapowego procesu selekcji, 3 publikacje spełniło kryteria włączenia do analizy klinicznej. Dodatkowo, w ramach przeszukania źródeł uzupełniających, zidentyfikowano 3 dodatkowe doniesienia naukowe. Przeszukanie aktualizacyjne nie wykazało dodatkowych publikacji.

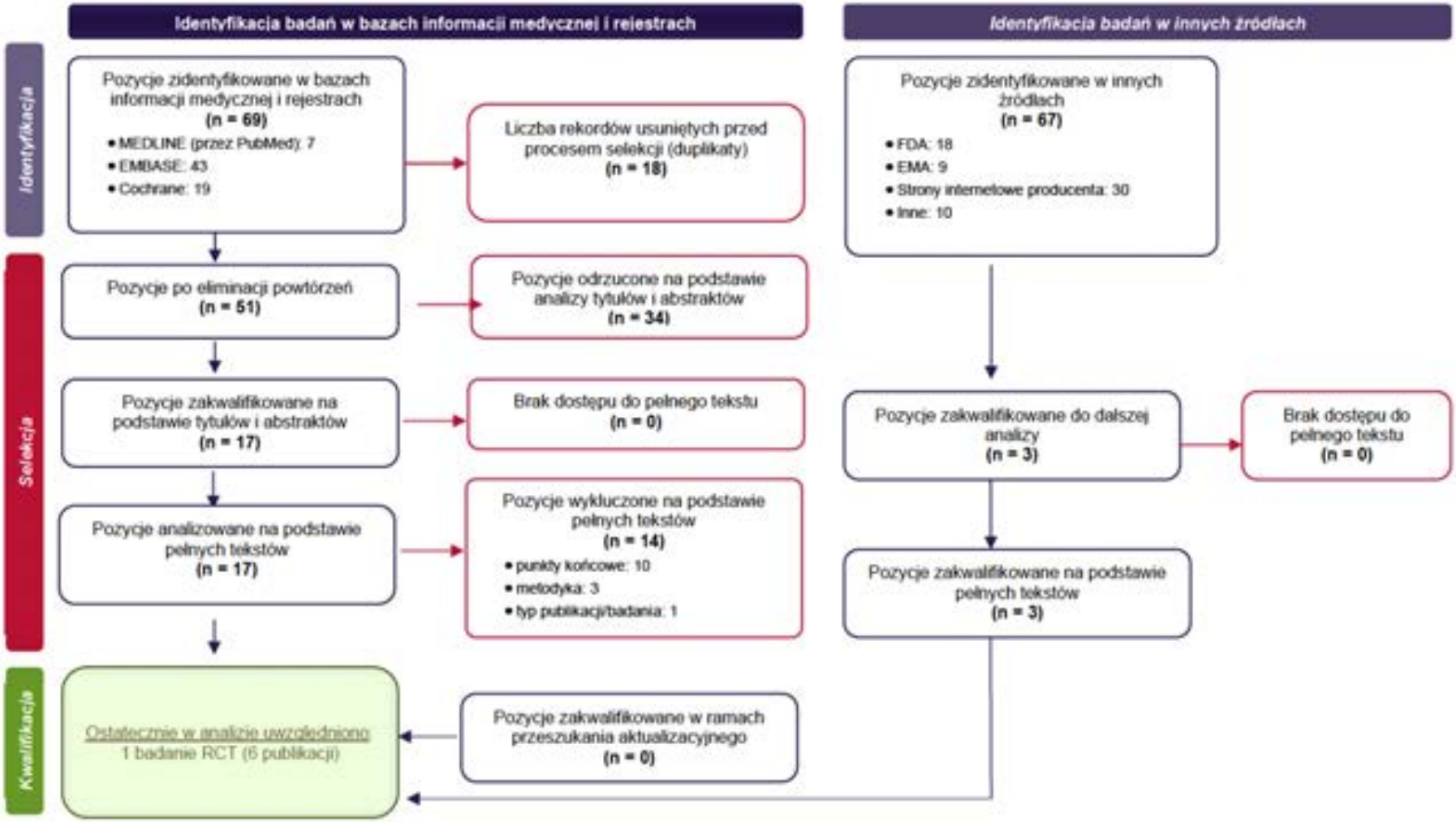
Ostatecznie, w wyniku przeszukania do analizy klinicznej zakwalifikowano 1 badanie RCT – ELATIVE – bezpośrednio porównujące ELA+SOC z SOC+PLC, opublikowane w 6 publikacjach.

Proces selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Rysunek 2). Listę badań wraz z uwzględnionymi publikacjami przedstawiono poniżej.

**Tabela 5.**
**Zestawienie badań dla komparatora włączonych do analizy klinicznej**

| L.p. | Akronim badania | Interwencja | Komparator | Publikacja | | Ref. |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. | **ELATIVE** | ELA+SOC | SOC+PLC | Publikacja główna | Kowdley 2024a | [41] |
| | | | | Publikacje dodatkowe | Kowdley 2024b | [42] |
| | | | | | Kremer 2024 (poster) | [43] |
| | | | | | NCT04526665 | [44] |
| | | | | | FDA 2024 | [45] |
| | | | | | EPAR 2024 | [46] |

**Rysunek 2.**
**Schemat selekcji badań klinicznych dla komparatora (ELA) odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA**




Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne aktualne na dzień 08.09.2025 r.

## 3.3. Podsumowanie wyników wyszukania

Do analizy klinicznej włączono 15 badań, w tym:

- 3 randomizowane badania kliniczne:
  - 1 badanie oceniające SEL+SOC vs SOC+PLC (RESPONSE),
  - 1 badanie oceniające SEL w dawkach 10 mg i 5 mg (Bowlus 2022), oraz
  - 1 badanie oceniające ELA+SOC vs SOC+PLC (ELATIVE),
- 1 badanie nierandomizowane oceniające SEL+SOC w długim horyzoncie czasowym (ASSURE),
- 11 przeglądów systematycznych oceniających SEL+SOC.

Ponadto do analizy klinicznej włączono:

- dokumenty zawierające wyniki przeglądu systematycznego oraz porównania pośredniego (MAIC) przeprowadzonego przez firmę zewnętrzną na zlecenie Zamawiającego.

# 4. Charakterystyka badań włączonych do analizy wraz z oceną homogeniczności

## 4.1. Badania dla ocenianej interwencji

W wyniku przeglądu systematycznego zidentyfikowano łącznie 3 badania oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii SEL+SOC u pacjentów z PBC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję wcześniejszej terapii UDCA, w tym:

- 1 badanie RCT bezpośrednio porównujące analizowaną interwencję z komparatorem (SOC+PLC) (RESPONSE),
- 1 badanie RCT porównujące SEL+SOC stosowany w dawce 10 mg oraz 5 mg – na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie dane dla dawki 10 mg jako uzupełniające, oraz
- 1 badanie oceniające długotrwałe stosowanie SEL+SOC (ASSURE).

Skróconą charakterystykę oraz ocenę wiarygodności odnalezionych badań przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6). Szczegółowe informacje dotyczące charakterystyki oraz oceny wiarygodności badań zawarto w Aneksie (Aneks F.1 i G.1).

### 4.1.1. Badania dla porównania bezpośredniego SEL+SOC vs SOC+PLC

#### RESPONSE

Badanie RESPONSE (NCT04620733; CymaBay Therapeutics) zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne fazy III, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii SEL+SOC względem SOC+PLC, u pacjentów z PBC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję UDCA. W badaniu zastosowano randomizację w układzie równoległym, w stosunku 2:1 ze stratyfikacją ze względu na poziom ALP (<350 lub ≥350 U/l) oraz nasilenie świądu w skali NRS Świąd (<4 lub ≥4). Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu interaktywnej odpowiedzi, co zapewniło prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie (Aneks G.1.1).

Populację badania stanowili dorośli pacjenci z PBC, u których wcześniejsza terapia UDCA wiązała się z niewystarczającą odpowiedzią lub wystąpieniem nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych oraz u których stwierdzono wysoką aktywność ALP (>1,67 x GGN). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednego z dwóch ramion badania: SEL stosowanego w dawce 10 mg doustnie raz na dobę lub placebo odpowiadającego SEL (SOC+PLC). W obu przypadkach pacjentów zachęcano

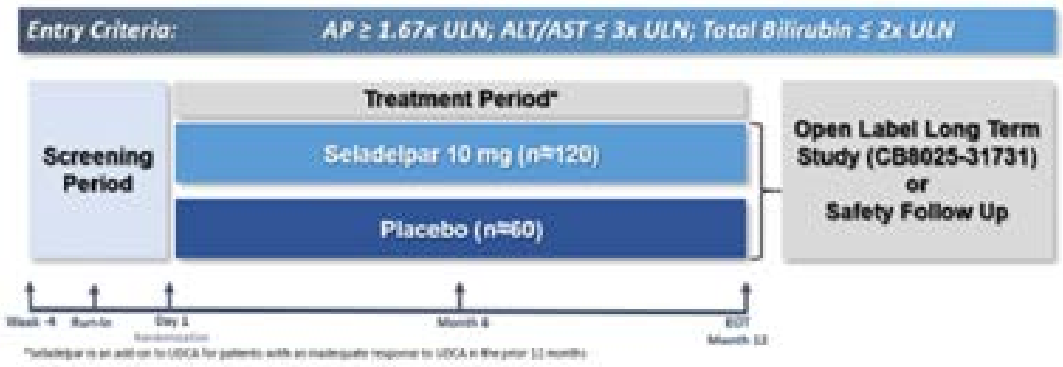
do kontynuowania wcześniejszej terapii UDCA w dawkach możliwie jak najbardziej zbliżonych do stosowanych przed włączeniem do badania. Średnia dobowa dawka UDCA na początku badania wynosiła 15,0 mg/kg w grupie SEL i 14,9 mg/kg w grupie SOC.

Celem badania było wykazanie przewagi SEL+SOC nad SOC+PLC (testowana hipoteza: *superiority*) w II linii leczenia PBC w populacji mITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku). Pierwszorzędowym punktem końcowym była złożona odpowiedź biochemiczna (ang. *composite biochemical response*) definiowana jako odsetek pacjentów z ALP <1,67xGGN, z jednoczesną redukcją ALP o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziomem TB≤1,0xGGN. Kluczowym drugorzędowym punktem końcowym były: normalizacja poziomu ALP oraz zmiana nasilenia świądu w populacji z obecnością świądu w stopniu nasilenia umiarkowanym do ciężkiego (NRS≥4). Dodatkowo, w badaniu oceniano między innymi: poszczególne składowe złożonej odpowiedzi biochemicznej, odpowiedź definiowaną innymi wskaźnikami biochemicznymi (Barcelona, Toronto I i II, Paris I i II ), zmianę parametrów biochemicznych w czasie, ocenę ryzyka progresji choroby (GLOBE, UK-PBC) oraz nieinwazyjną ocenę włóknienia wątroby (elastografia, markery zaawansowanego włóknienia wątroby – ELF, ang. *Enhanced Liver Fibrosis*). Dodatkowo analizie podlegały punkty końcowe raportowane przez pacjenta oraz profil bezpieczeństwa terapii.

Randomizacji poddano 193 pacjentów, z których 128 przydzielono do grupy SEL+SOC, a 65 do grupy SOC+PLC. Wszyscy pacjenci otrzymali co najmniej 1 dawkę leku. Populację stanowiły głównie kobiety (95%), o średnim wieku 57 lat i średnim czasie trwania PBC wynoszącym 8 lat. Świąd występował u 72% pacjentów, przy czym umiarkowany do ciężkiego świąd (NRS ≥ 4) odnotowano u 37%. Stężenie ALP ≥350 U/l występowało u 28% pacjentów, a marskość wątroby u 14%. Wszyscy pacjenci wcześniej stosowali UDCA, w tym 6% przerwało leczenie z powodu nietolerancji. Wcześniejsze terapie obejmowały stosowanie między innymi kwasu obetycholowego (13%) oraz fibratów (6%).

Okres interwencji wynosił 12 miesięcy, po którym pacjenci mogli przejść do fazy przedłużonej w ramach badania ASSURE, trwającego do 5 lat. Pacjenci, którzy nie kontynuowali terapii w badaniu ASSURE, byli objęci 4-tygodniowym okresem obserwacji w celu oceny bezpieczeństwa.

**Rysunek 3.**
**Schemat badania RESPONSE**



## 4.1.2. Badania uzupełniające dla SEL+SOC w dawce 10 mg

### BOWLUS 2022

Badanie Bowlus 2022 (NCT02955602, Gilead Sciences) zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy II, mające na celu porównanie skuteczności i bezpieczeństwa terapii SEL+SOC w dawkach 2 mg , 5 mg i 10 mg, u pacjentów z PBC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź lub nietolerancję UDCA. W badaniu dla dawek 5 mg i 10 mg zastosowano randomizację w układzie równoległym 1:1 bez stratyfikacji. Po analizie okresowej przeprowadzonej po 8. tygodniach terapii dokonano zmiany protokołu, rozszerzając badanie o dodatkową kohortę otrzymującą SEL+SOC w dawce 2 mg oraz wydłużając leczenie do 12 miesięcy. Zmianę motywowano obserwowanym istotnym spadkiem aktywności ALP, bez jednoczesnego wzrostu aktywności aminotransferaz, co wskazywało na korzystny profil odpowiedzi i uzasadniało dalszą optymalizację dawkowania. Kod randomizacji został wygenerowany przy użyciu systemu interaktywnej odpowiedzi, co zapewniło prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Ryzyko błędu systematycznego z wykorzystaniem narzędzia RoB2 zostało ocenione jako niskie (Aneks G.1.2).

Populację badania stanowili dorośli pacjenci z PBC, u których wcześniejsza terapia UDCA wiązała się z niewystarczającą odpowiedzią lub wystąpieniem nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych oraz u których stwierdzono wysoką aktywność ALP (>1,67 x GGN). Pacjenci zostali losowo przydzieleni do jednego z dwóch ramion badania: SEL+SOC w dawce 5 mg oraz w dawce 10 mg doustnie raz na dobę. Dodatkowo, poza randomizacją, włączono grupę pacjentów otrzymujących SEL+SOC w dawce 2 mg doustnie raz na dobę. W każdym przypadku pacjentów zachęcano do kontynuowania wcześniejszej terapii UDCA w dawkach możliwie jak najbardziej zbliżonych do stosowanych przed włączeniem do badania. Średnia dobowa dawka UDCA na początku badania wynosiła 13,6-15,1 mg/kg. U pacjentów otrzymujących SEL+SOC w dawce 2 mg lub 5 mg dopuszczono możliwość zwiększenia dawki do 10 mg raz na dobę od 12. tygodnia leczenia, w przypadku niewystarczającej odpowiedzi biochemicznej.

*Na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie grupę SEL+SOC w dawce 10 mg – dawka zarejestrowana. Ponieważ pacjenci przydzieleni początkowo do dawki 5 mg mogli po 12 tygodniach przejść na dawkę 10 mg, ich dane również zostały uwzględnione w analizie klinicznej.*

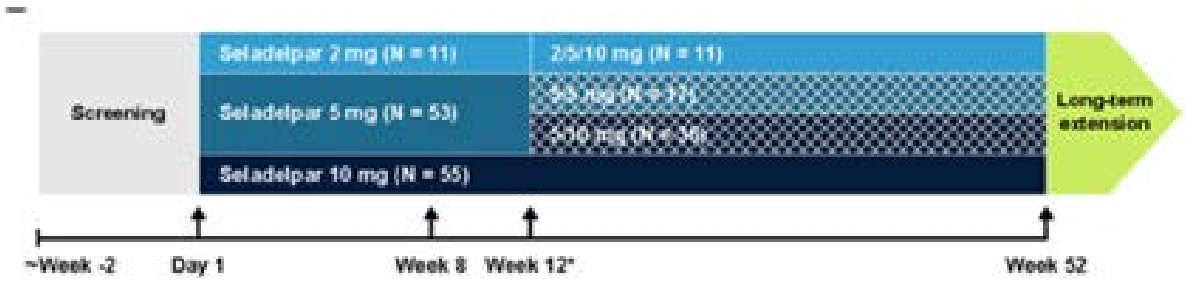
Celem badania było wykazanie przewagi SEL+SOC stosowanego w dawce 10 mg nad dawką 5 mg (testowana hipoteza : *superiority*) w II linii leczenia PBC w populacji mITT (wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jeden pomiar ALP po rozpoczęciu leczenia). Pierwszorzędowym punktem końcowym była procentowa zmiana aktywności ALP względem wartości wyjściowej. Kluczowe drugorzędowe punkty końcowe obejmowały: bezwzględną zmianę poziomu ALP, złożoną odpowiedź biochemiczną (definiowaną jako ALP <1,67xGGN, redukcją ALP ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziomem TB≤1,0xGGN) oraz normalizację ALP. Dodatkowo, w badaniu oceniano między innymi: odpowiedź definiowaną innymi

wskaźnikami biochemicznymi (Barcelona, Toronto I i II, Paris I i II, Rotterdam), zmianę parametrów biochemicznych w czasie oraz ocenę ryzyka progresji choroby (GLOBE, UK-PBC). Dodatkowo analizie podlegały punkty końcowe raportowane przez pacjenta oraz profil bezpieczeństwa terapii.

Randomizacji poddano 108 pacjentów, z których 53 przydzielono do przydzielono do grupy SEL+SOC w dawce 5 mg, a 55 do grupy SEL+SOC w dawce 10 mg. Dodatkowo w ramach odrębnej kohorty włączono 11 pacjentów stosujących SEL+SOC w dawce 2 mg. Ostatecznie leczenie otrzymało 112 uczestników – 11 w grupie 2 mg, 49 w grupie 5 mg i 52 w grupie 10 mg. Populację stanowiły głównie kobiety (94%), o średnim wieku 57 lat i średnim czasie trwania PBC wynoszącym 9,7 lat. Świąd występował u 71% pacjentów, a marskość wątroby odnotowano u 21% pacjentów. Wszyscy pacjenci wcześniej stosowali UDCA, w tym 7% przerwało leczenie z powodu nietolerancji. Wcześniejsza terapia obejmowała także stosowanie kwasu obetycholowego (13%).

Okres interwencji wynosił 12 miesięcy, po którym pacjenci mogli przejść do fazy przedłużonej w ramach badania ASSURE, trwającego do 5 lat. Pacjenci, którzy nie kontynuowali terapii w badaniu ASSURE, byli objęci 4-tygodniowym okresem obserwacji w celu oceny bezpieczeństwa.

**Rysunek 4.**
**Schemat badania Bowlus 2022**




## 4.1.3. Badania jednoramienne oceniające interwencje w długim horyzoncie czasowym

### ASSURE

Badanie ASSURE (NCT03301506, Gilead Sciences, Inc.) jest badaniem w toku, które zostało zaprojektowane jako wieloośrodkowe, otwarte, jednoramienne badanie kliniczne fazy III, mające na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii SEL+SOC u pacjentów z PBC, którzy uprzednio uczestniczyli w badaniach klinicznych dla SEL z powodu nieskuteczności lub nietolerancji leczenia UDCA. Wiarygodność badania w skali NICE oceniono wysoko, przyznając 7 na 8 punktów. Ocenę wiarygodności obniżono, ze względu na brak informacji o konsekutywnym doborze próby (Aneks G.1.2).

Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa SEL+SOC w długim horyzoncie czasowym w II linii leczenia PBC w populacji pacjentów mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę SEL+SOC w dawce 10 mg). Pacjentów rekrutowano łącznie z sześciu badań klinicznych: dwóch randomizowanych kontrolowanych PLC oraz czterech badań otwartej próby. Dane analizowano oddzielnie dla pacjentów włączonych do ASSURE z badania RESPONSE oraz zbiorczo dla pozostałych badań, określanych jako „*legacy studies*". Kluczowe punkty końcowe dotyczące skuteczności obejmowały złożoną odpowiedź biochemiczną (ALP<1,67xGGN, ALP ≥15%, TB≤1xGGN), normalizację poziomu ALP oraz ocenę parametrów biochemicznych. Dodatkowo analizie podlegały punkty końcowe raportowane przez pacjenta oraz profil bezpieczeństwa terapii.

Przesiewowej ocenie poddano 540 pacjentów, spośród których do badania zakwalifikowano 337 pacjentów (data odcięcia danych: 31 stycznia 2024). Wszyscy pacjenci mieli rozpoznanie PBC i otrzymywali wcześniej terapię SEL+SOC w dawkach ≤10 mg. Wyjątek stanowili pacjenci leczeni placebo w badaniu RESPONSE, którzy rozpoczęli terapię SEL+SOC w ramach badania ASSURE – tworząc tzw. grupę *crossover*. Populację stanowiły głównie kobiety (94%), o średnim wieku 58 lat i czasie trwania PBC wynoszącym mediana 6,9-10,3 lat. Umiarkowany do ciężkiego świąd (NRS ≥ 4) występował u 32% pacjentów. Stężenie ALP ≥350 U/l występowało u 20% pacjentów, a marskość wątroby u 16%. Wszyscy pacjenci wcześniej stosowali UDCA, w tym 4% przerwało leczenie z powodu nietolerancji. Wcześniejsze terapie, inne niż UDCA (fibraty, kwas obetycholowy), stosowano u 18%.

Okres interwencji w badaniu był zróżnicowany i wynosił od 1 do 5 lat, badanie pozostaje obecnie w toku.

**Rysunek 5.**
**Schemat badania ASSURE [23]**

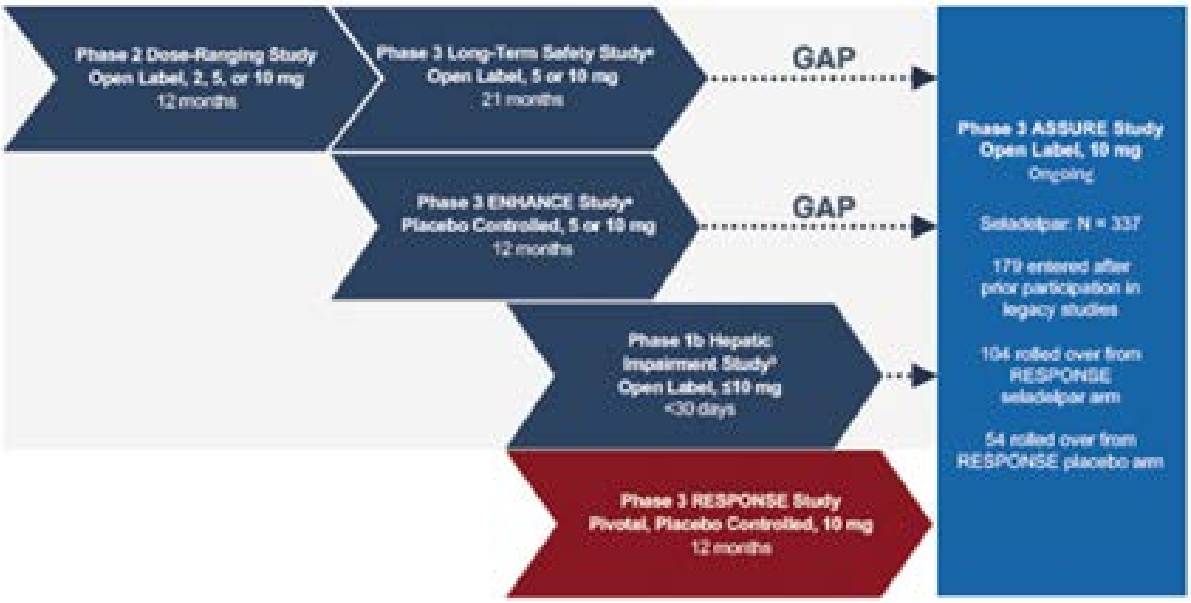


**Tabela 6.**
**Skrócona charakterystyka badań dla interwencji**

| Badanie | Metodyka | Schemat badania | N | OI [mies.] | Kobiety (%) | Średni wiek [lata] | Świąd (%) | Marskość (%) | ALP≥350 U/l (%) | Nietolerancja UDCA (%) | Fibraty (%) | Ocena AOTMiT | Ocena wiarygodności |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Badania RCT** | | | | | | | | | | | | | |
| **RESPONSE** | RCT, DB, wieloośrodkowe | SEL+SOC vs SOC+PLC | 128 vs 65 | 12 | 96 vs 92 | 57 vs 57 | 71 vs 74 | 14 vs 14 | 27 vs 28 | 6 vs 6 | 6 vs 8 | IIA | RoB2: niska |
| **Bowlus 2024[a]** | RCT, OL, wieloośrodkowe | SEL+SOC (5 mg vs 10 mg) | 53 vs 55 | 12 | 96 vs 91 | 57 vs 57 | 72 vs 71 | 26 vs 20 | bd | 9 vs 5 | bd | IIA | RoB2: niska |
| **Badania nRCT** | | | | | | | | | | | | | |
| **ASSURE** | nRCT, OL, wieloośrodkowe | SEL+SOC | 337 | 2-5 lat | 94 | 58 | bd | 16 | 20 | 4 | bd | IID | NICE 7/8 |

a) W badaniu oceniano SEL+SOC w dawkach 2, 5 i 10 mg, przy czym jedynie dawka 10 mg spełnia kryteria włączenia do niniejszej analizy. Dodatkowo w badaniu dopuszczono możliwość zwiększenia dawki do 10 mg, z czego skorzystało 66% pacjentów z grupy 5 mg. W związku z tym, w tabeli uwzględniono wyniki dla dawki 5 i 10 mg

## 4.2. Badania dla komparatora

Charakterystyka badania dla komparatora ELA tj. badania ELATIVE została przedstawiona w ramach analizy homogeniczności oraz szczegółowo w wersji tabelarycznej (Aneks F.2), osobno przedstawiono także ocenę wiarygodności (Aneks G.2).

## 4.3. Analiza homogeniczności dla porównania SEL+SOC vs ELA+SOC

### 4.3.1. Metodyka badania

Wszystkie badania uwzględnione w porównaniu pośrednim były randomizowanymi, wieloośrodkowymi, podwójnie zaślepionymi próbami klinicznymi z kontrolą PLC, prowadzonymi w układzie grup równoległych, zaprojektowanymi w celu wykazania przewagi interwencji nad komparatorem (*superiority*). Badania prowadzono w schemacie 2:1, a I-rzędowym punktem końcowym była złożona odpowiedź biochemiczna, definiowana jako: aktywność ALP ≤1,67× GGN, redukcja ALP o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz bilirubina całkowita ≤1× GGN. W obu badaniach zastosowano stratyfikację ze względu na poziom markerów biochemicznych oraz nasilenie świądu, przy czym w badaniu RESPONSE zastosowano stratyfikację ze względu na poziom ALP oraz wynik w skali NRS, natomiast w badaniu ELATIVE – ze względu na poziom ALP lub bilirubiny całkowitej oraz wynik w skali WI-NRS. Okres interwencji w badaniach wynosił na ogół 12 miesięcy, przy czy w badaniu ELATIVE dopuszczono możliwość kontynuacji terapii maksymalnie do 24 miesięcy. Ocena wiarygodności wskazuje na niskie ryzyko błędu w obu odnalezionych badaniach. Szczegółową ocenę wiarygodności wraz z uzasadnieniem oceny przedstawiono w aneksie (Aneks G.1.1 oraz G.2).

Zestawienie informacji o zakresie metodyki poszczególnych badań przedstawiono poniżej (Tabela 7).

**Tabela 7.**
**Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – metodyka**

| Badanie | Metodyka | Porównanie | Stratyfikacja | I-rz. PK | Hipoteza | Rodzaj analizy | OI [mies.] | Utrata z badania | RoB2 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **RESPONSE** | RCT, faza III, W, DB, schemat 2:1 (N=193) | SEL+SOC vs SOC+PLC | poziom ALP (<350 vs ≥350 U/l)[a], wynik w skali NRS świąd (<4 vs ≥4) | Złożona odpowiedź biochemiczna w 12 miesiącu (ALP <1,67 x GGN, redukcja ALP ≥15% względem wartości wyjściowej, bilirubina całkowita ≤1 x GGN) | *Superiority* | mITT | 12 | 9% vs 12% | Niskie |
| **ELATIVE** | RCT, faza III, W, DB, schemat 2:1 (N=161) | ELA+SOC vs SOC+PLC | poziom ALP >3 x GGN lub bilirubina całkowita >GGN (tak vs nie) oraz wynik w skali WI-NRS ≥4 (tak vs nie) | Złożona odpowiedź biochemiczna w 12 miesiącu (ALP <1,67 x GGN, redukcja ALP ≥15% względem wartości wyjściowej, bilirubina całkowita ≤1 x GGN) | *Superiority* | ITT[b] | 12 | 8% vs 8% | Niskie |

a) autorzy badania wskazali na zamienny zapis z >3xGGN – jednakże ma on zastosowanie jedynie w przypadku przyjętego progu GGN tj. 116 U/l dla obu płci.
b) wszyscy zrandomizowani pacjenci otrzymali co najmniej 1 dawkę leku, co odpowiada definicji analizy mITT z badania RESPONSE

### 4.3.2. Populacja

Do obu badań kwalifikowano pacjentów z PBC, zdefiniowaną jako spełnienie dwóch z trzech kryteriów diagnostycznych: poziom ALP >1×GGN, obecność AMA lub ANA, bądź charakterystyczny obraz w biopsji wątroby. Wszyscy pacjenci spełniali także kryteria obejmujące poziom ALP ≥1,67×GGN, bilirubinę całkowita ≤2xGGN oraz niewystarczającą odpowiedź na wcześniejszą terapię UDCA lub wystąpienie nieakceptowalnych działań niepożądanych związanych z jej stosowaniem.

Charakterystyki wyjściowe pacjentów w obu badaniach były zasadniczo spójne, a jedyną zauważalną różnicą był odsetek pacjentów z wysokim poziomem ALP (>3×GGN). Różnica ta wynikała głównie z odmiennych definicji górnej granicy normy (GGN), a nie z faktycznie większego obciążenia populacji – co potwierdzają porównywalne średnie poziomy ALP w badaniach RESPONSE i ELATIVE (314-315 U/l vs 321–323 U/l). W badaniu RESPONSE próg GGN dla ALP wynosił 116 U/l niezależnie od płci, natomiast w ELATIVE był zależny od płci (104 U/l dla kobiet i 129 U/l dla mężczyzn). Ze względu na przewagę kobiet w obu badaniach (>90%) skutkowało to wyższym odsetkiem pacjentów z ALP> 3 x GGN w badaniu ELATIVE.

Różnica w definicji GGN dotyczyła również poziomu bilirubiny całkowitej (TB), gdzie w badaniu RESPONSE przyjęto granice ≤18,8 µmol/l a w badaniu ELATIVE ≤20,5 µmol/l, nie miało to jednak wpływu na stopień zaawansowania choroby u włączonych pacjentów – co potwierdzono porównywalnym średnim poziomem TB.

Zestawienie informacji o kryteriach włączenia i charakterystyce wyjściowej pacjentów w poszczególnych badaniach przedstawiono w Tabela 8 i Tabela 9.

[redacted]

[redacted]

**Tabela 8.**
**Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – kryteria włączenia i wykluczenia**

| Badanie | Populacja | Wiek | Definicja PBC | Wcześniejsza terapia UDCA | Terapia fibratami | Główne kryteria biochemiczne | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | ALP | Bilirubina całkowita |
| **RESPONSE** | Pacjenci z PBC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie UDCA lub wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane związane z tą terapią. | 18-75 lat | Diagnoza PBC na podstawie ≥2 kryteriów diagnostycznych:<br>• poziom ALP >1,0 x GGN przez ≥6 mies. w wywiadzie,<br>• pozytywny wynik AMA (>1:40 w immunofluorescencji lub M2 dodatni w teście ELISA) lub obecność ANA<br>• biopsja wątroby zgodna z PBC. | tak, terapia ≥12 mies. (stabilna dawka ≥3 mies.) lub nieakceptowalna toksyczność (ostatnia dawka >3 mies. przed badaniem przesiewowym) | Zabroniona na 6 tyg. przed badaniem przesiewowym. | ≥1,67×GGN (116 U/l dla kobiet i mężczyzn) | ≤2×GGN (18,8 µmol/l dla kobiet i mężczyzn) |
| **ELATIVE** | Pacjenci z PBC, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie UDCA lub wystąpiły nieakceptowalne działania niepożądane związane z tą terapią. | 18-75 lat | Diagnoza PBC na podstawie ≥2 kryteriów diagnostycznych:<br>• podwyższony poziom ALP przez ≥6 mies. w wywiadzie,<br>• pozytywny wynik AMA (>1:40 w immunofluorescencji lub M2 dodatni w teście ELISA) lub obecność ANA<br>• biopsja wątroby zgodna z PBC. | tak, terapia ≥12 mies. (stabilna dawka ≥3 mies.) lub nieakceptowalna toksyczność (ostatnia dawka >3 mies. przed badaniem przesiewowym) | Zabroniona na 2 mies. przed randomizacją i przez cały okres badania. | ≥1,67×GGN (104 U/l dla kobiet i 129 U/l dla mężczyzn) | ≤2x GGN (20,5 µmol/l dla kobiet i mężczyzn) |

Kolorem oznaczono znaczne różnice pomiędzy badaniami;

**Tabela 9.**
**Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – populacja**

| Badanie | Interwencja | N | K (%) | Wiek [lata], średnia (SD) | Marskość wątroby (%) | Świąd (%) | ALP [U/l], średnia (SD) | TB [µmol/l], średnia (SD) | TB >GGN (%)[b] | ALP >3xGGN[c] | NRS świąd ≥4 | | Nietolerancja UDCA (%) | Wcześniejsza terapia fibratami (%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | | | | | | % | średnia (SD) | | |
| **RESPONSE** | SEL+SOC | 128 | 96 | 57 (10) | 14 | 71 | 315 (123) | 14 (5)[a] | 16 | 27 | 38 | 6 (1) | 6 | 6 |
| | SOC+PLC | 65 | 92 | 57 (9) | 14 | 74 | 314 (118) | 12 (5)[a] | 8 | 28 | 35 | 7 (1) | 6 | 8 |
| **ELATIVE** | ELA+SOC | 108 | 94 | 58 (8) | 9 | bd | 321 (122) | 10 (5) | 4 | 40 | 41 | 6 (2)[d] | bd | bd |
| | SOC+PLC | 53 | 98 | 56 (9) | 14 | bd | 323 (199) | 9 (5) | 6 | 38 | 42 | 6 (2)[d] | bd | bd |

Kolorem oznaczono znaczne różnice pomiędzy badaniami; K – kobiety; TB – bilirubina całkowita;
a) wartość przeliczona z mg/dl zgodnie z instrukcją podaną przez autorów badania RESPONSE (wartości oryginalne: 0,8 (0,3) mg/dl dla SEL i 0,7 (0,3) mg/dl dla PLC)
b) różne wartości progowe GGN dla TB w badaniach: 18,8 µmol/l dla obu płci w badaniu RESPONSE vs 20,5 µmol/l dla obu płci w badaniu ELATIVE;
c) różne wartości progowe GGN dla ALP w badaniach: 116 U/l dla obu płci w badaniu RESPONSE vs 104 U/l dla kobiet i 129 U/l dla mężczyzn w badaniu ELATIVE;
d) w badaniu stosowano skalę WI-NRS

[redacted]

[redacted]

## 4.3.3. Schemat leczenia

Włączone do analizy badania uwzględniały następujące schematy leczenia:

- SEL+SOC vs SOC+PLC – badanie RESPONSE,
- ELA+SOC vs SOC+PLC – badanie ELATIVE.

W badaniach RESPONSE i ELATIVE schemat SOC+PLC opierał się na terapiach uznawanych przez wytyczne kliniczne za standard postępowania w leczeniu drugiej linii PBC, obejmując przede wszystkim UDCA oraz leczenie objawowe w tym m.in. przeciwświądowe. W obu badaniach zastosowano spójną metodologię odnośnie kontynuacji terapii UDCA zgodnie z dawkowaniem ustalonym przed włączeniem do badania.

Dawkowanie SEL w badaniu RESPONSE wynosiło 10 mg raz na dobę i było zgodne z zaleceniami Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). W badaniu ELATIVE ELA podawano w dawce 80 mg na raz dobę, również zgodnie z jego ChPL.

W badaniu RESPONSE średnia dobowa dawka UDCA w przeliczeniu na kg masy ciała w ramieniu SOC+PLC była nieznacznie wyższa względem wartości zalecanej w ChPL (15 vs 14 mg/kg mc.). W badaniu ELATIVE wskazano, że pacjenci stosowali UDCA zgodnie z praktyką kliniczną tj. w dawce 13–15 mg/kg mc. na dobę, co pozostaje zgodne z zapisami ChPL. Średnia dawka dobowa UDCA w badaniu ELATIVE wynosiła 991 mg, czyli była o około 7% niższa niż w badaniu RESPONSE (1066,5 mg po przeliczeniu). Obie wartości mieszczą się w zalecanym zakresie terapeutycznym,

co wskazuje na spójność schematów dawkowania i pozwala na ich porównanie w analizach pośrednich. Co istotne w obu badaniach zabroniono stosowania fibratów, kwasu obetycholowego oraz sterydów, co dodatkowo zwiększa porównywalność protokołów leczenia (Tabela 12).

**Tabela 12.**
**Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – schemat leczenia**

| Interwencja | EMA | RESPONSE | ELATIVE |
|---|---|---|---|
| **SEL** | 10 mg raz na dobę [47] | ✓ | Brak schematu |
| **ELA** | 80 mg raz na dobę [48] | Brak schematu | ✓ |
| **UDCA** | 12-16 mg/kg mc. na dobę,<br>14 (2)[b] mg/kg mc. na dobę | 15 (3)[bc] mg/kg mc. na dobę | 13-15 mg/kg mc. na dobę<br>991 (259)[b] mg na dobę |
| **Leki zabronione protokołem** | nd | Najczęściej:<br>• paracetamol,<br>• omeprazol,<br>• cholekalcyferol (witamina D),<br>• ibuprofen,<br>• lewotyroksyna,<br>• hydroksyzyna,<br>• atorwastatyna,<br>• cholestyramina<br>• kwas acetylosalicylowy.<br><br>Leki zabronione protokołem to m.in.<br>• fibraty,<br>• kwas obetycholowy,<br>• długotrwale stosowane sterydy systemowe (>2 tyg.) | Najczęściej:<br>• statyny,<br>• ezetymib,<br>• kolchicyna,<br>• cholestyramina,<br>• rifampina,<br>• naltrekson<br>• sertralina.<br><br>Leki zabronione protokołem to m.in.:<br>• fibraty i glitazony,<br>• kwas obetycholowy,<br>• kortykosteroidy systemowe. |

Kolorem i „✓" oznaczono dawki zgodne z zatwierdzonymi przez EMA; mc – masy ciała
a) kontynuacja przyjmowanej przed badaniem dawki;
b) średnia (SD);
c) w celu umożliwienia porównania z wartością przedstawioną w badaniu ELATIVE, wartość z badania RESPONSE przeliczono na wartość bezwzględną (mg), przy założeniu średniej masy ciała wynoszącej 71,1 kg (zgodnie z danymi dla całej kohorty badania RESPONSE, N=193). Po przeliczeniu średnia dawka UDCA wynosiła 1066,5 mg.

## 4.3.4. Punkty końcowe

Definicje analizowanych punktów końcowych, takich jak złożona odpowiedź biochemiczna oraz normalizacja ALP, różniły się między włączonymi badaniami pod względem zastosowanych wartości progowych, zwłaszcza w odniesieniu do aktywności ALP. W badaniu RESPONSE przyjęto próg <194 U/l, natomiast w badaniu ELATIVE <174 U/l dla kobiet i <215 U/l dla mężczyzn, przy czym 96% uczestników stanowiły kobiety. Różnice w przyjętych wartościach granicznych parametrów biochemicznych miały najpewniej istotny wpływ na uzyskane rezultaty, o czym świadczą duże różnice pomiędzy wynikami uzyskanymi w grupach kontrolnych badań RESPONSE i ELEVATE w zakresie odpowiedzi biochemicznej (20% vs 4%).

Pewne rozbieżności dotyczą również punktów końcowych związanych z oceną nasilenia świądu, którą oparto na zbliżonych 11-punktowych skalach (NRS świąd w badaniu RESPONSE i WI-NRS w badaniu ELATIVE). Obie skale mierzą największe nasilenie świądu w ciągu ostatnich 24 godzin, na podstawie codziennej subiektywnej oceny pacjenta zapisywanej w dzienniczku elektronicznym. Choć konstrukcja

obu skal jest porównywalna, występują różnice w sposobie zbierania danych – w RESPONSE oceny prowadzono codziennie przez 6 miesięcy, a następnie przez 7 dni w każdym miesiącu, natomiast w ELATIVE dane zbierano codziennie przez cały okres badania i agregowano w 4-tygodniowe przedziały. Różnice te należy uwzględnić jako potencjalne źródło niejednorodności w analizach porównań pośrednich zwłaszcza w okresie >6 mies.

W przypadku punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa odnotowano różnice w wersjach słownika MedDRA, co jednak nie powinno istotnie wpływać na ogólną porównywalność danych bezpieczeństwa.

Zestawienie informacji o punktach końcowych w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej (Tabela 13).

**Tabela 13.**
**Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – definicje kluczowych punktów końcowych**

| Punkt końcowy | RESPONSE | ELATIVE |
|---|---|---|
| **Złożona odpowiedź biochemiczna** | Odsetek pacjentów osiągających łącznie:<br>• ALP <1,67x GGN tj. **<194 U/l**,<br>• redukcję ALP o ≥15% względem wartości wyjściowej, oraz<br>• poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN tj. **≤18,8 µmol/l** w 12. miesiącu.<br><br>Różnice w wartościach progowych ALP i bilirubiny całkowitej | Odsetek pacjentów osiadających łącznie:<br>• ALP <1,67x GGN tj. **<174 U/l dla kobiet[a] i <215 U/l dla mężczyzn**,<br>• redukcję ALP o ≥15% względem wartości wyjściowej, oraz<br>• poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN tj. **≤20,5 µmol/l** w 52. Tygodniu<br><br>Różnice w wartościach progowych ALP i bilirubiny całkowitej |
| **Normalizacja ALP** | Odsetek pacjentów osiągających poziom ALP ≤1xGGN tj. **≤116 U/L**<br><br>Różnice w wartościach progowych ALP | Osiągnięcie poziomu ALP ≤1xGGN tj. **≤104 U/l dla kobiet[a] i <129 U/l dla mężczyzn**<br><br>Różnice w wartościach progowych ALP |
| **Ocena nasilenia świądu** | Nasilenie świądu oceniano za pomocą 11-punktowej skali numerycznej świądu (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*), w której pacjenci codziennie rejestrowali natężenie świądu w ostatnich 24 godzinach, wybierając wartość od 0 („brak świądu") do 10 („najgorszy możliwy świąd"). **Dane zbierano za pomocą elektronicznego dzienniczka (e-diary): codziennie przez 6. mies. leczenia, a następnie przez 7 kolejnych dni w każdym mies.**<br><br>Analiza MMRM w populacji ITT oraz u pacjentów z NRS ≥ 4 na początku leczenia | Nasilenie świądu oceniano za pomocą 11-punktowej skali numerycznej najsilniejszego świądu (WI-NRS, ang. *Worst Itch – Numerical Rating Scale*), w której pacjenci codziennie rejestrowali nasilenie najsilniejszego odczuwanego świądu w ciągu ostatnich 24 godzin wybierając wartości od 0 („brak świądu") do 10 („najgorszy wyobrażalny świąd"). **Dane zbierano codziennie za pomocą elektronicznego dzienniczka (e-diary). Średnie wyniki były agregowane w okresach 4 tyg.**<br><br>Analiza MMRM w populacji pacjentów z WI-NRS ≥ 4 na początku leczenia |
| **Bezpieczeństwo** | Wszystkie zdarzenia występujące na nowo, ze zwiększoną częstością lub nasilenie się objawów po zastosowaniu badanych leków, aż do 30 dni po podaniu ostatniej dawki. Nie rozważano UDCA jako badany lek. Zastosowano MedDRA v.24 oraz NCI CTCAE v5.0 | Wszystkie zdarzenia występujące w trakcie lub po dacie pierwszej dawki badanych leków, aż do daty ostatniej obserwacji w fazie podwójnie zaślepionej. Zastosowano MedDRA v.26 oraz NCI CTCAE v5.0 |

Kolorem oznaczono znaczne różnice między badaniami; **pogrubieniem** oznaczono fragmenty dotyczące istotnych różnic;
a) w badaniu kobiety stanowiły 96% populacji badanej.

## 4.3.5. Wyniki uzyskane w grupie referencyjnej

Wyniki uzyskane w grupie kontrolnej (SOC+PLC) dla większości punktów końcowych są względnie spójne pomiędzy badaniami. Istotne różnice (różnica >15 pp.) zaobserwowano natomiast w przypadku kluczowych punktów końcowych, takich jak złożona odpowiedź biochemiczna oraz redukcja poziomu ALP poniżej 1,67xGGN. Najprawdopodobniej wynikają one z odmiennych wartości granicznych GGN przyjętych w badaniach oraz różnic w obciążeniu chorobowym populacji. W badaniu RESPONSE wyższa wartość GGN pozwalała na uzyskanie odpowiedzi przy relatywnie wyższych bezwzględnych wartościach ALP niż w badaniu ELATIVE.

Zestawienie informacji o wynikach uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej w poszczególnych badaniach przedstawiono poniżej (Tabela 14). Dodatkowo, szczegółową ocenę homogeniczności z analizą definicji punktów końcowych przedstawiono w dokumentach otrzymanych od Zamawiającego [2–4].

**Tabela 14.**
**Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – wyniki uzyskane w grupie referencyjnej**

| Punkt końcowy | RESPONSE | | ELATIVE | |
|---|---|---|---|---|
| | OI | Wynik | OI | Wynik |
| **Punkty końcowe uwzględnione w porównaniu MAIC** | | | | |
| **Złożona odpowiedź biochemiczna[a] (%)** | 12 | 13/65 (20) | 12 | 2/53 (4) |
| **Normalizacja ALP (≤1,0x GGN) (%)** | 12 | 0/65 (0) | 12 | 0/53 (0) |
| **ALP ≤1,67x GGN (Toronto I)** | 12 | 17/65 (26) | 12 | 5/53 (9) |
| **Zmiana ALP względem wartości wyjściowych [U/l], LSM [95%CI]** | 12 | -16,9 [-40,8; 7,3][b] | 12 | -5,3 [-30,4; 19,7] |
| **TEAE ogółem (%)** | 12 | 55/65 (85) | 12 | 48/53 (91) |
| **Ciężkie TEAE (%)** | 12 | 4/65 (6) | 12 | 7/53 (13) |
| **Świąd (%)** | 12 | 10/65 (15) | 12 | 14/53 (26) |
| **Ból głowy (%)** | 12 | 2/65 (3) | 12 | 6/53 (11) |
| **Ból stawów (%)** | 12 | 4/65 (6) | 12 | 2/53 (4) |
| **Nudności (%)** | 12 | 3/65 (5) | 12 | 3/53 (6) |
| **Wzdęcia (%)** | 12 | 2/65 (3) | 12 | 1/53 (2) |
| **COVID-19 (%)** | 12 | 10/65 (15) | 12 | 20/53 (38) |
| **Zapalenie nosogardzieli (%)** | 12 | 5/65 (8) | 12 | 1/53 (2) |
| **Zmęczenie (%)** | 12 | 4/65 (6) | 12 | 7/53 (13) |
| **Zakażenie układu moczowego (%)** | 12 | 4/65 (6) | 12 | 10/53 (19) |
| **Zakażenie górnych dróg oddechowych (%)** | 12 | 6/65 (9) | 12 | 2/53 (4) |

| Punkt końcowy | | RESPONSE | | ELATIVE | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | OI | Wynik | OI | Wynik |
| **Punkty końcowe rozważane do porównania metodą Buchera** | | | | | |
| **Zmiana NRS ≥4, względem wartości wyjściowych, LSM (SE)** | | 6 | -1,7 (0,41) | 6 | -1,3 (0,44)[d] |
| **Redukcja ALP o ≥15%** | | 12 | 21/65 (32) | 12 | 9/53 (17) |
| **TB ≤1xGGN** | | 12 | 50/65 (77) | 12 | 44/53 (83) |
| **Zmiana ALT [U/l]** | | 12 | -3,9 [-8,3; 0,5] | 12 | -5,4 [-11,4; 0,5] |
| **Zmiana AST [U/l]** | | 12 | -1,5 [-5,1; 2,1] | 12 | -3,2 [-8,6; 2,2] |
| **GGTP [U/l]** | | 12 | -18,3 [-41,6; 4,9] | 12 | -17,4 [-46,3; 11,5] |
| **Zmiana procentowa ALP, %** | | 12 | -4,3 [-11,1; 2,6] | 12 | 0,2 (2,5)[d] |
| **Zmiana sztywności wątroby (kPa)** | | 12 | 1,34 (7,56)[d] | 12 | 0,3 [-1,4; 1,9] |
| **Zmiana wskaźnika ELF** | | 12 | -0,002 (0,56)[d] | 12 | 0,2 [0,0; 0,3] |
| **Jakość życia wg skali 5-D (wynik całkowity)** | **Populacja ITT** | 12 | 0,1 [-0,86; 0,97] | 12 | -0,6 [-1,6; 0,3] |
| | **Populacja NRS≥4** | 12 | -1,9 [-3,60; -0,42] | 12 | -1,2 [bd] |
| **Jakość życia wg skali PBC-40 (wynik całkowity)** | **NRS ≥4** | 12 | -7,2 [-14,94; 0,51] | 12 | -0,8 [bd] |
| **Jakość życia wg skali PBC-40 (świąd)** | **Populacja ITT** | 12 | -0,5 [-1,21; 0,23] | 12 | bd |
| | **Populacja NRS≥4** | 12 | 1,4 [-2,86; 0,00] | 12 | -0,1 [bd] |
| **TRAE ogółem (%)** | | 12 | 8/65 (12) | 12 | 21/53 (40) |
| **TEAE prowadzące do zaprzestania terapii (%)** | | 12 | 3/65 (5) | 12 | 5/53 (9) |
| **TEAE związane z wątrobą (%)** | | 12 | 6/65 (9) | 12 | 5/53 (9) |
| **TEAE związane z układem sercowo-naczyniowym (%)** | | 12 | 5/65 (8) | 12 | 0/53 (0) |
| **Ból brzucha (%)** | | 12 | 1/65 (2) | 12 | 3/53 (6) |

Kolorem oznaczono punkty końcowe o znacznych różnicach między ramionami referencyjnymi przyjęto próg 15 pp.
a) złożony PK: ALP <1,67x GGN, z jednoczesną redukcją o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN;
b) wartość przedziału ufności [95%CI] odczytano z wykresu;
c) przeliczono z przedziału ufności 95%CI [-2,20; -0,31];
d) LSM (SE).

## 4.3.6. Podsumowanie i zakres analizy klinicznej

Przeprowadzona analiza homogeniczności wykazała występowanie różnic pomiędzy badaniami w zakresie definicji niektórych punktów końcowych, a także efektów terapii uzyskanych w grupach kontrolnych. Pomimo zidentyfikowanych rozbieżności, zdecydowano o przeprowadzeniu analizy porównawczej z zastosowaniem odpowiednich metod ograniczania błędu systematycznego. W analizie porównawczej wykorzystano dane z badania RESPONSE dostępne po 12 miesiącach obserwacji.

Zidentyfikowane różnice uwzględniono przy wyborze metod analitycznych – w szczególności dotyczące definicji górnej granicy normy (GGN), kluczowego elementu głównych punktów końcowych – co umożliwia częściowe wyrównanie tych rozbieżności i poprawę porównywalności wyników. Za preferowane podejście uznano zakotwiczoną analizę MAIC, wykorzystującą wspólny komparator (SOC+PLC) jako punkt odniesienia. [redacted]

Dla punktów końcowych nieuwzględnionych w analizie MAIC, ale możliwych do porównania ilościowego, zastosowano metodę Büchera. Porównania pośrednie tą metodą traktowano jedynie poglądowo, przy względnej spójności ryzyka w grupach referencyjnych, co pozwala na ostrożne szacowanie efektu interwencji. Równolegle przedstawiono zestawienia jakościowe dotyczące bezpieczeństwa oraz ryzyka zgonu lub przeszczepu wątroby, zapewniając pełniejszy obraz wyników. W tabeli poniżej zaprezentowano szczegółowy rozkład przeprowadzonych analiz.

**Tabela 15.**
**Szczegółowa ocena możliwości przeprowadzenia porównań pośrednich oraz techniki analityczne zastosowane w analizie klinicznej dla punktów końcowych umożliwiających porównanie**

| Punkt końcowy | | SEL vs ELA | | | Uzasadnienie/ odstępstwa |
|---|---|---|---|---|---|
| | | MAIC | Bucher | Ocena jakościowa | |
| Złożona odpowiedź biochemiczna | | ✓ | | | - |
| Składowe złożonej odpowiedzi biochemicznej | ALP ≤1,67xGGN | ✓ | | | - |
| | ALP ≥15% | | ✓ | | - |
| | TB <1,67xGGN | | nd | | Brak możliwości przeprowadzenia porównania ze względu na znaczne różnice w wartościach GGN w poszczególnych badaniach. |
| Normalizacja ALP ≤1xGGN | | ✓ | | | - |
| Zmiana parametrów biochemicznych | | ✓ | ✓ | | Dostępność w zakresie:<br>• MAIC – wartość bezwzględna ALP<br>• Bucher – wartość % ALP oraz wartości bezwzględne GGTP, ALT i AST. |
| Złożone wskaźniki odpowiedzi biochemicznej | | | nd | | Brak możliwości przeprowadzenia porównania ze względu na znaczne różnice w wartościach GGN przyjętych dla składowych odpowiedzi w poszczególnych badaniach. |
| Nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby (sztywność wątroby i ELF) | | | ✓ | | - |
| Ocena nasilenia świądu | | | ✓ (6 mies.) | ✓ (12 mies.) | Dla okresu 6 mies. przeprowadzono porównanie pośrednie metodą Buchera, natomiast dla okresu 12 mies. przedstawiono tabelaryczne zestawienie wyników, z uwagi na różnice w harmonogramach zbierania danych. Dane wyłącznie dla populacji NRS/ WI-NRS ≥4. |
| Jakość życia | | | ✓ | | Dostępność w zakresie:<br>• Zmiana wyniku całkowitego skali 5-D świąd,<br>• Zmiany wyniku całkowitego oraz świądu w skali PBC-40 |
| Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby | | | | ✓ | Zestawienie tabelaryczne ograniczone do współczynnika GLOBE ze względu na różnice w danych wyjściowych (model uwzględnia parametry biochemiczne zależne od GGN) i formacie prezentacji wyników (średnia vs mediana). |
| TEAE ogółem | | ✓ | ✓ | ✓ | Dostępność w zakresie:<br>• MAIC – TEAE ogółem i ciężkie<br>• Bucher – TEAE prowadzące do przerwania terapii.<br>• Jakościowe – ciężkie TRAE, zgon (brak zdarzeń w badaniu RESPONSE, brak możliwości oszacowania RR), TRAE (różnica w grupach referencyjnych >15 pp.) |

| Punkt końcowy | SEL vs ELA | | | Uzasadnienie/ odstępstwa |
|---|---|---|---|---|
| | MAIC | Bucher | Ocena jakościowa | |
| **TEAE szczegółowe (>5% pacjentów)** | ✓ | ✓ | ✓ | Dostępność w zakresie:<br>• MAIC – bólu głowy, bólu stawów, nudności, wzdęć, COVID-19, zapalenia nosogardzieli, zmęczenia, zakażenia układu moczowego i górnych dróg oddechowych<br>• Bucher – TEAE związane z wątrobą, związane z układem sercowo-naczyniowym oraz ból brzucha.<br>• Jakościowe – TEAE związane z nerkami (brak zdarzeń w badaniu RESPONSE, brak możliwości oszacowania RR ) |

Kolorem zielonym oznaczono analizę będącą głównym podejściem statystycznym w danym porównaniu, natomiast kolorem niebieskim metody zastosowane jako uzupełnienie analizy głównej

# 5. Wyniki analizy klinicznej

## 5.1. Wyniki dla ocenianej interwencji

### 5.1.1. Porównanie bezpośrednie SEL+SOC vs SOC+PLC

#### 5.1.1.1. ZŁOŻONA ODPOWIEDŹ BIOCHEMICZNA (ALP<1,67 X GGN, ALP≥15% WZGLĘDEM WARTOŚCI WYJŚCIOWEJ, TB ≤1,0 X GGN)

W badaniu RESPONSE wykazano, że w grupie SEL+SOC w porównaniu z grupą SOC+PLC istotnie statystycznie wyższy był odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź biochemiczną, definiowaną jako jednoczesne spełnienie trzech kryteriów: obniżenie stężenia ALP <1,67× GGN, redukcja tego parametru o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz normalizacja stężenia TB (≤1× GGN). Analiza poszczególnych składowych odpowiedzi biochemicznej wskazuje, że istotne statystycznie różnice na korzyść SEL+SOC związane były z poziomem ALP, natomiast nie odnotowano różnic między grupami w zakresie parametru TB ≤1× GGN (Tabela 16).

Korzystny efekt terapii SEL+SOC utrzymywał się przez cały okres trwania głównej części badania (Rysunek 6, Aneks A.1.1), a także podczas dłuższej, sięgającej 24 miesięcy obserwacji w przedłużonej części badania (patrz Rozdz. 5.1.3.1, Aneks A.1.1 i A.1.2).

Analizy przeprowadzone w podgrupach potwierdziły, że żaden z ocenianych czynników demograficznych ani klinicznych – w tym m.in. jednoczesne stosowanie UDCA, wcześniejsza terapia fibratami/ kwasem obetycholowym, czy obecność marskości wątroby – nie wpływał istotnie na wielkość uzyskiwanej korzyści z terapii SEL+SOC w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej (Tabela 17, Rysunek 7).

**Tabela 16.**
**Złożona odpowiedź biochemiczna w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | SEL+SOC | SOC+PLC | SEL+SOC vs SOC+PLC | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n/N (%) | n/N (%) | PD [95% CI] | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] | p |
| **Złożona odpowiedź biochemiczna*** | 12 | 79/128 (62) | 13/65 (20) | 41,7 [27,7; 53,4]b | **3,09 [1,86; 5,11]** | **NNT = 3 [2; 4]** | <0,001c |
| **Poszczególne składowe odpowiedzi biochemicznej** | | | | | | | |
| **ALP <1,67 x GGN** | 12 | 84/128 (66) | 17/65 (26) | bd | **2,51 [1,64; 3,85]** | **NNT = 3 [2; 4]** | bd |
| **≥15% zmniejszenie ALP** | 12 | 107/128 (84) | 21/65 (32) | bd | **2,59 [1,80; 3,71]** | **NNT= 2 [2; 3]** | bd |
| **TB ≤1xGGN** | 12 | 104/128 (81) | 50/65 (77) | bd | 1,06 [0,90; 1,24] | 0,04 [-0,08; 0,17] | bd |

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść interwencji; PD – różnica procentowa ( *percentage difference*);
a) złożony PK: ALP <1,67x GGN, z jednoczesną redukcją o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN;
b) raportowane przez autorów badania;
c) w dokumencie EPAR przedstawiono wartość p < 0,0001, obliczoną za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel, skorygowanego o obie zmienne stratyfikacyjne zastosowane podczas randomizacji;

**Rysunek 6.**
**Złożona odpowiedź biochemiczna w czasie w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 17]**

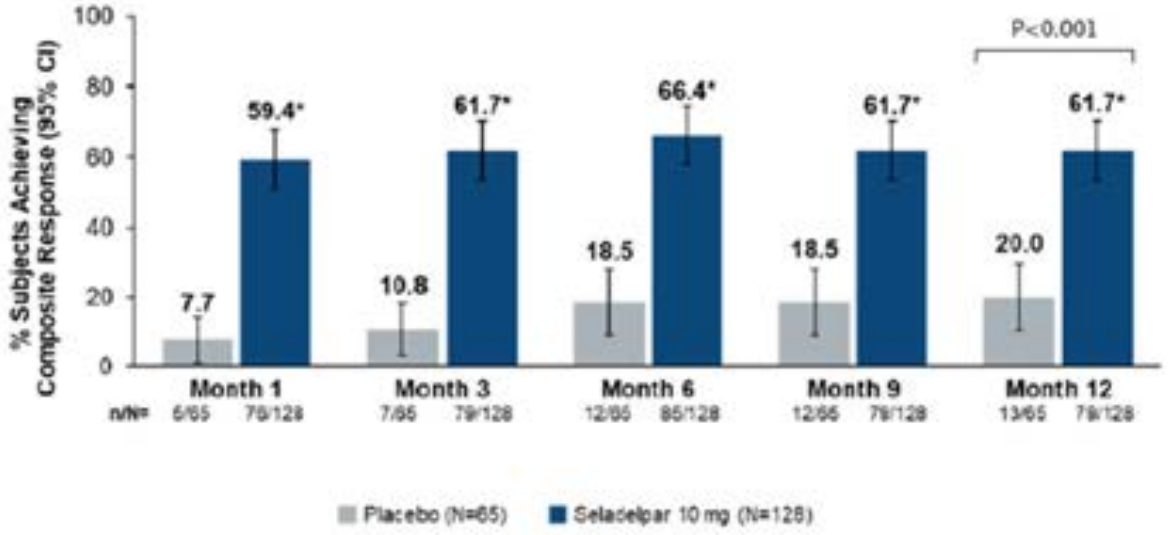


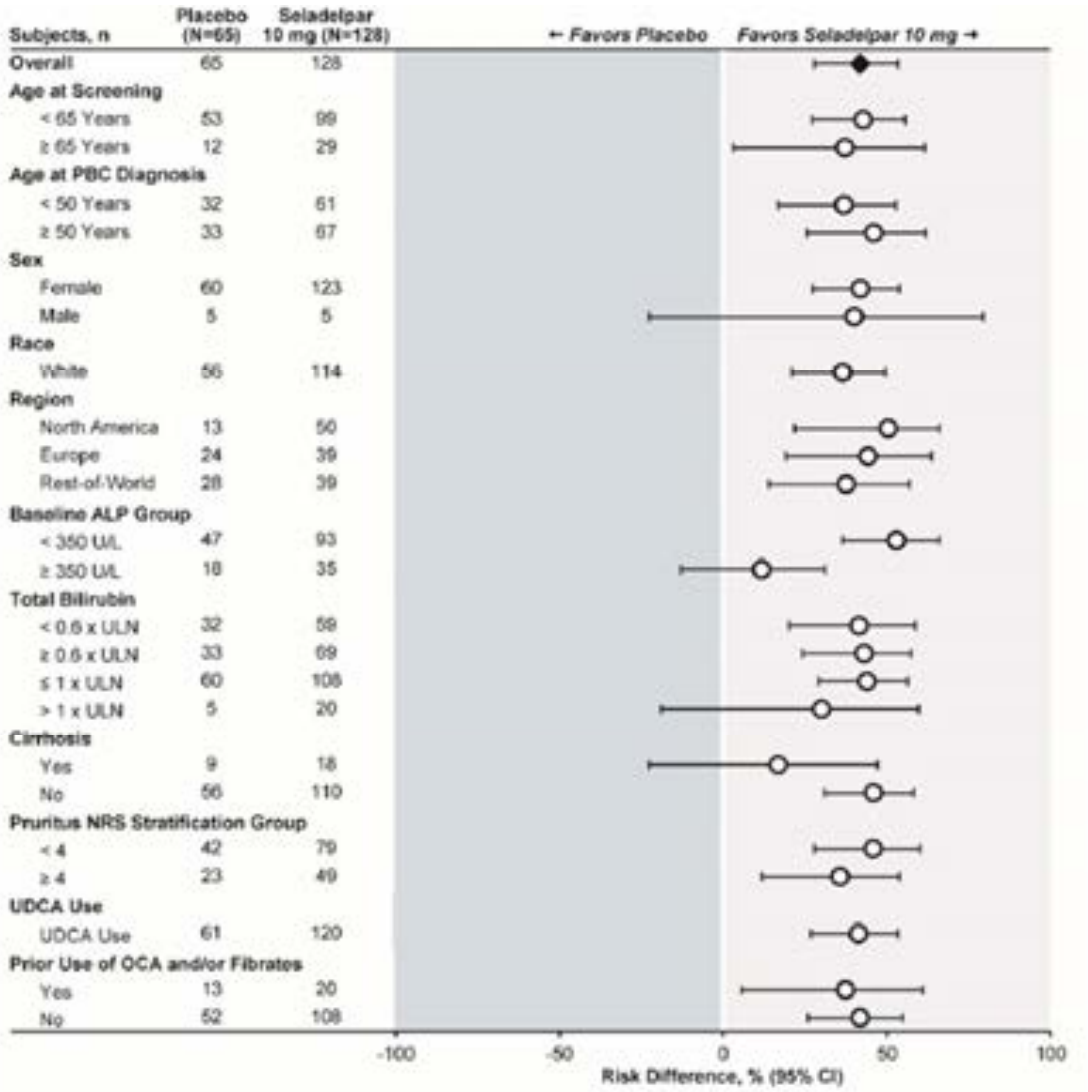

**Tabela 17.**
**Złożona odpowiedź biochemiczna dla porównania SEL+SOC vs SOC+PLC w badaniu RESPONSE – analiza w podgrupach [11, 16, 27]**

| Podgrupa | | SEL+SOC | SOC+PLC | SEL+SOC vs SOC+PLC | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n/N (%) | n/N (%) | PD [95% CI]b | RR [95% CI]c | RD/NNT [95% CI] | pc |
| **Wiek [lata]** | **<65** | 61/99 (62) | 10/53 (19) | 43 [27; 56] | **3,27 [1,83; 5,83]** | **NNT = 3 [2; 4]** | 0,644 |
| | **≥65** | 18/29 (62) | 3/12 (25) | 37 [3; 62] | 2,48 [0,89; 6,89] | **NNT = 3 [2; 15]** | |
| **Płeć** | **Kobiety** | 76/123 (62) | 12/60 (20) | 42 [27; 54] | **3,09 [1,83; 5,22]** | **NNT = 3 [2; 4]** | 0,976 |
| | **Mężczyźni** | 3/5 (60) | 1/5 (20) | 40 [-23; 79] | 3,00 [0,45; 19,93] | 0,40 [-0,15; 0,95] | |
| **Rasa** | **Biała** | 68/114 (60) | 13/56 (23) | 36 [21; 49] | **2,57 [1,56; 4,24]** | **NNT = 3 [2; 5]** | 0,218 |
| | **Pozostałe** | 9/12 (75) | 0/9 (0) | bd | 14,62 [0,96; 222,24] | **NN = 2 [1;3]** | |
| **Region** | **Ameryka Płn.** | 29/50 (58) | 1/13 (8) | 50 [22; 66] | **7,54 [1,13; 50,30]** | **NNT = 2 [2; 4]** | 0,588 |

| Podgrupa | | SEL+SOC | SOC+PLC | SEL+SOC vs SOC+PLC | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n/N (%) | n/N (%) | PD [95% CI][b] | RR [95% CI][c] | RD/NNT [95% CI] | p[c] |
| | Europa/ MEA | 35/49 (71) | 7/27 (26) | 46 [22; 63] | **2,76 [1,42; 5,34]** | **NNT = 3 [2; 5]** | |
| | Pozostałe | 15/29 (52) | 5/25 (20) | bd | **2,59 [1,10; 6,11]** | **NNT = 4 [2; 13]** | |
| ALP | <350 U/l | 71/93 (76) | 11/47 (23) | 53 [36; 66] | **3,26 [1,92; 5,54]** | **NNT = 2 [2; 3]** | 0,558 |
| | ≥350 U/l | 8/35 (23) | 2/18 (11) | 12 [-13; 31] | 2,06 [0,49; 8,70] | 0,12 [-0,08; 0,32] | |
| TB | <0,6xGGN | 41/59 (69) | 9/32 (28) | 41 [20; 59] | **2,47 [1,38; 4,41]** | **NNT = 3 [2; 5]** | 0,282 |
| | ≥0,6xGGN | 38/69 (55) | 4/33 (12) | 43 [24; 57] | **4,54 [1,77; 11,67]** | **NNT = 3 [2; 4]** | |
| | ≤1xGGN | 69/108 (64) | 12/60 (20) | 44 [29; 56] | **3,19 [1,89; 5,40]** | **NNT = 3 [2; 4]** | 0,800 |
| | >1xGGN | 10/20 (50) | 1/5 (20) | 30 [-19; 60] | 2,50 [0,41; 15,23] | 0,30 [-0,11; 0,71] | |
| Marskość | Tak | 7/18 (39) | 2/9 (22) | 17 [-23; 47] | 1,75 [0,45; 6,77] | 0,17 [-0,19; 0,52] | 0,388 |
| | Nie | 72/110 (65) | 11/56 (20) | 46 [31; 58] | **3,33 [1,93; 5,76]** | **NNT= 3 [2; 4]** | |
| Wyjściowy NRS świąd | <4 | 53/79 (67) | 9/42 (21) | 46 [28; 60] | **3,13 [1,72; 5,70]** | **NNT= 3 [2; 4]** | 0,963 |
| | ≥4 | 26/49 (53) | 4/23 (17) | 36 [12; 54] | **3,05 [1,21; 7,72]** | **NNT= 3 [2; 7]** | |
| Terapia z UDCA | Tak | 75/120 (62) | 13/61 (21) | 41 [27; 53] | **2,93 [1,78; 4,84]** | **NNT = 3 [2; 4]** | 0,704 |
| | Nie/ monoterapia | 4/8 (50) | 0/4 (0) | 50 [-11; 79] | 5,00 [0,33; 75,11] | **NNT = 2 [2; 13]** | |
| Uprzednie leczenie fibratami/ OCA | Tak | 9/20 (45) | 1/13 (8) | bd | 5,85 [0,84; 40,89] | **NNT= 3 [2; 9]** | 0,475 |
| | Nie | 70/108 (65) | 12/52 (23) | bd | **2,81 [1,68; 4,70]** | **NNT= 3 [2; 4]** | |

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść interwencji; Analiza przeprowadzona dla okresu interwencji wynoszącej 12 miesięcy;
MEA – Bliski Wschód i Afryka (ang. *Middle East and Africa*); PD – różnica procentowa (ang. *percentage difference*);
a) definicja: ALP <1,67x GGN, z jednoczesną redukcją o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN;
b) raportowane przez autorów badania;
c) obliczenia własne

**Rysunek 7.**
**Złożona odpowiedź biochemiczna dla porównania SEL+SOC vs SOC+PLC w badaniu RESPONSE – analiza w podgrupach [11, 17]**




Analiza przeprowadzona dla okresu interwencji wynoszącej 12 miesięcy ;
Złożona odpowiedź biochemiczna zdefiniowana jako poziom fosfatazy alkalicznej (ALP) <1,67x GGN, przy spadku ≥15% od wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN.

### 5.1.1.2. NORMALIZACJA POZIOMU ALP

Prawdopodobieństwo normalizacji poziomu ALP (ALP≤1,0 x GGN) było znamiennie wyższe u pacjentów leczonych SEL+SOC niż w grupie otrzymującej terapię SOC+PLC. Warto podkreślić, że w grupie SOC+PLC nie odnotowano żadnego przypadku normalizacji poziomu ALP (Tabela 18). Efekt utrzymywał się przez cały okres badania oraz w 24-miesięcznej obserwacji w części przedłużonej badania (Rysunek 8, Rozdz.5.1.3.2, Aneks A.1.1 i A.1.2).

Przeprowadzone analizy w podgrupach potwierdziły, że oceniane czynniki demograficzne i kliniczne nie miały wpływu na odnoszenie przez pacjentów korzyści w zakresie normalizacji ALP (Tabela 17, Rysunek 9).

**Tabela 18.**
**Normalizacja poziomu ALP (≤1xGGN) w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | SEL+SOC | SOC+PLC | SEL+SOC vs SOC+PLC | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n/N (%) | n/N (%) | PTD [95% CI] | RR [95% CI] | RD/NNT [95% CI] | p |
| ALP ≤1,0 x GGN | 12 | 32/128 (25) | 0/65 (0) | 25,0 [18,3; 33,2] | **33,26 [2,07; 534,58]** | **NNT = 4 [4; 6]** | **<0,001[a]** |

PTD – procentowa różnica w leczeniu raportowana przez autorów badania (SEL - PLC);
a) w dokumencie EPAR przedstawiono wartość p < 0,0001, obliczoną za pomocą testu Cochran-Mantel-Haenszel, skorygowanego o obie zmienne stratyfikacyjne zastosowane podczas randomizacji;

**Rysunek 8.**
**Normalizacja poziomu ALP (≤1xGGN) w czasie w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 17]**

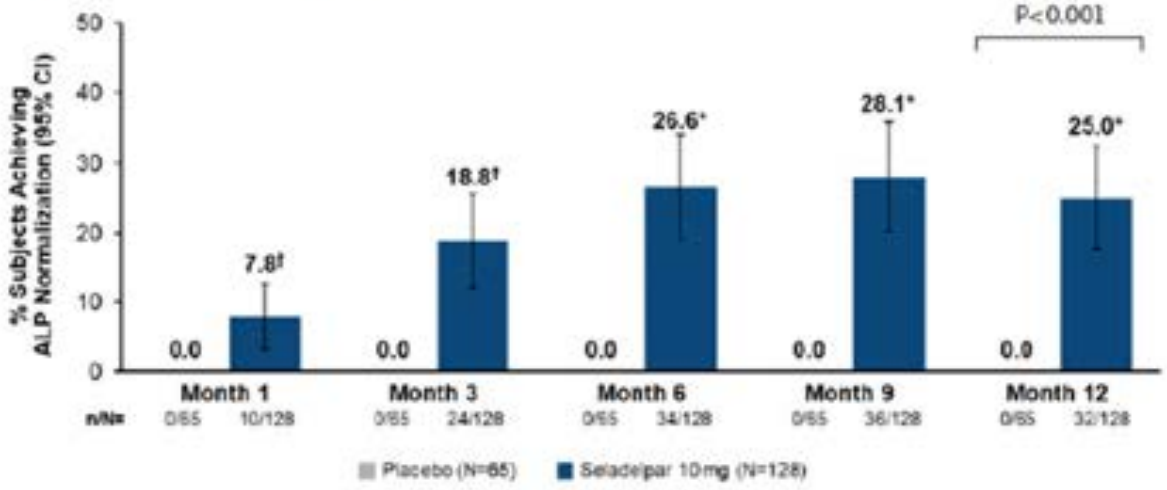


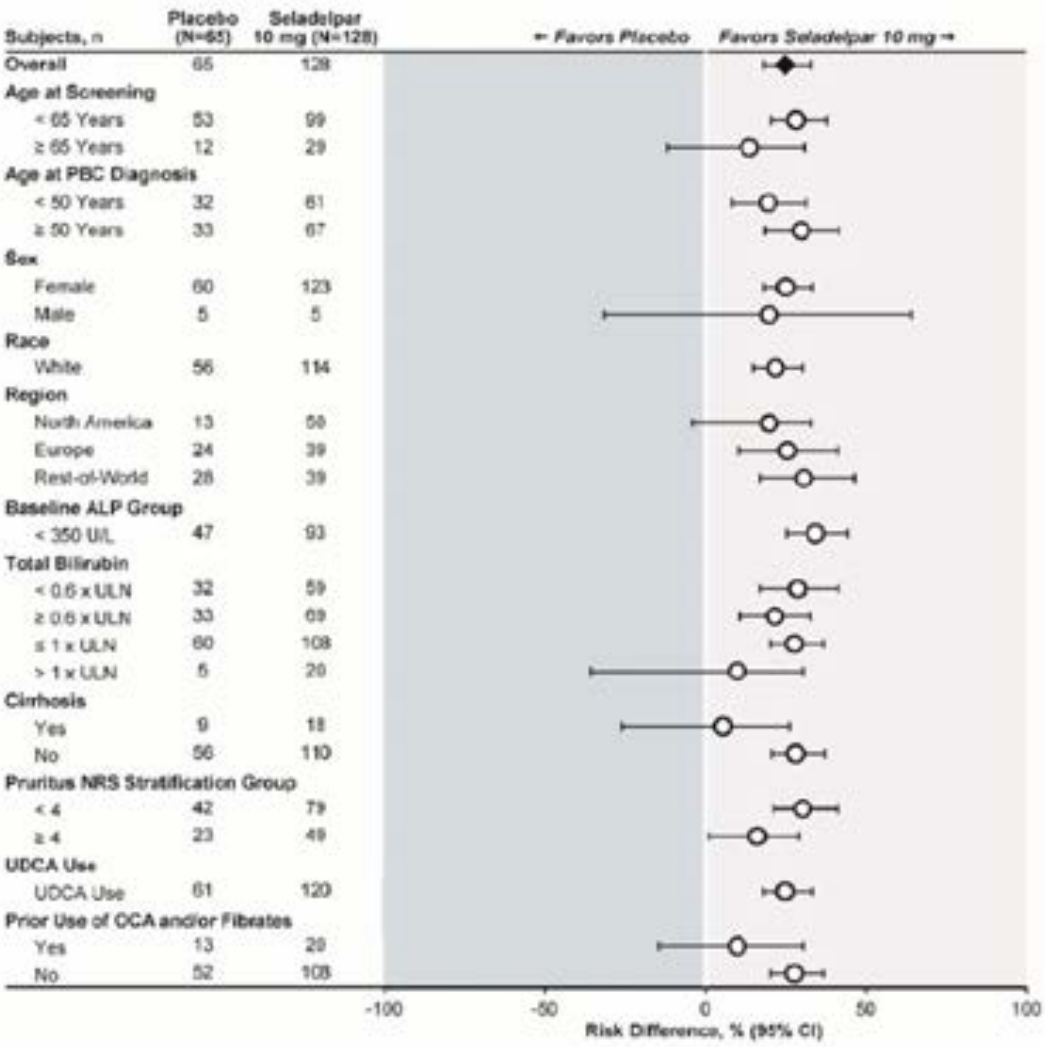

**Tabela 19.**
**Złożona odpowiedź biochemiczna dla porównania SEL+SOC vs SOC+PLC w badaniu RESPONSE – analiza w podgrupach [11, 16, 27]**

| Podgrupa | | SEL+SOC | SOC+PLC | SEL+SOC vs SOC+PLC | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n/N (%) | n/N (%) | PD [95% CI][a] | RR [95% CI][b] | RD/NNT [95% CI] | p[bc] |
| Wiek [lata] | <65 | 28/99 (28) | 0/53 (0) | 28 [20; 38] | **30,78 [1,92; 494,34]** | **NNT = 4 [3; 6]** | 0,309 |
| | ≥65 | 4/29 (14) | 0/12 (0) | 14 [-12; 31] | 3,90 [0,23; 67,31] | 0,14 [-0,03; 0,30] | |
| Płeć | Kobiety | 31/123 (25) | 0/60 (0) | 25 [18; 34] | **30,99 [1,93; 497,99]** | **NNT = 4 [4; 6]** | 0,262 |
| | Mężczyźni | 1/5 (20) | 0/5 (0) | 20 [-32; 64] | 3,00 [0,15; 59,89] | 0,20 [-0,21; 0,61] | |
| Rasa | Biała | 25/114 (22) | 0/56 (0) | 22 [15; 30] | **25,28 [1,57; 407,78]** | **NNT = 5 [4; 8]** | 0,642 |
| | Pozostałe | 6/12 (50) | 0/9 (0) | bd | 10,00 [0,64; 157,33] | **NNT = 2 [2; 6]** | |
| Region | Ameryka Płn. | 10/50 (20) | 0/13 (0) | 20 [-4; 33] | 5,76 [0,36; 92,43] | **NNT = 5 [3; 20]** | 0,843 |
| | Europa/ MEA | 16/49 (33) | 0/27 (0) | 33 [19; 47] | **18,48 [1,15; 296,45]** | **NNT = 4 [3; 6]** | |
| | Pozostałe | 6/29 (21) | 0/25 (0) | bd | 11,27 [0,67; 190,56] | **NNT = 5 [3; 20]** | |
| ALP | <350 U/l | 32/93 (34) | 0/47 (0) | 34 [26; 45] | **33,19 [2,08; 530,39]** | **NNT = 3 [3; 6]** | - |
| | ≥350 U/l | 0/35 (0) | 0/18 (0) | nd | nd | nd | |
| TB | <0,6xGGN | 17/59 (29) | 0/32 (0) | 29 [17; 41] | **19,25 [1,20; 309,93]** | **NNT = 4 [3; 7]** | 0,903 |
| | ≥0,6xGGN | 15/69 (22) | 0/33 (0) | 22 [11; 33] | 15,06 [0,93; 244,22] | **NNT = 5 [4; 9]** | |
| | ≤1xGGN | 30/108 (28) | 0/60 (0) | 28 [20; 37] | **34,14 [2,12; 548,51]** | **NNT = 4 [3; 6]** | 0,121 |
| | >1xGGN | 2/20 (10) | 0/5 (0) | 10 [-36; 31] | 1,43 [0,08; 25,90] | 0,10 [-0,16; 0,36] | |
| Marskość | Tak | 1/18 (6) | 0/9 (0) | 6 [-26; 26] | 1,58 [0,07; 35,32] | 0,06 [-0,13; 0,24] | 0,155 |

| Podgrupa | | SEL+SOC | SOC+PLC | SEL+SOC vs SOC+PLC | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n/N (%) | n/N (%) | PD [95% CI][a] | RR [95% CI][b] | RD/NNT [95% CI] | p[bc] |
| | Nie | 31/110 (28) | 0/56 (0) | 28 [21; 37] | **32,35 [2,02; 519,08]** | **NNT = 4 [3; 6]** | |
| Wyjściowy NRS świąd | <4 | 24/79 (30) | 0/42 (0) | 30 [21; 41] | **26,34 [1,64; 422,55]** | **NNT = 4 [3; 6]** | 0,561 |
| | ≥4 | 8/49 (16) | 0/23 (0) | 16 [1; 29] | 8,16 [0,49; 135,58] | **NNT = 7 [4; 23]** | |
| Terapia z UDCA | Tak | 30/120 (25) | 0/61 (0) | 25 [18; 33] | **31,26 [1,94; 502,62]** | **NNT = 4 [4; 6]** | 0,232 |
| | Nie/ monoterapia | 2/8 (25) | 0/4 (0) | 25 [-32; 60] | 2,78 [0,16; 47,20] | 0,25 [-0,14; 0,64] | |
| Uprzednie leczenie fibratami/ OCA | Tak | 2/20 (10) | 0/13 (0) | bd | 3,33 [0,17; 64,33] | 0,10 [-0,07; 0,27] | 0,291 |
| | Nie | 30/108 (28) | 0/52 (0) | bd | **29,66 [1,85; 475,76]** | **NNT= 4 [3; 6]** | |

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść interwencji; Analiza przeprowadzona dla okresu interwencji wynoszącej 12 miesięcy;
MEA – Bliski Wschód i Afryka (ang. *Middle East and Africa*); PD – różnica procentowa (ang. *percentage difference*);
a) raportowane przez autorów badania;
b) obliczenia własne
c) p dla interakcji

**Rysunek 9.**
**Normalizacja poziomu ALP dla porównania SEL+SOC vs SOC+PLC w badaniu RESPONSE – analiza w podgrupach [11, 17]**




Normalizację ALP zdefiniowano jako ALP ≤1,0xGGN

### 5.1.1.3. ZMIANY PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH

Poprawę wyników badań biochemicznych, wyrażoną jako średnią zmianę względem wartości wyjściowych (procentową lub bezwzględną), w badaniu RESPONSE odnotowano dla wszystkich kluczowych parametrów. Istotne statystycznie różnice pomiędzy grupami, na korzyść SEL+SOC, zaobserwowano w przypadku redukcji poziomu ALP, GGTP i ALT, natomiast dla stężenia bilirubiny całkowitej oraz aktywności AST różnice miedzy grupami nie były istotne statystycznie. Największą korzyść odnotowano w zakresie redukcji poziomu ALP, która wyniosła 38% (Tabela 20).

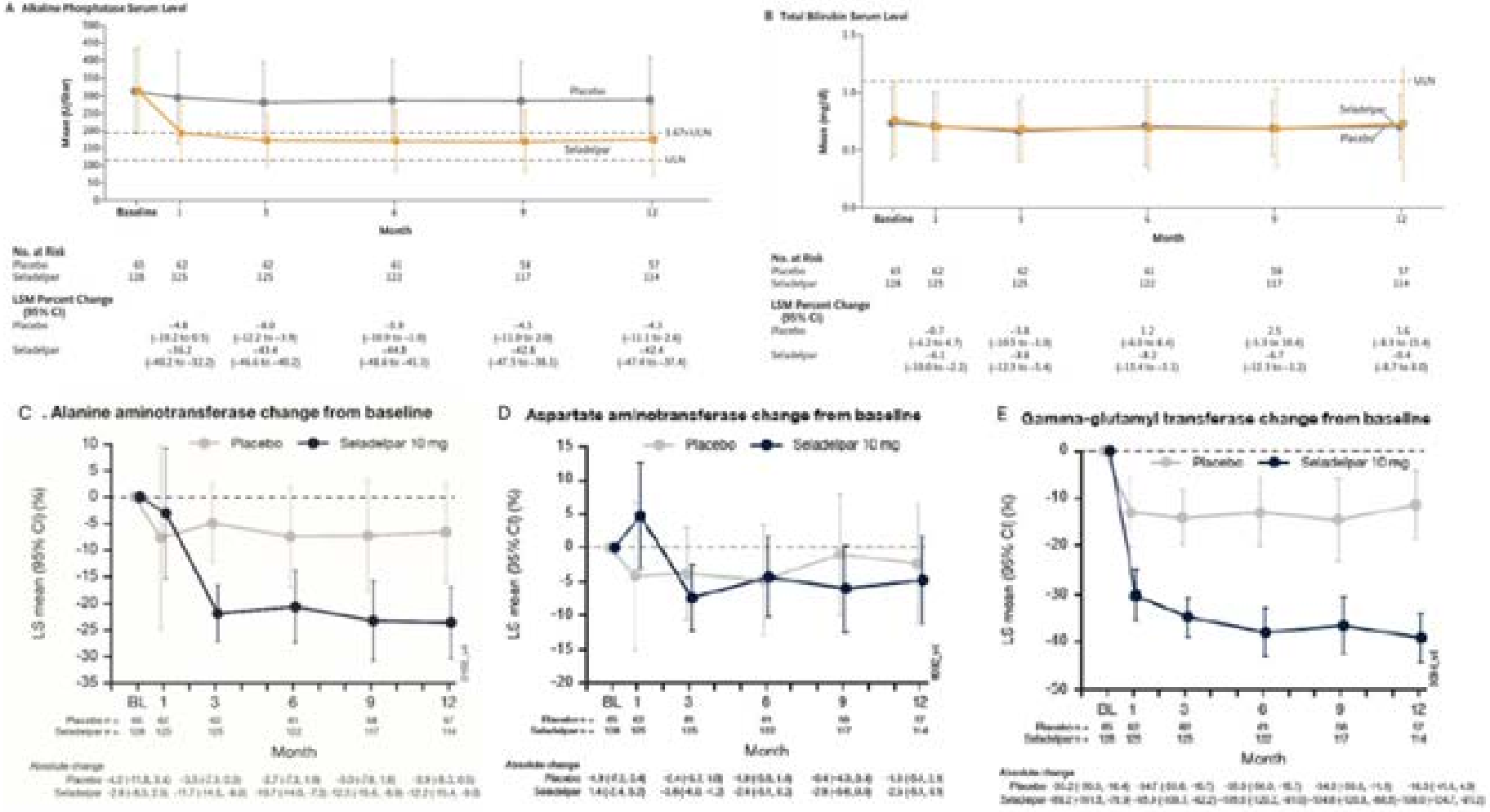
Terapia SEL+SOC prowadziła do szybkiej poprawy parametrów w ciągu pierwszych 3 miesięcy, po czym wartości te utrzymywały się na stabilnym poziomie do 12. miesiąca interwencji (Rysunek 10, Aneks A.1.1).

**Tabela 20.**
**Zmiana poziomu parametrów biochemicznych w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 17]**

| Punkt końcowy | | OI [mies.] | SEL+SOC | | SOC+PLC | | SEL+SOC vs SOC+PLC | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | N | LSM [95% CI] | N | LSM [95% CI] | LSMD [95% CI]a | p |
| Bilirubina całkowita, % | | 12 | 128 | -0,4 [-8,7; 8,0] | 65 | 3,6 [-8,3; 15,4] | -3,9 [-18,4; 10,5]b | |
| ALP | U/l | 12 | 128 | -135 [-152; -119]d | 65 | -19 [-42; 5]d | **-117,0 [-144,2; -89,8]b** | bd |
| | % | 12 | 128 | -42,4 [-47,4; -37,4] | 65 | -4,3 [-11,1; 2,6] | **-38,2 [-46,3; -30,1]b** | bd |
| ALT | U/l | 12 | 128 | -12,2 [-15,4; -9,0] | 65 | -3,9 [-8,3; 0,5] | **-8,30 [-13,65; -2,95]** | bd |
| | % | 12 | 128 | -23,5 [-30,3; -16,7]b | 65 | -6,5 [-15,9; -2,7]b | **-17,0 [-28,1; -5,9]b** | bd |
| AST | U/l | 12 | 128 | -2,5 [-5,1; 0,1] | 65 | -1,5 [-5,1; 2,1] | -1,00 [-5,36; 3,36] | bd |
| | % | 12 | 128 | -4,7 [-11,1; 1,7]b | 65 | -2,3 [-11,1; 6,3]b | -2,4 [-12,9; 8,1]b | bd |
| GGTP | U/l | 12 | 128 | -108,0 [-124,7; -91,2] | 65 | -18,3 [-41,6; 4,9] | **-89,70 [-117,86; -61,54]** | bd |
| | % | 12 | 128 | -39,1 [-44,2; -34,1]b | 65 | -11,4 [-18,6; -4,1]b | **-27,8 [-36,3; -19,2]b** | bd |

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść interwencji; Obniżenie poziomu oznacza poprawę wyniku;
a) Obliczenia własne chyba, że zaznaczono inaczej;
b) Raportowane przez autorów badania;
c) Wartości LSM [95%CI] dla poszczególnych ramion odczytano z wykresu, w związku z czym należy zachować ostrożność przy interpretacji;
d) wartość z opracowania FDA.

**Rysunek 10.**
**Średnie zmiany poziomu poszczególnych parametrów biochemicznych w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11]**




(A) Średnia bezwzględna zmiana poziomu fosfatazy alkalicznej (ALP); (B) Średnia bezwzględna zmiana poziomu bilirubiny całkowitej (TB); (C) Średnia zmiana procentowa poziomu aminotransferazy alaninowej (ALT); (D) średnia zmiana procentowa poziomu aminotransferazy asparginowej (AST); (E) średnia zmiana procentowa gamma-glutamylotransferazy (GGTP).

### 5.1.1.4. ZŁOŻONE WSKAŹNIKI ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Wyniki badania RESPONSE wskazują, że stosowanie SEL+SOC w porównaniu z SOC+PLC wiąże się z istotnie statystycznie wyższym odsetkiem pacjentów spełniających kryteria złożonych wskaźników odpowiedzi na leczenie, takich jak:

- Barcelona – redukcja ALP ≤1,0x GGN lub redukcja ALP o >40%),
- Paris II – redukcja ALP do <1,5x GGN, AST < 1,5x GGN oraz bilirubiny całkowitej do ≤1 mg/kg),
- Toronto I – obniżenie ALP ≤1,67x GGN),
- Toronto II – obniżenie ALP ≤1,76x GGN).

W przypadku najmniej rygorystycznego wskaźnika, tj. Paris I – gdzie odpowiedź definiowana jest jako ALP <3× GGN i AST <2× GGN – również odnotowano różnicę na korzyść SEL+SOC, przy czym nie przekroczyła ona progu istotności statystycznej (Tabela 21).

**Tabela 21.**
**Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11]**

| Kryterium | OI [mies.] | SEL+SOC | SOC+PLC | SEL+SOC vs SOC+PLC | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT(H) [95% CI] | p |
| **Barcelona[a]** | 12 | 75/128 (59) | 4/65 (6) | **9,52 [3,64; 24,88]** | **NNT = 2 [2; 3]** | bd |
| **Paris I[b]** | 12 | 89/128 (70) | 36/65 (55) | 1,26 [0,98; 1,61] | 0,14 [-0,003; 0,29] | bd |
| **Paris II[c]** | 12 | 64/128 (50) | 8/65 (12) | **4,06 [2,08; 7,95]** | **NNT = 3 [3; 4]** | bd |
| **Toronto I[d]** | 12 | 84/128 (66) | 17/65 (26) | **2,51 [1,64; 3,85]** | **NNT = 3 [2; 4]** | bd |
| **Toronto II[e]** | 12 | 86/128 (67) | 18/65 (28) | **2,43 [1,61; 3,66]** | **NNT = 3 [2; 4]** | bd |

**pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść interwencji;
a) ALP ≤1 x GGN lub redukcja o >40%;
b) ALP<3 x GGN, AST <2 x GGN, bilirubina całkowita ≤1 mg/dl;
c) ALP<1,5 x GGN, AST <1,5 x GGN, bilirubina całkowita ≤1 mg/dl;
d) ALP ≤1,67 x GGN;
e) ALP ≤1,76 x GGN.

### 5.1.1.5. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZGONU LUB PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY

Ryzyko przeszczepienia wątroby lub zgonu w badaniu RESPONSE szacowano przy użyciu dwóch narzędzi prognostycznych: GLOBE oraz UK-PBC. Narzędzie GLOBE służyło do oceny czasu przeżycia wolnego od przeszczepienia wątroby, natomiast UK-PBC umożliwiało oszacowanie ryzyka przeszczepienia wątroby lub zgonu związanego z chorobą wątroby w perspektywie 5-, 10- i 15-letniej.

Dla wskaźnika GLOBE, po 12 miesiącach leczenia średnia zmiana względem wartości wyjściowej wynosiła -0,33 dla grupy SEL+SOC oraz -0,01 dla grupy SOC+PLC, co wskazuje na większą redukcję ryzyka wystąpienia przeszczepienia wątroby lub zgonu w grupie leczonej SEL+SOC w porównaniu z SOC+PLC. W analizie ryzyka według wskaźników UK-PBC w horyzontach 5-, 10- i 15-letnich również zaobserwowano tendencję do zmniejszenia ryzyka przeszczepienia wątroby lub zgonu w grupie

SEL+SOC w porównaniu z SOC+PLC, jednak różnice te nie osiągnęły istotności statystycznej (Tabela 22).

Należy podkreślić, że brak istotności statystycznej w analizie UK-PBC po 12 miesiącach może wynikać z charakteru tego wskaźnika, który prognozuje ryzyko w dłuższej perspektywie (5-, 10- i 15-letniej) i jest mniej wrażliwy na krótkoterminowe zmiany parametrów biochemicznych niż GLOBE. W związku z tym UK-PBC lepiej odzwierciedla długoterminowe rokowanie niż wczesną skuteczność leczenia. Ponadto punktacje obu analizowanych wskaźników opierają się głównie na zmianach biomarkerów, a ich bezpośrednie przełożenie na twarde punkty końcowe i znaczenie kliniczne pozostaje nie w pełni określone.

**Tabela 22.**
**Zmiana ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w skali GLOBE i UK-PBC w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 17]**

| Kryterium | | OI [mies.] | SEL+SOC | SOC+PLC | SEL+SOC vs SOC+PLC | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | LSM (SE) | LSM (SE) | LSMD [95%CI] | p |
| GLOBE[a] | | 12 | -0,33 (0,036) | -0,01 (0,049) | **-0,32 [-0,44; -0,20]** | **p <0,0001[c]** |
| UK-PBC[b] | 5 -lat | 12 | -0,003 (0,002) | 0,001 (0,003) | -0,004 [-0,01; 0,003] | bd |
| | 10 lat | 12 | -0,011 (0,005) | 0,001 (0,007) | -0,012 [-0,029; 0,005] | bd |
| | 15 lat | 12 | -0,022 (0,007) | 0,000 (0,010) | -0,021 [-0,046; 0,003] | bd |

**pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść interwencji;
a) GLOBE *Risk Score* – skala ryzyka opracowana w celu oceny przeżycia bez przeszczepienia wśród pacjentów z PBC leczonych UDCA. Wzór uwzględnia wiek, stosunek bilirubiny całkowitej i ALP do górnej granicy normy (GGN), stosunek albuminy do dolnej granicy normy (DGN) oraz liczbę płytek krwi. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 1 – im wyższy wynik, tym większe ryzyko przeszczepienia wątroby lub zgonu
b) UK-PBC *Risk Score* – współczynnik ryzyka opracowany na podstawie danych z brytyjskiej kohorty badawczej UK-PBC w celu oszacowania ryzyka wystąpienia niewydolności wątroby wymagającej przeszczepienia u pacjentów z PBC leczonych UDCA. Wynik pozwala prognozować ryzyko przeszczepienia wątroby lub zgonu w okresie 5, 10 lub 15 lat od rozpoznania. Wyższy wynik oznacza większe ryzyko
c) wartość raportowa w EPAR dla HR = 0,68

### 5.1.1.6. NIEINWAZYJNA OCENA WŁÓKNIENIA WĄTROBY

W badaniu RESPONSE zmiany w zakresie włóknienia wątroby oceniano za pomocą nieinwazyjnych metod diagnostycznych m.in. takich jak: zmiana sztywności wątroby oraz zmiana wskaźnika zaawansowanego włóknienia wątroby (ELF, ang. *Enhanced liver fibrosis*). W przypadku obu parametrów nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami (Tabela 23).

**Tabela 23.**
**Ocena sztywności wątroby względem wartości wyjściowych w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11]**

| Punkt końcowy | | OI [mies.] | SEL+SOC | | SOC+PLC | | SEL+SOC vs SOC+PLC | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | N | Średnia (SD) | N | Średnia (SD) | MD [95%CI] | p |
| Zmiana sztywności wątroby[a] | kPa | 12 | 96 | 0,24 (4,39) | 55 | 1,34 (7,56) | -1,10 [-3,28; 1,08] | bd |
| | % | | | 4,58 (37,56) | | 9,87 (42,93) | -5,29 [-18,90; 8,32] | bd |
| Zmiana wskaźnika zaawansowanego włóknienia wątroby (ELF)[b] | - | 12 | 113 | 0,06 (0,60) | 57 | -0,002 (0,56) | 0,06 [-0,12; 0,24] | bd |
| | % | | | 0,74 (6,00) | | 0,007 (5,36) | 0,73 [-1,04; 2,51] | bd |

a) Sztywność wątroby mierzona za pomocą elastografii przejściowej, której zakres wyników wynosi od 1,5 do 75 kPa. Wyższe wyniki wskazują na większą sztywność wątroby;

b) Wskaźnik zaawansowanego włóknienia wątroby (ELF) opiera się na trzech parametrach laboratoryjnych (kwas hialuronowy, peptyd prokolagenu typu III oraz tkankowy inhibitor metaloproteinazy 1), które odzwierciedlają stopień włóknienia wątroby. Wyższe wartości wskaźnika wskazują na bardziej zaawansowane włóknienie.

## 5.1.1.7. PUNKTY KOŃCOWE RAPORTOWANE PRZEZ PACJENTÓW (PROS)

### *5.1.1.7.1. Ocena nasilenia świądu*

W badaniu RESPONSE nasilenie świądu oceniano za pomocą skali NRS zarówno w populacji ogólnej (ITT), jak i w podgrupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem (NRS ≥4). Pomiar prowadzono do 12. miesiąca, jednak formalna analiza statystyczna tego punktu końcowego została zaplanowana na 6. miesiąc interwencji, gdzie stanowił on kluczowy punkt drugorzędowy.

Terapia SEL+SOC wiązała się z istotnie statystycznie mniejszym nasileniem świądu w porównaniu z SOC+PLC w 6. miesiącu leczenia. Istotne zmniejszenie świądu obserwowano zarówno w populacji ogółem, jak i w podgrupie pacjentów z umiarkowanym/ciężkim świądem (NRS ≥ 4). Najwyższą korzyść odnotowano w grupie NRS≥4 (Tabela 24). Efekt terapeutyczny SEL+SOC pojawił się już po pierwszym miesiącu leczenia, następnie stopniowo narastał, a największą redukcję nasilenia świądu obserwowano po 9. miesiącach terapii (Rysunek 11, Aneks A.1.1).

Ponadto, w podgrupie pacjentów z NRS ≥ 4 terapia SEL+SOC w porównaniu z SOC+PLC odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę, odpowiadającą zmniejszeniu nasilenia świądu o ≥ 2 punkty w skali NRS (Tabela 25) [16, 17, 49].

**Tabela 24.**
**Zmiana nasilenia świądu według skali NRS w populacji z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 16, 17]**

| Podgrupa | OI [mies.] | SEL+SOC | | SOC+PLC | | SEL+SOC vs SOC+PLC | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | LSM (SE) | N | LSM (SE) | LSMD [95% CI][b] | p |
| Ogółem (ITT) | 6 | 128 | -1,3 [-1,6; -1,1] | 65 | -0,4 [-0,8; -0,1] | **-0,9 [-1,4; -0,5][b]** | **0,0001** |
| | 12 | 128 | -1,4 (bd) | 65 | -0,5 (bd) | -0,90 [bd] | bd |
| NRS ≥4 | 6 | 49 | -3,2 (0,28) | 23 | -1,7 (0,41) | **-1,5 [-2,5; -0,5][b]** | **0,005** |
| | 12 | 49 | -3,3 (bd) | 23 | -1,5 (bd) | -1,5 [bd] | bd |

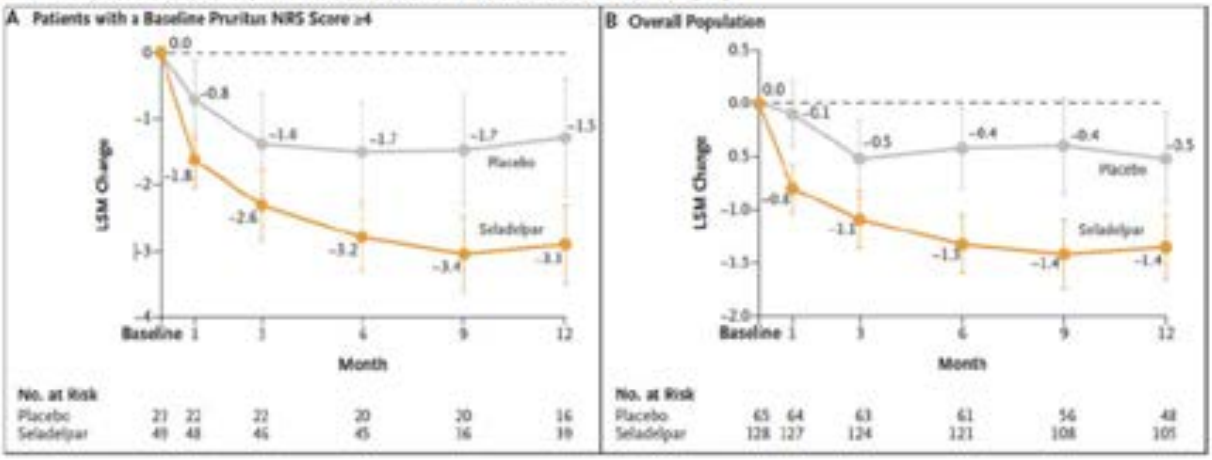
Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść interwencji; Ze względu na rozbieżności pomiędzy wartościami wpisanymi na wykresie a skalą osi, odstąpiono od odczytywania danych bezpośrednio z wykresów uznając je za niewiarygodne;
Podgrupa z NRS≥4 definiowana jako pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego świądem. Im wyższy wynik NRS, tym cięższy świąd.
b) raportowane przez autorów badania, chyba, że zaznaczono inaczej;

**Tabela 25.**
**Zmniejszenie nasilenia świądu według skali NRS o ≥2, ≥3 lub ≥4 punkty w populacji NRS ≥4 oraz z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [12, 17]**

| Obniżenie wyniku NRS (punkty) | OI [mies.] | SEL+SOC | SOC | SEL+SOC vs SOC+PLC | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT(H) [95% CI] | p |
| ≥2 | 6 | 34/49 (69) | 7/23 (30) | **2,28 [1,20; 4,35]** | **NNT= 3 [2; 7]** | bd |
| | 12 | 30/49 (61) | 10/23 (43) | 1,41 [0,84; 2,36] | 0,18 [-0,07; 0,42] | bd |
| ≥3[a] | 6 | 22/49 (45) | 5/23 (22) | 2,07 [0,90; 4,76] | **NNT= 5 [3; 78]** | bd |
| | 12 | 23/49 (47) | 5/23 (22) | 2,16 [0,94; 4,95] | **NNT = 4 [3; 31]** | bd |
| ≥4 | 6 | 14/49 (29) | 4/23 (17) | 1,64 [0,61; 4,44] | 0,11 [-0,09; 0,31] | bd |
| | 12 | 15/49 (31) | 2/23 (9) | 3,52 [0,88; 14,13] | **NNT= 5 [3; 22]** | bd |

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść interwencji; im wyższy wynik NRS, tym cięższy świąd.
a) uznany jako minimalna klinicznie istotna poprawa (MCID, ang. *Minimal Clinically Important Difference*)

**Rysunek 11.**
**Średnia zmiana nasilenia świądu w skali NRS świąd względem wartości wyjściowej w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11]**




(A) populacja z umiarkowanym do ciężkim świądem (NRS≥4); (B) populacja ITT

### *5.1.1.7.2. Jakość życia*

Jakość życia pacjentów uczestniczących w badaniu RESPONSE została oceniona za pomocą kwestionariusza 5-D *Itch* oraz PBC-40. We wszystkich kwestionariuszach oceniano średnie zmiany względem wartości wyjściowych.

W przypadku narzędzia 5-D *Itch* wykazano korzystny wpływ terapii SEL+SOC na jakość życia w kontekście świądu, obejmujący istotną poprawę w większości domen, zarówno w populacji ogółem (z wyjątkiem domeny kierunek), jak i u pacjentów z nasilonym świądem (z wyjątkiem domen: kierunek i czas trwania).

Ocena jakości życia na podstawie kwestionariusza PBC-40 wykazała istotną statystycznie przewagę SEL+SOC nad SOC+PLC wyłącznie w odniesieniu do domeny analizującej zaburzenia snu. Z kolei w przypadku pozostałych domen kwestionariusza PBC-40 nie odnotowano znamiennych statystycznie różnic między grupami (Tabela 26).

Uzyskane wyniki sugerują, że największy wpływ SEL+SOC na jakość życia pacjentów z PBC związany jest z jego działaniem przeciwświądowym, co przekłada się na poprawę codziennego funkcjonowania (szczególnie snu).

**Tabela 26.**
**Jakość życia w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 17]**

| Podgrupa | Domena | OI [mies.] | LSM względem wartości wyjściowych [95% CI] | | | | SEL+SOC vs SOC+PLC | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | N | SEL+SOC | N | SOC+PLC | LSMD [95% CI]* | p |
| **Skala świądu 5-D** | | | | | | | | |
| Ogółem (ITT) | Wynik całkowity | 12 | 128 | -2,2 [-2,91; -1,60] | 65 | 0,1 [-0,86; 0,97] | **-2,3 [-3,4; -1,2]** | bd |
| | Zmodyfikowany wynik całkowity | | | -1,6 [-2,10; -1,11] | | 0,2 [-0,51; 0,87] | **-1,8 [-2,6; -1,0]** | bd |
| | Stopień | | | -0,4 [-0,56; -0,28] | | -0,05 [-0,25; 0,14] | **-0,4 [-0,6; -0,1]** | bd |
| | Czas trwania | | | -0,3 [-0,46; -0,18] | | 0,1 [-0,13; 0,27] | **-0,4 [-0,6; -0,2]** | bd |
| | Kierunek | | | -0,6 [-0,87; -0,38] | | -0,2 [-0,53; 0,18] | 0,5 [-0,9; 0,0] | bd |
| | Stopień niesprawności | | | -0,6 [-0,74;-0,36] | | 0,04 [-0,22; 0,30] | **-0,6 [-0,9;-0,3]** | bd |
| | Sen | | | -0,4 [-0,62; -0,26] | | 0,2 [-0,09; 0,40] | **-0,6 [-0,9; -0,3]** | bd |
| | Dystrybucja | | | -0,3 [-0,42; -0,07] | | 0,1 [-0,10; 0,37] | **-0,4 [-0,7; -0,1]** | bd |
| NRS ≥4 | Wynik całkowity | 12 | 49 | -5,4 [-6,62; -4,44] | 23 | -1,9 [-3,60; -0,42] | **-3,5 [-5,5; -1,6]** | bd |
| | Stopień | | | -1,1 [-1,31; -0,85] | | -0,5 [-0,85; -0,17] | **-0,6 [-1,0; -0,2]** | bd |
| | Czas trwania | | | -1,0 [-1,28; -0,70] | | -0,3 [-0,69; 0,13] | -0,7 [1,2; -0,2] | bd |
| | Kierunek | | | -1,3 [-1,69; -0,87] | | -0,9 [-1,47; -0,27] | -0,4 [-1,1; 0,3] | bd |
| | Stopień niesprawności | | | -1,3 [-1,69; -1,00] | | -0,4 [-0,91; 0,08] | **-0,9 [-1,5; -0,3]** | bd |
| | Sen | | | -1,2 [-1,50; -0,82] | | -0,3 [-0,75; 0,25] | **-0,9 [-1,5; -0,3]** | bd |
| | Dystrybucja | | | -0,8 [-1,12; -0,45] | | 0,2 [-0,24; 0,72] | **-1,0 [-1,6; -0,4]** | bd |
| **Kwestionariusz PBC-40** | | | | | | | | |
| Ogółem (ITT) | Wynik całkowity | 12 | 128 | -5,9 [-9,09; -2,58] | 65 | -6,2 [-10,62; -1,89] | 0,3 [-5,0; 5,6] | bd |
| | Świąd | | | -1,3 [-1,84; -0,78] | | -0,5 [-1,21; 0,23] | -0,8 [-1,7; 0,0] | bd |
| | Zaburzenia snu | | | -0,5 [-0,67; -0,25] | | -0,1 [-0,36; 0,20] | **-0,4 [-0,7; -0,1]** | bd |
| NRS ≥4 | Wynik całkowity | 12 | 49 | -10,6 [-15,75; -5,54] | 23 | -7,2 [-14,94; 0,51] | -3,4 [-12,7; 5,8] | bd |
| | Świąd | | | -2,9 [-3,87;-1,95] | | -1,4 [-2,86; 0,00] | -1,5 [-3,2; 0,22] | bd |
| | Zaburzenia snu | | | -1,1 [-1,49; -0,74] | | -0,4 [-1,00; 0,13] | -0,7 [-1,4; 0,0] | bd |

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; kolorem zielonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść interwencji; W przypadku kwestionariusza 5-D redukcja punktacji oznacza poprawę jakości życia w kontekście świądu; W przypadku PBC-40 niższy wynik oznacza mniejsze nasilenie dolegliwości i tym samym lepszą jakość życia.
Wartości LSM [95%CI] dla poszczególnych ramion odczytano z wykresu, w związku z czym należy zachować ostrożność przy interpretacji;
a) raportowane przez autorów badania;

### 5.1.1.8. BEZPIECZEŃSTWO

W badaniu RESPONSE SEL+SOC charakteryzował się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa, z częstością zdarzeń niepożądanych zbliżoną do SOC+PLC. Odnotowano mniejsze ryzyko wystąpienia świądu oraz infekcji dróg oddechowych, a jedynym częstszym działaniem niepożądanym w grupie SEL+SOC był ból brzucha, zwykle o nasileniu łagodnym lub umiarkowanym i niewymagający

przerwania leczenia. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały rzadko, nie były związane z terapią, a częstość pozostałych, w tym zdarzeń specjalnego zainteresowania, była niska i porównywalna w obu grupach (Tabela 27).

Znaczny odsetek pacjentów (96,4%) zdecydował się kontynuować terapię w badaniu przedłużonym, mającym na celu ocenę bezpieczeństwa długoterminowego SEL+SOC.

**Tabela 27.**
**TEAE raportowane w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 17]**

| AE | SEL+SOC | SOC+PLC | SEL+SOC vs SOC+PLC | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT(H) [95% CI] | p |
| **TEAE ogółem** | 111/128 (87) | 55/65 (85) | 1,02 [0,91; 1,16] | 0,02 [-0,08; 0,13] | bd |
| **TEAE stopnia ≥3** | 14/128 (11) | 5/65 (8) | 1,42 [0,54; 3,78] | 0,03 [-0,05; 0,12] | bd |
| **Ciężkie TEAE** | 9/128 (7) | 4/65 (6) | 1,14 [0,37; 3,57] | 0,01 [-0,06; 0,08] | bd |
| **TRAE ogółem** | 22/128 (17) | 8/65 (12) | 1,40 [0,66; 2,96] | 0,05 [-0,05; 0,15] | bd |
| **Ciężkie TRAE** | 0/128 (0) | 0/65 (0) | nd | nd | bd |
| **TEAE prowadzące do przerwania terapii** | 4/128 (3) | 3/65 (5) | 0,68 [0,16; 2,94] | -0,01 [-0,07; 0,04] | bd |
| **Zgon** | 0/128 (0) | 0/65 (0) | nd | nd | bd |
| **AE występujące u ≥5% pacjentów** | | | | | |
| **COVID-19** | 23/128 (18) | 10/65 (15) | 1,17 [0,59; 2,30] | 0,03 [-0,08; 0,14] | bd |
| **Ból głowy** | 10/128 (8) | 2/65 (3) | 2,54 [0,57; 11,25] | 0,05 [-0,02; 0,11] | bd |
| **Ból brzucha** | 9/128 (7) | 1/65 (2) | 4,57 [0,59; 35,30] | **NNH = 18 [9; 677]** | bd |
| **Ból stawów** | 8/128 (6) | 4/65 (6) | 1,02 [0,32; 3,25] | 0,001 [-0,07; 0,07] | bd |
| **Zmęczenie** | 8/128 (6) | 4/65 (6) | 1,02 [0,32; 3,25] | 0,001 [-0,07; 0,07] | bd |
| **Nudności** | 8/128 (6) | 3/65 (5) | 1,35 [0,37; 4,93] | 0,02 [-0,05; 0,08] | bd |
| **Wzdęcia** | 8/128 (6) | 2/65 (3) | 2,03 [0,44; 9,29] | 0,03 [-0,03; 0,09] | bd |
| **Zapalenie nosogardzieli** | 7/128 (5) | 5/65 (8) | 0,71 [0,23; 2,15] | -0,02 [-0,10; 0,05] | bd |
| **Świąd** | 6/128 (5) | 10/65 (15) | **0,30 [0,12; 0,80]** | **NNT = 10 [5; 84]** | bd |
| **Astenia** | 5/128 (4) | 4/65 (6) | 0,63 [0,18; 2,28] | -0,02 [-0,09; 0,04] | bd |
| **Zapalenie gardła** | 4/128 (3) | 5/65 (8) | 0,41 [0,11; 1,46] | -0,05 [-0,12; 0,03] | bd |
| **Zakażenie układu moczowego** | 4/128 (3) | 4/65 (6) | 0,51 [0,13; 1,97] | -0,03 [-0,10; 0,04] | bd |
| **Nadciśnienie tętnicze** | 4/128 (3) | 4/65 (6) | 0,51 [0,13; 1,97] | -0,03 [-0,10; 0,04] | bd |
| **Infekcje górnych dróg oddechowych** | 1/128 (1) | 6/65 (9) | **0,08 [0,01; 0,69]** | **NNT = 12 [7; 81]** | bd |
| **Położeniowe zawroty głowy** | 1/128 (1) | 4/65 (6) | 0,13 [0,01; 1,11] | -0,05 [-0,11; 0,01] | bd |
| **TEAE specjalnego zainteresowania** | | | | | |
| **TEAE związane z mięśniami** | 8/128 (6)[a] | 5/65 (8) | 0,81 [0,28; 2,38] | -0,01 [-0,09; 0,06] | bd |
| **TEAE związane z nerkami** | 0/128 (0) | 0/65 (0) | nd | nd | bd |
| **TEAE związane z wątrobą** | 8/128 (6) | 6/65 (9) | 0,68 [0,25; 1,87] | -0,03 [-0,11; 0,05] | bd |
| **TEAE związane z trzustką** | 2/128 (2) | 1/65 (2) | 1,02 [0,09; 10,99] | 0,0002 [-0,04; 0,04] | bd |
| **TEAE związane z układem sercowo-naczyniowym** | 13/128 (10) | 5/65 (8) | 1,32 [0,49; 3,54] | 0,02 [-0,06; 0,11] | bd |

a) wszystkie zdarzenia o nasileniu 1-2

## 5.1.2. Badania uzupełniające dla SEL+SOC w dawce 10 mg

### 5.1.2.1. ZŁOŻONA ODPOWIEDŹ BIOCHEMICZNA (ALP<1,67 X GGN, ALP≥15% WZGLĘDEM WARTOŚCI WYJŚCIOWEJ, TB ≤1,0 X GGN)

W badaniu Bowlus 2022 złożoną odpowiedź biochemiczną uzyskano u 67% pacjentów otrzymujących SEL+SOC w dawce 10 mg przez cały okres badania oraz u 46% pacjentów, u których dawkę początkową 5 mg zwiększono następnie do 10 mg. W badaniu nie prowadzono dalszych analiz w podgrupach pacjentów (Tabela 28).

Wyniki te są zbliżone z obserwacjami z badania RESPONSE i potwierdzają powtarzalność efektu terapeutycznego SEL+SOC (patrz Rozdz. 5.1.1.1).

**Tabela 28.**
**Złożona odpowiedz biochemiczna w badaniu Bowlus 2022 [18]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | SEL+SOC 5-10 mg[a] | SEL+SOC 10 mg |
|---|---|---|---|
| | | n/N (%) | n/N (%) |
| **Złożona odpowiedź biochemiczna[a]** | 12 | 16/35 (46) | 33/49 (67) |
| **Poszczególne składowe odpowiedzi biochemicznej** | | | |
| **ALP <1,67x GGN** | 12 | bd | 35/49 (71) |

Brakujące dane są imputowane przy użyciu LOCF
a) definiowana jako: ALP <1,67x GGN, z jednoczesną redukcją o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN;
b) Analiza obejmująca pacjentów, u których dawka początkowa wynosiła 5 mg, a następnie zwiększono ją do 10 mg.

### 5.1.2.2. NORMALIZACJA POZIOMU ALP

W badaniu Bowlus 2022 odsetek pacjentów, u których uzyskano normalizację poziomu ALP, wyniósł 33% w grupie otrzymującej SEL+SOC w dawce 10 mg stosowanej przez cały okres badania oraz 6% w grupie, w której dawkę początkową 5 mg zwiększono do 10 mg. W badaniu nie prowadzono dodatkowych analiz w podgrupach pacjentów (Tabela 29).

Wyniki dla dawki 10 mg są zbliżone do obserwacji z badania RESPONSE i potwierdzają powtarzalność efektu terapeutycznego SEL+SOC (patrz Rozdz.5.1.1.2)

**Tabela 29.**
**Zmiana poziomu ALP w badaniu Bowlus 2022 [18]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | SEL+SOC 5-10 mg[a] | SEL+SOC 10 mg |
|---|---|---|---|
| | | n/N (%) | n/N (%) |
| **ALP ≤1,0×GGN** | 12 | 2/35 (6) | 16/49 (33) |

Brakujące dane są imputowane przy użyciu LOCF
a) Analiza obejmująca pacjentów, u których dawka początkowa wynosiła 5 mg, a następnie zwiększono ją do 10 mg.

### 5.1.2.3. ZMIANY PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH

Terapia SEL+SOC w badaniu Bowlus 2022 wiązała się z redukcją kluczowych parametrów biochemicznych, z których najwyższą ponad 30% poprawę odnotowano dla ALP, ALT oraz GGTP. Poziomy pozostałych parametrów, takich jak TB i AST, również uległy obniżeniu, jednak w mniejszym zakresie (Tabela 30).

Uzyskane wyniki są zgodne z obserwacjami z badania RESPONSE i potwierdzają powtarzalność efektu terapeutycznego SEL+SOC (patrz Rozdz. 5.1.1.3).

**Tabela 30.**
**Zmiana parametrów biochemicznych w badaniu Bowlus 2022 [18]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | SEL+SOC 5-10 mg[a] | | SEL+SOC 10 mg | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | N | Średnia (SE) | N | Średnia (SE) |
| **Bilirubina całkowita, %** | 12 | bd | bd | 52 | -7,0 (3,2) |
| **ALP, %** | 12 | 35 | -37,4 (4,3) | 52 | -44,2 (2,2) |
| **ALT, %** | 12 | bd | bd | 52 | -31,3 (3,2) |
| **AST, %** | 12 | bd | bd | 52 | -14,0 (2,8) |
| **GGTP, %** | 12 | bd | bd | 52 | -32,5 (4,4) |

Brakujące dane są imputowane przy użyciu LOCF
a) Analiza obejmująca pacjentów, u których dawka początkowa wynosiła 5 mg, a następnie zwiększono ją do 10 mg.

### 5.1.2.4. ZŁOŻONE WSKAŹNIKI ODPOWIEDZI NA LECZENIE

Wyniki badania Bowlus 2022 wskazują, że stosowanie SEL+SOC w dawce 10 mg umożliwia uzyskanie złożonych wskaźników odpowiedzi na leczenie u 60–87% pacjentów, w zależności od przyjętej definicji odpowiedzi. Nawet przy zastosowaniu najbardziej rygorystycznych kryteriów, obejmujących osiągnięcie niskich progów parametrów biochemicznych, odpowiedź uzyskiwano u około dwóch trzecich pacjentów.

Wyniki te są zgodne z obserwacjami z badania RESPONSE i potwierdzają powtarzalność efektu terapeutycznego SEL+SOC (patrz Rozdz. 5.1.1.4)

**Tabela 31.**
**Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie w badaniu Bowlus 2022 [18]**

| Punkt końcowy | | OI [mies.] | SEL+SOC 10mg |
|---|---|---|---|
| Wskaźnik | Definicja | | n/N (%) |
| Barcelona | ALP ≤1 x GGN lub redukcja o >40%; | 12 | 32/49 (65) |
| Paris I | ALP≤3 x GGN, AST≤2 x GGN, TB≤1mg/dl | 12 | 38/48 (79) |
| Paris II | ALP≤1,5 x GGN, AST≤1,5 x GGN, TB≤1mg/dl; | 12 | 29/48 (60) |
| Toronto II | ALP ≤1,67 x GGN i TB≤1 mg/dl; | 12 | 32/49 (65) |
| | ALP ≤1,67 x GGN i TB ≤GGN | 12 | 33/49 (67) |
| Rotterdam | Normalizacja TB i albuminy | 12 | 42/48 (87) |

### 5.1.2.5. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZGONU LUB PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY

Stosowanie terapii SEL+SOC w ramach badania Bowlus 2022 wiązało się z redukcją ryzyka wystąpienia przeszczepienia wątroby lub zgonu względem wartości wyjściowych ocenianego zarówno narzędziem GLOBE, jak i UK-PBC (Tabela 32).

Uzyskane wyniki pozostają zgodne z doniesieniami z badania RESPONSE potwierdzając powtarzalność efektu terapeutycznego SEL+SOC (patrz Rozdz. 5.1.1.5).

**Tabela 32.**
**Zmiana ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w skali GLOBE i UK-PBC w badaniu Bowlus 2022 [18]**

| Kryterium | OI [mies.] | SEL+SOC 10mg | | |
|---|---|---|---|---|
| | | N | Średnia (SE)[a] | HR [95%CI][b] |
| GLOBE | 12 | 43 | -0,404 (0,045) | 0,67 [bd] |
| UK-PBC 5-lat | 12 | 47 | -0,353 (bd)[c] | bd |
| UK-PBC 10-lat | 12 | 47 | -1,088 (bd)[c] | bd |
| UK-PBC 15-lat | 12 | 47 | -1,836 (bd)[c] | bd |

**GLOBE risk score** - zdolność predykcyjna wskaźnika dla przeszczepu lub zgonu wynosi od 0 do 1; wyższy wynik wskazuje na większe ryzyko przeszczepu wątroby lub zgonu; **UK-PBC Risk Score** - wyższy wynik wskazuje na większe ryzyko przeszczepu wątroby lub zgonu.
a) średnia zmiana względem wartości początkowej;
b) Współczynnik hazardu względem wartości wyjściowej;
c) zmiana względem pierwszego tygodnia – obliczenia własne

### 5.1.2.6. JAKOŚĆ ŻYCIA

Jakość życia pacjentów w badaniu Bowlus 2022 została oceniona za pomocą kwestionariusza, 5-D Itch, PBC-40 oraz VAS (wizualna analogowa skala świądu). We wszystkich kwestionariuszach oceniano odsetek pacjentek uzyskujących wcześniej zdefiniowaną poprawę, a w przypadku skali VAS dodatkowo oceniono średnią zmianę względem wartości wyjściowych.

W ocenie narzędziem 5-D Itch poprawę wyniku całkowitego uzyskała ponad połowa pacjentów, przy czym w większości poszczególnych domen kwestionariusza odsetek pacjentów z poprawą wynosił 38–49%. Jedynie w domenie „czas trwania" odsetek był niższy i wynosił 19%. Największe korzyści

w zakresie jakości życia zaobserwowano u pacjentów z umiarkowanym do wysokiego nasileniem świądu (określanym jako „nie do zniesienia") oraz zaburzeniami snu na początku badania.

W kwestionariuszu PBC-40 poprawę odnotowano u ponad połowy pacjentów w domenach świądu, zmęczenia oraz zaburzeń snu (Tabela 33).

## VAS

W ocenie narzędziem VAS niemal połowa pacjentów uzyskała klinicznie istotną poprawę. W podgrupie chorych z umiarkowanym do ciężkiego/bardzo ciężkiego świądem jedynie u jednego pacjenta nie odnotowano istotnej poprawy (≥20 punktów), a wynik pozostał bez zmian. Średnia zmiana punktowa była istotna klinicznie i utrzymywała się przez cały okres badania, osiągając w 12 mies. redukcję o 16,5 punktu względem wartości wyjściowej (Tabela 33, Tabela 34).

**Tabela 33.**
**Poprawa wyników jakości życia w badaniu Bowlus 2022 [18, 19]**

| Domena | Podgrupa | OI [mies.] | SEL+SOC 10mg n/N (%) |
|---|---|---|---|
| | **Skala 5-D Itch** | | |
| **Wynik całkowity** | Ogółem | 12 | 25/45 (56) |
| **Stopień** | Ogółem | 12 | 18/47 (38) |
| | Umiarkowany - nie do zniesienia świąd | | 14/17 (82) |
| **Czas trwania** | Ogółem | 12 | 9/47 (19) |
| **Kierunek** | Ogółem | 12 | 23/47 (49) |
| **Stopień niesprawności** | Ogółem | 12 | 20/47 (43) |
| **Sen** | Ogółem | 12 | 18/47 (38) |
| | Zaburzenia snu związane ze świądem[a] | | 18/23 (78) |
| | **Formularz PBC-40** | | |
| **Świąd** | Ogółem | 12 | 25/48 (52)[c] |
| **Zaburzenia snu** | Zaburzenia snu związane ze świądem[b] | 12 | 15/22 (68) |
| **Zmęczenie** | Ogółem | 12 | 30/47[c] (64) |
| | **Skala VAS** | | |
| **≥20-punktowa poprawa w zakresie świądu[d]** | Ogółem | 12 | 20/48 (42)[c] |
| | Umiarkowany - bardzo ciężki świąd (VAS ≥40) | | 14/15 (93) |

a) definiowane jako stopień 2-5, gdzie 2 oznacza świąd, który czasami utrudnia zasypianie, 3 - często opóźnia zasypianie, 4 – opóźnia zasypianie i czasami wybudza w nocy, oraz 5 opóźnia zasypianie i często wybudza w nocy.
b) definiowane jako stopień 2-5, gdzie 2 oznacza świąd, który rzadko zakłóca sen, 3 – czasami, 4 – większość czasu oraz 5- zawsze zakłóca sen.
c) wartości odczytane z wykresu
d) Klinicznie istotna poprawa

**Tabela 34.**
**Zmiana jakości życia oceniana kwestionariuszem VAS w badaniu w badaniu Bowlus 2022 [18]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | SEL+SOC 10mg N | Średnia (SD) |
|---|---|---|---|
| **Zmiana względem wartości wyjściowej** | 12 | 48 | -16,5 (23,0) |

### 5.1.2.7. BEZPIECZEŃSTWO

U większości pacjentów leczonych SEL+SOC w dawce 10 mg w badaniu Bowlus 2022 (85%) odnotowano przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane (TEAE), z czego zaledwie 9% miało nasilenie umiarkowane do poważnego (stopień ≥3). Zdarzenia uznane za związane z leczeniem stanowiły jedną trzecią wszystkich zdarzeń, z czego żadne nie zostało uznane za ciężkie. Ciężkie TEAE wystąpiły u 9% pacjentów. Nie odnotowano zdarzeń, które prowadziłyby do zgonu. Ogólny profil bezpieczeństwa jest zgodny z obserwacjami w poprzednich badaniach.

Najczęściej zgłaszane zdarzenia obejmowały świąd, biegunkę, zakażenia układu moczowego, ból stawów, zmęczenie, nudności oraz zapalenie nosogardzieli (Tabela 35).

Zgodnie z wnioskami autorów SEL+SOC był bezpieczny i dobrze tolerowany [18].

**Tabela 35.**
**Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Bowlus 2022 [18]**

| Zdarzenia niepożądane | SEL+SOC 10mg |
|---|---|
| | n/N (%) |
| TEAE ogółem | 47/55 (85) |
| TEAE ≥3. stopnia | 5/55 (9) |
| Ciężkie TEAE | 5/55 (9) |
| TRAE ogółem | 15/55 (27) |
| Ciężkie TRAE | 0/55 (0) |
| Zgon | 0/55 (0) |
| TEAE występujące u ≥5% pacjentów | |
| Świąd | 12/55 (22) |
| Biegunka | 9/55 (16) |
| Zakażenie układu moczowego | 8/55 (15) |
| Ból stawów | 7/55 (13) |
| Zmęczenie | 6/55 (11) |
| Nudności | 6/55 (11) |
| Zapalenie nosogardzieli | 6/55 (11) |
| Ból w górnej części brzucha | 5/55 (9) |
| Refluks żołądkowo-przełykowy | 5/55 (9) |
| Wymioty | 5/55 (9) |
| Ból jamy ustnej i gardła | 4/55 (7) |
| Suchość oczu | 4/55 (7) |
| Suchość w jamie ustnej | 4/55 (7) |
| Wzdęcia brzucha | 4/55 (7) |
| Zawroty głowy | 3/55 (5) |
| Ból głowy | 3/55 (5) |
| Ból brzucha | 3/55 (5) |
| Tkliwość brzucha | 3/55 (5) |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | 3/55 (5) |

| Zdarzenia niepożądane | SEL+SOC 10mg |
|---|---|
| | n/N (%) |
| Ból pleców | 3/55 (5) |
| Kaszel | 3/55 (5) |

## 5.1.3. Długookresowa analiza danych klinicznych – badanie ASSURE

Analizę danych długoterminowych przeprowadzono w oparciu o wyniki badania ASSURE, które rekrutowało pacjentów z sześciu badań klinicznych, w tym dwóch uwzględnionych w niniejszej analizie – RESPONSE oraz Bowlus 2022.

Pacjenci z badania RESPONSE po zakończeniu 12-miesięcznej interwencji zostali bezpośrednio włączeni do badania ASSURE, które stanowiło jego fazę przedłużoną. W ramach analizy przedstawiono wyniki oddzielnie dla fazy przedłużonej badania RESPONSE oraz dla całej populacji badanej w badaniu ASSURE.

### 5.1.3.1. ZŁOŻONA ODPOWIEDŹ BIOCHEMICZNA (ALP<1,67 X GGN, ALP≥15% WZGLĘDEM WARTOŚCI WYJŚCIOWEJ, TB ≤1,0 X GGN)

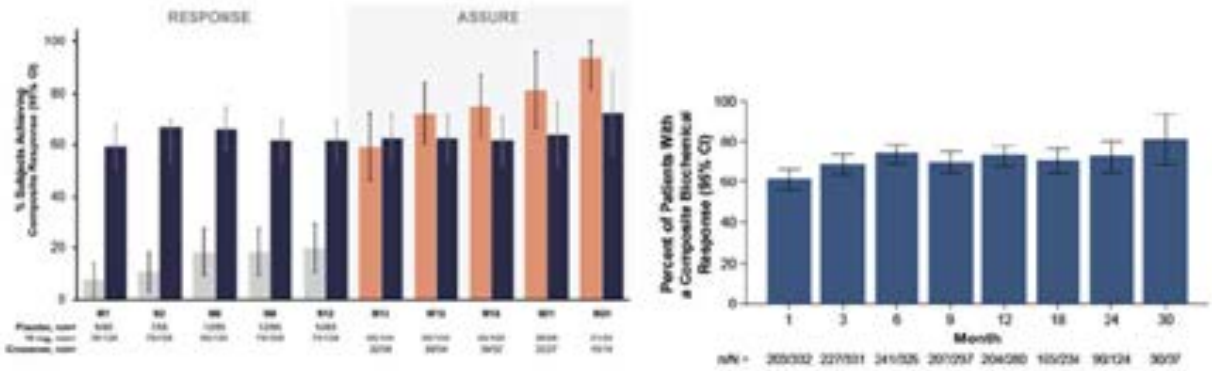
Wyniki badania ASSURE wskazują, że skuteczność SEL+SOC w zakresie uzyskania złożonej odpowiedzi biochemicznej utrzymywała się w dłuższym horyzoncie czasowym i dotyczyła 73% pacjentów po 24 mies. oraz ponad 80% po 30 mies. (Tabela 36, Rysunek 12, Aneks A.1.1). .

**Tabela 36.**
**Złożona odpowiedź biochemiczna w badaniu ASSURE [22, 23]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | ASSURE, n/N (%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | RESPONSE | | Bowlus 2022 | Ogółem |
| | | SEL+SOC | SOC→ SEL+SOC | SEL+SOC | SEL+SOC |
| Złożona odpowiedź biochemiczn[a] | 24 | 21/29 (72) | 15/16 (94) | 16/22 (73) | 90/124 (73) |
| | 30 | bd | bd | bd | 30/37 (81) |

a) definicja: ALP <1,67x GGN, z jednoczesną redukcją o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN;

**Rysunek 12.**
**Złożona odpowiedź biochemiczna w czasie w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu ASSURE [22, 23]**




Po lewej stronie wykres prezentujący dane w podgrupie pacjentów z badania RESPONSE, gdzie pomarańczowe słupki przedstawiają pacjentów, którzy zmienili terapię z SOC na SEL, natomiast granatowe – pacjentów kontynuujących leczenie SEL;
Po prawej stronie wykres prezentujący dane skumulowane dla wszystkich badań włączonych do ASSURE

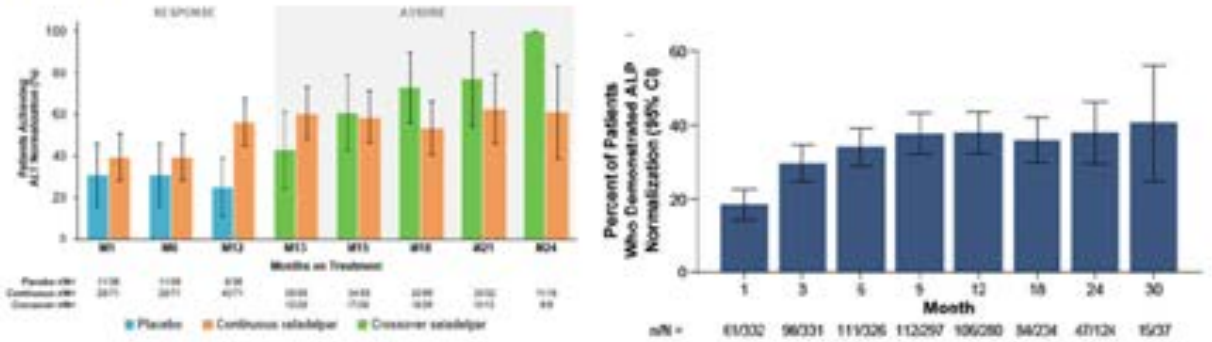
## 5.1.3.2. NORMALIZACJA POZIOMU ALP

Wyniki analizy ASSURE obejmującej wszystkie badania wskazują, że odsetek pacjentów z normalizacją ALP utrzymywał się na stałym poziomie około 40% po 24 i 30 miesiącach (Tabela 37, Rysunek 13, Aneks A.1.1).

**Tabela 37.**
**Zmiana poziomu ALP w badaniu ASSURE –w zbiorczej analizie SEL 10 mg ze wszystkich badań uwzględnionych w ASSURE [22, 23][23]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | ASSURE, n/N (%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | RESPONSE | | Bowlus 2022 | Ogółem |
| | | SEL+SOC | SOC→SEL+SOC | SEL+SOC | SEL+SOC |
| ALP≤1xGGN | 24 | 5/29 (17) | 8/16 (50) | 7/22 (32) | 47/124 (38) |
| | 30 | bd | bd | bd | 15/37 (41) |

**Rysunek 13**
**Normalizacja ALP w czasie w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu ASSURE i RESPONSE [22, 23]**




Po lewej stronie wykres prezentujący dane w podgrupie pacjentów z badania RESPONSE;
Po prawej stronie wykres prezentujący dane skumulowane dla wszystkich badań włączonych do ASSURE

### 5.1.3.3. ZMIANA PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH

Analiza wyników badania ASSURE wykazała znaczną redukcję kluczowych parametrów biochemicznych (ALP, ALT i GGTP), która utrzymywała się na stabilnym poziomie przez cały okres obserwacji (Tabela 38, Aneks A.1.2).

**Tabela 38.**
**Zmiany parametrów biochemicznych w badaniu ASSURE[22, 23]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | ASSURE, Średnia (SE) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | RESPONSE | | | | Bowlus 2022 | | Ogółem[a] | |
| | | N | SEL+SOC | N | SOC→ SEL+SOC | N | SEL+SOC | N | SEL+SOC |
| ALP, % | 24 | 29 | -41 (4) | 16 | -59 (3) | 53 | -49,8 (bd) | 124 | -42,1 (2,0) |
| | 30 | bd | bd | bd | bd | bd | bd | 37 | -41,8 (3,5) |
| TB, % | 24 | 29 | -10 (4) | 16 | -10 (8) | 53 | -4,8 (bd) | 124 | -2,6 (3,2) |
| | 30 | bd | bd | bd | bd | bd | bd | 37 | -4,8 (3,6) |
| ALT, % | 24 | 29 | -29 (5) | 16 | -36 (5) | 53 | -39,3 (bd) | 124 | -24,1 (3,3) |
| | 30 | bd | bd | bd | bd | bd | bd | 37 | -28,6 (6,0) |
| AST, % | 24 | 29 | -1 (7) | 16 | -9 (6) | 53 | -19,2 (bd) | 124 | -0,5 (3,4) |
| | 30 | bd | bd | bd | bd | bd | bd | 37 | -5,7 (5,3) |
| GGTP, % | 24 | 29 | -36 (8) | 16 | -60 (4) | 53 | -45,6 (bd) | 124 | -38,4 (3,1) |
| | 30 | bd | bd | bd | bd | bd | bd | 37 | -41,6 (5,2) |

a) Wartości średnia (SE) odczytano z wykresu, w związku z czym należy zachować ostrożność przy interpretacji

### 5.1.3.4. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZGONU LUB PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY

Ryzyko przeszczepienia wątroby lub zgonu w badaniu ASSURE szacowano przy użyciu narzędzia prognostycznego GLOBE. Próg ryzyka został ustalony na 0,3 punkty, gdzie wartości poniżej tego progu wskazywały na niskie ryzyko przeszczepienia lub zgonu. Analizie poddano pacjentów z podgrupy badania RESPONSE, tj. otrzymujących ciągłe leczenie SEL+SOC oraz pacjentów, którzy zmienili terapię z SOC+PLC na SEL+SOC (SOC+PLC→SEL+SOC).

W grupie pacjentów z ciągłym leczeniem SEL+SOC średnia zmiana wartości wskaźnika GLOBE względem wartości wyjściowej została osiągnięta już w 1. miesiącu podstawowej części badania, a niższe wartości GLOBE utrzymywały się przez cały okres, w tym przez 12 miesięcy fazy przedłużonej. W grupie SOC→SEL+SOC zaobserwowano podobne zmniejszenie wartości GLOBE. Utrzymująca się poprawa wyniku GLOBE prowadziła do przewidywanego zwiększenia przeżycia bez przeszczepu oraz obniżenia współczynników hazardu. Wszystkie składowe wskaźnika GLOBE wykazywały korzystne zmiany, z największą poprawą dla aktywności ALP (Tabela 39, Rysunek 14, Rysunek 15).

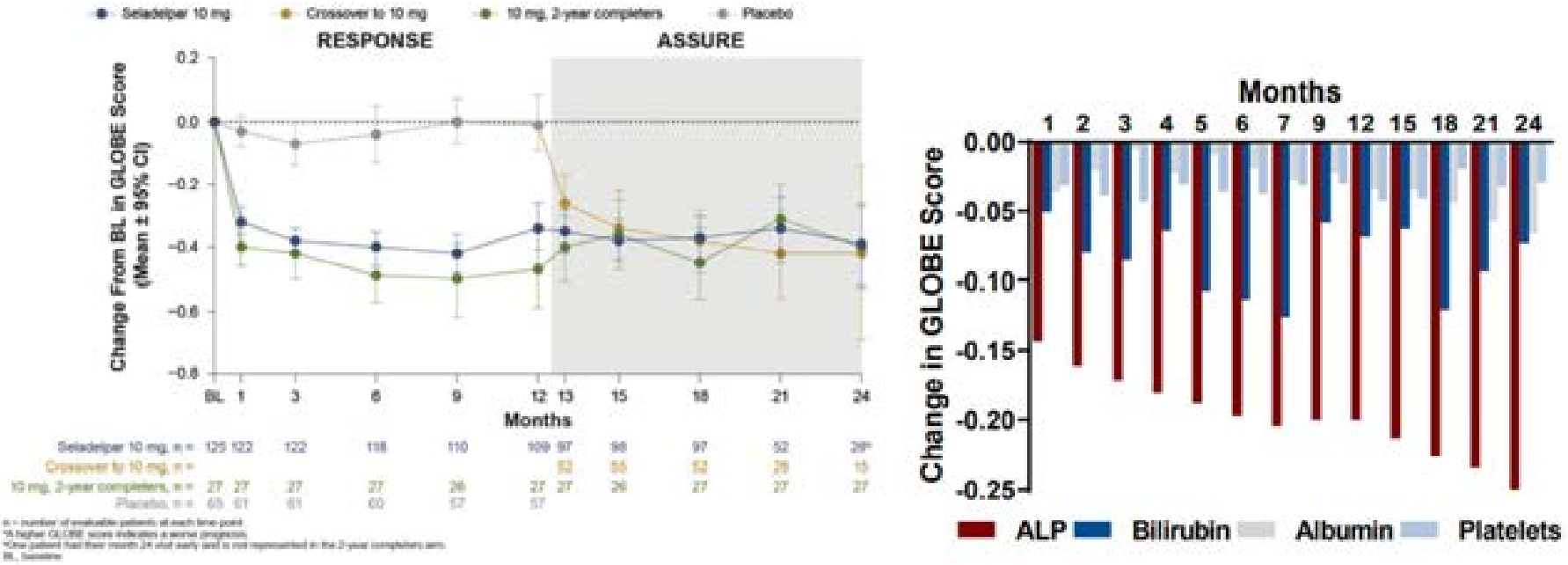
Analiza według wieku i wyjściowego ryzyka GLOBE wskazała, że leczenie młodszych pacjentów – niezależnie od ryzyka początkowego – może dawać największą szansę na maksymalizację korzyści klinicznych i zmniejszenie ryzyka progresji choroby (Rysunek 14).

**Tabela 39.**
**Zmiana ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w skali GLOBE w podgrupie pacjentów z badania RESPONSE w badaniu ASSURE**

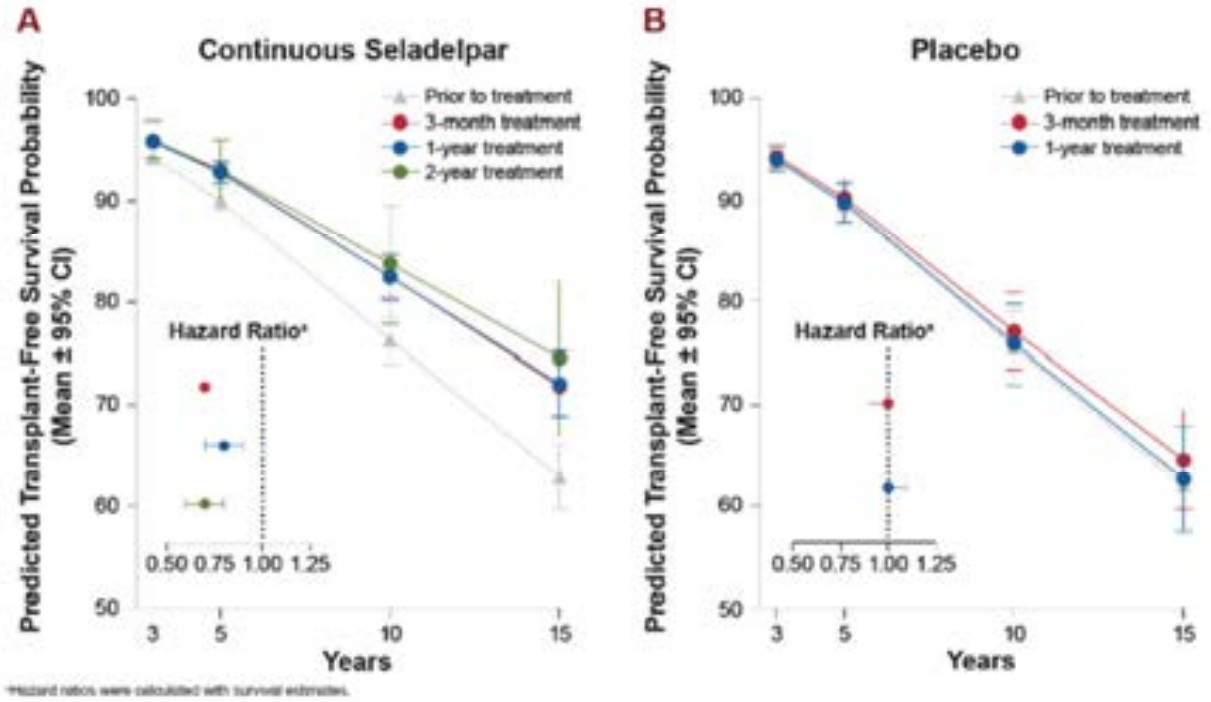
| Punkt końcowy | OI [mies.] | ASSURE, [95% CI] | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | N | SEL+SOC | N | SOC+PLC→ SEL+SOC |
| Zmiana wyniku GLOBE, średnia | 12[a] | 109 | -0,34 [-0,41; -0,26] | 57 | -0,26 [-0,35; -0,17][c] |
| | 24[b] | 28 | -0,39 [-0,52;-0,26] | 15 | -0,42 [-0,69; -0,14] |
| HR dla przeżycia wolnego od przeszczepu | 3 | bd | 0,7 [0,7; 0,7] | bd | 1,0 [0,9; 1,0] |
| | 12 | bd | 0,8 [0,7; 0,9] | bd | 1,0 [1,0; 1,1] |
| | 24 | bd | 0,7 [0,6; 0,8] | bd | bd |

a) ostatni pomiar w badaniu RESPONSE – faza podstawowa
b) 12. miesiąc interwencji w fazie przedłużonej w badaniu ASSURE;
c) wartość zaraportowana po 13 miesiącach tj. po 1 miesiącu badania ASSURE.

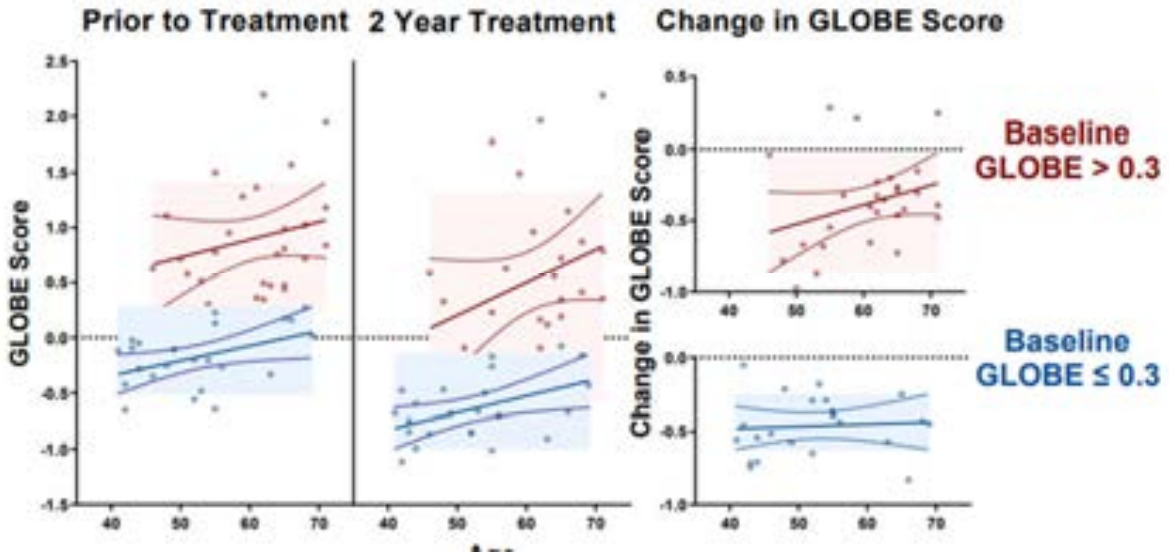
**Rysunek 14.**
**Średnia zmiana wyniku GLOBE w podgrupie pacjentów z badania RESPONSE ogółem (po lewej) oraz w zależności od poszczególnych komponentów GLOBE (po prawej) w badaniu ASSURE**



**Rysunek 15.**
**Przewidywane przeżycie bez konieczności przeszczepienia wątroby w podgrupie pacjentów z badania RESPONSE w badaniu ASSURE**




**Rysunek 16.**
**Zmiana wyniku GLOBE względem wieku i wyjściowego ryzyka**




Prawdopodobieństwo przeżycia bez przeszczepu wątroby przy użyciu progu punktacji GLOBE wynoszącego 0,3 punkty, gdzie wartość ≤0,3 oznacza niskie ryzyko

### 5.1.3.5. OCENA NASILENIA ŚWIĄDU

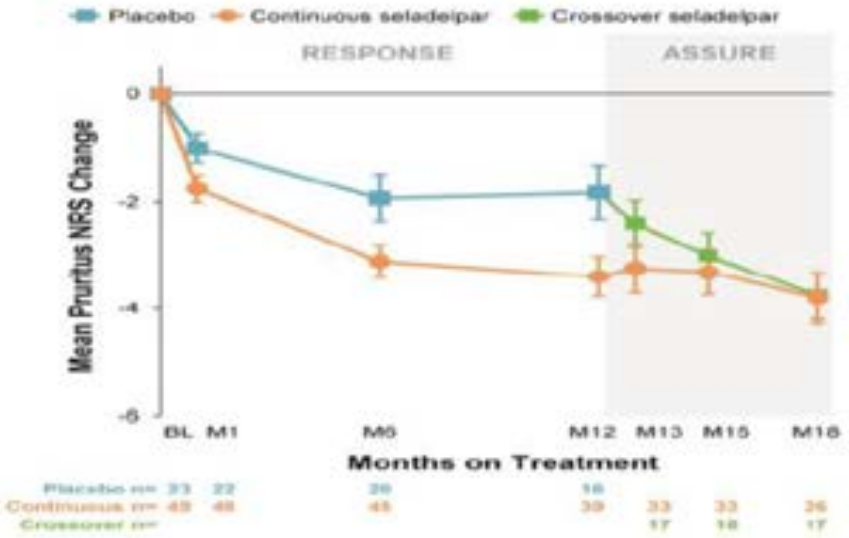
Analiza nasilenia świądu w badaniu ASSURE dostępna była dla 24-miesięcznego okresu w podgrupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego nasileniem świądu (NRS≥4), zrekrutowanych pierwotnie do badania RESPONSE. Redukcja nasilenia świądu uzyskana w podstawowej fazie badania utrzymywała się na zbliżonym poziomie po 6. dodatkowych miesiącach ciągłego leczenia SEL+SOC w ramach badania ASSURE. Z kolei u pacjentów, którzy w ramach badania ASSURE rozpoczęli terapię SEL+SOC (wcześniej stosowali SOC+PLC) doszło do szybkiej redukcji nasilenia świądu do poziomu porównywalnego z grupą kontynuującą terapię SEL+SOC (Tabela 40, Rysunek 17).

**Tabela 40.**
**Średnia zmiana nasilenia świądu w skali NRS względem wartości wyjściowej w badaniu ASSURE [22, 23]**

| Punkt końcowy | Podgrupa | OI [mies.] | ASSURE, średnia (SE) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | RESPONSE | | Ogółem |
| | | | SEL+SOC | SOC+PLC→ SEL+SOC | SEL+SOC |
| Zmiana wyniku NRS | NRS ≥4 | 18[a] | -3,8 (0,4) | -3,8 (0,5) | bd |
| | | 24[b] | -2,1 (1,3) | -4,5 (0,8) | bd |

a) obliczane na podstawie tygodniowej średniej punktacji NRS;
a) obliczane na podstawie punktacji NRS uzyskanej w wyznaczonych wizytach.

**Rysunek 17**
**Średnia zmiana nasilenia świądu w skali NRS względem wartości wyjściowej w badaniu ASSURE [22, 23]**




### 5.1.3.6. ZDARZENIA KLINICZNE ZWIĄZANE Z PBC

W badaniu ASSURE u 4 pacjentów odnotowano wystąpienie zdarzeń, które zakwalifikowano jako zdarzenia kliniczne związane z PBC. Zdarzenia te obejmowały wystąpienie wodobrzusza wymagającego leczenia, hospitalizację z powodu krwawienia z żylaków przełyku, wynik MELD >15 oraz zgonu. Większość zdarzeń wystąpiła wśród pacjentów z badań określanych jako *„legacy"*, z kolei

w podgrupie pacjentów z badania RESPONSE odnotowano wyłącznie hospitalizację z powodu krwawienia z żylaków przełyku u 1 pacjenta (Tabela 41).

**Tabela 41.**
**Zdarzenia kliniczne związane z PBC w badaniu ASSURE [22, 23][23]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | ASSURE, n/N (%) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | RESPONSE | | Ogółem |
| | | SEL+SOC | SOC→ SEL+SOC | SEL+SOC |
| **Ogółem** | 24 | 1/104 (1) | 0/54 (0) | 4/337 (1) |
| **Hospitalizacja z powodu żylaków przełyku** | 24 | 1/104 (1) | 0/54 (0) | 1/337 (<1) |
| **Wodobrzusze** | 24 | 0/104 (0) | 0/54 (0) | 2/337 (1)[a] |
| **MELD >15 na 2 kolejnych wizytach** | 24 | 0/104 (0) | 0/54 (0) | 2/337 (1)[a] |
| **Zgon** | 24 | 0/104 (0) | 0/54 (0) | 1/337 (<1)[b] |

MELD – model oceny zaawansowanej choroby wątroby;
a) dwóch pacjentów miało zarówno MELD>1 jak i wodobrzusze, jeden z tych pacjentów miał ciężki zespół wątrobowo-nerkowy i przerwał leczenie
b) jeden pacjent zmarł z powodu autoimmunologicznej anemii hemolitycznej (AHA, ang. *autoimmune haemolytic anaemia*), którą uznano za niezwiązaną z terapią

### 5.1.3.7. BEZPIECZEŃSTWO

Wyniki długoterminowej analizy bezpieczeństwa u pacjentów z ekspozycją na SEL+SOC trwającą ponad 2 lata wykazały, że lek charakteryzuje się korzystnym i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, a odsetek pacjentów przerywających terapię był niski. TEAE szczególnego zainteresowania wystąpiły u niewielkiego odsetka pacjentów i w większości miały nasilenie łagodne lub umiarkowane oraz były typowe dla populacji chorych na PBC. Analizy skorygowane o czas ekspozycji wykazały, że częstość tych zdarzeń nie wzrasta wraz z długotrwałym stosowaniem SEL+SOC.

Najczęściej zgłaszanymi TEAE były zakażenia (m.in. COVID-19, zakażenia nosogardzieli i układu moczowego), a także objawy typowe dla populacji z PBC, takie jak świąd, bóle mięśniowo-stawowe, zmęczenie, dolegliwości żołądkowo-jelitowe oraz bóle w obrębie jamy brzusznej.

W podgrupie pacjentów z badania RESPONSE zdarzenia niepożądane występowały z podobną częstością zarówno w ramieniu ciągłej terapii SEL+SOC, jak i wśród pacjentów wcześniej leczonych SOC+PLC (Tabela 42).

Autorzy przeprowadzili również analizy z uwzględnieniem długości ekspozycji, które potwierdziły stabilność profilu bezpieczeństwa SEL+SOC w czasie – częstość i nasilenie działań niepożądanych w kolejnych latach terapii pozostawały porównywalne do placebo. W analizach obejmujących pacjentów leczonych do 5 lat SEL+SOC utrzymywał korzystny profil bezpieczeństwa, bez pojawienia się nowych sygnałów ryzyka (Tabela 43).

**Tabela 42.**
**Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów zrekrutowanych z badania RESPONSE i badania Bowlus 2022 w ramach badania ASSURE [22]**

| AE | OI [mies.] | ASSURE, n/N (%) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | RESPONSE [22] | | Bowlus 2022 [21] |
| | | SEL+SOC | SOC+PLC→SEL+SOC | SEL+SOC |
| TEAE ogółem | 24 | 73/104 (70) | 42/54 (78) | 49/50 (98) |
| TEAE ≥3. stopnia | 24 | 9/104 (9) | 5/54 (9) | bd |
| Ciężkie TEAE | 24 | 6/104 (6) | 7 (13) | 11/50 (22) |
| TRAE ogółem | 24 | bd | bd | 16/50 (32) |
| TRAE ≥3. stopnia | 24 | bd | bd | 1/50 (2) |
| TEAE prowadzące do przerwania terapii | 24 | 2/104 (2) | 1 (2) | 1/50 (2) |
| AE prowadzące do zgonu | 24 | 0/104 (0)[a] | 0/54 (0) | 0/50 (0) |
| **TEAE występujące u ≥5% pacjentów** | | | | |
| Świąd | 24 | 10/104 (10) | 0/54 (0) | 10/50 (20) |
| Zakażenia układu moczowego | 24 | 7/104 (7) | 2/54 (4) | 9/50 (18) |
| Nudności | 24 | 5/104 (5) | 2/54 (4) | 9/50 (18) |
| Zmęczenie | 24 | 5/104 (5) | 1/54 (2) | 5/50 (10) |
| Zapalenie nosogardzieli | 24 | 5/104 (5) | 0/54 (0) | 7/50 (14) |
| Ból brzucha w górnej części | 24 | 5/104 (5) | 1/54 (2) | 4/50 (8) |
| COVID-19 | 24 | 5/104 (5) | 5/54 (9) | bd |
| Anemia | 24 | 4/104 (4) | 4/54 (7) | bd |
| Ból stawów | 24 | 3/104 (3) | 4/54 (7) | 10/50 (20) |
| Ból brzucha | 24 | 3/104 (3) | 2/54 (4) | 5/50 (10) |
| Ból głowy | 24 | 3/104 (3) | 5/54 (9) | 4/50 (8) |
| Kaszel | 24 | 3/104 (3) | 5/54 (9) | bd |
| Gorączka | 24 | 3/104 (3) | 3/54 (6) | bd |
| Biegunka | 24 | 2/104 (2) | 5/54 (9) | 10/50 (20) |
| Nadciśnienie | 24 | 2/104 (2) | 3/54 (6) | bd |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych | 24 | 2/104 (2) | 1/54 (2) | 4/50 (8) |
| Ból pleców | 24 | bd | bd | 5/50 (10) |
| Refluks żołądkowo-przełykowy | 24 | bd | bd | 5/50 (10) |
| Wymioty | 24 | bd | bd | 4/50 (8) |
| Zawroty głowy | 24 | bd | bd | 4/50 (8) |
| **TEAE szczególnego zainteresowania** | | | | |
| Związane z wątrobą | 24 | 7/104 (7) | 0/54 (0) | bd |
| Związane z mięśniami | 24 | 3/104 (3) | 0/54 (0) | bd |
| Związane z nerkami | 24 | 0/104 (0) | 1/54 (2) | bd |

a) 1 przypadek zgonu, w wyniku anemii hemolitycznej, został uznany przez badacza i sponsora jako niezwiązany z terapią

**Tabela 43.**
**Skorygowane o czas ekspozycji współczynniki zdarzeń niepożądanych (na 100 pacjento-lat) w badaniu ASSURE – analiza długoterminowa do 5 lat [26]**

| AE | ASSURE , n/100 pacjentolat | |
|---|---|---|
| | SEL+SOC N=486, E=865,1 lat | SOC+PLC N=152, E=89,9 lat |
| TEAE ogółem | 48,3 | 132,3 |
| TEAE ≥3. stopnia | 9,8 | 12,2 |
| Ciężkie TEAE | 8,0 | 7,8 |
| TEAE prowadzące do przerwania terapii | 2,9 | 5,6 |
| TEAE prowadzące do zgonu | 0,2 | 0 |
| AE szczegółowe[a] | | |
| Świąd | 9,3 | 26,7 |
| COVID-19 | 8,1 | 11,1 |
| Nudności | 7,7 | 7,8 |
| Zakażenia układu moczowego | 6,6 | 4,5 |
| Zmęczenie | 6,4 | 13,3 |
| Biegunka | 6,2 | 7,8 |
| Ból stawów | 6,1 | 10,0 |
| Ból głowy | 6,0 | 3,3 |
| Ból brzucha w górnej części | 5,3 | 6,7 |
| Zapalenie nosogardzieli | 4,9 | 7,8 |
| Ból brzucha | 4,4 | 2,2 |
| Zakażenia górnych dróg oddechowych | 3,9 | 8,9 |
| Kaszel | 3,7 | 5,6 |
| Zawroty głowy | 3,6 | 1,1 |
| Wymioty | 3,5 | 5,6 |
| Dyspepsja | 3,2 | 4,5 |
| Wzdęcia | 3,1 | 5,6 |
| Zaparcia | 3,0 | 5,6 |
| Refluks żołądkowo-przełykowy | 3,0 | 3,3 |
| AE szczególnego zainteresowania | | |
| Związane z wątrobą | 6,1 | 13,3 |
| Związane z mięśniami | 6,9 | 8,9 |
| Związane z nerkami | 0,7 | 0 |
| Związane z trzustką | 0,6 | 1,1 |

a) AE występujące u ≥3 pacjentów na 100 tys. pacjento-lat w grupie SEL

## 5.2. Wyniki porównania pośredniego dla SEL vs ELA

Danych do analizowanego porównania dostarczyły badania RESPONSE i ELATIVE, które umożliwiały przeprowadzenie porównania pośredniego. Ze względu na konieczność ujednolicenia definicji kluczowych punktów końcowych w zakresie wartości progowych, zastosowano metodę porównania

pośredniego z dostosowaniem populacji. Za preferowane podejście uznano zakotwiczoną analizę MAIC, wykorzystującą wspólny komparator (SOC+PLC) jako punkt odniesienia.

[redacted]

W przypadku punktów końcowych nieuwzględnionych w analizie MAIC, lecz możliwych do porównania ilościowego, zastosowano metodę Büchera. Dodatkowo zaprezentowano zestawienia jakościowe w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby, oceny nasilenia świądu oraz profilu bezpieczeństwa terapii.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|---|---|---|---|
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

## 5.2.2. Porównanie pośrednie metodą Büchera

W ramach porównania metodą Büchera uwzględniono wszystkie punkty końcowe nieuwzględnione w analizie MAIC, ale kwalifikujące się do porównania ilościowego, przy względnej spójności ryzyka w grupach referencyjnych, definiowanej jako różnica nieprzekraczająca 15%.

Dane uzyskane w wyniku tego porównania należy traktować wyłącznie poglądowo, jako uzupełnienie do porównania metodą MAIC.

### 5.2.2.1. SKŁADOWE ZŁOŻONEJ ODPOWIEDZI BIOCHEMICZNEJ

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami SEL+SOC i ELA+SOC w zakresie parametrów będących składowymi oceny biochemicznej (Tabela 48).

Uzyskane wyniki należy interpretować z ostrożnością zwłaszcza w odniesieniu do względnej zmiany poziomu ALP, z uwagi na różnice w wartościach referencyjnych stosowanych w analizowanych

badaniach. Choć próg włączenia >1,67×GGN obowiązywał w obu badaniach, w badaniu RESPONSE zastosowano wyższą wartość GGN, co mogło skutkować włączeniem pacjentów z wyższymi bezwzględnymi wartościami ALP. Może to wpływać na ocenę dynamiki odpowiedzi i utrudniać bezpośrednie porównanie procentowej redukcji tego parametru.

**Tabela 48.**
**Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla SEL+SOC vs ELA+SOC w odniesieniu do składowych złożonej odpowiedzi biochemicznej**

| Punkt końcowy | Populacja | Wyniki porównania (RR [95%CI]) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | SEL+SOC vs SOC+PLC | ELA+SOC vs SOC+PLC | SEL+SOC vs ELA+SOC |
| **Redukcja ALP o ≥15%** | ITT | **2,59 [1,80; 3,71]** | **4,42 [2,41; 8,09]** | 0,59 [0,29; 1,18] |
| **Bilirubina całkowita ≤1xGGN** | ITT | 1,06 [0,90; 1,24] | 1,03 [0,89; 1,19] | 1,03 [0,83; 1,27] |

## 5.2.2.2. ZMIANY PARAMETRÓW BIOCHEMICZNYCH

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami SEL+SOC i ELA+SOC w zakresie zmiany parametrów biochemicznych względem wartości wyjściowych (Tabela 49).

**Tabela 49.**
**Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla SEL+SOC vs ELA+SOC w odniesieniu do zmiany parametrów biochemicznych**

| Punkt końcowy | Populacja | Wyniki porównania (LSMD [95%CI]) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | SEL+SOC vs SOC | ELA+SOC vs SOC+PLC | SEL+SOC vs ELA+SOC |
| **Zmiana bezwzględna [U/l]** | | | | |
| **ALT** | ITT | **-8,30 [-13,65; -2,95]** | -3,8 [-11,0; 3,4] | -4,50 [-13,47; 4,47] |
| **AST** | ITT | -1,00 [-5,36; 3,36] | 1,9 [-4,6; 8,5] | -2,90 [-10,77; 4,97] |
| **GGTP** | ITT | **-89,70 [-117,86; -61,54]** | -30,2 [-65,1; 4,8] | -59,50 [-155,77; 36,77] |
| **Zmiana procentowa [%]** | | | | |
| **ALP, %** | ITT | **-38,2 [-46,3; -30,1]** | **-39,10 [-46,17; -32,03]a** | 0,90 [-39,03; 40,83] |

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; kolorem czerwonym oznaczono wynik istotny statystycznie na korzyść komparatora
a) oszacowane na podstawie wartości odczytanych z wykresu, należy interpretować z ostrożnością

## 5.2.2.3. NIEINWAZYJNA OCENA WŁÓKNIENIA WĄTROBY

W pośrednim porównaniu z dopasowaniem metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEL+SOC i ELA+SOC w zakresie wpływu na włóknienie wątroby, ocenianego na podstawie zmiany sztywności tkanki wątrobowej oraz wskaźnika ELF (Tabela 50).

Brak jednoznacznych różnic pomiędzy terapiami w zakresie wpływu na sztywność wątroby może wynikać nie tylko z realnej zbieżności efektów, lecz również z ograniczeń porównania pośredniego. Warto zauważyć, że w badaniu RESPONSE odsetek pacjentów z marskością wątroby był nieznacznie wyższy niż w populacji badania ELATIVE, co mogło wpłynąć na ocenę efektów leczenia.

**Tabela 50.**
**Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla SEL+SOC vs ELA+SOC w odniesieniu do nieinwazyjnej oceny sztywności wątroby**

| Punkt końcowy | Populacja | Wyniki porównania (LSMD [95%CI]) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | SEL+SOC vs SOC+PLC | ELA+SOC vs SOC+PLC | SEL+SOC vs ELA+SOC |
| Zmiana sztywności wątroby[a] (kPa) | ITT | -1,10 [-3,28; 1,08] | -0,1 [-2,1; 1,9] | -1,00 [-3,96; 1,96] |
| Zmiana wskaźnika ELF[b] | ITT | 0,06 [-0,12; 0,24] | -0,1 [-0,3; 0,1] | 0,16 [-0,11; 0,43] |

a) Sztywność wątroby mierzona za pomocą elastografii przejściowej, której zakres wyników wynosi od 1,5 do 75 kPa. Wyższe wyniki wskazują na większą sztywność wątroby;
b) Wskaźnik zaawansowanego włóknienia wątroby (ELF) opiera się na trzech parametrach laboratoryjnych (kwas hialuronowy, peptyd prokolagenu typu III oraz tkankowy inhibitor metaloproteinazy 1), które odzwierciedlają stopień włóknienia wątroby. Wyższe wartości wskaźnika wskazują na bardziej zaawansowane włóknienie.

### 5.2.2.4. OCENA NASILENIA ŚWIĄDU

W pośrednim porównaniu z dostosowaniem metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEL+SOC i ELA+SOC w zakresie zmiany nasilenia świądu, ocenianej w skali NRS lub WI-NRS po okresie 6 miesięcy (Tabela 51).

**Tabela 51.**
**Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla SEL+SOC vs ELA+SOC w odniesieniu do zmiany nasilenia świądu w populacji z NRS/WI-NRS ≥4 po okresie 6 miesięcy**

| Punkt końcowy | Populacja | Wyniki porównania (LSMD [95%CI]) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | SEL+SOC vs SOC+PLC | ELA+SOC vs SOC+PLC | SEL+SOC vs ELA+SOC |
| NRS/WI-NRS | NRS ≥4 | **-1,5 [-2,5; -0,5]** | -0,34 [-1,49; 0,80] | -1,16 [-2,68; 0,36] |

### 5.2.2.5. JAKOŚĆ ŻYCIA

Wyniki porównania pośredniego z dostosowaniem metodą Büchera wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy terapiami SEL+SOC i ELA+SOC w zakresie jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza 5-D Świąd i PBC-40 po 6 miesiącach terapii – zarówno w populacji całkowitej jak i w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem (NRS lub WI-NRS ≥4).

**Tabela 52.**
**Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla SEL+SOC vs ELA+SOC w odniesieniu do oceny jakości życia**

| Domena | Populacja | Wyniki porównania (LSMD [95%CI]) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | SEL+SOC vs SOC+PLC | ELA+SOC vs SOC+PLC | SEL+SOC vs ELA+SOC |
| **Jakość życia oceniana kwestionariuszem 5-D Świąd** | | | | |
| Wynik całkowity | ITT | **-2,3 [-3,4; -1,2]** | **-1,3 [-2,4; -0,2]** | -1,00 [-2,56; 0,56] |
| | NRS≥4 | **-3,5 [-5,5; -1,6]** | **-3,0 [-5,5; -0,5]** | -0,50 [-3,67; 2,67] |
| **Jakość życia oceniana kwestionariuszem PBC-40** | | | | |

| Domena | Populacja | Wyniki porównania (LSMD [95%CI]) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | SEL+SOC vs SOC+PLC | ELA+SOC vs SOC+PLC | SEL+SOC vs ELA+SOC |
| Wynik całkowity | NRS ≥4 | -3,4 [-12,7; 5,8] | 1,1 [-1,1; 3,4] | -4,5 [-14,02; 5,02] |
| Świąd | ITT | 0,3 [-5,0; 5,6] | **-1,2 [-2,0; -0,3]** | 1,50 [-3,87; 6,87] |
| | NRS ≥4 | -1,5 [-3,2; 0,22] | **-2,3 [-4,0; -0,7]** | 0,8 [-1,58; 3,18] |

Wynik całkowity w skali świądu 5-D składa się z pięciu obszarów (czas trwania, stopień i kierunek, stan niesprawności i dystrybucja), w ogólnej skali wynik mieści się w zakresie od 5 (brak świądu) do 25 (najcięższy świąd).

#### 5.2.2.6. BEZPIECZEŃSTWO

W pośrednim porównaniu z dostosowaniem metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEL+SOC i ELA+SOC w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych, w tym związanych z terapią, prowadzących do przerwania terapii, związanych z wątrobą, układem sercowo-naczyniowym, czy też bólem brzucha (Tabela 53).

**Tabela 53.**
**Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla SEL+SOC vs ELA+SOC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych**

| TEAE | Wyniki porównania (RR [95% CI]) | | |
|---|---|---|---|
| | SEL+SOC vs SOC+PLC | ELA+SOC vs SOC+PLC | SEL+SOC vs ELA+SOC |
| **Związane z leczeniem** | 1,40 [0,66; 2,96] | 0,98 [0,65; 1,48] | 1,42 [0,60; 3,35] |
| **Prowadzące do przerwania terapii** | 0,68 [0,16; 2,94] | 1,08 [0,40; 2,95] | 0,63 [0,11; 3,71] |
| **Związane z wątrobą** | 0,68 [0,25; 1,87] | 0,79 [0,27; 2,28] | 0,86 [0,20; 3,76] |
| **Związane z układem sercowo-naczyniowym** | 1,32 [0,49; 3,54] | 2,48 [0,12; 50,70] | 0,53 [0,02; 12,77] |
| **Ból brzucha** | 4,57 [0,59; 35,30] | 1,96 [0,58; 6,66] | 2,33 [0,22; 25,20] |

### 5.2.3. Porównanie o charakterze jakościowym

W ramach zestawienia jakościowego uwzględniono wszystkie punkty końcowe, dla których nie istniała możliwość porównania ilościowego, z powodu rozbieżnych definicji punktów końcowych lub zbyt wysokich rozbieżności w wynikach dla grup referencyjnych.

Dane uzyskane w wyniku tego porównania należy traktować wyłącznie poglądowo, jako uzupełnienie do porównania metodą MAIC.

#### 5.2.3.1. RYZYKO WYSTĄPIENIA ZGONU LUB PRZESZCZEPIENIA WĄTROBY

Zestawienie jakościowe wskazuje, że obie terapie wiązały się z poprawą przewidywanego przeżycia bez przeszczepu w oparciu o współczynnik GLOBE. Pomimo że wartości raportowane w badaniach nie są bezpośrednio porównywalne ze względu na różnice w sposobie estymacji, wyniki sugerują korzystny efekt obu terapii (Tabela 54).

**Tabela 54.**
**Zestawienie jakościowe dowodów z badań dla SEL+SOC i badań dla ELA+SOC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby**

| Punkt końcowy | Populacja | SEL+SOC (RESPONSE) | | | ELA+SOC (ELATIVE) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | OI | N | LSM (SE) | OI | N | Średnia (SD) |
| GLOBE[a] | ITT | 12 | 125 | -0,33 (0,036) | 12 | 108 | -0,36 (0,40) |

a) GLOBE Risk Score – skala ryzyka opracowana w celu oceny przeżycia bez przeszczepienia wśród pacjentów z PBC leczonych UDCA. Wzór uwzględnia wiek, stosunek bilirubiny całkowitej i ALP do górnej granicy normy (GGN), stosunek albuminy do dolnej granicy normy (DGN) oraz liczbę płytek krwi. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 1 – im wyższy wynik, tym większe ryzyko przeszczepienia wątroby lub zgonu

## 5.2.3.2. OCENA NASILENIA ŚWIĄDU

Zestawienie jakościowe wskazuje, że obie terapie skutecznie zmniejszają nasilenie świądu ocenianego w skali numerycznej u pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem w 12-miesięcznym okresie leczenia (Tabela 55).

**Tabela 55.**
**Zestawienie jakościowe dowodów z badań dla SEL+SOC i badań dla ELA+SOC w odniesieniu do zmiany w wynikach numerycznej skali świądu po 12 miesiącach terapii**

| Punkt końcowy | Populacja | SEL+SOC (RESPONSE) | | | ELA+SOC (ELATIVE) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | OI | N | LSM (SE) | OI | N | LSM [95% CI] |
| Zmiana NRS/WI-NRS względem wartości wyjściowej | NRS/WI-NRS ≥4 | 12 | 49 | -3,3 (bd) | 12 | 44 | -1,93 [-2,60; -1,26] |

## 5.2.3.3. BEZPIECZEŃSTWO

Zestawienie jakościowe wyników dotyczących bezpieczeństwa terapii SEL+SOC i ELA+SOC wskazuje na niską częstość występowania ciężkich TEAE, zdarzeń związanych z nerkami oraz zgonów. W grupie SEL+SOC nie odnotowano żadnych przypadków, podczas gdy w grupie ELA+SOC odsetki nie przekraczały 3%. W przypadku zdarzeń związanych z leczeniem terapia SEL+SOC cechowała się niższym odsetkiem zdarzeń (17% vs 39%) (Tabela 27).

**Tabela 56.**
**Zestawienie jakościowe dowodów z badań dla SEL+SOC i badań dla ELA+SOC w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii**

| TEAE | SEL+SOC (RESPONSE) | | ELA+SOC (ELATIVE) | |
|---|---|---|---|---|
| | OI | n/N (%) | OI | n/N (%) |
| TRAE ogółem | 12 | 22/128 (17) | 12 | 42/108 (39) |
| Ciężkie związane z leczeniem | 12 | 0/128 (0) | 12 | 3/108 (3) |
| Związane z nerkami | 12 | 0/128 (0) | 12 | 3/108 (3) |
| Zgon | 12 | 0/128 (0) | 12 | 2/108 (2) |

# 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Lyvdelzi (SEL) opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA, *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*),
- WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase).

Zgodnie z informacją podaną na stronie EMA bezpieczeństwo produktu leczniczego Lyvdelzi® znajduje się pod dodatkowym nadzorem - produkt oznaczony jest symbolem czarnego trójkąta. Symbol ten, zamieszczany jest na ulotkach leków celem wspierania raportowania podejrzanych reakcji niepożądanych, co jest standardowym postępowaniem w przypadku produktów zawierających nowe substancje aktywne (tj. dopuszczone na terenie EU po 1.01.2011) [50].

W systemie zgłaszania zdarzeń niepożądanych FDA – FAERS (FDA *Adverse Event Reporting System*), całkowita liczba przypadków AE wyniosła 250 w latach 2024-2026, z których 229 stanowiły SAE, w tym 24 zgonów [51].

Według danych pozyskanych z bazy VigiBase (zarządzanej przez *WHO Uppsala Monitoring Centre*), w latach 2012-2026 zgłoszono łącznie 407 AE związane ze stosowaniem SEL (*Adverse Drug Reactions*). Cztery najczęstsze kategorie AE obejmowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego oraz nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oraz choroby skóry i tkanki podskórnej (Tabela 57) [52].

Nie odnaleziono alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania SEL na stronach URPL i MHRA.

**Tabela 57.**
**Liczba AE wg kategorii po zastosowaniu SEL raportowana w VigiBase (stan na 06.03.2026 r.)**

| Kategoria | Całkowita liczba AE danego typu |
|---|---|
| Zaburzenia okulistyczne | 3 |
| Zaburzenia kardiologiczne | 9 |
| Zaburzenia ucha i błędnika | 1 |
| Zaburzenia endokrynologiczne | 1 |
| Zaburzenia wzroku/ oka | 12 |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe | 96 |
| Zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania | 98 |

| Kategoria | Całkowita liczba AE danego typu |
|---|---|
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | 28 |
| Zaburzenia układu odpornościowego | 4 |
| Infekcje i zakażenia | 29 |
| Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne | 58 |
| Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych | 82 |
| Zaburzenia metabolizmu i żywienia | 11 |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | 21 |
| Nowotwory łagodne, złośliwe i niesklasyfikowane | 6 |
| Zaburzenia układu nerwowego | 71 |
| Problemy z produktem | 1 |
| Zaburzenia psychiczne | 10 |
| Zaburzenia funkcji nerek i dróg moczowych | 14 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | 2 |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | 17 |
| Choroby skóry i tkanki podskórnej | 13 |
| Sytuacja społeczna | 1 |
| Procedury chirurgiczne i medyczne | 29 |
| Choroby naczyniowe | 9 |

# 7. Wyniki opracowań wtórnych

W analizie uwzględniono 11 przeglądów systematycznych, z czego w 8. dokonano kumulacji danych zidentyfikowanych badań. Przeglądy te zgodnie wskazują, że SEL stanowi skuteczną opcję leczenia PBC po niepowodzeniu lub nietolerancji UDCA, charakteryzującą się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

Podsumowanie kluczowych wyników oraz charakterystyki przeglądów przedstawiono poniżej (Tabela 58). Ocena jakości przeglądów systematycznych, przeprowadzona przy użyciu narzędzia AMSTAR II, została zaprezentowana w aneksie (patrz Aneks G.3)

**Tabela 58.**
**Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej**

| Akronim badania | Metodyka i cel przeglądu | Oceniane interwencje | Najważniejsze wnioski |
|---|---|---|---|
| **Abuelazm 2025 [30]** | **Cel przeglądu:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa SEL w leczeniu PBC<br>**Populacja docelowa:** pacjenci z PBC<br>**Przeszukane źródła informacji:** PubMed, Scopus, Web of Science, CENTRAL<br>**Data przeszukania:** 19.07.2025 r.<br>**Rodzaj analizy:** ilościowa (meta-analiza)<br>**Liczba włączonych badań:** 3<br>**Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska | • SEL | • Metaanaliza wykazała, że SEL istotnie zmniejszał aktywność ALP, poprawiał parametry biochemiczne cholestazy oraz redukował nasilenie świądu (RR=0,54 [0,31; 0,94], $p$ = 0,03), przy jednoczesnym braku istotnego wzrostu ryzyka działań niepożądanych.<br>• SEL powodował również istotne zmniejszenie poziomu parametrów biochemicznych takich jak ALP, ALT oraz GGT<br>• Terapia może stanowić opcję leczenia wspomagającego (add-on) u pacjentów otrzymujących leczenie podstawowe UDCA.<br>• Ograniczona liczba badań klinicznych oraz niewielka populacja badana wymagają ostrożnej interpretacji wyników do czasu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa w większych badaniach. |
| **Ashraf 2025 [31]** | **Cel przeglądu:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa seladelparu w leczeniu PBC<br>**Populacja docelowa:** pacjenci z PBC<br>**Przeszukane źródła informacji:** PubMed, Scopus, Cochrane Library, ScienceDirect, Google Scholar, referencje badań, szara literatura, rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov), raporty regulacyjne FDA oraz materiały konferencyjne.<br>**Data przeszukania:** 03.2025 r.<br>**Rodzaj analizy:** meta-analiza<br>**Liczba włączonych badań:** 3<br>**Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska | • SEL | • Zgodnie z wnioskami autorów, terapia SEL stanowi skuteczną opcję leczenia PBC, prowadząc do istotnego obniżenia poziomów ALP i ALT oraz ogólnej poprawy profilu biochemicznego pacjentów.<br>• Leczenie charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa – najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w grupie otrzymującej SEL były bóle brzucha i bóle głowy.<br>• Terapia SEL w porównaniu do PLC istotnie zwiększa częstość normalizacji poziomu ALP oraz uzyskania odpowiedzi biochemicznej. |
| **Cumpian 2025 [32]** | **Cel przeglądu:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w drugiej linii leczenia PBC.<br>**Populacja docelowa:** pacjenci z PBC nieodpowiadający na terapię UDCA lub z jej nietolerancją.<br>**Przeszukane źródła informacji:** PubMed, MEDLINE, ClinicalTrials.gov, referencje badań<br>**Data przeszukania:** 1.03.2024 r.<br>**Rodzaj analizy:** jakościowa<br>**Liczba włączonych badań:** 4 (w tym 1 dla SEL)<br>**Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska | • SEL,<br>• OCA,<br>• ELA,<br>• Bezafibrat. | • Zgodnie z wynikami analizy, wszystkie terapie wykazywały poprawę w zakresie poziomu ALP. Po 12 miesiącach leczenia odnotowano redukcję o 35–49% względem wartości wyjściowej, terapia SEL wiązała się z redukcją na poziomie 42%.<br>• Wszystkie oceniane terapie osiągnęły pierwszorzędowe punkty końcowe, definiowane najczęściej jako złożona odpowiedź biochemiczna (ALP <1,67×GGN, redukcja ALP ≥15%, TB ≤1×GGN).<br>• SEL i ELA były jedynymi terapiami, które wykazały istotne zmniejszenie nasilenia świądu według skali 5-D.<br>• SEL jako jedyna terapia wykazał istotną poprawę w skali NRS u pacjentów z umiarkowanym do ciężkim świądem już po 6 miesiącach leczenia, podczas gdy OCA wykazywał pogorszenie wyniku już po 3 mies. |

| Akronim badania | Metodyka i cel przeglądu | Oceniane interwencje | Najważniejsze wnioski |
|---|---|---|---|
| **Gadour 2025 [33]** | **Cel przeglądu:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa nowych doustnych leków przeciwcholestatycznych w leczeniu PBC<br>**Populacja docelowa:** dorośli pacjenci z PBC<br>**Przeszukane źródła informacji:** PubMed, Embase, Cochrane Library, Web of Science, szara literatura, materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych.<br>**Data przeszukania:** 09.2024 r.<br>**Rodzaj analizy:** meta-analiza<br>**Liczba włączonych badań:** 10 (w tym 2 dla SEL)<br>**Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska | • SEL,<br>• ELA,<br>• Fenofibrat,<br>• Bezafibrat,<br>• Saroglitazar,<br>• Budezonid. | • Nowe terapie przeciw cholestatyczne, w tym SEL wykazują potencjał w leczeniu PBC, zwłaszcza w odniesieniu do obniżenia poziomu ALP, normalizacji ALP i złagodzenia objawów świądu.<br>• Dane dla SEL i ELA cechują się wysoką zmiennością co może odzwierciedlać różnice w populacjach pacjentów, stopniu zaawansowania choroby lub projektach badań.<br>• Wyniki metaanalizy wskazują na korzystny łączny efekt wszystkich nowych terapii w zakresie redukcji poziomu ALP ($p < 0,00001$),<br>• Nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania poważnych zdarzeń niepożądanych pomiędzy nowymi terapiami, w tym SEL a grupą kontrolną ($p = 0,35$). |
| **Giannini 2025 [34]** | **Cel przeglądu:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii stosowanych w drugiej linii leczenia PBC.<br>**Populacja docelowa:** pacjenci z PBC nieodpowiadający na terapię UDCA lub z jej nietolerancją.<br>**Przeszukane źródła informacji:** Ovid (Embase, Scopus, Web of Science), PubMed, abstrakty konferencyjne z wiodących czasopism z zakresu gastroenterologii oraz szara literatura (Google, Yahoo).<br>**Data przeszukania:** 4.07.2024 r.<br>**Rodzaj analizy:** metaanaliza sieciowa<br>**Liczba włączonych badań:** 3 (w tym 1 dla SEL)<br>**Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska | • SEL,<br>• OCA,<br>• ELA. | • Autorzy przeglądu wskazali, że wszystkie oceniane terapie (SEL, ELA, OCA) istotnie zwiększały odsetek odpowiedzi biochemicznej względem PLC;<br>• ELA był nieco skuteczniejszy w uzyskiwaniu odpowiedzi biochemicznej niż SEL (RR= 4,37 [1,01–18,87]), który z kolei był jedynym lekiem związanym ze zmniejszoną częstością występowania świądu.<br>• Pomimo porównywalnej skuteczności z OCA, SEL charakteryzował się znacznie lepszym profilem bezpieczeństwa;<br>• SEL był jedyną terapią, która istotnie obniżała ryzyko wystąpienia świądu de novo (RR = 0,30 [0,12–0,80]);<br>• W analizie pośredniej (NMA) nie wykazano istotnych różnic SEL i ELA w zakresie wpływu na występowanie świądu;<br>• Zdaniem autorów powyższe wyniki mogą wskazywać na potrzebę personalizacji leczenia drugiego rzutu pacjentów z PBC. |
| **Khoury 2025 [35]** | **Cel przeglądu:** ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa SEL w leczeniu PBC.<br>**Populacja docelowa**: pacjenci z PBC.<br>**Przeszukane źródła informacji:** PubMed, Internet w celu przeszukania abstraktów i posterów z konferencji naukowych (Google, Google Scholar), rejestry badań klinicznych.<br>**Data przeszukania:** 27.01.2025 r.<br>**Rodzaj analizy:** jakościowa<br>**Liczba włączonych badań:** 5<br>**Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska | • SEL | • Terapia SEL jako pierwsza spośród agonistów PPAR wykazała istotne działanie w zakresie odpowiedzi biochemicznej, normalizacji ALP oraz redukcji świądu względem PLC,<br>• Wskazano również, że SEL łagodzi świąd, co przekłada się na istotną poprawę jakości życia pacjentów z PBC.<br>• Zdaniem autorów SEL jest bezpieczną i skuteczną opcją w terapii drugiego rzutu w leczeniu PBC, odpowiadającą na istotną, niezaspokojoną potrzebę kliniczną. |

| Akronim badania | Metodyka i cel przeglądu | Oceniane interwencje | Najważniejsze wnioski |
|---|---|---|---|
| **Lin 2024 [36]** | **Cel przeglądu:** Ocena skuteczności leków stosowanych jako terapia dodana (wspomagająca) u pacjentów z PBC, nieodpowiadających na terapię UDCA, w zakresie poprawy poziomu ALP.<br>**Populacja docelowa:** pacjenci z PBC nieodpowiadający na terapię UDCA.<br>**Przeszukane źródła informacji:** PubMed, Embase, Web of Science, The Cochrane Library, referencje badań.<br>**Data przeszukania:** 1.12.2023 r.<br>**Rodzaj analizy:** metaanaliza sieciowa<br>**Liczba włączonych badań:** 23 (w tym 1 dla SEL)<br>**Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska | • Terapia skojarzona z UDCA:<br>o SEL,<br>o ELA,<br>o OCA,<br>o Bezafibrat ,<br>o Fenofibrat,<br>o Saroglitazar,<br>o Budezonid,<br>o Aldafermin,<br>• monoterapia UDCA | • Zgodnie z opinia autorów u pacjentów z PBC, którzy nie uzyskują pełnej odpowiedzi na monoterapię UDCA, schemat leczenia skojarzonego może przynieść lepsze korzyści kliniczne niż sama monoterapia UDCA;<br>• Agoniści receptorów PPAR (w tym SEL i ELA) jako terapia drugiego rzutu u pacjentów z PBC opornym na UDCA, okazali się skuteczniejsi niż inne leki o odmiennych mechanizmach działania w zakresie poprawy poziomu ALP;<br>• W analizach wrażliwości terapia SEL wykazała lepszą skuteczność niż bezafibrat. |
| **Shukla 2025 [37]** | **Cel przeglądu:** Podsumowanie dostępnych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa SEL w leczeniu PBC.<br>**Populacja docelowa:** pacjenci z PBC nieodpowiadający na terapię UDCA.<br>**Przeszukane źródła informacji:** PubMed, Embase, Web of Science.<br>**Data przeszukania:** 1.06.2024 r.<br>**Rodzaj analizy:** jakościowa<br>**Liczba włączonych badań:** bd<br>**Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska | • SEL | • Autorzy wskazują, że postępy w leczeniu PBC umożliwiają realne dążenie do normalizacji parametrów biochemicznych wątroby, minimalizacji objawów i uniknięcia przeszczepienia wątroby.<br>• UDCA pozostaje terapią pierwszego wyboru, a nowe opcje, takie jak seladelpar, oferują obiecujące, celowane podejście dla pacjentów z niezaspokojonymi potrzebami.<br>• Dane kliniczne wskazują, że seladelpar poprawia biochemiczne markery cholestazy i stanu zapalnego, przy dobrym profilu bezpieczeństwa i bez nasilenia świądu.<br>• Opracowania wtórne wskazują, że SEL w skojarzeniu z UDCA poprawia ALP skuteczniej niż UDCA w monoterapii,<br>• Według autorów konieczne są dodatkowe badania fazy III, aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo leku w większej populacji. |
| **Tang 2024 [38]** | **Cel przeglądu:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa agonistów receptorów PPAR w leczeniu PBC.<br>**Populacja docelowa:** pacjenci z PBC<br>**Przeszukane źródła informacji:** The Cochrane Library, Web of Science, PubMed, Embase, referencje badań.<br>**Data przeszukania:** 15.03.2024 r.<br>**Rodzaj analizy:** meta-analiza<br>**Liczba włączonych badań:** 8 (w tym 3 dla SEL)<br>**Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska | • SEL,<br>• ELA,<br>• Bezafibrat,<br>• Fenofibrat,<br>• Saroglitazar. | • Zgodnie z wynikami metaanalizy agoniści receptorów PPAR, w tym m.in. SEL w porównaniu z PLC:<br>o zwiększają odsetek odpowiedzi biochemicznej oraz częstość normalizacji poziomu ALP;<br>o poprawiają poziomy biomarkerów, oraz<br>o wykazują dobrą tolerancję oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa.<br>• Autorzy wskazali ponadto, że terapia SEL u pacjentów z PBC i umiarkowanym do ciężkiego świądem zapewnia istotną poprawę nasilenia tego objawu. |

| Akronim badania | Metodyka i cel przeglądu | Oceniane interwencje | Najważniejsze wnioski |
|---|---|---|---|
| **Xu 2022 [39]** | **Cel przeglądu:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii dostępnych w leczeniu świądu związanego z PBC.<br>**Populacja docelowa:** pacjenci ze świądem w przebiegu PBC<br>**Przeszukane źródła informacji:** PubMed, EMBASE, Cochrane Library, Web of Science, ClinicalTrials.gov<br>**Data przeszukania:** 06.2021 r.<br>**Rodzaj analizy:** meta-analiza<br>**Liczba włączonych badań:** 23 (w tym 1 dla SEL)<br>**Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska | • SEL,<br>• UDCA,<br>• Ryfampicyna,<br>• GSK2330672,<br>• Maraloxibat,<br>• OCA,<br>• Bezafibrat,<br>• NGM282,<br>• Malolitad,<br>• Kolchicyna,<br>• Metotreksat. | • Zgodnie z wynikami przeglądu, SEL podobnie jak inne leki: UDCA, OCA, rifampicyna, cyklosporyna, NGM282, wiąże się z istotną poprawą poziomu ALP względem PLC (SMD = -2,22 [-3,24; -1,21], p = 0,000).<br>• Terapia SEL w porównaniu z PLC nie wpływała na istotną redukcją świądu oraz nie wykazała istotnych zmian w ocenie jakości życia związanej ze świądem (5-D i VAS). |
| **Zaidi 2025 [40]** | **Cel przeglądu:** ocena skuteczności i bezpieczeństwa agonistów PPAR w leczeniu PBC u pacjentów, nieodpowiadających na terapię UDCA<br>**Populacja docelowa:** pacjenci z PBC nieodpowiadajacy na standardowe leczenie, takie jak UDCA<br>**Przeszukane źródła informacji:** MEDLINE (via PubMed), Embase, the Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, referencje badań<br>**Data przeszukania:** 04.2024 r.<br>**Rodzaj analizy:** meta-analiza<br>**Liczba włączonych badań:** 12 (w tym 3 dla SEL)<br>**Ocena w skali AMSTAR:** krytycznie niska | • SEL,<br>• ELA,<br>• Fenofibrat,<br>• Saroglitazar,<br>• Bezafibrat. | • Terapie z zastosowaniem SEL, ELA lub Bezafibrat skojarzone z UDCA, istotnie zwiększają odsetek pacjentów osiągających złożoną odpowiedź biochemiczną w porównaniu z monoterapią UDCA. Nie stwierdza się różnicy w częstości działań niepożądanych pomiędzy tymi grupami.<br>• Agoniści PPAR, w tym SEL, zwiększają częstość normalizacji ALP oraz zmniejszają częstość i nasilenie świądu mierzonego skalą NRS<br>• Nie obserwuje się istotnych różnic pomiędzy PPAR, w tym SEL a PLC w zakresie: zmiany poziomu TB, ogólnego profilu bezpieczeństwa oraz jakości życia w skali PBC-40.<br>• Poszczególne terapie z zastosowaniem agonistów PPAR nie wykazują istotnych różnic między sobą w zakresie wpływu na poziom ALP. |

OCA – kwas obetycholowy (ang. *obetocholic acid*

# 8. Ograniczenia

Wyniki niniejszej analizy klinicznej oraz sformułowane wnioski należy interpretować z uwzględnieniem szeregu istotnych ograniczeń.

### OGRANICZENIA BADAŃ PODSTAWOWYCH

- Badania zakwalifikowane do analizy klinicznej przeprowadzono w populacji szerszej niż populacja docelowa, ponieważ kryteria włączenia do badania RESPONSE nie uwzględniały statusu nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania fibratów. Oznacza to, że w badaniu mogli uczestniczyć również pacjenci odpowiadający populacji docelowej, tj. chorzy z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją UDCA, w tym potencjalnie pacjenci z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów. Nie odnaleziono bezpośrednich dowodów dotyczących skuteczności seladelparu w tej subpopulacji, jednak wyniki analiz w podgrupach badania RESPONSE wskazują na spójność efektu terapeutycznego w całej badanej populacji, niezależnie od charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów. W związku z powyższym wyniki badania mogą zostać odniesione również do pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów.
- Pierwszorzędowym punktem końcowym była złożona odpowiedź biochemiczna, która zgodnie wytycznymi EMA jest dopuszczalna w przypadku chorób cholestatycznych [53].
- W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z pewnym poziomem niepewności.
- Długoterminowa analiza bezpieczeństwa obecnie opiera się głównie na danych z analizy przejściowej po 24 miesiącach terapii (12 miesięcy badania ASSURE), natomiast dane z dłuższego okresu obserwacji dostępne są jedynie w formie skumulowanej dla całej populacji (zbiorczo z 6.badań) i opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, bez wyodrębnienia uczestników badania RESPONSE. Należy jednak podkreślić, że badanie ma charakter rozwojowy, więc w najbliższym czasie można spodziewać się kolejnych, pełniejszych analiz.
- Badania dotyczące doboru dawki SEL (Bowlus 2022) oraz długoterminowej obserwacji (ASSURE) dostarczyły dodatkowych danych potwierdzających powtarzalność efektu terapeutycznego, jednak nie miały charakteru porównań bezpośrednich.

### OGRANICZENIA DOTYCZĄCE PORÓWNANIA POŚREDNIEGO

- W analizie nie było dostępnych badań bezpośrednio porównujących SEL+SOC z ELA+SOC. Dlatego zastosowano metody porównania pośredniego, w tym MAIC oraz metodę Büchera. Pomimo starannego dopasowania populacji w analizie MAIC, tego typu porównania są obarczone założeniem porównywalności populacji pomiędzy badaniami, które w tym przypadku jest ograniczone.

- Wyniki MAIC odnoszą się do populacji syntetycznej, dopasowanej do komparatora, a nie rzeczywistej populacji z badania SEL, co ogranicza możliwość bezpośredniego uogólnienia wyników.
- Różnice w ustalonym progu GGN dla kluczowych parametrów biochemicznych takich jak ALP i TB wpływają na ograniczoną możliwość porównań między badaniami.
- Różnice w sposobie zbierania danych dla oceny nasilenia świądu wpływają na ograniczoną możliwość porównań między badaniami (w badaniu RESPONSE oceny prowadzono codziennie przez 6 miesięcy, a następnie przez 7 dni w każdym miesiącu, natomiast w ELATIVE dane zbierano codziennie przez cały okres badania i agregowano w 4-tygodniowe przedziały).

[redacted]

Pomimo wskazanych ograniczeń, wniosek dotyczący porównywalnej skuteczności SEL i ELA wydaje się być stosunkowo wiarygodny. Potwierdzają to spójne wyniki porównań pośrednich przeprowadzonych w różnych badaniach oraz fakt, że w przypadku obu leków badania RCT wykazały wyższą skuteczność w porównaniu z SOC+PLC.

Dołożono wszelkich starań, aby porównania pomiędzy SEL a wybranymi komparatorami były przeprowadzone w sposób rzetelny i oparty na najlepszych dostępnych metodach. Ocenę homogeniczności poprzedzono analizami zgodnymi z dobrymi praktykami HTA, a w przypadku braku możliwości precyzyjnego dopasowania przedstawiono jakościowe porównania wspierające interpretację wyników.

# 9. Dyskusja

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC) to rzadka, przewlekła i postępująca choroba autoimmunologiczna wątroby, której istotą jest stopniowe niszczenie drobnych przewodów żółciowych. Skutkiem tego jest narastająca cholestaza, przewlekłe zapalenie i włóknienie, które w nieleczonych przypadkach prowadzą do marskości, niewydolności wątroby, a ostatecznie – do transplantacji lub zgonu [54, 55]. Choroba często przebiega bezobjawowo lub daje niespecyficzne objawy, co sprawia, że 10–20% pacjentów pozostaje niezdiagnozowanych i poza opieką specjalistyczną. [56–60]. Nieleczona choroba wiąże się z niekorzystnym rokowaniem, ze średnim czasem przeżycia od momentu rozpoznania wynoszącym około 9-10 lat, a u blisko 25% pacjentów w tym okresie rozwija niewydolność wątroby [56].

Rokowanie pacjentów z PBC pozostaje niekorzystne – mimo dostępności skutecznej terapii pierwszej linii jaką jest UDCA. Chociaż pojawienie się terapii UDCA istotnie zmieniło naturalny przebieg PBC i poprawiło rokowanie chorych, zwiększając przeżycie wolne od przeszczepienia wątroby, to u 30–40% pacjentów odpowiedź na UDCA jest wciąż niewystarczająca, a u niewielkiej grupy występują przeciwwskazania do jego stosowania. Brak adekwatnej odpowiedzi terapeutycznej stanowi istotny, niezależny czynnik pogarszający rokowanie, gdyż dostępność do skutecznej, i refundowanej terapii drugiej linii pozostaje mocno ograniczona [55, 61, 62]. Część pacjentów otrzymuje fibraty wymieniane w wytycznych klinicznych oraz wskazywane przez AOTMiT jako aktualna terapia drugiej linii (opinie: OT.4231.20.2022 [63]; WS.425.1.2024.28 [64]), mimo że ich stosowanie odbywa się w trybie off-label. Jednakże ze względu na nieselektywny mechanizm działania, przeciwwskazania i ryzyko nietolerancji (sięgające do 17%), **część pacjentów nie może z nich skorzystać**, pozostając faktycznie bez skutecznej terapii drugiej linii ) [65–67]. Wobec powyższego populacja pacjentów z przeciwwskazaniami lub nietolerancją do terapii fibratami stanowi grupę o najbardziej niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych.

SEL (Lyvdelzi®) to jedna z pierwszych od wielu lat opcja terapeutyczna zarejestrowana w Unii Europejskiej dla pacjentów z PBC, u których odpowiedź na terapię UDCA była niewystarczająca lub wystąpiła nietolerancja leku. Jednocześnie jest to pierwsza dostępna terapia wyraźnie wpływająca na poprawę nasilenia świądu.

Mechanizm działania SEL polega na aktywacji receptorów jądrowych PPAR-delta, co prowadzi do zahamowania syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu oraz zmniejszenia syntezy i wchłaniania cholesterolu. W efekcie zmniejsza się ekspozycja wątroby na kwasy żółciowe i obniża ich stężenie w krążeniu [47], co ogranicza stan zapalny, spowalnia powstawanie blizn (włóknienia) i poprawia funkcjonowanie komórek wątrobowych, a tym samym hamuje postęp choroby [11, 41]. Skuteczność SEL została potwierdzona w badaniu RESPONSE – pierwszym randomizowanym badaniu fazy III, które wykazało nie tylko istotny wpływ na przebieg choroby, lecz także łagodzenie objawów świądu i poprawę jakości życia pacjentów.

W badaniu RESPONSE wykazano, że SEL+SOC znacząco zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących złożoną odpowiedź biochemiczną (ALP≤1,67xGGN, ALP≥15% względem wartości wyjściowej, TB≤1xGGN), normalizację ALP oraz poprawę kluczowych parametrów biochemicznych w porównaniu do SOC. Jednocześnie zmniejsza nasilenie świądu oraz poprawia jakość życia. Szczególnie istotna jest poprawa w zakresie nasilenia świądu, potwierdzona w niemal wszystkich domenach skali 5-D Itch oraz w obszarze zaburzeń snu w skali PBC-40, czyli w kluczowych aspektach wpływających na codzienne funkcjonowanie pacjentów. Znaczenie tych korzyści znajduje potwierdzenie w wynikach badania ankietowego, w którym ponad połowa chorych z PBC (52%) zgłaszała uporczywy świąd. Objaw ten zaburzał sen, nasilał zmęczenie i obniżał jakość życia, a w najcięższych przypadkach prowadził do myśli samobójczych i stanowił wskazanie do przeszczepienia wątroby. W literaturze opisano również przypadki samobójstw związanych z nieustępliwym świądem. Co istotne, 15% pacjentów zadeklarowało, że oczekuje terapii ukierunkowanych na łagodzenie tego objawu [55]

Na uwagę zasługuje również korzystny profil bezpieczeństwa SEL – w badaniu RESPONSE częstość zdarzeń niepożądanych była ogólnie porównywalna do placebo. Co istotne, włączenie terapii do standardowego leczenia UDCA nie wiązało się z dodatkową toksycznością względem samego UDCA. W ramieniu SEL+SOC odnotowano jedynie niewielki odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych, rzadko uznawanych za związane z leczeniem, a także pojedyncze zdarzenia specjalnego zainteresowania i prowadzące do przerwania terapii.

Korzystne efekty terapeutyczne seladelparu utrzymują się w długoterminowej obserwacji. Wyniki badania ASSURE wskazują na trwałość i powtarzalność efektu terapeutycznego obserwowanego w badaniu RESPONSE – zarówno w zakresie odpowiedzi na leczenie, normalizacji ALP, poprawy parametrów biochemicznych, jak i utrzymania redukcji nasilenia świądu. Istotne klinicznie zdarzenia związane z PBC występowały jedynie u niewielkiego odsetka pacjentów, a utrzymująca się poprawa wyniku GLOBE przekładała się na przewidywane wydłużenie przeżycia wolnego od przeszczepu oraz redukcję współczynników hazardu.

[redacted]. [redacted]

Wyniki przeprowadzonej analizy klinicznej są spójne z odnalezionymi przeglądami systematycznymi, które potwierdzają skuteczność SEL w zakresie poprawy profilu biochemicznego i podkreślają jego korzystny profil bezpieczeństwa. Zgodnie z wnioskami autorów SEL jako jedyna terapia wykazał istotną redukcję nasilenia umiarkowanego do ciężkiego świądu ocenianego w skali NRS oraz niższy odsetek nowych przypadków tego objawu wśród pacjentów, którzy nie zgłaszali go na początku badania [32, 34].

W świetle wyników analizy klinicznej oraz niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych, włączenie SEL do finansowania publicznego w Polsce mogłoby istotnie poprawić sytuację pacjentów z PBC, którzy obecnie po niepowodzeniu UDCA pozostają bez skutecznych opcji leczenia. Lek nie tylko sprzyja

normalizacji kluczowych parametrów biochemicznych, uznawanych za wiarygodne wskaźniki ryzyka ciężkich powikłań (marskość zdekompensowana, przeszczep wątroby, zgon), ale także redukuje świąd – jeden z najbardziej uciążliwych objawów choroby – przyczyniając się tym samym do wyraźnej poprawy jakości życia pacjentów.

# 10. Wnioski

W populacji pacjentów z PBC, dla której potrzeby terapeutyczne pozostają w znacznym stopniu niezaspokojone, szczególne znaczenie ma nie tylko poprawa parametrów biochemicznych, ale również redukcja objawów choroby, w tym świądu, który stanowi jeden z najbardziej uciążliwych objawów PBC. W przeprowadzonych analizach porównawczych oceniono skuteczność, bezpieczeństwo i wpływ SEL+SOC na jakość życia pacjentów na tle dostępnych opcji terapeutycznych.

Wyniki niniejszej analizy wskazują, że SEL+SOC jest skuteczną i dobrze tolerowaną opcją terapeutyczną, zapewniającą istotną poprawę odpowiedzi biochemicznej oraz redukcję nasilenia świądu w populacji pacjentów z PBC, u których odpowiedź na UDCA jest niewystarczająca lub występuje jego nietolerancja.

***Porównanie bezpośrednie SEL+SOC vs SOC***

W bezpośrednim porównaniu z terapią standardową, obejmującą głównie zastosowanie UDCA (SOC) wykazano że SEL+SOC znacząco zwiększa odsetek pacjentów uzyskujących złożona odpowiedź biochemiczną (ALP≤1,67xGGN, ALP≥15% względem wartości wyjściowej, TB≤1xGGN) oraz normalizację ALP. Terapia wiązała się także z poprawą kluczowych parametrów biochemicznych (ALP, ALT, GGTP). Obserwowano również zmniejszenie nasilenia świądu, co przekładało się na poprawę jakości życia i codziennego funkcjonowania pacjentów, w szczególności w zakresie jakości snu.

Terapia SEL+SOC charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, porównywalnym do SOC, z niewielkim odsetkiem ciężkich zdarzeń niepożądanych, rzadko związanych z leczeniem, a także niskim ryzykiem zdarzeń specjalnego zainteresowania, czy zdarzeń prowadzących do przerwania leczenia. Szczególnie istotne jest ograniczenie ryzyka świądu, który często stanowi barierę dla kontynuacji leczenia w tej populacji. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami były COVID-19, ból głowy, ból brzucha, ból stawów, zmęczenie, nudności i wzdęcia, jednak miały one najczęściej łagodny lub umiarkowany charakter.

W analizach podgrup wykazano, że skuteczność SEL+SOC w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej i normalizacji ALP pozostaje stabilna niezależnie od wyjściowych cech demograficznych i klinicznych pacjentów, co potwierdza powtarzalność efektu terapeutycznego.

***Porównanie pośrednie SEL+SOC vs ELA+SOC***

[redacted]

### *Podsumowanie*

Uwzględniając wyniki zarówno porównań bezpośrednich, jak i pośrednich, SEL+SOC jawi się jako skuteczna, nowoczesna i dobrze tolerowana opcja terapeutyczna dla pacjentów z PBC, z wysokim poziomem ALP (>1,67xGGN), u których terapia UDCA była niewystarczająca lub nietolerowana. Terapia ta nie tylko umożliwia istotną redukcję kluczowych parametrów biochemicznych, lecz także daje realną szansę na poprawę jakości życia poprzez zmniejszenie nasilenia świądu, który stanowi jeden z najbardziej uciążliwych objawów PBC i istotnie wpływa na jakość życia pacjentów. Poprawa w zakresie świądu może przekładać się na lepsze codzienne funkcjonowanie, w tym jakość snu i komfort życia chorych. Ponadto terapia wiąże się z potencjalnie korzystnym wpływem na rokowanie długoterminowe, w tym obniżeniem prognozowanego ryzyka zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby, co ma szczególne znaczenie w tak wymagającym kontekście klinicznym.

Wprowadzenie SEL+SOC do praktyki klinicznej uzupełniłoby istotną lukę terapeutyczną w leczeniu drugiej linii PBC, oferując pacjentom w Polsce nową opcję terapeutyczną o korzystnym profilu bezpieczeństwa oraz istotnym potencjale redukcji objawów choroby, w szczególności świądu, a tym samym poprawę jakości życia i codziennego funkcjonowania. Szczególne korzyści mogą odnieść pacjenci, u których istnieją przeciwwskazania lub nietolerancja wobec nieselektywnych agonistów PPAR (fibratów), którzy obecnie pozostają w grupie o najbardziej niezaspokojonych potrzebach terapeutycznych.

**Tabela 59.**
**Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania MIRV z komparatorami wraz z wskazaniem techniki analitycznej.**

| Punkt końcowy | | SOC (RESPONSE) | ELA+SOC (ELATIVE) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Bezpośrednie RCT | MAIC | Bucher | Ocena jakościowa |
| **Analiza skuteczności** | | | | | |
| Złożona odpowiedź biochemiczna | | ↑ | [redacted] | | |
| Składowe złożonej odpowiedzi | ALP≤1,67xGGN | ↑ | [redacted] | | |
| | ALP≥15% | ↑ | [redacted] | ↔ | |
| | TB≤1xGGN | ↔ | [redacted] | ↔ | |
| Normalizacja ALP (≤1xGGN) | | ↑ | [redacted] | | |
| Zmiana parametrów biochemicznych | ALP | ↓ | [redacted] | | |
| | ALT | ↓ | [redacted] | ↔ | |
| | AST | ↔ | [redacted] | ↔ | |
| | TB | ↔ | [redacted] | | |
| | GTTP | ↓ | [redacted] | ↔ | |
| Ryzyko zgonu lub przeszczepienia wątroby GLOBE | | ↓ | [redacted] | | -0,33 vs -0,36 |
| Nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby | Sztywność | ↔ | [redacted] | ↔ | |
| | ELF | ↔ | [redacted] | ↔ | |
| **Analiza skuteczności – punkty raportowane przez pacjentów (PRO)** | | | | | |
| Ocena nasilenia świądu (zmiana NRS) | | ↓[a] | | ↔[a] | |
| | 5-D | ↓[b] | | ↔ | |

| Punkt końcowy | | SOC (RESPONSE) | ELA+SOC (ELATIVE) | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | Bezpośrednie RCT | MAIC | Bucher | Ocena jakościowa |
| Jakość życia (nasilenie dolegliwości) | PBC-40 | ↔[a] | | ↔ | |
| Analiza bezpieczeństwa | | | | | |
| TEAE ogółem | | ↔ | [redacted] | | |
| Ciężkie TEAE | | ↔ | [redacted] | | |
| TEAE prowadzące do przerwania terapii | | ↔ | [redacted] | ↔ | |
| Zgon | | ↔ | [redacted] | | 0% vs 2% |
| Świąd | | ↓ | [redacted] | | |
| Zakażenie górnych dróg oddechowych | | ↓ | [redacted] | | |
| Ból stawów | | ↔ | [redacted] | | |
| Zmęczenie | | ↔ | [redacted] | | |
| Nudności | | ↔ | [redacted] | | |
| Zakażenie układu moczowego | | ↔ | [redacted] | | |
| Zapalenie nosogardzieli | | ↔ | [redacted] | | |
| Wzdęcia | | ↔ | [redacted] | | |
| COVID-19 | | ↔ | [redacted] | | |
| Ból głowy | | ↔ | [redacted] | | |
| TEAE związane z wątrobą | | ↔ | | ↔ | |
| TEAE związane z nerkami | | ↔ | | | 0% vs 3% |
| TEAE związane z układem sercowo-naczyniowym | | ↔ | | ↔ | |

a) ocena po 6 miesiącach;
b) wyjątek stanowią domeny kierunku i czasu trwania, gdzie odnotowano porównywalny efekt terapii SEL+SOC z SOC;
c) wyjątek stanowi domena zaburzeń snu w populacji ITT, gdzie odnotowano istotną poprawę na korzyść terapii SEL+SOC;
d) różnica w ocenianych jednostkach.

# Bibliografia


1. Kulik-Sztorc M, Lewoc-Wasilewska M, Ryś P. (2025) Analiza problemu decyzyjnego. Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC, ang. primary biliary cholangitis). HTA Consulting.
2. [redacted]
5. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf (8.5.2025).
6. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (current version) | Cochrane. Dostęp: https://www.cochrane.org/authors/handbooks-and-manuals/handbook/current (26.8.2025).
7. Higgins et al. (2022) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.3 (updated February 2022). Cochrane Dostęp: https://training.cochrane.org/handbook/archive/v6.3/chapter-08.
8. NICE. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2.
9. Szwarc N, Kaczorek-Juszkiewicz A, Kalbarczyk A. (2019) Porównania pośrednie w analizach klinicznych ocenianych przez AOTMiT – przegląd i opis zastosowanych metod. AOTMiT Dostęp: https://power.aotm.gov.pl/static/Materialy/9.%20Por%C3%B3wnania%20po%C5%9Brednie%20w%20analizach%20klinicznych%20ocenianych%20przez%20AOTMiT%20%E2%80%93%20przegl%C4%85d%20i%20opis%20zastosowanych%20metod.pdf (21.7.202)n.e.
10. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 50(6):683–691.
11. Hirschfield GM, Bowlus CL, Mayo MJ, Kremer AE, Vierling JM, Kowdley KV, Levy C, Villamil A, Ladrón de Guevara Cetina AL, Janczewska E, Zigmond E, Jeong S-H, Yilmaz Y, Kallis Y, Corpechot C, i in. (2024) A phase 3 trial of seladelpar in primary biliary cholangitis. *N Engl J Med* 390(9):783–794.
12. Kremer AE, Levy C, Mayo MJ, Bowlus CL, Kowdley KV, Hirschfield GM, Carroll S, Yang K, Crittenden DB, McWherter CA, Jones DE. (2024) Attenuation, near resolution, and prevention of pruritus in patients with primary biliary cholangitis treated with seladelpar: a secondary analysis of patterns of pruritus change in the RESPONSE trial (poster). The Liver Meeting, AASLD San Diego, CA.
13. Gilead Sciences. (2024) RESPONSE: response to seladelpar in subjects with primary biliary cholangitis (PBC) and an inadequate control to or an intolerance to ursodeoxycholic acid (UDCA). Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04620733.
14. Villamil A, Younes Z, Bowlus CL, Vierling JM, Galli A, Rabinovitz M, Nevens F, Carroll S, Yang K, Crittenden DB, McWherter CA, Lawitz EJ. (2024) Efficacy and safety of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis and compensated cirrhosis in the phase 3 placebo controlled RESPONSE trial. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 80:S517–S518.
15. Villamil A, Younes Z, Bowlus, Vierling JM, Vasura A, Galli A, Rabinovitz M, Nevens F, Carroll S, Yang K, Crittenden DB, McWherter CA, Lawitz EJ. (2024) Efficacy and Safety of Seladelpar in Patients With Primary Biliary Cholangitis and Compensated Cirrhosis in the Phase 3 Placebo-Controlled RESPONSE Trial. *The Liver Meeting, AASLD, San Diego, CA*.
16. FDA. (2023) CDER - Integrated Review. Livdelzi. Dostęp: www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/217899Orig1s000IntegratedR.pdf (6.6.2025).
17. EMA. (2024) EPAR - Assessment report. Seladelpar Gilead. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/seladelpar-gilead-epar-public-assessment-report_en.pdf (14.5.2025).
18. Bowlus CL, Galambos MR, Aspinall RJ, Hirschfield GM, Jones DEJ, Dörffel Y, Gordon SC, Harrison SA, Kremer AE, Mayo MJ, Thuluvath PJ, Levy C, Swain MG, Neff GW, Sheridan DA, i in. (2022) A phase II, randomized, open-label, 52-week study of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis. *Journal of Hepatology* 77(2):353–364.
19. Kremer AE, Mayo MJ, Hirschfield G, Levy C, Bowlus CL, Jones DE, Steinberg A, McWherter CA, Choi Y. (2022) Seladelpar improved measures of pruritus, sleep, and fatigue and decreased serum bile acids in patients with primary biliary cholangitis. *Liver International* 42(1):112–123.

20. Gilead Sciences. (2022) Seladelpar (MBX-8025) in subjects with primary biliary cholangitis (PBC). Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT02955602 (15.5.2025).
21. Mayo MJ, Vierling JM, Bowlus CL, Levy C, Hirschfield GM, Neff GW, Galambos MR, Gordon SC, Borg BB, Harrison SA, Thuluvath PJ, Goel A, Shiffman ML, Swain MG, Jones DEJ, i in. (2024) Open-label, clinical trial extension: Two-year safety and efficacy results of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther* 59(2):186–200.
22. 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, i in. (2025) Long-term efficacy and safety of selective PPARδ agonist seladelpar in primary biliary cholangitis: ASSURE interim study results. *Am J Gastroenterol* (00):1–14.
23. Lawitz, EJ, Trivedi PJ, Kowdley, K KV, Gordon SC, Bowlus CL, Londoño MC, Hirschfield GM, Gulamhusein A, Crittenden DB, Frigerio F, Zhuo S, Heusner C, 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 (poster). The Liver Meeting, AASLD.
24. Trivedi PJ, Levy C, Kowdley KV, Gordon SC, Bowlus CL, Hurtado MCL, Hirschfield GM, Gulamhusien AF, Lawitz EJ, Villamil A, Cetina AL de G, Mayo MJ, Younes ZH, Shibolet O, Yimam KK, i in. (2024) Long-term efficacy and safety of open-label seladelpar treatment in patients with primary biliary cholangitis: interim 2-year results from the ASSURE study (poster). EASL Congress Milan, Italy (22.7.2025).
25. Trivedi PJ, Gordon SC, Gulamhusein A, Villamil A, Lawitz EJ, Vierling JM, Londoño MC, Kremer AE, Bowlus CL, Proehl S, Zhuo S, Crittenden DB, McWherter, CA. (2024) Long-term safety of seladelpar 10 mg with up to 5 years of treatment in patients with primary biliary cholangitis. *Hepatology (Baltimore, Md.)* 80:S1823–S1824.
26. Trivedi PJ, Gordon SC, Gulamhusein A, Villamil A, Lawitz EJ, Vierling JM, Londoño MC, Kremer AE, Bowlus CL, Proehl S, Zhuo S, Crittenden DB, McWherter, CA. (2024) Long-term safety of seladelpar 10 mg with up to 5 years of treatment in patients with primary biliary cholangitis (poster). The Liver Meeting, AASLD.
27. Villamil A, Pratt D, Kremer A, Calvaruso V, Gómez Dominguez E, Qi X, Proehl S, Barchuk WT, Watkins T, Gordon SC. (2025) Efficacy and safety of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis previously treated with fibrates or obeticholic acid (poster). *EASL Amsterdam, the Netherlands*.
28. Watkins E, Yang K, Choi Y-J, McWherter CA, Hirschfield GM. Seladelpar Treatment of Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) For 2 Years Improves the GLOBE PBC Score and Predicts Improved Transplant-Free Survival. *Digestive Disease Week (DDW)*; 24.05 2022; San Diego, CA. .
29. Hansen BE, Carroll S, Zhou Y, Murillo Perez F, Hirschfield GM. Seladelpar Treatment of Patients With Primary Biliary Cholangitis Improves the GLOBE Score and Predicts Improved Transplant-Free Survival. *EASL - European Association for the Study of the Liver*; 10.05 2025; Amsterdam. .
30. Abuelazm M, Alsakarneh S, Tanashat M, Manasrah A, Ibrahim AA, Parajuli S, Eltaly H, Amin AM. (2025) The Efficacy and Safety of Seladelpar for Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JGH Open* 9(9):e70265.
31. Ashraf T, Abunada O, Seerani N, Ali K, Muhammad A, Mir SL, Shah SAM, Hassaan M, Kumar V, Abbas W, Bajaj S, Qammar A, Deepak FNU, Yusuf SA. (2025) The role of Seladelpar in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 25(1):224.
32. Cumpian NA, Choi G, Saab S. (2025) Review of current and upcoming second-line treatments for primary biliary cholangitis. *Dig Dis Sci* 70(1):100–110.
33. Gadour E, Miutescu B, Bashir H, Ali A, Alanzi S, Al-Shahrani AA, Almuhaidb A, Mohamed S, Abaalkhail F, Kuriry H, AlQahtani MS. (2025) Efficacy and safety of novel oral anti-cholestatic agents for primary biliary cholangitis: meta-analyses and systematic review. *Pharmaceuticals* 18(5):697.
34. Giannini EG, Pasta A, Calabrese F, Labanca S, Marenco S, Pieri G, Plaz Torres MC, Strazzabosco M. (2025) Second-line treatment for patients with primary biliary cholangitis: a systematic review with network meta-analysis. *Liver International* 45(1):e16222.
35. Khoury AP, Powell J. (2025) Seladelpar for the treatment of primary biliary cholangitis. *Ann Pharmacother* 10(59):951–958.
36. Lin W, Wang J, Liu Y. (2024) Optimal drug regimens for improving ALP biochemical levels in patients with primary biliary cholangitis refractory to UDCA: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Syst Rev* 13(1):46.
37. Shukla AK, Misra S. (2025) Seladelpar: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety in the treatment of primary biliary cholangitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*.
38. Tang G, Zhang J, Zhang L, Xia L, Tang X, Chen R, Zhou R. (2024) Efficacy and safety of peroxisome proliferator-activated receptor agonists for the treatment of primary biliary cholangitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front. Pharmacol.* 15:1432814.
39. Xu C, Yue R, Lv X, Wang S, Du M. (2022) Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Front. Pharmacol.* 13:835991.
40. Zaidi MH, Haider Z, Sadia F, Tayyab M, Tariq MN, Ans HH, Javaid MB, Khan A, Ahmad MH, Rasheed R, Jafar U, Cheema HA, Alsubari AMA, Shahzil M, Rashad E, i in. (2025) Peroxisome proliferator-activated receptor

agonists for patients with primary biliary cholangitis with inadequate response to ursodeoxycholic acid: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JGH Open* 9(6):e70196.

41. Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, Arrese M, Corpechot C, Francque SM, Heneghan MA, Invernizzi P, Jones D, Kruger FC, Lawitz E, Mayo MJ, i in. (2024) Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med* 390(9):795–805.
42. Kowdley KV, Lawitz EJ, Spearman C, Calvaruso V, Antunes N, Shu J, Zein C, Bowlus CL. (2024) One-year treatment with elafibranor in the phase III ELATIVE® trial improves GLOBE and UK-PBC prognostic scores. *Hepatology* 80(Suppl 1):S1791.
43. Kremer AE, Kowdley KV, Levy C, Mayo MJ, Schattenberg, J.M., Antunes N, Boing E, Tonev D, Touati N, Jones D. (2024) Effect of elafibranor on pruritus in primary biliary cholangitis: symptom severity and quality of life measurements from the phase III ELATIVE® trial. EASL Congress Milan, Italy Dostęp: https://www.postersessiononline.eu/173580348_eu/congresos/EASL2024/aula/-LBP_28_EASL2024.pdf.
44. Ipsen (Responsible Party). (2025) Study of Elafibranor in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) (ELATIVE). Clinical trial registration, clinicaltrials.gov Dostęp: https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526665.
45. FDA. (2024) CDER - Integrated Review. Iqirvo. Dostęp: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/218860Orig1s000IntegratedR.pdf (30.7.2025).
46. (2024) EPAR - Assessment report. Iqirvo. EMA Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf (15.5.2025).
47. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lyvdelzi (seladelpar). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lyvdelzi-epar-product-information_pl.pdf (11.8.2025).
48. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iqirvo (elafibranor). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_pl.pdf (11.8.2025).
49. Vernon M, Ständer S, Munera C, Spencer RH, Menzaghi F. (2021) Clinically meaningful change in itch intensity scores: An evaluation in patients with chronic kidney disease–associated pruritus. *Journal of the American Academy of Dermatology* 84(4):1132–1134.
50. (2024) Lyvdelzi (previously Seladelpar Gilead) | European Medicines Agency (EMA). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/lyvdelzi (1.8.2025).
51. FDA. (2025) FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Dostęp: https://fis.fda.gov/sense/app/95239e26-e0be-42d9-a960-9a5f7f1c25ee/sheet/45beeb74-30ab-46be-8267-5756582633b4/state/analysis (1.8.2025).
52. VigiAccess. Dostęp: https://www.vigiaccess.org/ (1.9.2025).
53. EMA. (2023) Reflection paper on regulatory requirements for the development of medicinal products for primary biliary cholangitis (PBC) and primary sclerosing cholangitis (PSC). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/reflection-paper-regulatory-requirements-development-medicinal-products-primary-biliary-cholangitis-pbc-primary-sclerosing-cholangitis-psc_en.pdf.
54. S.H. Ralston, M.W.J. Strachan, D. Penman, R.P. Hobson. *Davidson Choroby wewnętrzne tom 2*. Tom 2. 2020.
55. CDA. (2025) CDA-AMC Reimbursement review - patient and clinician group input. Dostęp: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/SR0899-Seladelpar_Patient_Clinician_Group_Input.pdf.
56. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 1(67):145–172.
57. A. Habior, M. Hartleb, P. Milkiewicz, K. Gutkowski, H. Cichoż-Lach, T. Mach, I. Ciećko-Michalska, M. Ferenc, T. Bobiński, J. Raszeja-Wyszomirska, A. Prystupa, W. Zych, E. Wunsch,, M. Wasilewicz. (2013) Rekomendacje Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczące cholestatycznych chorób wątroby — adaptacja wytycznych europejskich. *Gastroenterologia Kliniczna* 5(1):5–39.
58. Castiella A, Sánchez-Iturri MJ, Stampa J, Fernandez B, Garaizabal I, Prada A, Torrente S, Aburruza L, Zapata E. (2025) Identifying patients with undiagnosed primary biliary cholangitis using a clinical management process. *Annals of Hepatology* 30(2):101933.
59. Olveira-Martín A, Yebra-Carmona J, Amaral-González C, Tejedor M, Eirás P, Hernández-Pérez M, Suárez-Cabredo C, Spigarelli-de Rábago I, Suárez-Ferrer C, Morales-Arráez D, Chico I, Díaz-Flores F, Rodríguez R, Llorente S, Molina-Pérez E, i in. (2021) Retrieval and treatment of patients with primary biliary cholangitis who are lost in the health system. *Rev Esp Enferm Dig* 113(11):776–779.
60. Hutchison K, Kitchin A, Abdulgader A, Stretch S, Jobson T. (2021) PTH-40 Prevalence of undiagnosed primary biliary cholangitis and the potential utility of a 'case-finding' approach. *Gut* 70(Suppl 4):A190–A191.
61. Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. (2024) Primary biliary cholangitis. *The Lancet* 404(10457):1053–1066.
62. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. (2015) Primary biliary cirrhosis. *The Lancet* 386(10003):1565–1575.

63. 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 (11.8.2025).
64. AOTMiT. (2025) Raport oceny technologii o wysokiej innowacyjności: 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. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/wykaz_tli/RAPORTY/2025/WS%20425%201%202024%2028%20TLI%20Iqirvo%20BIP_REOPTR.pdf (18.8.2025).
65. K.D. Lindor, C. L. Bowlus, J. Boyer, C. Levy, M.Mayo. (2019) Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 69(1):394–419.
66. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fibralipid (fenofibrat). (29.8.2025).
67. Li C, Zheng K, Chen Y, He C, Liu S, Yang Y, Li M, Zeng X, Wang L, Zhang F. (2022) A randomized, controlled trial on fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Ther Adv Chronic Dis* 13:20406223221114198.
68. Trivedi PJ; Levy C; Kowdley KV; Gordon SC; Bowlus CL; Hurtado MCL; Hirschfield GM; Gulamhusien AF; Lawitz EJ; Villamil A; et al. (2024) LONG-TERM EFFICACY AND SAFETY OF OPEN-LABEL SELADELPAR TREATMENT IN PATIENTS WITH PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS: INTERIM 2-YEAR RESULTS FROM THE ASSURE STUDY. *Annals of hepatology* (29):.
69. Jones D, Carbone M, Invernizzi P, Little N, Nevens F, Swain MG, Wiesel P, Levy C. (2023) Impact of setanaxib on quality of life outcomes in primary biliary cholangitis in a phase 2 randomized controlled trial. *Hepatol Commun* 7(3):e0057.
70. Kremer AE, Kowdley KV, Levy C, Mayo MJ, Schattenberg JM, Antunes N, Böing E, Tonev D, Touati N, Jones D. (2024) P20 Effect of elafibranor on pruritus in primary biliary cholangitis: symptom severity and quality of life measurements from the phase III ELATIVE® trial. *Gut* 73(Suppl 3):A22–A22.

# Spis elementów

## SPIS TABEL

Tabela 1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS ..... 12
Tabela 2. Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla interwencji ..... 15
Tabela 3. Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – przeszukanie dla komparatora ..... 16
Tabela 4. Zestawienie badań dla interwencji włączonych do analizy klinicznej ..... 23
Tabela 5. Zestawienie badań dla komparatora włączonych do analizy klinicznej ..... 26
Tabela 6. Skrócona charakterystyka badań dla interwencji ..... 34
Tabela 7. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – metodyka ..... 36
Tabela 8. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – kryteria włączenia i wykluczenia ..... 38
Tabela 9. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – populacja ..... 38
[redacted] ..... 39
[redacted] ..... 39
Tabela 12. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – schemat leczenia ..... 40
Tabela 13. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – definicje kluczowych punktów końcowych ..... 41
Tabela 14. Analiza homogeniczności i charakterystyka badań uwzględnionych w analizie klinicznej – wyniki uzyskane w grupie referencyjnej ..... 42
Tabela 15. Szczegółowa ocena możliwości przeprowadzenia porównań pośrednich oraz techniki analityczne zastosowane w analizie klinicznej dla punktów końcowych umożliwiających porównanie ..... 44
Tabela 16. Złożona odpowiedź biochemiczna w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11] ..... 47
Tabela 17. Złożona odpowiedź biochemiczna dla porównania SEL+SOC vs SOC+PLC w badaniu RESPONSE – analiza w podgrupach [11, 16, 27] ..... 47
Tabela 18. Normalizacja poziomu ALP (≤1xGGN) w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11] ..... 50
Tabela 19. Złożona odpowiedź biochemiczna dla porównania SEL+SOC vs SOC+PLC w badaniu RESPONSE – analiza w podgrupach [11, 16, 27] ..... 50
Tabela 20. Zmiana poziomu parametrów biochemicznych w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 17] ..... 52
Tabela 21. Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11] ..... 54
Tabela 22. Zmiana ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w skali GLOBE i UK-PBC w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 17] ..... 55
Tabela 23. Ocena sztywności wątroby względem wartości wyjściowych w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11] ..... 55
Tabela 24. Zmiana nasilenia świądu według skali NRS w populacji z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 16, 17] ..... 56
Tabela 25. Zmniejszenie nasilenia świądu według skali NRS o ≥2, ≥3 lub ≥4 punkty w populacji NRS ≥4 oraz z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [12, 17] ..... 57
Tabela 26. Jakość życia w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 17] ..... 58
Tabela 27. TEAE raportowane w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 17] ..... 59
Tabela 28. Złożona odpowiedz biochemiczna w badaniu Bowlus 2022 [18] ..... 60

Tabela 29. Zmiana poziomu ALP w badaniu Bowlus 2022 [18] ..... 60
Tabela 30. Zmiana parametrów biochemicznych w badaniu Bowlus 2022 [18] ..... 61
Tabela 31. Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie w badaniu Bowlus 2022 [18] ..... 62
Tabela 32. Zmiana ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w skali GLOBE i UK-PBC w badaniu Bowlus 2022 [18] ..... 62
Tabela 33. Poprawa wyników jakości życia w badaniu Bowlus 2022 [18, 19] ..... 63
Tabela 34. Zmiana jakości życia oceniana kwestionariuszem VAS w badaniu w badaniu Bowlus 2022 [18] ..... 63
Tabela 35. Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Bowlus 2022 [18] ..... 64
Tabela 36. Złożona odpowiedź biochemiczna w badaniu ASSURE [22, 23] ..... 65
Tabela 37. Zmiana poziomu ALP w badaniu ASSURE –w zbiorczej analizie SEL 10 mg ze wszystkich badań uwzględnionych w ASSURE [22, 23][23] ..... 66
Tabela 38. Zmiany parametrów biochemicznych w badaniu ASSURE[22, 23] ..... 67
Tabela 39. Zmiana ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w skali GLOBE w podgrupie pacjentów z badania RESPONSE w badaniu ASSURE ..... 68
Tabela 40. Średnia zmiana nasilenia świądu w skali NRS względem wartości wyjściowej w badaniu ASSURE [22, 23] ..... 71
Tabela 41. Zdarzenia kliniczne związane z PBC w badaniu ASSURE [22, 23][23] ..... 72
Tabela 42. Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów zrekrutowanych z badania RESPONSE i badania Bowlus 2022 w ramach badania ASSURE [22] ..... 73
Tabela 43. Skorygowane o czas ekspozycji współczynniki zdarzeń niepożądanych (na 100 pacjento-lat) w badaniu ASSURE – analiza długoterminowa do 5 lat [26] ..... 74
[redacted] ..... 75
[redacted] ..... 76
[redacted] ..... 77
[redacted] ..... 78
Tabela 48. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla SEL+SOC vs ELA+SOC w odniesieniu do składowych złożonej odpowiedzi biochemicznej ..... 79
Tabela 49. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla SEL+SOC vs ELA+SOC w odniesieniu do zmiany parametrów biochemicznych ..... 79
Tabela 50. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla SEL+SOC vs ELA+SOC w odniesieniu do nieinwazyjnej oceny sztywności wątroby ..... 80
Tabela 51. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla SEL+SOC vs ELA+SOC w odniesieniu do zmiany nasilenia świądu w populacji z NRS/WI-NRS ≥4 po okresie 6 miesięcy ..... 80
Tabela 52. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla SEL+SOC vs ELA+SOC w odniesieniu do oceny jakości życia ..... 80
Tabela 53. Wyniki porównania pośredniego metodą Buchera dla SEL+SOC vs ELA+SOC w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ..... 81
Tabela 54. Zestawienie jakościowe dowodów z badań dla SEL+SOC i badań dla ELA+SOC w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby ..... 82
Tabela 55. Zestawienie jakościowe dowodów z badań dla SEL+SOC i badań dla ELA+SOC w odniesieniu do zmiany w wynikach numerycznej skali świądu po 12 miesiącach terapii ..... 82
Tabela 56. Zestawienie jakościowe dowodów z badań dla SEL+SOC i badań dla ELA+SOC w odniesieniu do bezpieczeństwa terapii ..... 82
Tabela 57. Liczba AE wg kategorii po zastosowaniu SEL raportowana w VigiBase (stan na 06.03.2026 r.) ..... 83
Tabela 58. Charakterystyka i wyniki opracowań wtórnych zakwalifikowanych do analizy klinicznej ..... 86
Tabela 59. Zestawienie najważniejszych wyników analizy klinicznej dla porównania MIRV z komparatorami wraz z wskazaniem techniki analitycznej ..... 96
Tabela 60. Wyniki analizy wrażliwości dla dychotomicznych punktów końcowych w populacji pacjentów z PBC z badania RESPONSE [11] ..... 106
Tabela 61. Wyniki analizy wrażliwości dla ciągłych punktów końcowych w populacji pacjentów z PBC z badania RESPONSE [11, 16, 17] ..... 107

Tabela 62. Wyniki analizy wrażliwości dla dychotomicznych punktów końcowych w populacji pacjentów z PBC z badania ASSURE [68] ..... 108
Tabela 63. Wyniki analizy wrażliwości dla ciągłych punktów końcowych w populacji pacjentów z PBC z badania ASSURE [22, 23] ..... 109
Tabela 64. Wyniki jednostkowe raportowane w badaniu ELATIVE ..... 110
Tabela 65. Dane ciągłe raportowane w badaniu ELATIVE – wykorzystane w porównaniu pośrednim[41] ..... 110
Tabela 66. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dla interwencji zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) ..... 112
Tabela 67. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dla interwencji zastosowana w bazie Embase ..... 112
Tabela 68. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dla interwencji zastosowana w bazie Cochrane Library ..... 113
Tabela 69. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dla komparatora zastosowana w bazie Medline (przez PubMed) ..... 113
Tabela 70. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dla komparatora zastosowana w bazie Embase ..... 113
Tabela 71. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dla komparatora zastosowana w bazie Cochrane Library ..... 114
Tabela 72. Wyniki przeszukania dowodów naukowych dla interwencji na stronach internetowych towarzystw naukowych, agencji regulatorowych i producenta leku ..... 115
Tabela 73. Wyniki przeszukania dowodów naukowych dla komparatora na stronach internetowych agencji regulatorowych i producenta leku ..... 115
Tabela 74. Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów –przeszukanie dla interwencji ..... 116
Tabela 75. Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów –przeszukanie dla komparatora ..... 118
Tabela 76. Zestawienie badań klinicznych w toku ..... 120
Tabela 77. Charakterystyka badania RESPONSE [11] ..... 121
Tabela 78. Charakterystyka badania Bowlus 2022 [18] ..... 125
Tabela 79. Charakterystyka badania ASSURE [17, 22, 23] ..... 128
Tabela 80 Charakterystyka badania ELATIVE [41, 45] ..... 131
Tabela 81. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania RESPONSE [11] ..... 137
Tabela 82. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Bowlus 2022 [18] ..... 139
Tabela 83. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE ..... 141
Tabela 84. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania ELATIVE [41] ..... 142
Tabela 85. Ocena pewności ogólnej przeglądów systematycznych wg AMSTAR II ..... 145
Tabela 86. Definicje punktów końcowych ..... 146
Tabela 87. Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration ..... 150
**Tabela 88. Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE** ..... 153
Tabela 89. Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne ..... 153
Tabela 90. Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II ..... 156
Tabela 91. Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr DOWM.4131.2.2026.2.MCz dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA ..... 161

## SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1. Schemat selekcji badań klinicznych dla interwencji (SEL) odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA ..... 25
Rysunek 2. Schemat selekcji badań klinicznych dla komparatora (ELA) odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA ..... 27
Rysunek 3. Schemat badania RESPONSE ..... 30
Rysunek 4. Schemat badania Bowlus 2022 ..... 32
Rysunek 5. Schemat badania ASSURE [23] ..... 33

Rysunek 6. Złożona odpowiedź biochemiczna w czasie w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 17] ....47
Rysunek 7. Złożona odpowiedź biochemiczna dla porównania SEL+SOC vs SOC+PLC w badaniu RESPONSE – analiza w podgrupach [11, 17] ....49
Rysunek 8. Normalizacja poziomu ALP (≤1xGGN) w czasie w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11, 17] ....50
Rysunek 9. Normalizacja poziomu ALP dla porównania SEL+SOC vs SOC+PLC w badaniu RESPONSE – analiza w podgrupach [11, 17] ....51
Rysunek 10. Średnie zmiany poziomu poszczególnych parametrów biochemicznych w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11] ....53
Rysunek 11. Średnia zmiana nasilenia świądu w skali NRS świąd względem wartości wyjściowej w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu RESPONSE [11] ....57
Rysunek 12. Złożona odpowiedź biochemiczna w czasie w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu ASSURE [22, 23] ....66
Rysunek 13 Normalizacja ALP w czasie w populacji pacjentów z nietolerancją lub niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w badaniu ASSURE i RESPONSE [22, 23] ....66
Rysunek 14. Średnia zmiana wyniku GLOBE w podgrupie pacjentów z badania RESPONSE ogółem (po lewej) oraz w zależności od poszczególnych komponentów GLOBE (po prawej) w badaniu ASSURE ....69
Rysunek 15. Przewidywane przeżycie bez konieczności przeszczepienia wątroby w podgrupie pacjentów z badania RESPONSE w badaniu ASSURE ....70
Rysunek 16. Zmiana wyniku GLOBE względem wieku i wyjściowego ryzyka ....70
Rysunek 17 Średnia zmiana nasilenia świądu w skali NRS względem wartości wyjściowej w badaniu ASSURE [22, 23] ....71
[redacted] ....76
[redacted] ....76
[redacted] ....77
[redacted] ....77

# Aneks A. Wyniki analizy wrażliwości – szczegółowe punkty czasowe

## A.1.1. Porównanie bezpośrednie SEL vs PLC – badanie RESPONSE

**Tabela 60.**
**Wyniki analizy wrażliwości dla dychotomicznych punktów końcowych w populacji pacjentów z PBC z badania RESPONSE [11]**

| Punkt końcowy | | OI [mies.] | SEL+SOC | SOC+PLC | SEL+SOC vs SOC+PLC | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT(H) [95% CI] | p |
| Złożona odpowiedź biochemiczna[a] | | 1 | 76/128 (59) | 5/65 (8) | **7,72 [3,29; 18,14]** | **NNT = 2 [2; 3]** | bd |
| | | 3 | 79/128 (62) | 7/65 (11) | **5,73 [2,81; 11,69]** | **NNT = 2 [2; 3]** | bd |
| | | 6 | 85/128 (66) | 12/65 (18) | **3,60 [2,13; 6,08]** | **NNT = 3 [2; 3]** | bd |
| | | 9 | 79/128 (62) | 12/65 (18) | **3,34 [1,97; 5,67]** | **NNT = 3 [2; 4]** | bd |
| Normalizacja poziomu ALP | ≤1,0×GGN | 1 | 10/128 (8) | 0/65 (0) | 10,74 [0,64; 180,52] | **NNT = 13 [8; 38]** | bd |
| | | 3 | 24/128 (19) | 0/65 (0) | **25,07 [1,55; 405,80]** | **NNT = 6 [4; 9]** | bd |
| | | 6 | 34/128 (27) | 0/65 (0) | **35,30 [2,20; 566,78]** | **NNT = 4 [3; 6]** | bd |
| | | 9 | 36/128 (28) | 0/65 (0) | **37,35 [2,33; 598,98]** | **NNT = 4 [3; 5]** | bd |
| | <1,67x GGN | 1 | 82/128 (64) | 10/65 (15) | **4,16 [2,32; 7,47]** | **NNT = 3 [2; 3]** | bd |
| | | 3 | 90/128 (70) | 13/65 (20) | **3,52 [2,13; 5,79]** | **NNT = 2 [2; 3]** | bd |
| | | 6 | 89/128 (70) | 15/65 (23) | **3,01 [1,91; 4,77]** | **NNT = 3 [2; 3]** | bd |
| | | 9 | 85/128 (66) | 17/65 (26) | **2,54 [1,66; 3,89]** | **NNT = 3 [2; 4]** | bd |
| | <1,5x GGN | 1 | 66/128 (52) | 1/65 (2) | **33,52 [4,76; 236,06]** | **NNT = 2 [2; 3]** | bd |
| | | 3 | 81/128 (63) | 4/65 (6) | **10,28 [3,94; 26,82]** | **NNT = 2 [2; 3]** | bd |
| | | 6 | 82/128 (64) | 8/65 (12) | **5,21 [2,69; 10,09]** | **NNT = 2 [2; 3]** | bd |
| | | 9 | 76/128 (59) | 9/65 (14) | **4,29 [2,30; 8,00]** | **NNT = 3 [2; 3]** | bd |
| **Jakość życia w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem (wyjściowy wynik NRS ≥4)** | | | | | | | |
| Obniżenie wyniku NRS (punkty) | ≥2 | 1 | 18/49 (37) | 5/23 (22) | 1,69 [0,72; 3,99] | 0,15 [-0,07; 0,37] | bd |
| | | 3 | 26/49 (53) | 11/23 (48) | 1,11 [0,67; 1,83] | 0,05 [-0,20; 0,30] | bd |
| | | 9 | 27/49 (55) | 10/23 (43) | 1,27 [0,75; 2,15] | 0,12 [-0,13; 0,36] | bd |
| | ≥3 | 1 | 12/49 (24) | 1/23 (4) | 5,63 [0,78; 40,75] | **NNT= 5 [3; 19]** | bd |
| | | 3 | 17/49 (35) | 4/23 (17) | 1,99 [0,76; 5,26] | 0,17 [-0,03; 0,38] | bd |
| | | 9 | 21/49 (43) | 7/23 (30) | 1,41 [0,70; 2,83] | 0,12 [-0,11; 0,36] | bd |
| | ≥4 | 1 | 5/49 (10) | 0/23 (0) | 5,28 [0,30; 91,63] | 0,10 [-0,002; 0,21] | bd |
| | | 3 | 11/49 (22) | 2/23 (9) | 2,58 [0,62; 10,71] | 0,14 [-0,03; 0,30] | bd |
| | | 9 | 15/49 (31) | 2/23 (9) | 3,52 [0,88; 14,13] | **NNT= 5 [3; 22]** | |

im wyższy wynik NRS, tym cięższy świąd;
a) złożony PK: ALP <1,67x GGN, z jednoczesną redukcją o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN.

**Tabela 61.**
**Wyniki analizy wrażliwości dla ciągłych punktów końcowych w populacji pacjentów z PBC z badania RESPONSE [11, 16, 17]**

| Punkt końcowy | | OI [mies.] | SEL+SOC | | SOC+PLC | | SEL+SOC vs SOC+PLC | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | N | LSM [95% CI] | N | LSM [95% CI] | LSMD [95% CI][a] | p |
| **Zmiana parametrów biochemicznych** | | | | | | | | |
| Bilirubina całkowita, % | | 1 | 128 | -6,1 [-10,0; -2,2] | 65 | -0,7 [-6,2; 4,7] | -5,40 [-11,98; 1,18] | bd |
| | | 3 | | -8,8 [-12,3; -5,4] | | -5,8 [-10,5; -1,0] | -3,00 [-8,77; 2,77] | bd |
| | | 6 | | -8,2 [-13,4; -3,1] | | 1,2 [-6,0; 8,4] | **-9,40 [-18,10; -0,70]** | <0,05 |
| | | 9 | | -6,7 [-12,3; -1,2] | | 2,5 [-5,3; 10,4] | -9,20 [-18,64; 0,24] | bd |
| ALP, % | | 1 | 128 | -36,2 [-40,2; -32,2] | 65 | -4,8 [-10,2; 0,5] | **-31,40 [-37,97; -24,83]** | bd |
| | | 3 | | -43,4 [-46,6; -40,2] | | -8,0 [-12,2; -3,9] | **-35,40 [-40,55; -30,25]** | bd |
| | | 6 | | -44,8 [-48,6; -41,1] | | -5,9 [-10,9; -1,0] | **-38,90 [-45,00; -32,80]** | bd |
| | | 9 | | -42,8 [-47,5; -38,1] | | -4,5 [-11,0; 2,0] | **-38,30 [-46,17; -30,43]** | bd |
| ALT, U/l | | 1 | 128 | -2,9 [-8,3; 2,5] | 65 | -4,2 [-11,8; 3,4] | 1,30 [-7,86; 10,46] | bd |
| | | 3 | | -11,7 [-14,5; -9,0] | | -3,5 [-7,3; 0,3] | **-8,20 [-12,81; -3,59]** | bd |
| | | 6 | | -10,7 [-14,0; -7,3] | | -2,7 [-7,3; 1,9] | **-8,00 [-13,59; -2,41]** | bd |
| | | 9 | | -12,3 [-15,6; -8,9] | | -3,0 [-7,6; 1,6] | **-9,30 [-14,89; -3,71]** | bd |
| AST, U/l | | 1 | 128 | 1,4 [-2,4; 5,2] | 65 | -1,9 [-7,3; 3,4] | 3,30 [-3,15; 9,75] | bd |
| | | 3 | | -3,6 [-6,0; -1,2] | | -2,4 [-5,7; 1,0] | -1,20 [-5,25; 2,85] | bd |
| | | 6 | | -2,4 [-5,1; 0,2] | | -1,9 [-5,6; 1,8] | -0,50 [-4,97; 3,97] | bd |
| | | 9 | | -2,8 [-5,6; 0,0] | | -0,4 [-4,3; 3,4] | -2,40 [-7,08; 2,28] | bd |
| GGTP, U/l | | 1 | 128 | -89,2 [-101,5; -76,9] | 65 | -33,2 [-50,0; -16,4] | **-56,00 [-76,46; -35,54]** | bd |
| | | 3 | | -95,9 [-109,7; -82,2] | | -34,7 [-53,6; -15,7] | **-61,20 [-84,21; -38,19]** | bd |
| | | 6 | | -105,6 [-120,2; -91,0] | | -35,9 [-56,0; -15,7] | **-69,70 [-94,15; -45,25]** | bd |
| | | 9 | | -104,6 [-120,8; -88,5] | | -34,3 [-56,8; -11,9] | **-70,30 [-97,48; -43,12]** | bd |
| **Ocena nasilenia świądu (populacja ITT)** | | | | | | | | |
| Nasilenie świądu w skali NRS | | 1 | 128 | -0,8 [bd] | 65 | -0,1 [bd] | -0,70 [bd] | bd |
| | | 3 | | -1,1 [bd] | | -0,5 [bd] | -0,60 [bd] | bd |
| | | 9 | | -1,4 [bd] | | -0,4 [bd] | -1,00 [bd] | bd |
| **Ocena nasilenia świądu (wyjściowy wynik NRS ≥4)** | | | | | | | | |
| Nasilenie świądu w skali NRS | | 1 | 49 | -1,8 (0,23)[a] | 23 | -0,8 (0,34)[a] | **-1,00 [-1,80; -0,20]** | bd |
| | | 3 | | -2,6 (0,30)[a] | | -1,6 (0,44)[a] | **-1,00 [-2,04; 0,04]** | bd |
| | | 9 | | -3,4 (0,31)[a] | | -1,7 (0,46)[a] | **-1,70 [-2,79; -0,61]** | bd |
| **Jakość życia w populacji pacjentów ogółem (populacja ITT)[a]** | | | | | | | | |
| PBC-40[a] | Wynik całkowity | 6 | 128 | -5,6 [-8,24; -2,91] | 65 | -4,7 [-8,36; -1,01] | -0,9 [-5,3; 3,5] | bd |
| | Świąd | 6 | | -0,8 [-1,23; -0,31] | | 0,2 [-0,49; 0,82] | **-0,9 [-1,7; -0,2]** | bd |
| | Zaburzenia snu | 6 | | -0,2 [-0,37; 0,01] | | 0,1 [-0,13; 0,41] | **-0,3 [-0,7; 0,0]** | bd |
| **Jakość życia w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem (wyjściowy wynik NRS ≥4)** | | | | | | | | |
| PBC-40[a] | Wynik całkowity | 6 | 49 | -11,0 [-15,23; -6,70] | 23 | -5,2 [-11,84; 1,01] | -5,8 [-13,6; 2,1] | bd |
| | Świąd | 6 | | -2,2 [-2,98; -1,44] | | -0,4 [-1,55; 0,75] | **-1,8 [-3,2; -0,4]** | bd |
| | Zaburzenia snu | 6 | | -0,6 [-0,87; -0,18] | | -0,1 [-0,55; 0,48] | -0,5 [-1,1; 0,2] | bd |

W przypadku parametrów biochemicznych obniżenie poziomu oznacza poprawę wyniku; Podgrupa z NRS≥4 definiowana jako pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego świądem. Im wyższy wynik NRS, tym cięższy świąd.
a) Obliczenia własne chyba, że zaznaczono inaczej;

b) Raportowane przez autorów badania;
c) Ze względu na rozbieżności pomiędzy wartościami wpisanymi na wykresie a skalą osi, odstąpiono od odczytywania danych bezpośrednio z wykresów dotyczących populacji ogółem, uznając je za niewiarygodne;
d) Wartości (SE) odczytano z wykresu, w związku z czym należy zachować ostrożność przy interpretacji.
e) Wartości LSM [95%CI] dla poszczególnych ramion odczytano z wykresu, w związku z czym należy zachować ostrożność przy interpretacji.

## A.1.2. Długoterminowa analiza danych z badania ASSURE

**Tabela 62.**
**Wyniki analizy wrażliwości dla dychotomicznych punktów końcowych w populacji pacjentów z PBC z badania ASSURE [68]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | ASSURE, n/N (%) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | RESPONSE | | Ogółem |
| | | SEL+SOC | SOC+PLC→ SEL+SOC | |
| Złożona odpowiedź biochemiczna[a] | 13 | 65/104 (63) | 32/54 (59) | bd |
| | 15 | 65/104 (63) | 39/54 (72) | bd |
| | 18 | 63/102 (62) | 39/52 (75) | 165/234 (71) |
| | 21 | 36/56 (64) | 22/27 (81) | bd |
| Normalizacja poziomu ALP (≤1xGGN) | 13 | 31/104 (30) | 8/54 (15) | bd |
| | 15 | 27/104 (26) | 16/54 (30) | bd |
| | 18 | 34/102 (33) | 14/52 (27) | 84/234 (36) |
| | 21 | 14/56 (25) | 10/27 (37) | bd |

a) złożony PK: ALP <1,67x GGN, z jednoczesną redukcją o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN;

**Tabela 63.**
**Wyniki analizy wrażliwości dla ciągłych punktów końcowych w populacji pacjentów z PBC z badania ASSURE [22, 23]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | ASSURE, Średnia (SE) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | RESPONSE | | | | Ogółem | |
| | | N | SEL+SOC | N | SOC+PLC→ SEL+SOC | N | SEL+SOC |
| **Zmiana parametrów biochemicznych** | | | | | | | |
| ALP, % | 13 | 101 | -44 (2) | 52 | -41 (3) | bd | bd |
| | 15 | 101 | -43 (2) | 54 | -46 (2) | bd | bd |
| | 18 | 101 | -46 (2) | 52 | -47 (2) | 234 | -44,2 (1,2) |
| | 21 | 55 | -44 (2) | 28 | -50 (3) | bd | bd |
| TB, % | 13 | 101 | -7 (2) | 52 | -4 (4) | bd | bd |
| | 15 | 101 | -3 (8) | 54 | -7 (3) | bd | bd |
| | 18 | 101 | 5 (9) | 52 | -11 (3) | 234 | -3,9 (4,0) |
| | 21 | 55 | -8 (3) | 28 | -11 (3) | bd | bd |
| ALT, % | 13 | 101 | -28 (4) | 52 | -22 (4) | bd | bd |
| | 15 | 101 | -28 (3) | 54 | -32 (3) | bd | bd |
| | 18 | 101 | -29 (3) | 52 | -36 (3) | 234 | -24,9 (2,4) |
| | 21 | 55 | -23 (5) | 28 | -37 (4) | bd | bd |
| AST, % | 13 | 101 | -8 (4) | 52 | -6 (4) | bd | bd |
| | 15 | 101 | -5 (3) | 54 | -8 (3) | bd | bd |
| | 18 | 101 | -3 (4) | 52 | -11 (3) | 234 | -2,1 (2,1) |
| | 21 | 55 | 1 (5) | 28 | -13 (4) | bd | bd |
| GGTP, % | 13 | 101 | -41 (3) | 52 | -42 (3) | bd | bd |
| | 15 | 101 | -38 (3) | 54 | -48 (3) | bd | bd |
| | 18 | 101 | -40 (3) | 52 | -47 (3) | 234 | -38,5 (1,9) |
| | 21 | 55 | -42 (3) | 28 | -55 (4) | bd | bd |
| **Ocena nasilenia świądu (wyjściowy wynik NRS ≥4)** | | | | | | | |
| Nasilenie świądu w skali NRS | 13[a] | 33 | -3,2 (0,5) | 17 | -2,4 (0,4) | bd | bd |
| | 15[a] | 33 | -3,3 (0,4 | 18 | -3,0 (0,4) | bd | bd |
| | 21[b] | 18 | -2,9 (0,7) | 10 | -4,7 (0,5) | bd | bd |

a) obliczane na podstawie tygodniowej średniej punktacji NRS;
a) obliczane na podstawie punktacji NRS uzyskanej w wyznaczonych wizytach

# Aneks B. Wyniki jednostkowe z badania ELATIVE

Wyniki jednostkowe przedstawiono dla punktów końcowych ocenianych w ramach porównania pośredniego metodą Buchera i zestawienia jakościowego, natomiast dane zastosowane w porównaniu metodą MAIC dostępne są w dokumentach dostarczonych przez Zamawiającego [2–4].

**Tabela 64.**
**Wyniki jednostkowe raportowane w badaniu ELATIVE**

| AE | ELA+SOC | SOC+PLC | ELA+SOC vs SOC+PLC | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT(H) [95% CI] | p |
| **Składowe złożonej odpowiedzi biochemicznej** | | | | | |
| **Redukcja ALP o ≥15%** | 81/108 (75) | 9/53 (17) | **4,42 [2,41; 8,09]** | **NNT = 2 [2; 3]** | bd |
| **Bilirubina całkowita ≤1xGGN** | 92/108 (85) | 44/53 (83) | 1,03 [0,89; 1,19] | 0,02 [-0,10; 0,14] | bd |
| **Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie** | | | | | |
| **Paris I[a]** | 75/108 (69) | 25/53 (47) | **1,47 [1,08; 2,01] OR=2,85 [1,34; 7,18]c** | **NNT = 5 [3; 16]** | **0,0061** |
| **Paris II[b]** | 46/108 (43) | 3/53 (6) | **7,52 [2,45; 23,08] OR = 16,65 [4,59; 91,76]c** | **NNT= 3 [3; 4]** | **<0,0001** |
| **Bezpieczeństwo** | | | | | |
| **TRAE ogółem** | 42/108 (39) | 21/53 (40) | 0,98 [0,57; 1,68] | -0,01 [-0,22; 0,20] | bd |
| **Ciężkie TRAE** | 3/108 (3) | 1/53 (2) | 1,47 [0,08; 27,93] | 0,01 [-0,05; 0,07] | bd |
| **TEAE prowadzące do przerwania terapii** | 11/108 (10) | 5/53 (9) | 1,08 [0,29; 4,04] | 0,01 [-0,12; 0,14] | bd |
| **Zgon** | 2/108 (2) | 0/53 (0) | 2,48 [0,05; 130,90] | 0,02 [-0,03; 0,07] | bd |
| **TEAE związane z wątrobą** | 8/108 (7) | 5/53 (9) | 0,79 [0,19; 3,20] | -0,02 [-0,14; 0,10] | bd |
| **TEAE związane z nerkami** | 3/108 (3) | 1/53 (2) | 1,47 [0,08; 27,93] | 0,01 [-0,05; 0,07] | bd |
| **TEAE związane z układem sercowo-naczyniowym** | 2/108 (2) | 0/53 (0) | 2,48 [0,05; 130,90] | 0,02 [-0,03; 0,07] | bd |
| **Ból brzucha** | 12/108 (11) | 3/53 (6) | 1,96 [0,39; 9,78] | 0,05 [-0,06; 0,17] | bd |

a) ALP<3 x GGN, AST <2 x GGN, bilirubina całkowita ≤1 mg/dl;
b) ALP≤1,5 x GGN, AST ≤1,5 x GGN, bilirubina całkowita ≤1 mg/dl;
c) raportowane przez autorów badania

**Tabela 65.**
**Dane ciągłe raportowane w badaniu ELATIVE – wykorzystane w porównaniu pośrednim[41]**

| Punkt końcowy | OI [mies.] | ELA+SOC | | SOC+PLC | | ELA+SOC vs SOC+PLC | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | LSM [95% CI] | N | LSM [95% CI] | LSMD [95% CI] | p |
| **Zmiana parametrów biochemicznych** | | | | | | | |
| **ALP, %** | 12 | 108 | -38,9 (2,6)* | 53 | 0,2 (2,5)* | **-39,10 [-46,17; -32,03]** | bd |
| **ALT, U/l** | 12 | 108 | -9,3 [-13,4; -5,1] | 53 | -5,4 [-11,4; 0,5] | -3,8 [-11,0; 3,4] | bd |

| Punkt końcowy | OI [mies.] | ELA+SOC | | SOC+PLC | | ELA+SOC vs SOC+PLC | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | LSM [95% CI] | N | LSM [95% CI] | LSMD [95% CI] | p |
| **AST, U/l** | 12 | 108 | -1,3 [-5,1; 2,5] | 53 | -3,2 [-8,6; 2,2] | 1,9 [-4,6; 8,5] | bd |
| **GGTP, U/l** | 12 | 108 | -47,6 [-67,5; -27,7] | 53 | -17,4 [-46,3; 11,5] | -30,2 [-65,1; 4,8] | bd |
| **Nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby** | | | | | | | |
| **Zmiana sztywności wątroby[a]** | 12 | 108 | 0,2 [-0,9; 1,3] | 53 | 0,3 [-1,4; 1,9] | -0,1 [-2,1; 1,9] | bd |
| **Zmiana wskaźnika zaawansowanego włóknienia wątroby (ELF)[b]** | 12 | 108 | 0,1 [-0,1; 0,2] | 53 | 0,2 [0,0; 0,3] | -0,1 [-0,3; 0,1] | bd |
| **Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby** | | | | | | | |
| **GLOBE** | 12 | 108 | -1,03 (0,70) | 53 | -0,62 (0,83) | **-0,41 [-0,67; -0,15]** | bd |
| **Ocena nasilenia świądu (populacja WI-NRS ≥4)** | | | | | | | |
| **Zmiana WI-NRS względem wartości wyjściowej** | 6 | 44 | -1,60 [bd] | 22 | -1,26 [bd] | -0,34 [-1,49; 0,8] | bd |
| | 12 | 44 | -1,93 [-2,60; -1,26] | 22 | -1,15 [-2,14; -0,15] | **-0,78 [-1,99; 0,42]** | **0,20** |
| **Jakość życia (populacja WI-NRS ≥4)** | | | | | | | |
| **Skala 5-D (Wynik całkowity)** | 12 | 42 | -4,2 [bd] | 16 | -1,2 [bd] | **-3,0 [-5,5; -0,5]** | **0,0199** |
| **Skala PBC-40 (wynik całkowity)** | 12 | 42 | 0,3 [bd] | 16 | -0,8 [bd] | 1,1 [-1,1; 3,4] | bd |
| **Skala PBC-40 (świąd)[b]** | 12 | 42 | -2,5 [bd] | 16 | -0,1 [bd] | **-2,3 [-4,0; -0,7]** | **0,007** |
| **Jakość życia (populacja ITT)** | | | | | | | |
| **Skala 5-D (Wynik całkowity)** | 12 | 95 | -1,9 [-2,6; -1,3] | 46 | -0,6 [-1,6; 0,3] | **-1,3 [-2,4; -0,2]** | **0,0238** |
| **Skala PBC-40 (świąd)** | 12 | bd | bd | bd | bd | **-1,2 [-2,0; -0,3]** | **0,0065** |

Definicję punktów końcowych przedstawiono w aneksie; Obniżenie poziomu oznacza poprawę wyniku
a) LSM (SE)
b) Zmianę definiowano jako minimalna klinicznie istotna redukcja tj. zmiana o 0,5 punktów procentowych względem wartości wyjściowej na każdy element w domenie [69, 70].

# Aneks C. Strategia wyszukiwania badań

## C.1. Strategia wyszukiwania badań

### C.1.1. Przeszukanie dla interwencji

**Tabela 66.**
**Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dla interwencji zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)**

| L.p. | Słowa kluczowe / zapytanie | Wynik |
|---|---|---|
| #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" | 16 468 |
| #2 | Liver Cirrhosis, Biliary [MeSH] | 9 062 |
| #3 | primary AND biliary AND cholangitis | 6 311 |
| #4 | liver AND cirrhosis AND biliary | 18 700 |
| #5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 24 977 |
| #6 | seladelpar OR livdelzi OR SEL | 9 595 |
| #7 | seladelpar[SUPPLEMENTARY CONCEPT] | 17 |
| #8 | MBX-8025 OR MBX8025 OR "MBX 8025" | 8 |
| #9 | #6 OR #7 OR #8 | 9 598 |
| #10 | #5 AND #9 | 46 |
| | **Data przeszukania: 28.03.2025**<br>**Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 08.09.2025** | |

**Tabela 67.**
**Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dla interwencji zastosowana w bazie Embase**

| L.p. | Słowa kluczowe / zapytanie | Wynik |
|---|---|---|
| #1 | 'primary biliary cirrhosis'/exp OR 'primary biliary cirrhosis' OR 'primary biliary cholangitis'/exp OR 'primary biliary cholangitis' OR 'biliary cirrhosis, primary'/exp OR 'biliary cirrhosis, primary' OR 'biliary cholangitis, primary' OR pbc OR 'biliary cirrhosis'/exp OR 'biliary cirrhosis' OR 'cirrhosis, biliary'/exp OR 'cirrhosis, biliary' OR 'biliary liver cirrhosis'/exp OR 'biliary liver cirrhosis' | 58 121 |
| #2 | primary AND biliary AND ('cirrhosis' OR 'cirrhosis'/exp OR cirrhosis) | 21 301 |
| #3 | primary AND biliary AND ('cholangitis'/exp OR cholangitis) | 14 140 |
| #4 | ('liver'/exp OR liver) AND ('cirrhosis'/exp OR cirrhosis) AND biliary | 29 236 |
| #5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 74 101 |
| #6 | Seladelpar OR livdelzi OR SEL | 10 472 |
| #7 | 'seladelpar'/exp OR seladelpar | 255 |
| #8 | mbx8025 OR 'mbx 8025' | 72 |
| #9 | #6 OR #7 OR #8 | 10 476 |
| #10 | #5 AND #9 | 165 |
| | **Data przeszukania: 28.03.2025**<br>**Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 08.09.2025** | |

**Tabela 68.**
**Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dla interwencji zastosowana w bazie Cochrane Library**

| L.p. | Słowa kluczowe / zapytanie | Wynik |
|---|---|---|
| #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" | 2 259 |
| #2 | MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis, Biliary] explode all trees | 403 |
| #3 | primary AND biliary AND cholangitis | 914 |
| #4 | liver AND cirrhosis AND biliary | 1 491 |
| #5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 3 065 |
| #6 | Seladelpar OR livdelzi OR SEL | 441 |
| #7 | MBX-8025 OR MBX8025 OR "MBX 8025" | 15 |
| #8 | #6 OR #7 | 451 |
| #9 | #5 AND #8 | 52 |
| | **Data przeszukania: 28.03.2025**<br>**Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 30.08.2025** | |

## C.1.2. Przeszukanie dla komparatora

**Tabela 69.**
**Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dla komparatora zastosowana w bazie Medline (przez PubMed)**

| L.p. | Słowa kluczowe / zapytanie | Wynik |
|---|---|---|
| #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" | 16 468 |
| #2 | Liver Cirrhosis, Biliary [MeSH] | 9 062 |
| #3 | primary AND biliary AND cholangitis | 6 311 |
| #4 | liver AND cirrhosis AND biliary | 18 700 |
| #5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 24 977 |
| #6 | Elafibranor OR Iqirvo | 125 |
| #7 | GFT505 OR "GFT 505" OR GFT-505 | 23 |
| #8 | #6 OR #7 | 146 |
| #9 | ("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR ("single blind") OR ("double blind") OR ("triple blind") OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR ("controlled clinical trial") OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)) | 2 179 156 |
| #10 | #5 AND #8 AND #9 | 7 |
| | **Data przeszukania: 28.03.2025**<br>**Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 08.09.2025** | |

**Tabela 70.**
**Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dla komparatora zastosowana w bazie Embase**

| L.p. | Słowa kluczowe / zapytanie | Wynik |
|---|---|---|
| #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' | 58 121 |
| #2 | primary AND biliary AND ('cirrhosis' OR 'cirrhosis'/exp OR cirrhosis) | 21 301 |
| #3 | primary AND biliary AND ('cholangitis'/exp OR cholangitis) | 14 140 |
| #4 | ('liver'/exp OR liver) AND ('cirrhosis,'/exp OR cirrhosis,) AND biliary | 29 236 |

| L.p. | Słowa kluczowe / zapytanie | Wynik |
|---|---|---|
| #5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 74 101 |
| #6 | elafibranor OR iqirvo | 605 |
| #7 | gft505 OR 'gft 505' | 137 |
| #8 | #5 OR #6 | 617 |
| #9 | 'randomized controlled trial' OR random* OR rct OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR 'single blind' OR 'double blind' OR 'triple blind' OR placebo OR 'placebo controlled' OR blinding OR 'controlled clinical trial' OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)) | 2 977 710 |
| #10 | #5 AND #8 AND #9 | 43 |
| | **Data przeszukania: 28.03.2025**<br>**Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 08.09.2025** | |

**Tabela 71.**
**Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dla komparatora zastosowana w bazie Cochrane Library**

| L.p. | Słowa kluczowe / zapytanie | Wynik |
|---|---|---|
| #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" | 2 259 |
| #2 | Liver Cirrhosis, Biliary [MeSH] | 403 |
| #3 | primary AND biliary AND cholangitis | 914 |
| #4 | liver AND cirrhosis AND biliary | 1 491 |
| #5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 3 065 |
| #6 | Elafibranor OR Iqirvo | 39 |
| #7 | GFT505 OR "GFT 505" OR GFT-505 | 28 |
| #8 | #6 OR #7 | 62 |
| #9 | ("randomized controlled trial") OR (random*) OR (RCT) OR ((singl* OR doubl* OR trebl* OR tripl*) AND (blind* OR mask*)) OR ("single blind") OR ("double blind") OR ("triple blind") OR (placebo) OR (placebo-controlled) OR (blinding) OR ("controlled clinical trial") OR (random* AND controlled AND study*) OR (random* AND controlled AND trial*) OR ((random OR randomly) AND (allocation OR allocate*)) | 1 619 403 |
| #10 | #5 AND #8 AND #9 | 19 |
| | **Data przeszukania: 28.03.2025**<br>**Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 08.09.2025** | |

# C.2. Dodatkowe źródła

**Tabela 72.**
**Wyniki przeszukania dowodów naukowych dla interwencji na stronach internetowych towarzystw naukowych, agencji regulatorowych i producenta leku**

| Źródło | Słowa kluczowe | Wyniki (liczba pozycji zakwalifikowanych) |
|---|---|---|
| **Konferencje naukowe** | | |
| AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases (https://www.aasld.org) | Seladelpar \| przeszukanie ręczne | (0) |
| EASL-European Association for the Study of the Liver (http://easl.eu) | Seladelpar\| przeszukanie ręczne | (0) |
| PTG - Polska Towarzystwo Gastroenterologii (https://ptg-e.org.pl) | Seladelpar | (0) |
| **Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji** | | |
| FDA (https://www.fda.gov) | Seladelpar | 17 (2) |
| EMA (http://www.ema.europa.eu) | Seladelpar | 9 (1) |
| Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov) | Seladelpar \| with results | 6 (0) |
| Rejestr badań EMA (https://www.clinicaltrialsregister.eu) | Seladelpar \| with results | 5 (0) |
| **Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków** | | |
| Gilead (https://www.gilead.com) | Seladelpar | 20 (2) |
| Materiały dostarczone przez Zamawiającego | Seladelpar | 3 |
| **Data przeszukania: 28.03.2025 r.<br>Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 08.09.2025 r.** | | |

**Tabela 73.**
**Wyniki przeszukania dowodów naukowych dla komparatora na stronach internetowych agencji regulatorowych i producenta leku**

| Źródło | Słowa kluczowe | Wyniki (liczba pozycji zakwalifikowanych) |
|---|---|---|
| **Konferencje naukowe** | | |
| AASLD – American Association for the Study of Liver Diseases (https://www.aasld.org) | Elafibranor \| przeszukanie ręczne | (0) |
| EASL-European Association for the Study of the Liver (http://easl.eu) | Elafibranor \| przeszukanie ręczne | (1) |
| PTG - Polska Towarzystwo Gastroenterologii (https://ptg-e.org.pl) | Elafibranor | (0) |
| **Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach agencji** | | |
| FDA (https://www.fda.gov) | Elafibranor | 18 (1) |
| EMA (http://www.ema.europa.eu) | Elafibranor | 9 (1) |
| Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov) | Elafibranor \| *with results* | 5 (0) |
| Rejestr badań EMA (https://www.clinicaltrialsregister.eu) | Elafibranor \| *with results* | 5 (0) |
| **Rejestry i raporty z badań klinicznych na stronach producentów leków** | | |
| Ipsen (https://www.ipsen.com) | Elafibranor | 30 (0) |
| **Data przeszukania: 28.03.2025 r.<br>Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne: 08.09.2025 r.** | | |

# Aneks D. Badania wykluczone z analizy

## D.1. Przeszukanie dla interwencji

**Tabela 74.**
**Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów –przeszukanie dla interwencji**

| Lp. | Publikacja | Obszar niezgodności | Przyczyny wykluczenia | Referencja |
|---|---|---|---|---|
| 1. | EUCTR2015-002698-39-PL | Interwencja | Dawka SEL niezgodna z ChPL (50 lub 200 mg). | https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2015-002698-39-PL. |
| 2. | Hirschfield 2017 | Interwencja | Dawka SEL niezgodna z ChPL (50 lub 200 mg). | Journal of hepatology. 2017;66:S357. |
| 3. | Jones 2017 | Interwencja | Dawka SEL niezgodna z ChPL (50 lub 200 mg). | Lancet Gastroenterol Hepatol. 2017 Oct;2(10):716-726. |
| 4. | Jones 2016 | Interwencja | Dawka SEL niezgodna z ChPL (50 lub 200 mg). | Hepatology (Baltimore, Md.). 2016;64 (6), 1123A-1124A. |
| 5. | NCT02609048 | Interwencja | Dawka SEL niezgodna z ChPL (50 lub 200 mg). | https://clinicaltrials.gov/show/NCT02609048. |
| 6. | Hirschfield 2017 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Bowlus 2022. | Hepatology (Baltimore, Md.). 2017;66:1256A-1257A. |
| 7. | Bowlus 2024 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania RESPONSE. | Hepatology (Baltimore, Md.). 2024;80:S1824-S1826. |
| 8. | Bowlus 2022 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Bowlus 2022. | Hepatology (Baltimore, Md.). 2022;76:S1508. |
| 9. | Bowlus 2018 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Bowlus 2022. | Hepatology (Baltimore, Md.). 2018;68:1077A-1078A. |
| 10. | Bowlus 2018 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Bowlus 2022. | Hepatology (Baltimore, Md.). 2018;68:1446A-1447A. |
| 11. | Gordon 2024 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania ASSURE. | American Journal of Gastroenterology. 2024;119:S1216. |
| 12. | Gordon 2022 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Bowlus 2022. | Gastroenterology. 2022;162:S1191. |
| 13. | Gulamhusein 2022 | Punkty końcowe | Analiza zbiorcza 2 badań (ENHANCE i Bowlus 2022), brak dodatkowych punktów końcowych. | Gastroenterology. 2022;162:S1192-S1193. |
| 14. | Hirschfield 2018 | Punkty końcowe | Brak wyników. | Journal of hepatology. 2018;68: S105–S364. |
| 15. | Kowdley 2025 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania RESPONSE. | Digestive and liver disease. 2025;57:S88. |
| 16. | Kowdley 2024 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania RESPONSE. | Hepatology (Baltimore, Md.). 2024;80:S1822-S1823. |
| 17. | Kremer 2024 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania RESPONSE. | Hepatology (Baltimore, Md.). 2024;80:S520-S521. |

| Lp. | Publikacja | Obszar niezgodności | Przyczyny wykluczenia | Referencja |
|---|---|---|---|---|
| 18. | Kremer 2020 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Bowlus 2022. | Gastroenterology, Vol.158(6), pp.S-1284-S-1285. |
| 19. | Kremer 2018 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Bowlus 2022. | Hepatology (Baltimore, Md.). 2018;68:1464A-1465A. |
| 20. | Lawitz 2025 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania ASSURE. | Digestive and Liver Disease. 2025;57:S88-S89. |
| 21. | Levy 2024 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania ASSURE. | Gastroenterology. 2024;166:S1539. |
| 22. | Levy 2021 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Bowlus 2022. | Hepatology (Baltimore, Md.). 2021;74:762A-763A. |
| 23. | Levy 2020 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Bowlus 2022. | Journal of Hepatology. 2020;73:S464-S465. |
| 24. | Mayo 2019 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Bowlus 2022. | Gastroenterology. 2019;156(6), pp.S-1319-S-1319 |
| 25. | NA 2024 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania ASSURE. | Gastroenterol Hepatol (N Y). 2024 Dec;20(12 Suppl 12):8-9. |
| 26. | NCT06060665 | Punkty końcowe | Brak wyników. | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06060665. |
| 27. | NCT06051617 | Punkty końcowe | Brak wyników. | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06051617. |
| 28. | NL-OMON52199 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania RESPONSE. | https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52199. |
| 29. | Perez 2019 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Bowlus 2022. | Journal of hepatology. 2019;70:e403-e404. |
| 30. | Trivedi 2024 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania ASSURE. | Annals of hepatology. 2024;29:4. |
| 31. | Hansen 2022 | Metodyka | Dane prezentowano zbiorczo dla dawek 5 mg (niezgodna z ChPL) i 10 mg. | Gastroenterology. 2022;162(7):S-1122-S-1123. |
| 32. | Hansen 2018 | Metodyka | Dane prezentowano zbiorczo dla dawek 5 mg (niezgodna z ChPL) i 10 mg. | Hepatology. 2018;68:1087A-1088A. |
| 33. | Hirschfield 2023 | Metodyka | Okres interwencji <12 mies. (OI = 3 mies.). | Hepatology. 2023 Aug 1;78(2):397-415. |
| 34. | Kremer 2023 | Metodyka | Okres interwencji <12 mies. (OI = 3 mies.). | Journal of hepatology. 2023;78: S367-S368. |
| 35. | Mayo 2021 | Metodyka | Dane prezentowano zbiorczo dla różnych dawek w tym niezatwierdzonych (5 lub 10 mg). | Hepatology (Baltimore, Md.). 2021;74:71A-73A. |
| 36. | NCT03602560 | Metodyka | Okres interwencji <12 mies. (OI = 3 mies.). | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03602560. |
| 37. | Steinberg 2017 | Metodyka | Dane prezentowano zbiorczo dla różnych dawek w tym niezatwierdzonych (5, 10, 50 lub 200 mg. | Hepatology. 2017;66:185A. |
| 38. | Aboeldahb 2024 | Typ publikacji/ badania | Materiał konferencyjny. | American Journal of Gastroenterology. 2024;119:S1372. |

| Lp. | Publikacja | Obszar niezgodności | Przyczyny wykluczenia | Referencja |
|---|---|---|---|---|
| 39. | Anonymous 2021 | Typ publikacji/ badania | Praca poglądowa. | Gastroenterol Hepatol (N Y). 2021 Feb;17(2 Suppl 3):5-6. |
| 40. | Arevalo-Canas 2024 | Typ publikacji/ badania | Komentarz do redaktora. | N Engl J Med. 2024 May 30;390(20):1933-1934. |
| 41. | Combe 2024 | Typ publikacji/ badania | Materiał konferencyjny. | Value in Health. 2024;27:S39 |
| 42. | Gossard 2017 | Typ publikacji/ badania | Praca poglądowa. | The Lancet Gastroenterology and Hepatology. 2017;2:693-694. |
| 43. | Hirschfield 2024 | Typ publikacji/ badania | Odpowiedź na komentarz. | N Engl J Med. 2024 May 30;390(20):1934-1935. |
| 44. | Ijichi 2024 | Typ publikacji/ badania | Komentarz do redaktora | N Engl J Med. 2024 May 30;390(20):1934. |
| 45. | Kowdley 2024 | Typ publikacji/ badania | Odpowiedź na komentarz. | N Engl J Med. 2024 May 30;390(20):1935-1936. |
| 46. | NA 2025 | Typ publikacji/ badania | Praca poglądowa. | Med Lett Drugs Ther. 2025 Jan 20;67(1720):13-15. |
| 47. | NA 2024 | Typ publikacji/ badania | Praca poglądowa. | Gastroenterol Hepatol (N Y). 2024 Dec;20(12 Suppl 12):2-3. |
| 48. | NA 2024 | Typ publikacji/ badania | Praca poglądowa. | Gastroenterol Hepatol (N Y). 2024 Dec;20(12 Suppl 12):4-6. |
| 49. | Raja 2024 | Typ publikacji/ badania | Komentarz do redaktora | American Journal of Therapeutics 32(2):p e194-e197, March/April 2025. |
| 50. | Trivedi 2024 | Typ publikacji/ badania | Duplikat. | American journal of gastroenterology. 2024;119: S1881. |
| 51. | Venkateswaran 2024 | Typ publikacji/ badania | Praca poglądowa. | Gastroenterology. 2024 Oct;167(5):1047. |
| 52. | Scaravaglio 2025 | Typ publikacji/ badania | Artykuł redakcyjny. | Liver International. 2025 Mar;45(3):e70030. |
| 53. | Warsop 2024 | Typ publikacji/ badania | Przegląd systematyczny ukierunkowany na inne interwencje niż SEL | J Pers Med. 2024 Nov 30;14(12):1133. |
| 54. | Yamazaki 2025 | Typ publikacji/ badania | Przegląd niesystematyczny. | Hepatol Commun. 2025 Feb 3;9(2):e0646. |
| 55. | Hirschfield 2024 | Brak dostępu do pełnego tekstu | Brak dostępu do pełnego tekstu | Hepatology (Baltimore, Md.). 2024;79:E34-E35. |
| 56. | Kotsiliti 2024 | Brak dostępu do pełnego tekstu | Brak dostępu do pełnego tekstu | Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2024 May;21(5):300. doi: 10.1038/s41575-024-00922-3. |

## D.2. Przeszukanie dla komparatora

**Tabela 75.**
**Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów –przeszukanie dla komparatora**

| Lp. | Publikacja | Obszar niezgodności | Przyczyny wykluczenia | Referencja |
|---|---|---|---|---|
| 1. | Bowlus 2024a | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania ELTIVE. | Hepatology (Baltimore, Md.). 2024;79:E40-E42. |
| 2. | Bowlus 2024b | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania ELTIVE. | Gut. 2024;73:A24. |

| Lp. | Publikacja | Obszar niezgodności | Przyczyny wykluczenia | Referencja |
|---|---|---|---|---|
| 3. | EUCTR2019-004941-34 | Punkty końcowe | Brak wyników. | https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-004941-34-BE. |
| 4. | Kremer 2024 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania ELTIVE. | Gut. 2024;73:A22. |
| 5. | Kugelmas 2024 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania ELTIVE. | Hepatology (Baltimore, Md.). 2024;80:S1831. |
| 6. | Levy 2024 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania ELTIVE. | Hepatology (Baltimore, Md.). 2024;80:S1767:S1769. |
| 7. | Mayo 2024 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania ELTIVE. | Gut. 2024;73:A22-A23. |
| 8. | NCT06383403 | Punkty końcowe | Brak wyników. | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06383403. |
| 9. | NCT06016842 | Punkty końcowe | Brak wyników. | https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06016842. |
| 10. | Sonderup 2024 | Punkty końcowe | Brak dodatkowych punktów końcowych do badania ELTIVE. | Gut. 2024;73:A25. |
| 11. | EUCTR2016-003817-80 | Metodyka | Okres interwencji <12 mies. (OI = 3 mies.). | https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003817-80-ES. 2017. |
| 12. | Jorn 2020 | Metodyka | Okres interwencji <12 mies. (OI = 3 mies.). | Hepatology international. 2020;14:S185-S186. |
| 13. | Schattenberg 2021 | Metodyka | Okres interwencji <12 mies. (OI = 3 mies.). | J Hepatol. 2021 Jun;74(6):1344-1354. |
| 14. | NCT03124108 2017 | Typ publikacji/ badania | Publikacja dodatkowa do badania wykluczonego (Jorn S 2020) . | https://clinicaltrials.gov/show/NCT03124108. |

# Aneks E. Badania kliniczne w toku

**Tabela 76.**
**Zestawienie badań klinicznych w toku**

| Identyfikator / tytuł | Typ badania (etap) | Populacja | Docelowa wielkość próby | Interwencja/ komparator | Data rozpoczęcia / zakończenia badania (Sponsor) |
|---|---|---|---|---|---|
| **ClinicalTrials.gov** | | | | | |
| **NCT03301506/ *Seladelpar in subjects with primary biliary cholangitis (PBC)*[a]** | nRCT (aktywne, jeszcze nie rekrutuje) | Dorośli pacjenci z PBC uczestniczący w badaniach klinicznych dla SEL | 500 | SEL 5 mg lub 10 mg | 12.12.2017/ 11.2028 (Gilead Sciences) |
| **NCT06051617/ *Seladelpar in subjects with primary biliary cholangitis (PBC) and compensated cirrhosis (AFFIRM)*** | RCT, DB (rekrutacja) | Dorośli pacjenci z PBC i marskością wątroby (Child-Pugh A lub B) | 318 | SEL 5 mg lub 10 mg / PLC | 07.09.2023/ 08.2030 (Gilead Sciences) |
| **NCT06060665/ *Intended to determine the effects of seladelpar on normalization of alkaline phosphatase levels in subjects with primary biliary cholangitis (PBC) (IDEAL)*** | RCT, DB (aktywne, jeszcze nie rekrutuje) | Dorośli pacjenci z PBC z nietolerancją lub niepełną odpowiedzią na UDCA stosowany przez ≥12 mies. | 90 | SEL 10 mg/ PLC | 05.09.2023/ 06.2026 (Gilead Sciences) |
| **EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)** | | | | | |
| - | - | - | - | - | - |
| **Data przeszukania: 30.08.2025 r.** | | | | | |

a) aktualnie dostępna jest publikacja pełnotekstowa obejmującą dane po 1 roku trwania badania (odpowiedź na leczenie, parametry laboratoryjne), dostępne są również materiały konferencyjne obejmujące okres do 4 lat stosowania interwencji (profil bezpieczeństwa). Jak dotąd nie opublikowano danych dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak ryzyko zgonu, transplantacji wątroby, wodobrzusza, hospitalizacji.

# Aneks F. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy

## F.1. Badania dla interwencji

**Tabela 77.**
**Charakterystyka badania RESPONSE [11]**

| RESPONSE [11] |
|---|
| Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo, randomizowane badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii SEL względem PLC, u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na UDCA lub u których wstąpiły nieakceptowalne zdarzenia niepożądane po UDCA. |
| **Kryteria włączenia** |
| 1. Wiek 18-75 lat;<br>2. Diagnoza PBC na podstawie ≥2 z poniższych kryteriów diagnostycznych:<br>• poziom ALP >1,0 × GGN przez ≥6 miesięcy w wywiadzie;<br>• pozytywny wynik AMA (miano >1:40 w immunofluorescencji, dodatni wynik testu ELISA na przeciwciała M2) lub obecność przeciwciał ANA specyficznych dla PBC;<br>• wyniki biopsji wątroby zgodny z PBC;<br>3. Przyjmowanie kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) przez ostatnie 12 miesięcy (stabilna dawka przez >3 miesiące przed badaniem przesiewowym) lub nietolerancja UDCA (ostatnia dawka UDCA >3 miesiące przed badaniem przesiewowym);<br>4. Parametry laboratoryjne mierzone przez centralne laboratorium podczas badania przesiewowego:<br>• ALP ≥1,67×GGN,<br>• AST ≤3×GGN,<br>• ALT ≤3×GGN,<br>• Bilirubina całkowita ≤2×GGN,<br>• eGFR >45 mL/min/1,73 m²<br>• INR <1,1×GGN (dla pacjentów na terapii przeciwzakrzepowej INR musi być utrzymywany w zakresie wymaganym dla profilaktyki ich specyficznej choroby),<br>• liczba płytek krwi ≥100×10³/µl;<br>5. kobiety w wieku rozrodczym stosujące co najmniej 1 metodę antykoncepcji barierowej oraz drugą skuteczną metodę kontroli urodzeń podczas badania i przez co najmniej 90 dni po ostatniej dawce a także mężczyźni aktywni seksualnie stosujący antykoncepcję barierową, których partnerki stosują dodatkowo skuteczną metodę kontroli urodzeń w tym samym okresie;<br>6. wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu. |
| **Kryteria wykluczenia** |
| 1. Uprzednia ekspozycja na SEL;<br>2. Stan medyczny inny niż PBC, który według opinii badacza uniemożliwiłby pełne uczestnictwo w badaniu (np. rak) lub zakłóciłby jego wyniki (np. choroba Pageta, jakakolwiek aktywna infekcja);<br>3. Zaawansowane PBC zgodnie z kryteriami rotterdamskimi (albumina poniżej DGN ORAZ bilirubina całkowita powyżej 1,0×GGN);<br>4. Obecność klinicznie istotnej dekompensacji wątroby, w tym:<br>• przeszczep wątroby w wywiadzie, umieszczenie na liście do przeszczepu wątroby lub aktualny wynik MELD ≥12,<br>• powikłania nadciśnienia wrotnego, w tym znane żylaki przełyku, historia krwawień z żylaków lub związane z nimi interwencje (np. umieszczenie przezskórnego wewnątrzwątrobowego zespolenia wrotno-systemowego), wodobrzusze i encefalopatia wątrobowa,<br>• marskość wątroby z powikłaniami, w tym samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej, rak wątrobowokomórkowy lub zespół wątrobowo-nerkowy obecnie lub w wywiadzie.<br>5. Inne przewlekłe choroby wątroby:<br>• obecne cechy autoimmunologicznego zapalenia wątroby określone przez badacza na podstawie immunoserologii, biochemii wątroby lub potwierdzonej historycznie histologii wątroby<br>• pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych określone przez obecność diagnostycznych wyników cholangiograficznych.<br>• alkoholowa choroby wątroby obecne objawy lub w wywiadzie.<br>• niedobór alfa-1-antytrypsyny obecne objawy lub w wywiadzie.<br>• potwierdzone biopsją niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH) w wywiadzie<br>• zespół Gilberta z podwyższonym poziomem bilirubiny całkowitej obecne objawy lub w wywiadzie |

**RESPONSE [11]**

- hemochromatoza obecne objawy lub w wywiadzie
- wirusowe zapalenie wątroby typu B (obecność antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B);
- wirusowe zapalenie wątroby typu C (obecność wirusowego HCV RNA)
- wywiad, objawy lub wysokie podejrzenie nowotworu wątrobowo-żółciowego na podstawie obrazowania, wartości laboratoryjnych przesiewowych i/lub objawów klinicznych;

6. Znana historia zakażenia wirusem HIV lub pozytywny wynik testu na przeciwciała podczas badania przesiewowego;
7. Klinicznie istotne spożycie alkoholu, określone jako więcej niż 2 jednostki dziennie (równoważne 20 g) u kobiet i 3 jednostki dziennie (równoważne 30 g) u mężczyzn, lub niemożność wiarygodnego określenia spożycia alkoholu;
8. Nowotwór złośliwy w wywiadzie zdiagnozowany lub leczony – obecnie lub w ciągu ostatnich 2 lat - lub trwająca diagnostyka w kierunku nowotworu (dopuszcza się uprzednio odpowiednio leczone, miejscowe leczenie raka płaskonabłonkowego skóry, nieinwazyjnego raka podstawnokomórkowego skóry oraz raka szyjki macicy in situ, o ile leczenie zakończono przed rozpoczęciem badania przesiewowego);
9. Leczenie kwasem obeticholowym (OCA) i fibratami (np. bezafibrat, fenofibrat, elafibranor, lanifibranor, pemafibrat, saroglitazar) 6 tygodni przed badaniem przesiewowym;
10. Leczenie kolchicyną, metotreksatem, azatiopryną lub długoterminowymi kortykosteroidami (>2 tygodnie) w ciągu 2 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
11. Leczenie lekami przeciwświądowymi (np. cholestyramina, naltrekson, rifampicyna, sertralina lub lek eksperymentalny) musi być na stabilnej dawce w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym;
12. Leczenie jakąkolwiek inną terapią lub urządzeniem eksperymentalnym w ciągu 30 dni lub w ciągu 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który jest dłuższy, przed badaniem przesiewowym;
13. Ciąża lub karmienie piersią;
14. Jakikolwiek inny stan, który mógłby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub jakość badania klinicznego, według oceny badacza;
15. Terapie immunosupresyjne (np. cyklosporyna, takrolimus, anty-TNF lub inne immunosupresyjne biologiczne);
16. Inne leki wpływające na funkcje wątroby lub przewodu pokarmowego (GI), takie jak wchłanianie leków lub pomostowania żołądkowo-jelitowego metodą Roux-en-Y, mogą być zabronione i należy je omówić z lekarzem w każdym indywidualnym przypadku;
17. Aktywna infekcja koronawirusem 2019 (COVID-19) podczas badania przesiewowego.

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:**

- Złożona odpowiedź biochemiczna:
  - ALP <1,67x GGN,
  - Obniżenie ALP ≥15% względem wartości wyjściowej,
  - poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN;

**II-rzędowe PK:**

***Kluczowe:***

- Normalizacja poziomu ALP (≤1,0x GGN) ;
- Zmiana średniej wartości NRS świądu u osób z wyjściowym NRS≥4 (umiarkowany do ciężkiego świąd) względem wartości wyjściowej
- ***Pozostałe:***
- Odsetek pacjentów z odpowiedzią na podstawie złożonego punktu końcowego ALP i całkowitej bilirubiny ;
- Odsetek pacjentów z ALP ≤1,0× GGN;
- Odsetek pacjentów z ALP <1,67× GGN i ALP <1,5× GGN;
- Bezwzględne i względne zmiany ALP;
- Odsetek pacjentów z redukcją NRS ≥2, NRS ≥3 lub NRS ≥4 u osób z wyjściowym NRS ≥4;
- Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem PBC-40 względem wartości wyjściowej;
- Zmiana ryzyka według UK PBC i Global PBC względem wartości wyjściowej;
- Bezwzględne i względne zmiany ALT, AST, gamma-glutamylotransferazy (GGTP), bilirubiny (całkowitej, bezpośredniej i pośredniej) oraz 5'-nukleotydazy;
- Wystąpienie klinicznych zdarzeń związanych z PBC w tym: zgon, przeszczepienie wątroby, MELD ≥15, wodobrzusze wymagające leczenia lub hospitalizacja z powodu krwawienia z żylaków, encefalopatii wątrobowej lub spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej
- Bezpieczeństwo;
- **Eksploracyjne:**
- Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów: Barcelona, Paris I i II, Toronto I i II;
- Normalizacja ALT (ALT ≤1xGGN);
- Ocena świądu za pomocą skali NRS dla świądu;
- Jakość życia (oceniana według skali PBC-40 oraz 5-D świądu).
- Zmiana względem wartości wyjściowych w parametrach lipidowych, kwasach żółciowych, sterolach oraz biomarkerach syntezy kwasów żółciowych;
- Ocena biomarkerów zapalnych względem wartości wyjściowych, w tym wysokoczułe białko C-reaktywne (hsCRP);
- Ocena odpowiedzi immunologicznej mierzona przez immunoglobulinę G (IgG) i M (IgM);
- Nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby (markery zaawansowanego włóknienia wątroby (ELF) oraz sztywności wątroby mierzonej za pomocą elastografii przejściowej z użyciem urządzenia FibroScan®);

**Populacja**

| RESPONSE [11] | | | |
|---|---|---|---|
| **Cecha populacji** | | **SEL+SOC** | **SOC+PLC** |
| **Liczebność grupy** | | 128 | 65 |
| **Wiek [lata], średnia (SD)** | | 56,6 (10,0) | 57,0 (9,2) |
| **Płeć żeńska (%)** | | 96 | 92 |
| **Rasa lub grupa etniczna (%)** | **Biała** | 89 | 86 |
| | **Azjatycka** | 5 | 6 |
| | **Czarna** | 2 | 3 |
| | **Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski** | 2 | 5 |
| | **Hiszpanie/ Latynoska** | 23 | 42 |
| **Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)** | | 8,2 (6,7) | 8,6 (6,5) |
| **Dodatni wynik ANA (%)** | | 83 | 85 |
| **Nietolerancja z powodu zdarzeń niepożądane po UDCA (%)** | | 6 | 6 |
| **Dawka dobowa UDCA [mg/kg], średnia (SD)** | | 15,0 (3,1) | 14,9 (3,3) |
| **Wcześniejsza terapia kwasem obetycholowym** | | 12 | 15 |
| **Wcześniejsza terapia fibratami (%)** | | 6 | 8 |
| **Badania laboratoryjne, średnia (SD)** | **ALP [U/l]** | 314,6 (123,0) | 313,8 (117,7) |
| | **Bilirubina całkowita [mg/dl]** | 0,8 (0,3) | 0,7 (0,3) |
| | **Bilirubina bezpośrednia [mg/dl]** | 0,2 (0,2) | 0,2 (0,1) |
| | **ALT [U/l]** | 47,4 (24,5) | 48,2 (22,8) |
| | **AST [U/l]** | 39,6 (16,0) | 41,7 (16,0) |
| | **GGTP [U/l]** | 269,0 (240,0) | 287,5 (249,6) |
| **Bilirubina całkowita >GGN, (%)** | | 16 | 8 |
| **ALP ≥350 U/l 3×ULN (%)** | | 27 | 28 |
| **Świąd w wywiadzie (%)** | | 71 | 74 |
| **Skala świądu NRS, średnia (SD)*** | | 3,0 (2,8) | 3,0 (3,0) |
| **NRS** | **≥4 (%)** | 38 | 35 |
| | **≥4, średnia (SD)** | 6,1 (1,4) | 6,6 (1,4) |
| **Sztywność wątroby [kPA], średnia (SD)** | | 9,8 (6,2) | 8,7 (4,2) |
| **Marskość wątroby (%)** | | 14 | 14 |
| **GLOBE Score, średnia (SD)** | | 0,31 (0,66) | 0,33 (0,71) |
| **UK-PBC, średnia (SD)** | **5** | 0,023 (0,019) | 0,022 (0,018) |
| | **10** | 0,072 (0,057) | 0,071 (0,056) |
| | **15** | 0,128 (0,096) | 0,125 (0,093) |
| **Leki wspomagające stosowane w trakcie badania n/N (%)** | Ogółem | 125 (97,7) | 64 (98,5) |
| | Paracetamol | 27 (21,1) | 22 (33,8) |
| | Omeprazol | 26 (20,3) | 11 (16,9) |
| | Kolekalcifelor | 25 (19,5) | 15 (23,1) |
| | Witamina D | 18 (14,1) | 3 (4,6) |
| | Ibuprofen | 16 (12,5) | 12 (18,5) |
| | Lewotyroksyna | 14 (10,9) | 7 (10,8) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **RESPONSE [11]** | | | |
| | Hydroksyzyna | 14 (10,9) | 3 (4,6) |
| | Atorwastatyna | 11 (8,6) | 12 (18,5) |
| | Cholestyramina | 6 (4,7) | 8 (12,3) |
| | Kwas acetylosalicylowy | 5 (3,9) | 7 (10,8) |
| **Interwencja i komparator** | | | |
| **Układ badania** | Równoległy, 2:1 | | |
| **Schemat badania** | Grupa badana:<br>• **SEL** podawany doustnie w dawce 10 mg QD<br><br>Grupa kontrolna:<br>• **PLC** w dawce odpowiadającej SEL<br><br>W obu grupach leki stosowano w monoterapii lub terapii skojarzonej z UDCA. Pacjenci, u których nie występowała nietolerancja/ nieakceptowalna toksyczność związana ze stosowaniem UDCA, kontynuowali jego przyjmowanie w niezmienionej dawce. | | |
| **Kointerwencje** | • Wszyscy pacjenci zostali zobowiązani do utrzymania dotychczasowej diety i stylu życia, w tym nawyków związanych ze spożywaniem napojów alkoholowych, przez cały okres trwania badania.<br>• Pacjenci kontynuowali stosowanie kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) zgodnie z wcześniej ustalonym schematem dawkowania.<br>• Dopuszczono stosowanie niezbędnych leków w celu leczenia nowych lub współistniejących schorzeń.<br>• Do najczęściej stosowanych leków należały: paracetamol, omeprazol, cholekalcyferol (witamina D), ibuprofen, lewotyroksyna, hydroksyzyna, atorwastatyna, cholestyramina oraz kwas acetylosalicylowy.<br>• Leki zabronione protokołem to: fibraty, kwas obetycholowy, długotrwale stosowane sterydy systemowe (>2 tyg.), azatiopryna, metotreksat, kolchicyna, leki eksperymentalne lub niezarejestrowane w PBC lub współistniejącej choroby autoimmunologicznej. | | |
| **Okres interwencji/ obserwacji** | **Okres interwencji:** 12 mies.<br>**Okres obserwacji**: 4 tyg. dla bezpieczeństwa<br><br>Pacjenci mieli możliwość opcjonalnego udziału w otwartym przedłużeniu badania, w ramach którego mogli otrzymywać SEL w dawce 10 mg przez okres do 5 lat (badanie ASSURE) | | |
| **Metodyka** | | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | IIA | | |
| **Randomizacja** | Tak, 2:1 przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi online, ze stratyfikacją ze względu na poziom ALP (<350 lub ≥350 U/l) oraz wynik w skali NRS świąd (<4 lub ≥4) | | |
| **Ukrycie kodu alokacji** | Z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (*interactive web response system*, IWRS). | | |
| **Zaślepienie** | Tak, podwójne (badacze, personel, pacjenci) | | |
| **Utrata z badania, n (%)** | **SEL+SOC:** 11 (9) pacjentów zostało utraconych z badania z powodu:<br>• AE – 3 (2)<br>• Wycofania zgody na udział w badaniu – 5 (4)<br>• Odstępstw od protokołu – 1 (1)<br>• Utraty z obserwacji – 1 (1)<br>• Inne – 1 (1)<br><br>**SOC+PLC:** 8 (12) pacjentów zostało utraconych z badania z powodu:<br>• AE – 4 (6)<br>• Wycofania zgody na udział w badaniu – 2 (3)<br>• Odstępstw od protokołu – 1 (2)<br>• Utraty z obserwacji – 1 (2)<br>•<br>• Uwzględniono populację ITT | | |

| RESPONSE [11] | |
|---|---|
| **Metodyka implementacji danych utraconych** | **Kategorialne punkty końcowe (ang. categorical endpoints):** pacjentów z brakującymi danymi z powodu braku dostarczenia oceny, zakończenia leczenie przed planowanym punktem oceny lub z innych przyczyn, uznawano za nieodpowiadających na leczenie (nonresponders).<br><br>**Punkty końcowe obejmujące ocenę NRS dla świądu:** Brakujące dane w danym tygodniu imputowano jako średnią z ocen uzyskanych w tygodniu poprzedzającym i następującym po brakującym pomiarze. Średnie tygodniowe obliczano na podstawie codziennych ocen. Jeżeli po tej procedurze dane nadal pozostawały niekompletne, nie stosowano dalszej imputacji.<br><br>**Pozostałe dane ciągłe:** Brakujące dane nie były imputowane. |
| **Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa** | MedDRA v24,0<br>NCI CTCAE v5,0 |
| **Testowana hipoteza wyjściowa** | *Superiority* |
| **Metodyka analizy wyników** | **Skuteczność i bezpieczeństwo terapii:** oceniane u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT) |
| **Lokalizacja badania** | Wieloośrodkowe (Kanada, USA, Szwajcaria, Polska, Izrael, Korea Południowa, Turcja, Wielka Brytania, Francja, Niemcy, Włochy, Hiszpania, Argentyny, Meksyk, Rosja, Belgia, Czechy, Australia, Chile, Grecja, Węgry, Nowa Zelandia, Rumunia, Austria) |
| **Sponsor badania** | CymaBay Therapeutics |

ANA – przeciwciała przeciwmitochondrialne (*antimitochondrial antibodies*), ALP – fosfataza alkaliczna, ALT – aminotransferaza alaninowa, AST – aminotransferaza asparaginianowa, GGTP – gamma-glutamylotranspeptydaza, UDCA – kwas ursodeoksycholowy
a) Oceny na numerycznej skali świądu (NRS) mieszczą się w przedziale od 0 do 10, gdzie 0 oznacza brak świądu, a 10 – świąd o największym możliwym do wyobrażenia nasileniu;
b) W celu przeliczenia wartości na µmol/l należy pomnożyć ją przez współczynnik 17,1.

**Tabela 78.**
**Charakterystyka badania Bowlus 2022 [18]**

| Bowlus 2022 [18] |
|---|
| **Wieloośrodkowe, randomizowane badanie kliniczne fazy II, prowadzone metodą otwartej próby, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania SEL w dawce 2, 5 i 10 mg, u dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, którzy wykazywali niewystarczającą odpowiedź na UDCA lub u których wstąpiły nieakceptowalne zdarzenia niepożądane po UDCA**<br><br>*Na potrzeby niniejszej analizy uwzględniono wyłącznie dawkę 10 mg – dawka zarejestrowana. Ponieważ pacjenci przydzieleni początkowo do dawki 5 mg mogli po 12 tygodniach przejść na dawkę 10 mg, ich dane również zostały uwzględnione w analizie i przedstawione w tabeli* |
| **Kryteria włączenia** |
| 1. Wiek 18-75 lat;<br>2. Diagnoza PBC na podstawie ≥2 z poniższych kryteriów diagnostycznych:<br>• poziom ALP >1,0 × GGN przez ≥6 miesięcy w wywiadzie,<br>• pozytywny wynik AMA (miano >1:40 w immunofluorescencji, dodatni wynik testu ELISA na przeciwciała M2 lub obecność przeciwciał ANA specyficznych dla PBC);<br>• wyniki biopsji wątroby zgodny z PBC;<br>3. Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby (rozpoznaną na podstawie histologii wątroby, badań obrazowych lub elastografii wątroby)<br>4. Stosowanie stabilnej i zalecanej dawki kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) przez ostatnie 12 miesięcy lub nietolerancja UDCA;<br>5. Poziom ALP ≥ 1,67xGGN;<br>6. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować co najmniej jedną metodę antykoncepcji barierowej oraz drugą skuteczną metodę zapobiegania ciąży podczas trwania badania i przez co najmniej 90 dni po przyjęciu ostatniej dawki.<br>7. Mężczyźni aktywni seksualnie z partnerkami w wieku rozrodczym muszą stosować antykoncepcję barierową, a ich partnerki muszą stosować drugą skuteczną metodę antykoncepcji w tym samym okresie.<br>8. Wyrażenie pisemnej, świadomej zgody (podpisane i opatrzone datą) oraz wszelkie inne zgody wymagane przez lokalne prawo. |
| **Kryteria wykluczenia** |
| 1. Stan medyczny inny niż PBC, który według opinii badacza uniemożliwia pełny udział w badaniu lub może zakłócić jego wyniki (np. nowotwór w trakcie aktywnego leczenia); |

2. AST lub ALT > 3xGGN
3. Bilirubina całkowita >2,0 mg/dl;
4. Bilirubina całkowita >GGN i albumina <DGN z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta. Pacjenci z zespołem Gilberta są wykluczeni, jeśli bilirubina bezpośrednia >GGN;
5. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby;
6. Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych;
7. Niedobór alfa-1-antytrypsyny w wywiadzie;
8. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby w wywiadzie;
9. Kinaza kreatynowa >GGN;
10. Kreatynina w surowicy >GGN;
11. Ciąża lub karmienie piersią;
12. Stosowanie kolchicyny, metotreksatu, azatiopryny lub ogólnoustrojowych steroidów w ciągu 2. miesięcy przed badaniem przesiewowym;
13. Obecne stosowanie fibratów lub symwastatyny;
14. Obecne stosowanie kwasu obetycholowego;
15. Stosowanie eksperymentalnego lub niezatwierdzonego leczenia PBC lub leku immunosupresyjnego;
16. Działanie niepożądane prowadzące do przerwania leczenia MBX-8025 w badaniu fazy 2 firmy CymaBay dotyczącym PBC (CB8025-21528);
17. Jakikolwiek inny stan, który według oceny badacza mógłby zagrozić bezpieczeństwu pacjenta lub wpłynąć na jakość badania klinicznego.

**Oceniane punkty końcowe**

**I-rzędowy PK:**
- Zmiana ALP względem wartości wyjściowej w 8 tyg.;

**II-rzędowe PK:**
***Kluczowe:***
- Zmiana ALP względem wartości wyjściowej (bezwzględna i procentowa) w 12. i 52. tyg.;
- Złożona odpowiedź biochemiczna:
  - ALP <1,67x GGN,
  - Obniżenie ALP ≥15% względem wartości wyjściowej,
  - Prawidłowy poziom bilirubiny całkowitej;
- Odsetek pacjentów z ALP ≤GGN;
- ***Pozostałe:***
- Zmiany względem wartości wyjściowej w zakresie całkowitej i bezpośredniej (sprzężonej) bilirubiny, AST, ALT, GGT, 5-nukleotydazy, lipidów;
- Zmiany nasilenia świądu ocenianego za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS);
- Jakość życia (oceniana według skali PBC-40 oraz 5D)
- Odsetek pacjentów spełniających kryteria odpowiedzi w PBC;
- Bezpieczeństwo;
- **Eksploracyjne:**
- Zmiana w poziomie prekursora kwasów żółciowych 7α-hydroksy-4-cholesten-3-onu (C4) oraz czynnika wzrostu fibroblastów 19 (FGF19);

**Populacja**

| Cecha populacji | | SEL(10mg)+SOC | SEL(5mg)+SOC |
|---|---|---|---|
| **Liczebność grupy** | | 55 | 53 |
| **Wiek [lata], średnia (SD)** | | 57,4 (9,7) | 57,5 (8,1) |
| **Płeć żeńska (%)** | | 91 | 96 |
| **Rasa lub grupa etniczna (%)** | **Biała** | 89 | 94 |
| | **Azjatycka** | 2 | 4 |
| | **Czarna lub Afroamerykanie** | 5 | 2 |
| | **Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski** | 2 | 0 |
| | **Wiele** | 2 | 0 |
| **Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)** | | 9,4 (6,2) | 10,0 (7,0) |
| **Dodatni wynik ANA (%)** | | bd | bd |
| **Nietolerancja z powodu zdarzeń niepożądane po UDCA (%)** | | 6 | 9 |
| **Dawka dobowa UDCA [mg/kg], średnia (SD)** | | 15,1 (4,9) | 15,1 (3,2) |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Wcześniejsza terapia kwasem obetycholowym** | | 13 | 15 |
| **Wcześniejsza terapia fibratami (%)** | | bd | bd |
| **Badania laboratoryjne, średnia (SD)** | **ALP [U/l]** | 295,3 (136,0) | 345,4 (188,0) |
| | **Bilirubina całkowita [mg/dl]** | 0,8 (0,3) | 0,8 (0,4) |
| | **Bilirubina bezpośrednia [mg/dl]** | 0,2 (0,02) | 0,2 (0,03) |
| | **ALT [U/l]** | 45,8 (22,7) | 46,2 (26,1) |
| | **AST [U/l]** | 43,6 (18,7) | 43,2 (20,3) |
| | **GGTP [U/l]** | 234,3 (192,9) | 234,9 (149,4) |
| **Bilirubina całkowita >GGN, (%)** | | bd | bd |
| **ALP ≥350 U/l 3×ULN (%)** | | bd | bd |
| **Świąd w wywiadzie (%)** | | 71 | 72 |
| **Skala świądu NRS, średnia (SD)[a]** | | bd | bd |
| **NRS** | **≥4 (%)** | bd | bd |
| | **≥4, średnia (SD)** | bd | bd |
| **Sztywność wątroby [kPA], średnia (SD)** | | bd | bd |
| **Marskość wątroby (%)** | | 20 | 26 |
| **GLOBE Score, średnia (SE)** | | 0,432 (0,099) | 0,529 (0,083) |
| **UK-PBC, średnia (SD)** | **5** | bd | bd |
| | **10** | bd | bd |
| | **15** | bd | bd |
| **Interwencja i komparator** | | | |
| **Układ badania** | | Równoległy, 1:1<br>Początkowy projekt badania obejmował 8-tygodniowy okres doboru dawki, po którym następował 18-tygodniowy okres leczenia. Po 2-tygodniowym okresie przesiewowym, pacjenci zostali centralnie zrandomizowani (w stosunku 1:1 do leczenia SEL w dawce 10 mg lub 5 mg QD. Podczas początkowej, 8-tygodniowej analizy okresowej, u pacjentów, którzy ukończyli okres leczenia z doborem dawki, zaobserwowano istotne obniżenie poziomu ALP bez wzrostu aktywności aminotransferaz. W związku z tym sponsor badania zmodyfikował protokół, dostosowując projekt badania poprzez: dodanie kohorty otrzymującej 2 mg SEL QD, wydłużono okres doboru dawki z 8 do 12 tygodni, zwiększono próbę do 116 oraz wydłużono całkowity okres leczenia do 52 tygodni. | |
| **Schemat badania** | | Grupa badana:<br>• SEL podawany doustnie w dawce 10 mg QD<br>• SEL podawany doustnie w dawce 5 mg QD<br>• SEL podawany doustnie w dawce 2 mg QD<br><br>W grupach stosujących dawki SEL 2 i 5 mg, po 12 tyg. terapii (26. tyg. u pacjentów z marskością wątroby) i niewystarczającej odpowiedzi na leczenie stwierdzonej przez badacza dopuszczono możliwość zwiększenia dawki do 10 mg QD. Dawka SEL mogła być również zmniejszona w dowolnym momencie badania ze względów bezpieczeństwa[a].<br><br>Pacjenci otrzymywali SEL wraz z UDCA w dawkach stosowanych przed badaniem, chyba że stwierdzono u nich nietolerancję UDCA. | |
| **Kointerwencje** | | • Pacjenci kontynuowali stosowanie kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) zgodnie z wcześniej ustalonym schematem dawkowania. Jednoczesne podawanie UDCA otrzymywało 93,2% pacjentów w średniej dawce dziennej wynoszącej 15,0 mg/kg. | |
| **Okres interwencji/ obserwacji** | | OI 52 tyg.[b]<br>Pacjenci mieli możliwość kontynuacji terapii w fazie przedłużonej badania (FU do 2 lat; Mayo 2024) | |
| **Metodyka** | | | |

| | |
|---|---|
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | IIA |
| **Randomizacja** | Tak, 1:1 przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi internetowej (IVRS/IWRS). |
| **Ukrycie kodu alokacji** | Z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IVRS/IWRS). |
| **Zaślepienie** | Nie, badanie otwartej próby |
| **Utrata z badania, n (%)** | **SEL 5 mg +SOC:** 6 (11) pacjentów utracono z badania z powodu:<br>• AE – 3 (6)<br>• Wycofania zgody na udział w badaniu – 3 (6)<br><br>**SEL 10 mg +SOC:** 4 (7) pacjentów utracono z badania z powodu:<br>• Wycofania zgody na udział w badaniu – 2 (4)<br>• Odstępstw od protokołu – 1 (2)<br>• Utraty z obserwacji – 1 (2) |
| **Metodyka implementacji danych utraconych** | Imputacja metodą LOCF (*last observation carried forward*) została zastosowana dla brakujących danych dotyczących procentowej zmiany ALP, złożonego punktu końcowego oraz normalizacji ALP. Inne brakujące dane nie były imputowane. |
| **Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa** | MedDRA v22.0<br>NCI CTCAE v4.0 |
| **Testowana hipoteza wyjściowa** | *Superiority* (nie dotyczy dawki 2 mg) |
| **Metodyka analizy wyników** | **Skuteczność terapii:**<br>oceniana u wszystkich pacjentów z rozpoznanym PBC, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jeden pomiar ALP po rozpoczęciu leczenia (mITT).<br><br>**Bezpieczeństwo terapii:**<br>oceniana u wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT). |
| **Lokalizacja badania** | Wieloośrodkowe (Kanada, Niemcy, UK, USA) |
| **Sponsor badania** | CymaBay Therapeutics |

a) W grupie SEL 5 mg, 16 pacjentów pozostało na tej dawce przez cały okres badania, natomiast u 36 pacjentów zwiększono dawkę do 10 mg. U jednego pacjenta dawkę zmniejszono do 2 mg w 52. tygodniu z powodu obrzęku obwodowego, który uznano za niezwiązany z badanym lekiem (pacjent ukończył badanie). U innego pacjenta dawkę również zmniejszono do 2 mg z powodu zwiększenia aktywności ALT/AST, które uznano za związane z leczeniem; pacjent ten przerwał udział w badaniu z tego samego powodu. W grupie SEL 10 mg, 52 pacjentów kontynuowało leczenie na dawce 10 mg przez cały okres badania. U trzech pacjentów dawkę zmniejszono do 5 mg; dwóch z nich powróciło do dawki 10 mg w ciągu 99 dni i ukończyło badanie na tej dawce, natomiast jeden pacjent wycofał się z badania w 39. tygodniu, będąc nadal na dawce 5 mg;
b) Począwszy od 12. tygodnia, możliwa była modyfikacja dawki do 10 mg w kohorcie 5 mg (kohorta 5/10 mg), w zależności od biochemicznej odpowiedzi pacjenta i tolerancji leczenia według oceny badacza.

**Tabela 79.**
**Charakterystyka badania ASSURE [17, 22, 23]**

| **ASSURE [17, 22, 23]** |
|---|
| **Nierandomizowane, otwarte badanie fazy III mające na celu ocenę długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii SEL+SOC u pacjentów z PBC, leczonych w ramach wcześniejszych badań klinicznych z zastosowaniem SEL.**<br><br>***Badanie objęło pacjentów z sześciu badań klinicznych, w tym badania RESPONSE, dla którego dane analizowano oddzielnie. Dane z pozostałych badań prezentowano łącznie jako tzw. „legacy studies". Wyłącznie pacjenci z badania RESPONSE kontynuowali terapię SEL bezpośrednio po zakończeniu badania pierwotnego; w przypadku pozostałych badań przerwa w leczeniu wynosiła około dwóch lat. Na potrzeby niniejszej analizy skuteczność terapii oceniano wyłącznie w podgrupie pacjentów rekrutowanych z badania RESPONSE – określanej jako główna populacja badania ASSURE. W analizie bezpieczeństwa uwzględniono natomiast całą populację badaną.*** |
| **Kryteria włączenia** |
| 1. Do analizy włączono pacjentów, którzy uczestniczyli w sześciu badaniach klinicznych z zastosowaniem seladelparu (SEL), w tym: RESPONSE, ENHANCE, badaniu fazy II z ustalaniem dawki (Bowlus 2022), długoterminowym badaniu fazy III dotyczącym bezpieczeństwa (obejmującym pacjentów z Bowlus 2022 i ENHANCE), badaniu fazy Ib (populacja z niewydolnością wątroby) oraz trwającym badaniu ASSURE;<br>2. Wszyscy pacjenci mieli rozpoznaną PBC oraz niewystarczającą odpowiedź na terapię UDCA lub jej nietolerancję (z wyjątkiem pacjentów z badania dotyczącego niewydolności wątroby);<br>3. Pacjenci z badania RESPONSE po 12 miesiącach terapii przechodzili bezpośrednio do badania ASSURE, natomiast pacjenci z tzw. „*legacy studies*" mogli zostać włączeni do ASSURE, o ile nie spełniali kryteriów wykluczenia;<br>4. Pacjenci rekrutowani z badania dotyczącego niewydolności wątroby mogli mieć marskość wątroby w stopniu B według klasyfikacji Childa-Pugha, pod warunkiem braku cech dekompensacji; |

5. Kobiety w wieku rozrodczym stosujące co najmniej 1 metodę antykoncepcji barierowej oraz drugą skuteczną metodę kontroli urodzeń podczas badania i przez co najmniej 90 dni po ostatniej dawce a także mężczyźni aktywni seksualnie stosujący antykoncepcję barierową, których partnerki stosują dodatkowo skuteczną metodę kontroli urodzeń w tym samym okresie;
6. Wyrażenie pisemnej zgody na udział w badaniu.

**Kryteria wykluczenia[a]**

1. Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziło do przerwania stosowania leku;
2. Schorzenie inne niż PBC, które według opinii badacza uniemożliwia pełne uczestnictwo w badaniu lub może zakłócić jego wyniki (np. nowotwór, aktywna infekcja);
3. Wystąpienie zdarzeń klinicznych związanych z PBC;
4. Poziom ALT lub AST >3xGGN podczas badania przesiewowego (Pacjenci z badania dotyczącego niewydolności wątroby są wykluczeni, jeśli AST lub ALT >5× GGN.);
5. Poziom bilirubiny całkowitej >2xGGN podczas badania przesiewowego (pacjenci z badania dotyczącego niewydolności wątroby są wykluczeni, jeśli bilirubina całkowita >3,5× GGN.);
6. Wynik MELD ≥12. Dla pacjentów stosujących leki przeciwzakrzepowe uwzględnia się wartość INR oraz ewentualne dostosowania dawkowania leków przeciwzakrzepowych przy obliczaniu wyniku MELD, w konsultacji z lekarzem nadzorującym (Pacjenci z badania dotyczącego niewydolności wątroby mogą zostać włączeni, jeśli MELD = 12 po konsultacji ze sponsorem);
7. Zaawansowane PBC według kryteriów rotterdamskich (albumina <DGN i bilirubina całkowita >GGN)(Pacjenci z badania dotyczącego niewydolności wątroby mogą zostać włączeni, jeśli albumina >2,8 mg/Dl);
8. Szacowana filtracja kłębuszkowa (eGFR) ≤45 mL/min/1,73 m² (obliczana według wzoru MDRD);
9. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby;
10. Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
11. Niedobór alfa-1-antytrypsyny w wywiadzie;
12. Przewlekłe wirusowe zapalenie wątroby w wywiadzie;
13. Ciąża lub karmienie piersią u kobiet;
14. Stosowanie kolchicyny, metotreksatu, azatiopryny lub długotrwałe stosowanie steroidów systemowych (np. prednizon, prednizolon, budezonid) (>2 tygodnie) w ciągu 2 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
15. Stosowanie fibratów lub kwasu obetycholowego obecnie lub w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym (wizyta kwalifikacyjna);
16. Stosowanie eksperymentalnego lub niezatwierdzonego leczenia PBC w ciągu 3 miesięcy przed badaniem przesiewowym;
17. Historia nowotworu zdiagnozowanego lub leczonego aktywnie lub w ciągu ostatnich 2 lat, lub aktywna diagnostyka nowotworowa; dopuszczalne jest wcześniejsze, odpowiednie leczenie miejscowe raka skóry (podstawnokomórkowego lub kolczystokomórkowego) oraz raka szyjki macicy in situ;
18. Leczenie inną terapią eksperymentalną lub urządzeniem medycznym w ciągu 30 dni lub 5 okresów półtrwania (w zależności od tego, co dłuższe) przed badaniem przesiewowym;
19. Terapie immunosupresyjne (np. cyklosporyna, takrolimus, leki anty-TNF lub inne biologiczne leki immunosupresyjne;
20. Inne leki wpływające na funkcje wątroby lub przewodu pokarmowego, takie jak wchłanianie leków lub zabieg bypass żołądka metodą Roux-en-Y, mogą być zabronione i powinny być omawiane indywidualnie z lekarzem nadzorującym;
21. Pozytywny wynik testu na HBV, HCV lub HIV;
22. Aktywne zakażenie COVID-19 podczas badania przesiewowego;
23. Pacjenci z marskością typu Child-Pugh C.

**Oceniane punkty końcowe**

- Normalizacja poziomu ALP;
- Złożona odpowiedź biochemiczna (ALP <1,67x GGN, redukcja ALP o ≥15%, bilirubina ≤GGN)
- Normalizacja ALT;
- Zmiana parametrów biochemicznych (ALP, ALT, AST, TB, GGTP);
- Zmiana poziomu lipidów;
- Ocena nasilenia świądu w skali NRS;
- Zdarzenia kliniczne związane z PBC: zgon, przeszczep wątroby, wynik w skali MELD ≥15 utrzymujący się przez co najmniej 2 kolejne wizyty, wodobrzusze wymagające leczenia, hospitalizacja z powodu nowo występującego lub nawrotowego krwawienia z żylaków, encefalopatia wątrobowa oraz samoistne bakteryjne zapalenie otrzewnej;
- Bezpieczeństwo.

**Populacja**

| Cecha populacji | | SEL+SOC (Ogółem)[b] | RESPONSE | |
|---|---|---|---|---|
| | | | SOC+PLC→SEL+SOC | SEL+SOC |
| **Liczebność grupy** | | 337 | 54 | 104 |
| **Wiek [lata], średnia (SD)** | | 58,1 (9,7) | 57,9 (9,3) | 58,0 (10,1) |
| **Płeć żeńska (%)** | | 94 | 93 | 95 |
| **Rasa lub grupa etniczna (%)** | **Biała** | 86 | 83 | 89 |
| | **Azjatycka** | 7 | 7 | 6 |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | Czarna lub Afroamerykanie | 2 | 4 | 2 |
| | Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski | 3 | 6 | 2 |
| | Inna | 1 | 0 | 0 |
| | Brak danych | bd | 0 | 1 |
| Czas trwania choroby [lata], mediana (IQR) | | bd | 8,2 (4,3-12,0) | 6,9 (3,8-13,3) |
| Dodatni wynik ANA (%) | | bd | bd | |
| Nietolerancja z powodu zdarzeń niepożądane po UDCA (%) | | bd | 8/104 (8) | 1/54 (2) |
| Dawka dobowa UDCA [mg/kg], średnia (SD) | | bd | 14,9 (3,5) | 14,9 (3,0) |
| Wcześniejsza terapia OCA/ fibratami (%) | | bd | 20 | 16 |
| Badania laboratoryjne, średnia (SD) | ALP [U/l] | 287,5 (128,4) | 288,7 (125,5) | 183,1 (112,1) |
| | TB [mg/dl] | 0,8 (0,3) | 0,7 (0,3) | 0,7 (0,5) |
| | ALT [U/l] | bd | 41,4 (21,3) | 35,2 (24,1) |
| | AST [U/l] | bd | 37,0 (14,3) | 36,5 (19,8) |
| | GGTP [U/l] | bd | 232,8 (209,3) | 174,6 (165,2) |
| TB >GGN, (%) | | bd | 11 | 10 |
| ALP ≥350 U/l 3×GGN (%) | | bd | 30 | 8 |
| Świąd w wywiadzie (%) | | bd | bd | |
| Skala świądu NRS, średnia (SD)[a] | | bd | bd | |
| NRS | ≥4 (%) | 32 | 31 | 32 |
| | ≥4, średnia (SE) | 6,3 (0,2) | | |
| Sztywność wątroby [kPA], średnia (SD) | | bd | 9,9 (10,1) | 9,7 (8,3) |
| Marskość wątroby (%) | | 16 | 11 | 13 |
| GLOBE Score, średnia (SE) | | bd | bd | |
| UK-PBC, średnia (SD) | 5 | bd | bd | |
| | 10 | bd | bd | |
| | 15 | bd | bd | |
| **Interwencja** | | | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | | IID | | |
| Układ badania | | Jednoramienne | | |
| Schemat badania | | Grupa badana:<br>• **SEL** podawany doustnie w dawce 10 mg QD<br>Dawka SEL 5 mg została dopuszczona w celach bezpieczeństwa, zgodnie z decyzją badacza | | |
| Kointerwencje | | bd | | |
| Okres interwencji/ obserwacji | | 2-5 lat (badanie w toku) | | |
| **Metodyka** | | | | |
| Typ i podtyp badania wg AOTMiT | | IID | | |
| Randomizacja | | Brak, badanie jednoramienne | | |
| Ukrycie kodu alokacji | | Brak, badanie jednoramienne | | |
| Zaślepienie | | Brak, badanie jednoramienne | | |
| Utrata z badania, n (%) | | **RESPONSE**<br>**SOC+PLC→SEL+SOC:** 2 (4) pacjentów utracono z badania z powodu:<br>• AE – 1 (2)<br>• Rozpoczęcie od dawki SEL 5 mg – 1 (2) | | |

| | |
|---|---|
| | **SEL+SOC:** 3 (3) pacjentów utracono z badania z powodu:<br>• AE – 1 (1)<br>• Zdarzenia kliniczne związane z PBC – 1 (1)<br>• Wymagania przyjęcia zabronionego leczenia – 1 (1)<br><br>**Pozostałe badania:** 27 (15) pacjentów utracono z badania z powodu:<br>• Rozpoczęcie od dawki SEL 5 mg – 1 (1)<br>• AE – 9 (5)<br>• Zamknięcia ośrodka przez sponsora – 7 (4)<br>• Wycofania zgody na udział w badaniu - 4 (2)<br>• Zdarzenia kliniczne związane z PBC - 1 (1)<br>• Zgonu - 1 (1)<br>• Niestosowanie się do zaleceń - 1 (1)<br>• Utraty z obserwacji - 1 (1)<br>• Ciąży – 1 (1)<br>• Inne - 2 (1) |
| **Metodyka implementacji danych utraconych** | **Punkty końcowe dotyczące odsetka odpowiedzi**<br>Pacjentów z brakującymi danymi uznawano za nieodpowiadających na leczenie (*nonresponders*).<br><br>**Punkty końcowe dotyczące zmiany w skali NRS**<br>Brakujące dane były uzupełniane jako średnia z dwóch sąsiadujących tygodniowych średnich<br><br>**Punkty końcowe ciągłe**<br>Brak imputacji brakujących danych |
| **Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa** | MedDRA v24.0<br>NCI CTCAE v5.0 |
| **Testowana hipoteza wyjściowa** | Nie dotyczy |
| **Metodyka analizy wyników** | **Skuteczność i bezpieczeństwo terapii:**<br>oceniano u wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę SEL 10 mg w badaniu ASSURE (mITT). |
| **Lokalizacja badania** | Wieloośrodkowe (Argentyna, Austria, Belgia, Kanada, Chile, Czechy, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Izrael, Korea Południowa, Meksyk, Niemcy, Nowa Zelandia, Polska, Rumunia, Szwajcaria, Turcja, USA, Węgry, Wielka Brytania, Włochy) |
| **Sponsor badania** | Gilead Sciences, Inc. |

a) Grupa obejmująca wszystkich pacjentów stosujących SEL w ramach badania ASSURE, w tym z badania RESPONSE i *„Legacy studies"*

# F.2. Badania dla komparatora

**Tabela 80**
**Charakterystyka badania ELATIVE [41, 45]**

| ELATIVE [41, 45] |
|---|
| **Wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione, randomizowane badanie kliniczne fazy III, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo ELA w porównaniu do PLC u dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, u których wystąpiła nietolerancja lub niewystarczająca odpowiedź na UDCA.** |
| **Kryteria włączenia** |
| 1. Wiek 18-75 lat;<br>2. Diagnoza PBC na podstawie ≥2 z poniższych kryteriów diagnostycznych:<br>• podwyższony poziom ALP w wywiadzie przez ≥6 miesięcy przed randomizacją,<br>• pozytywny wynik AMA (miano >1:40 w immunofluorescencji, dodatni wynik testu ELISA na przeciwciała M2 lub obecność przeciwciał ANA specyficznych dla PBC);<br>• wyniki biopsji wątroby zgodny z PBC;<br>3. ALP ≥1,67x GGN (174 U/l dla kobiet i 215 dla mężczyzn);<br>4. Bilirubina całkowita ≤2x GGN (41 µmol/l). |

**ELATIVE [41, 45]**

- W celu uwzględnienia pacjentów z umiarkowanym zaawansowaniem choroby zaplanowano, że około 10% pacjentów będzie spełniać kryteria rotterdamskie (bilirubina całkowita >GGN lub albumina <DGN i co najmniej 20% będzie miało bilirubinę całkowitą >0,6x GGN – pacjenci zagrożeni progresją);

5. Pacjenci, u których bezpieczne i praktyczne jest przeprowadzenie biopsji wątroby i którzy zgadzają się na 1 biopsję wątroby podczas okresu przesiewowego (jeśli brak dostępnej biopsji wykonanej w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania) oraz 1 biopsję wątroby po 52 tygodniach leczenia;
6. Pacjenci z dostępnymi ≥4. wynikami NRS w każdym z dwóch 7-dniowych okresów oceny w ciągu 14 dni przed randomizacją – łącznie minimum 8 wartości NRS w tym okresie;
7. Stosowanie UDCA przez ≥12 miesięcy (stabilna dawka ≥3 miesiące) lub nietolerancja leczenia UDCA przed badaniem przesiewowym – zgodnie z krajowymi standardami opieki;
8. Stabilna dawka kolchicyny przez ≥3 miesiące przed badaniem przesiewowym;
9. Stabilna dawka leków przeciwświądowych (m.in. cholestyramina, rifampina, naltrekson lub sertralina) przez ≥ 3 miesiące przed badaniem przesiewowym;
10. Stabilna dawka statyn lub ezetymibu przez ≥ 2 miesiące przed badaniem przesiewowym;
11. Kobiety uznane za niepłodne tj. z wstrzymanym miesiączkowaniem, przez okres ≥12 miesięcy, wynikającym z niewydolności jajników lub trwałej sterylizacji chirurgicznej, takiej jak obustronna owariektomia lub histerektomia;
12. Kobiety uznane za płodne, gdy stosują wysoce skuteczną antykoncepcję przez cały czas trwania badania i przez 1 miesiąc po ostatnim podaniu leku, w tym:
    - antykoncepcję hormonalną (estrogenowo-progesteronowa, progesteronową);
    - wkładkę wewnątrzmaciczną;
    - system wewnątrzmacicznego uwalniania hormonów
    - obustronne zamknięcie jajowodów;
    - partner po wazektomii;
    - wstrzemięźliwość seksualna – gdy wymagana przez lokalne przepisy komisji etycznej (IRB/IEC) i/lub uznana za wystarczającą zgodnie z prawem krajowym.
13. Pisemna, świadoma zgoda na przestrzeganie protokołu badania;

**Kryteria wykluczenia**

1. Obecność lub wywiad w kierunku innych współistniejących chorób wątroby, w tym:
2. Pozytywny wynik przeciwciał przeciwko wirusowi zapalenia wątroby typu A (anti-HAV IgM), antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBsAg) lub pozytywne miano HCV RNA (gdy wyleczona infekcja HCV w wywiadzie lub pozytywny wynik przeciwciał HCV podczas badania przesiewowego);
3. Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC);
4. Alkoholowa choroba wątroby (ALD);
5. Autoimmunologiczne zapalenie wątroby (AIH) lub leczenie z powodu nakładania się PBC z AIH, lub jeśli istnieje podejrzenie i objawy nakładania się cech AIH, które nie mogą być wyjaśnione niewystarczającą odpowiedzią na UDCA;
6. Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH),
7. Zespół Gilberta (wykluczenie ze względu na interpretację poziomów bilirubiny),
8. Znana historia niedoboru alfa-1 antytrypsyny;
9. Klinicznie istotna dekompensacja wątroby, w tym:
    - przeszczepu wątroby w wywiadzie, umieszczenie na liście oczekujących na przeszczep wątroby, wynik MELD-Na ≥ 12 związany z upośledzeniem wątroby,
    - pacjenci z marskością wątroby/komplikacjami nadciśnienia wrotnego, w tym: żylaki przełyku, wodobrzusze, krwawienia z żylaków w wywiadzie lub związane z tym interwencje (np. zakładanie opasek na żylaki lub przezskórne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe), encefalopatia wątrobowa, historia lub obecność samoistnego bakteryjnego zapalenia otrzewnej, HCC;
    - zespół wątrobowo-nerkowy (typ I lub II);
10. Schorzenia medyczne, które mogą powodować nie-wątrobowe zwiększenie ALP (np. choroba Pageta) lub które mogą skrócić oczekiwaną długość życia do < 2 lat, w tym nowotwory;
11. Pozytywny wynik testu HIV typu 1 lub 2
12. Dowody na jakąkolwiek inną niestabilną lub nieleczoną istotną klinicznie chorobę immunologiczną, endokrynologiczną, hematologiczną, gastroenterologiczną, neurologiczną lub psychiatryczną w ocenie badacza;
13. Nadużywanie alkoholu w wywiadzie, definiowane jako spożycie >30 g/dzień czystego alkoholu dla mężczyzn i >20 g/dzień dla kobiet, lub inne nadużywanie substancji w ciągu 1 roku przed wizytą przesiewową;
14. Stosowanie następujących leków jest zabronione:
    - Fibraty i glitazony na 2 miesiące przed randomizacją i przez cały okres badania
    - Kwas obeticholowy, azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan, pentoksyfilina, budezonid i inne kortykosteroidy systemowe; potencjalnie hepatotoksyczne leki (w tym α-metylo-dopa, kwas walproinowy, izoniazyd lub nitrofurantoina na 3 miesiące przed randomizacją i przez cały okres badania
    - Przeciwciała lub immunoterapia skierowana przeciwko interleukinom (IL) lub innym cytokinom lub chemokinom na 12 miesięcy przed randomizacją i przez cały okres badania;
15. Pacjenci stosujący wcześniej terapię ELA;
16. Obecne lub planowane uczestnictwo w badaniu inną terapią lub urządzeniem eksperymentalnym w ciągu 30 dni lub w ciągu 5 okresów półtrwania, w zależności od tego, który jest dłuższy, przed badaniem przesiewowym;
17. Zaawansowane stadium choroby według kryteriów Rotterdamskich (bilirubina całkowita >GGN i albumina <DGN);
18. Wyniki badań laboratoryjnych:
    - ALT i/lub AST >5x GGN,
    - Albumina <3,0 g/dl,

| ELATIVE [41, 45] |
|---|
| • INR >1,3 z powodu zmienionej funkcji wątroby,<br>• Kinaza kreatynowa >2x GGN,<br>• Kreatynina w surowicy >1,5 mg/dl,<br>• Płytki krwi <150 X $10^3$/µl,<br>19. Pacjenci z aminotransferazą lub stężeniem bilirubiny całkowitej > GGN w trakcie 1 wizyty przesiewowej lub albuminą <3,0 g/d;<br>20. Znacząca choroba nerek, w tym zespół nerczycowy, przewlekła choroba nerek (definiowana jako pacjenci z markerami uszkodzenia nerek lub szacowanym współczynnikiem eGFR <60 mL/min/1,73 m2) obliczona przez modyfikację diety w chorobie nerek (MDRD);<br>21. Alfa-fetoproteina (AFP) >20 ng/mL z 4-fazową tomografią komputerową wątroby lub rezonans magnetyczny sugerujący obecność raka wątroby<br>22. Kobiety w ciąży, pozytywny test ciążowy z surowicy lub karmienie piersią;<br>23. Znana nadwrażliwość na badane leki lub jakąkolwiek substancję pomocniczą;<br>24. Zaburzenia psychiczne w stopniu uniemożliwiającym uzyskanie świadomej zgody lub wpływające na zdolność do przestrzegania wymagań protokołu badania |
| **Oceniane punkty końcowe** |
| **I-rzędowe PK:**<br>• Złożona odpowiedź biochemiczna:<br>o ALP <1,67x GGN,<br>o obniżenie ALP ≥15% względem wartości wyjściowej,<br>o poziom bilirubiny całkowitej ≤GGN;<br>**II-rzędowe PK:**<br>***Kluczowe:***<br>• Normalizacji ALP;<br>• Zmiana nasilenia świądu względem wartości wyjściowej w skali WI-NRS wśród pacjentów z umiarkowanym do ciężkim świądem (WI-NRS ≥4);<br>• ***Pozostałe:***<br>• Zmiana ALP względem wartości wyjściowej;<br>• Odpowiedź ALP zdefiniowana jako 10%, 20% i 40% redukcji ALP;<br>• Odpowiedź na leczenie na podstawie następujących kryteriów:<br>o ALP <1,5x GGN, spadek ALP ≥40% i bilirubina całkowita ≤ GGN<br>o ALP <3x GGN, AST <2x GGN i bilirubina całkowita ≤1 mg/dL (Paris I)<br>o ALP ≤1,5x GGN, AST ≤ 1,5x GGN i bilirubina całkowita ≤ 1mg/dL (Paris II)<br>o Wskaźnik odpowiedzi dla bilirubiny całkowitej wynoszący 15% zmiany<br>o Normalizacja nieprawidłowej bilirubiny całkowitej i/lub albuminy (Rotterdam)<br>o Bilirubina całkowita ≤ 0,6 x GGN<br>o ALP ≤ 1,67x GGN i bilirubina całkowita ≤ 1 mg/dl<br>• Odpowiedź na podstawie normalizacji bilirubiny (TB ≤ GGN) lub albuminy<br>• Ryzyko według UK PBC i Global PBC względem wartości wyjściowej;<br>• Ocena parametrów biochemicznych względem wartości wyjściowych, w tym AST, ALT, GGT, 5' NT, bilirubina całkowita i sprzężona, albumina, INR i frakcjonowana ALP (wątrobową);<br>• Ocena biomarkerów zapalnych względem wartości wyjściowych, w tym wysokoczułe białko C-reaktywne (hsCRP), fibrynogen, haptoglobinę i czynnik martwicy nowotworów alfa (TNF-α);<br>• Ocena odpowiedzi immunologicznej mierzona przez immunoglobulinę G (IgG) i IgM;<br>• Nieinwazyjna i inwazyjna ocena włóknienia wątroby (wskaźnik włóknienia wątroby, inhibitor aktywatora plazminogenu-1, transformujący czynnik wzrostu beta (TGF-β), cytokeratynę-18 i sztywność wątroby mierzona przez elastografię przejściową)<br>• Zmiana względem wartości wyjściowych w parametrach lipidowych, stężeniu glukozy na czczo (FPG), kwasach żółciowych i biomarkerach syntezy kwasów żółciowych;<br>• Ocena świądu za pomocą skali PBC Worst Itch NRS;<br>• Jakość życia (oceniana według skali zmęczenia PROMIS Fatigue Short Form 7a, skali senności Epworth (ESS), PBC-40 oraz użyteczności zdrowotnej mierzona przez EQ-5D-5L)<br>• Złożony punkt końcowy obejmujący wystąpienie istotnych klinicznie zdarzeń związanych z progresją choroby wątroby, w tym: rozwój marskości histologicznej (u pacjentów bez marskości na początku badania), wzrost MELD-Na >14, przeszczep wątroby, niekontrolowane wodobrzusze wymagające leczenia, hospitalizacja z powodu krwawienia z żylaków, encefalopatii wątrobowej lub spontanicznego bakteryjnego zapalenia otrzewnej, a także zgon;<br>• Bezpieczeństwo<br>• ***Eksploracyjne***<br>• Zmiana względem wartości wyjściowej w ocenach histologicznych (m.in. stopień włóknienia, ocena przewodów żółciowych, aktywność zapalenia, zaawansowanie choroby) |

| Populacja | | |
|---|---|---|
| **Cecha populacji** | **ELA+SOC** | **SOC+PLC** |
| **Liczebność grupy** | 108 | 53 |
| **Wiek [lata], średnia (SD)** | 57,5 (8,4) | 56,4 (9,3) |
| **Płeć żeńska (%)** | 94 | 98 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **ELATIVE [41, 45]** | | | |
| **Rasa lub grupa etniczna (%)** | **Biała** | 94 | 87 |
| | **Azjatycka** | 1 | 6 |
| | **Czarna lub Afrykańsko-amerykańska** | 2 | 0 |
| | **Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski** | 0 | 2 |
| | **Inne** | 3 | 4 |
| | **Brak danych** | 1 | 2 |
| **Dodatni wynik ANA (%)** | | bd | bd |
| **Nietolerancja z powodu zdarzeń niepożądane po UDCA (%)** | | 6 | 4 |
| **Dawka dobowa UDCA [mg], średnia (SD)** | | 972,7 (239,9) | 1027 (291,8) |
| **Wcześniejsza terapia kwasem obetycholowym (%)** | | 7 | 9 |
| **Wcześniejsza terapia fibratami (%)** | | bd | bd |
| **Badania laboratoryjne, średnia (SD)** | **ALP [U/l]** | 321,3 (121,9) | 323,1 (198,6) |
| | **Bilirubina całkowita [µmol/l]*** | 9,7 (5,1) | 9,4 (5,0) |
| | **Bilirubina bezpośrednia [mg/dl]** | bd | bd |
| | **ALT [U/l]** | 49,3 (29,4) | 50,3 (38,7) |
| | **AST [U/l]** | 45,0 (24,2) | 47,2 (32,8) |
| | **GGTP [U/l]** | 213,3 (186,1) | 220,0 (220,3) |
| **Bilirubina całkowita >GGN, (%)** | | 4 | 6 |
| **ALP >3xULN[b](%)** | | 40 | 38 |
| **Świąd w wywiadzie (%)** | | bd | bd |
| **Skala świądu WI-NRS, średnia (SD)** | | 3,3 (2,8) | 3,2 (2,9) |
| **WI-NRS[c]** | **≥4 (%)** | 41 | 42 |
| | **≥4, średnia (SD)** | 6,2 (1,5) | 6,25 (1,2) |
| **Sztywność wątroby [kPA], średnia (SD)[d]** | | 9,9 (7,8) | 10,7 (8,9) |
| **Marskość wątroby (%)** | | 9 | 14 |
| **GLOBE Score, średnia (SD)** | | -0,63 (0,67) | -0,73 (0,73) |
| **UK-PBC, średnia (SD)** | | -0,74 (0,90) | -0,80 (0,86) |
| **Interwencja i komparator** | | | |
| **Układ badania** | | Równoległy, 2:1 | |
| **Schemat badania** | | Grupa badana:<br>• **ELA+SOC** podawany raz na dobę w dawce 80 mg<br><br>Grupa kontrolna:<br>• **SOC+PLC** w dawce odpowiadającej ELA<br><br>W obu grupach leki stosowano w monoterapii lub terapii skojarzonej z UDCA. Pacjenci, u których nie występowała nietolerancja/ nieakceptowalna toksyczność związana ze stosowaniem UDCA, kontynuowali jego przyjmowanie w niezmienionej dawce. Uprzednie leczenie UDCA prowadzono w dawce 13–15 mg/kg masy ciała na dobę przez co najmniej 12 miesięcy. | |
| **Kointerwencje** | | • Dopuszczono możliwość stosowania leków stosowanych w stabilnych dawkach przed rozpoczęciem badania przesiewowego, w tym UDCA , (gdy terapia przez ≥12 miesięcy), statyny, ezetymib, kolchicyna oraz | |

| | ELATIVE [41, 45] |
|---|---|
| | leki stosowane w leczeniu świądu (np. cholestyramina, rifampina, naltrekson lub sertralina).<br>• Ponadto w badaniu dopuszczono możliwość stosowania wszystkich leków innych, niż wymienione w protokole jako zabronione.<br>• Leki zabronione protokołem to: fibraty i glitazony (pioglitazon i rosiglitazon), kwas obeticholowy, budezonid i inne kortykosteroidy systemowe, azatiopryna, cyklosporyna, metotreksat, mykofenolan, pentoksyfilina, alfa-metylodopa, kwas walproinowy sodowy, izoniazyd, nitrofurantoina, amiodaron, tamoxifen, przeciwciała lub immunoterapia skierowana przeciwko ILs lub innym cytokinom lub chemokinom |
| **Okres interwencji/ Okres obserwacji** | **Okres interwencji:** 52 tyg. lub 104 tyg. .<br>**Średni (SD) czas trwania terapii:** 66,2 (22,4) tyg. w grupie ELA i 62,2 (26,2) tyg. w grupie PLC<br>**Okres obserwacji**: 4 tyg. dla bezpieczeństwa<br><br>Pacjenci mieli możliwość opcjonalnego udziału w otwartym przedłużeniu badania, w ramach którego mogli otrzymywać ELA w dawce 80 mg przez okres do 5 lat. |
| | **Metodyka** |
| **Typ i podtyp badania wg AOTMiT** | IIA |
| **Randomizacja** | Tak, 2:1 przeprowadzona centralnie za pomocą interaktywnego systemu odpowiedzi online, ze stratyfikacją ze względu na poziom ALP>3 x GGN lub całkowitego poziomu bilirubiny > GGN (tak lub nie) oraz wynik w skali WI-NRS ≥4 (tak lub nie) |
| **Ukrycie kodu alokacji** | Z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi online (*interactive voice/web response system*, IWRS). |
| **Zaślepienie** | Tak, podwójne (pacjenci, badacze, personel) |
| **Utrata z badania, n (%)** | **Utrata z badania do 52 tyg.**<br>**ELA+SOC:** 9 (8) pacjentów zostało utraconych z badania z powodu:<br>• Wycofanie zgody na udział w badaniu – 4 (4)<br>• AE – 3 (3)<br>• Decyzji badacza – 1 (1)<br>• Zgon – 1 (1)<br>•<br>**SOC+PLC:** 4 (8) pacjentów zostało utraconych z badania z powodu:<br>• Decyzji badacza – 2 (4)<br>• AE – 1 (2)<br>• Wycofania zgody na udział w badaniu – 1 (2)<br><br>**Utrata z terapii do 104 tyg.**<br>**ELA+SOC: 15** (14) pacjentów zaprzestało stosowania terapii z powodu:<br>• AE – 11 (10)<br>• Decyzja badacza – 3 (3)<br>• Wycofania zgody przez pacjenta – 1 (1)<br>•<br>**SOC+PLC: 8** (15) pacjentów zaprzestało stosowania terapii z powodu:<br>• AE – 4 (8)<br>• Decyzja badacza – 1 (2)<br>• Wycofanie zgody przez pacjenta – 3 (6)<br><br>Uwzględniono populację ITT |
| **Metodyka implementacji danych utraconych** | Dla punktów końcowych dychotomicznych brakujące dane po zdarzeniach zakłócających (np. przerwanie leczenia, terapia ratunkowa) imputowano jako brak odpowiedzi.<br><br>Dane dotyczące pacjentów, którzy nie mieli zdarzeń zakłócających, uzupełniano najbliższym dostępnym wynikiem z okresu leczenia (do 52 tyg.).<br><br>W analizie WI-NRS zastosowano model MMRM, w którym dane po zdarzeniach zakłócających uznawano za brakujące, a pozostałe dane analizowano przy założeniu MAR ( *missing at random*). |
| **Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa** | MedDRA v26.0<br>NCI CTCAE v5.0 |

| ELATIVE [41, 45] | |
|---|---|
| **Testowana hipoteza wyjściowa** | *Superiority* |
| **Metodyka analizy wyników** | **Skuteczność terapii:**<br>Oceniane u wszystkich zrandomizowanych pacjentów (ITT)<br><br>**Bezpieczeństwo terapii:**<br>oceniane u wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (mITT) |
| **Lokalizacja badania** | Wieloośrodkowe (Argentyna, Belgia, Brazylia, Kanada, Chile, Francja, Niemcy, Włochy, Afryka Południowa, Hiszpania, Szwajcaria, Turcja, UK, USA) |
| **Sponsor badania** | GENFIT i Ipsen |

a) Górna granica normy (GGN) dla poziomu bilirubiny całkowitej wynosi 20,5 µmol/litr zarówno dla mężczyzn, jak i kobiet;
b) GGN dla poziomu ALP wynosi 104 U/l dla kobiet i 129 U/l dla mężczyzn;
c) Przedstawiono średnie wartości wyjściowe nasilenia świądu (w skali od 0 [brak świądu] do 10 [najgorszy wyobrażalny świąd]), oceniane za pomocą Skala Numeryczna Najgorszego Świądu (WI-NRS), raportowanej w ciągu 14 dni poprzedzających randomizację;
d) Sztywność wątroby oceniano za pomocą elastografii przejściowej z kontrolą drgań; wyniki mieszczą się w zakresie od 2 do 75 kPa, przy czym wyższe wartości wskazują na większą sztywność wątroby;

# Aneks G. Ocena wiarygodności badań

## G.1. Badania dla ocenianej interwencji

### G.1.1. Badania RCT

**Tabela 81.**
**Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania RESPONSE [11]**

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|---|---|
| **Szczegóły badania** | |
| Referencja | RESPONSE |
| **Projekt badania** | |
| ■ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych | |
| ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych | |
| ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją | |
| **Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:** | |
| Interwencja: SEL+SOC | Komparator: SOC+PLC |
| **Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu** | Złożona odpowiedź biochemiczna* |
| **Określ oceniany wynik liczbowy.** W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. | SEL+SOC vs SPC+PLC: 61,7% vs 20%<br>Różnica procentowa (PD)= 41,7 [27,7; 53,4]<br>p<0,001 |
| **Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?** | |
| ■ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) | |
| ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) | |
| **Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):** | |
| ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem | |
| ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy | |
| ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania | |
| **1. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)** | |
| ■ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania | |
| ■ Protokół badania | |
| ■ Plan analizy statystycznej (SAP) | |
| ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) | |
| ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) | |
| ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) | |
| ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania | |
| ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) | |
| ☐ Wniosek do komisji etyki badań | |
| ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research) | |
| ☐ Osobista komunikacja z badaczem | |
| ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem | |

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T/PT/PN/N/BI) |
|---|---|---|
| **DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji** | | |
| **1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?** | | T |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|---|---|---|
| **1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?** | Ukrycie kodu alokacji przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IVRS/IWRS). | T |
| **1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?** | Brak znaczących różnic pomiędzy ramionami. Randomizacja wykonana została ze stratyfikacją ze względu na poziom ALP (<350 lub ≥350 j./l) oraz wynik w skali NRS świąd (<4 lub ≥4) | N |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)** | | |
| **2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?** | Badanie podwójnie zaślepione (badacze, personel oraz pacjenci) | N |
| **2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?** | | N |
| **2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?** | - | ND |
| **2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?** | - | ND |
| **2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?** | - | ND |
| **2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?** | Analiza mITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku). | T |
| **2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?** | - | ND |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach** | | |
| **3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?** | Nieznacznie wyższy odsetek pacjentów z grupy kontrolnej niż badanej zaprzestał leczenia (12% vs 9%). Brakujące dane traktowano jako brak odpowiedzi | PT |
| **3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?** | - | ND |
| **3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?** | - | ND |
| **3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?** | - | ND |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego** | | |
| **4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?** | Odpowiednia metoda pomiaru (zgodna z zaleceniami EMA), punkt końcowy oceniany w sposób obiektywny. | N |
| **4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?** | Punkt końcowy definiowany jednakowo w obu ramionach. | N |
| **4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?** | Badanie podwójnie zaślepione (pacjenci, badacze, personel) | N |
| **4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?** | - | ND |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|---|---|---|
| **4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?** | - | ND |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku** | | |
| **5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?** | Sporządzono protokół badania. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych. | T |
| **Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...** | | |
| **5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?** | Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania. | N |
| **5.3 ... wielu możliwych analiz danych?** | Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup. | N |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie** | | |

a) ALP <1,67x GGN, z jednoczesną redukcją o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN

**Tabela 82.**
**Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania Bowlus 2022 [18]**

**Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)**

**Szczegóły badania**

Referencja: Bowlus 2022

**Projekt badania**

- ■ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

**Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:**

Interwencja: SEL (10 mg)+SOC | Komparator: SEL (5 mg)+SOC

**Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu**: Złożona odpowiedź biochemiczna*

**Określ oceniany wynik liczbowy.** W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.: 53% dla dawki 5 mg oraz 67% dla dawki 10 mg

**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

- ■ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):**

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

**1. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**

- ■ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ■ Protokół badania
- ■ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ■ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|---|---|---|
| **Pytania** | **Komentarz** | **Odpowiedź (T/PT/PN/N/BI)** |
| **DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji** | | |
| **1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?** | Ukrycie kodu alokacji przy pomocy interaktywnego systemu odpowiedzi głosowej lub internetowej (IVRS/IWRS). | T |
| **1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?** | | T |
| **1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?** | W badaniu odnotowano różnicę pomiędzy ramionami SEL 10 mg i SEL 5 mg w wyjściowym poziomie ALP (345 vs 295 U/l) oraz poziomie płytek krwi (244 vs 215 x $10^3$/µl). | PN |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Pewne zastrzeżenia** |
| **DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)** | | |
| **2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?** | Badanie otwartej próby | T |
| **2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?** | | T |
| **2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?** | W badaniu dopuszczano modyfikację dawki SEL: zwiększenie do 10 mg QD (od 12. tyg., a u pacjentów z marskością od 26. tyg.) w przypadku niewystarczającej odpowiedzi oraz zmniejszenie dawki ze względów bezpieczeństwa. W grupie SEL 5mg większość pacjentów (około 70%) miała dawkę zwiększoną do 10 mg. W grupie SEL 10 mg u 3 pacjentów dawkę zmniejszono do 5 mg, z czego 2 powróciło do 10 mg. | T |
| **2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?** | Skuteczność i bezpieczeństwo analizowano zgodnie z początkowym przypisaniem dawki. Dodatkowo, wybrane punkty końcowe skuteczności oceniono również u pacjentów z grupy 5 mg, którzy zwiększyli dawkę do 10 mg (kohorta 5/10 mg). | PN |
| **2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?** | - | ND |
| **2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?** | Ocenę przeprowadzono na podstawie danych z populacji mITT, obejmującej wszystkich pacjentów z rozpoznanym PBC, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku i mieli co najmniej jeden pomiar ALP po rozpoczęciu leczenia. | T |
| **2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?** | - | ND |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Pewne zastrzeżenia** |
| **DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach** | | |
| **3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?** | Nieznacznie wyższy odsetek pacjentów z grupy kontrolnej niż badanej zaprzestał leczenia (11% vs 7%). Brakujące dane były imputowane metodą LOCF. | T |
| **3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?** | - | ND |
| **3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?** | - | ND |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|---|---|---|
| **3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?** | - | ND |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego** | | |
| **4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?** | Odpowiednia metoda pomiaru (zgodna z zaleceniami EMA), punkt końcowy oceniany w sposób obiektywny. | N |
| **4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?** | Punkt końcowy definiowany jednakowo w obu ramionach. | N |
| **4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?** | Badanie niezaślepione | T |
| **4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?** | Punkt końcowy oceniany w sposób obiektywny na podstawie wyników badań biochemicznych. | N |
| **4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?** | - | ND |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku** | | |
| **5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?** | Sporządzono protokół badania. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych. | PT |
| **Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...** | | |
| **5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?** | Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania | N |
| **5.3 ... wielu możliwych analiz danych?** | Sporządzono plan analizy statystycznej, gdzie zdefiniowano sposób analizy danych. | N |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Pewne zastrzeżenia** | | |

a) złożony PK: ALP <1,67x GGN, z jednoczesną redukcją o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN

## G.1.2. Badania jednoramienne

**Tabela 83.**
**Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE**

| Pytanie | ASSURE [68] |
|---|---|
| Czy badanie było wieloośrodkowe? | 1 |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | 1 |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | 1 |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | 1 |
| Czy badanie było prospektywne? | 1 |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny? | 0 |

| Pytanie | ASSURE [68] |
|---|---|
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | 1 |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | 1 |
| SUMA | 7/8 |

# G.2. Badania dla komparatora

**Tabela 84.**
**Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) badania ELATIVE [41]**

**Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)**

**Szczegóły badania**

Referencja: ELATIVE

**Projekt badania**

- ☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych
- ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych
- ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją

**Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:**

Interwencja: ELA+SOC | Komparator: SOC+PLC

**Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:** Złożona odpowiedź biochemiczna*

**Określ oceniany wynik liczbowy.** W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.

ELA+SOC vs SOC+PLC: 51% vs 4%
Różnica procentowa (PD) = 47,2 [32,0; 56,9]
p<0,0001]

**Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?**

- ■ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
- ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)

**Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):**

- ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem
- ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy
- ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania

**1. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)**

- ■ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania
- ■ Protokół badania
- ■ Plan analizy statystycznej (SAP)
- ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)
- ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)
- ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace)
- ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania
- ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)
- ☐ Wniosek do komisji etyki badań
- ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)
- ☐ Osobista komunikacja z badaczem
- ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

| Pytania | Komentarz | Odpowiedź (T/PT/PN/N/BI) |
|---|---|---|
| **DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji** | | |
| **1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?** | Utajnienie sekwencji alokacji dzięki wykorzystaniu systemu interaktywnej odpowiedzi (IWRS). | T |
| **1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?** | | T |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|---|---|---|
| **1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?** | Brak znaczących różnic pomiędzy ramionami. Randomizacja wykonana została ze stratyfikacją ze względu na poziom ALP>3 x GGN lub całkowitego poziomu bilirubiny > GGN (tak lub nie) oraz wynik w skali WI-NRS ≥4 (tak lub nie) | N |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)** | | |
| **2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?** | Badanie podwójnie zaślepione (badacze, personel oraz pacjenci) | N |
| **2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?** | | N |
| **2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?** | - | ND |
| **2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?** | - | ND |
| **2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?** | - | ND |
| **2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?** | Analizy ITT (wszyscy zrandomizowani pacjenci) | T |
| **2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?** | - | ND |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach** | | |
| **3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?** | Dane dostępne dla prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników. Punkt końcowy analizowany w populacji ITT, utrata z badania wynosiła po 11% w grupie badanej i kontrolnej. | T |
| **3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?** | - | ND |
| **3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?** | - | ND |
| **3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?** | - | ND |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego** | | |
| **4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?** | Odpowiednia metoda pomiaru (zgodna z zaleceniami EMA), punkt końcowy oceniany w sposób obiektywny. | N |
| **4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?** | Punkt końcowy definiowany jednakowo w obu ramionach. | N |
| **4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?** | Badanie podwójnie zaślepione (badacze, personel oraz pacjenci) | N |
| **4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?** | - | ND |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|---|---|---|
| **4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?** | - | ND |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku** | | |
| **5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?** | Sporządzono protokół badania. Przedstawiono wyniki dla wszystkich zdefiniowanych punktów końcowych. | T |
| **Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...** | | |
| **5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?** | Punkty końcowe i sposób ich pomiaru zostały zdefiniowane w protokole badania. | N |
| **5.3 ... wielu możliwych analiz danych?** | Sporządzono plan analizy statystycznej, zdefiniowano sposób analizy danych dla obu grup. | N |
| **Ocena ryzyka błędu** | | **Niskie** |
| **OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie** | | |

a) ALP <1,67x GGN, z jednoczesną redukcją o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN

# G.3. Przeglądy systematyczne

**Tabela 85.**
**Ocena pewności ogólnej przeglądów systematycznych wg AMSTAR II**

| Akronim | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 | P7 | P8 | P9 | | P10 | P11 | | P12 | P13 | P14 | P15 | P16 | Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR II |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Abuelazm 2025 | T | T | T | CT | T | T | N | T | T | BBN | N | T | BBN | T | T | T | N | T | Krytycznie niska |
| Ashraf 2025 [31] | T | CT | T | T | T | N | N | T | T | BBN | N | T | BBN | T | T | T | N | T | Krytycznie niska |
| Cumpian 2025 [32] | N | N | T | CT | N | N | N | CT | N | BBN | N | BM | BBN | BM | N | N | BM | T | Krytycznie niska |
| Gadour 2025 [33] | T | CT | T | CT | T | T | N | T | T | N | N | T | N | T | T | T | T | T | Krytycznie niska |
| Giannini 2025 [34] | T | CT | T | T | T | N | N | CT | T | BBN | N | T | BBN | T | T | T | N | T | Krytycznie niska |
| Khoury 2025 [35] | N | N | N | N | N | N | N | CT | N | N | N | BM | BBN | BM | N | N | BM | T | Krytycznie niska |
| Lin 2024 [36] | T | CT | T | CT | T | T | N | CT | T | N | N | T | N | T | N | T | T | T | Krytycznie niska |
| Shukla 2025 [37] | N | N | N | N | N | N | N | CT | N | N | N | BM | BM | BM | N | N | BM | T | Krytycznie niska |
| Tang 2024 [38] | T | CT | T | CT | T | T | N | T | T | BBN | N | T | BBN | T | T | T | N | T | Krytycznie niska |
| Xu 2022 [39] | T | CT | T | CT | T | T | N | CT | T | BBN | N | T | BBN | T | T | T | N | T | Krytycznie niska |
| Zaidi 2025 [40] | T | T | T | CT | T | T | N | T | T | BBN | N | T | BBN | N | N | T | N | T | Krytycznie niska |

T – tak; N – nie; CT – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych; szary – domeny krytyczne ( *critical domain*).

# Aneks H. Definicje punktów końcowych

**Tabela 86.**
**Definicje punktów końcowych**

| Badania | Definicja |
|---|---|
| | **Złożona odpowiedź biochemiczna**<br>Wyższy odsetek oznacza poprawę |
| **RESPONSE** | Odsetek pacjentów spełniających łącznie kryteria:<br>• ALP <1,67x GGN (ALP<194 U/l),<br>• redukcja o ≥15% względem wartości wyjściowej, oraz<br>• TB ≤1,0x GGN (TB≤38 µmol/l). |
| **ELATIVE** | Jak w badaniu RESPONSE, przy czym odnotowano różnicę w progach GGN dla ALP (<174 U/l dla kobiet; <215 U/l dla mężczyzn) oraz TB (≤41 µmol/l) |
| **Bowlus 2022**<br>**ASSURE** | Jak w badaniu RESPONSE, przy czym nie podano informacji o wielkości progów GGN |
| | **Normalizacja poziomu ALP**<br>Wyższy odsetek oznacza poprawę |
| **RESPONSE** | Odsetek pacjentów z ALP ≤1,0×GGN(≤116U/l) |
| **ELATIVE** | Odsetek pacjentów z ALP ≤1,0×GGN (≤104 U/l dla kobiet; ≤129 U/l dla mężczyzn) |
| **ASSURE** | Jak w badaniu RESPONSE, przy czym brak informacji o wielkości progu GGN |
| | **Zmiana parametrów biochemicznych**<br>Niższa wartość (ujemna) oznacza poprawę |
| **RESPONSE**<br>**Bowlus 2022**<br>**ELATIVE** | Średnia zmiana parametrów biochemicznych względem wartości wyjściowych przedstawiona zarówno w wartościach bezwzględnych jak i procentowych. Oceniano parametry takie jak: ALP, ALT, AST, TB i GGTP głównie po 12 miesiącach obserwacji. |
| **ASSURE** | Jak powyżej, przy czym obserwacja po 24 miesiącach. |
| | **Nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby - ELF**<br>Niższe wartości (ujemne) oznaczają poprawę |
| **RESPONSE** | Wskaźnik zaawansowanego włóknienia wątroby (ELF) obliczano na podstawie trzech markerów włóknienia wątroby: kwasu hialuronowego, aminoterminalnego peptydu prokolagenu typu III oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz-1. Wartości przedstawiono jako średnią zmianę względem stanu wyjściowego po 12 miesiącach, w ujęciu zarówno bezwzględnym, jak i procentowym. |
| **ELATIVE** | Wskaźnik ELF obliczano na podstawie trzech markerów włóknienia wątroby: kwasu hialuronowego, aminoterminalnego peptydu prokolagenu typu III oraz tkankowego inhibitora metaloproteinaz-1. Wartość <7,7 wskazuje na brak lub łagodne włóknienie. |
| | **Nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby – elastografia przejściowa**<br>Niższe wartości (ujemne) oznaczają poprawę |
| **RESPONSE** | Sztywność wątroby mierzona za pomocą elastografii przejściowej (FibroScan, Echosens), której zakres wyników wynosi od 1,5 do 75 kPa. Wartości przedstawiono jako średnią zmianę względem stanu wyjściowego po 12 miesiącach, w ujęciu zarówno bezwzględnym, jak i procentowym. Badanie prowadzono w lokalnych ośrodkach na 3 wizytach kontrolnych.<br>Sztywność wątroby została podzielona na kategorie F0, F1, F2, F3 i F4, gdzie wartości graniczne dla F1, F2, F3 i F4 wynosiły odpowiednio 7,1, 8,8, 10,7 i 16,9 kPa. |
| **ELATIVE** | Sztywność wątroby mierzona za pomocą elastografii przejściowej (FibroScan, Echosens), której zakres wyników wynosi od 2 do 75 kPa. Wartości przedstawiono jako średnią zmianę względem stanu wyjściowego po 12 miesiącach, w ujęciu bezwzględnym. Wartość uznana za próg do klasyfikacji marskości wątroby wynosi ≥16,9 kPa. |

| Badania | Definicja |
|---|---|
| | **Ocena nasilenia świądu**<br>**Niższa wartość (ujemna) oznacza poprawę** |
| **RESPONSE** | Średnia zmiana wyniku na skali numerycznej NRS świądu. Nasilenie świądu oceniano za pomocą 11-punktowej skali numerycznej świądu (NRS, ang. *Numerical Rating Scale*), w której pacjenci codziennie rejestrowali natężenie świądu w ostatnich 24 godzinach, wybierając wartość od 0 („brak świądu") do 10 („najgorszy możliwy świąd"). Dane zbierano za pomocą elektronicznego dzienniczka (e-diary): codziennie przez 6. mies. leczenia, a następnie przez 7 kolejnych dni w każdym miesiącu. Analiza MMRM w populacji ITT oraz u pacjentów z NRS ≥ 4 na początku leczenia<br><br>Nie odnaleziono danych jaka zmiana należy uznać za klinicznie istotną |
| **ASSURE** | Jak w badaniu RESPONSE – pomiar zgodnie z opisem dla oceny powyżej 6 miesiaca. |
| **ELATIVE** | Nasilenie świądu oceniano za pomocą 11-punktowej skali numerycznej najsilniejszego świądu (WI-NRS, ang. *Worst Itch – Numerical Rating Scale*), w której pacjenci codziennie rejestrowali nasilenie najsilniejszego odczuwanego świądu w ciągu ostatnich 24 godzin wybierając wartości od 0 („brak świądu") do 10 („najgorszy wyobrażalny świąd"). Dane zbierano codziennie za pomocą elektronicznego dzienniczka (e-diary). Średnie wyniki były agregowane w okresach 4 tyg.<br>Analiza MMRM w populacji pacjentów z WI-NRS ≥ 4.<br>Nie odnaleziono danych jaka zmiana należy uznać za klinicznie istotną |
| | **Jakość życia – skala 5-D**<br>**Niższa wartość (ujemna) oznacza poprawę** |
| **RESPONSE** | Średnia zmiana wartości 5-D Itch względem wartości wyjściowej. Skala ta stanowi zwalidowane narzędzie dla pacjentów z przewlekłym świądem, umożliwiające ocenę zmian nasilenia objawu. Składa się z pięciu domen: czas trwania, nasilenie, kierunek zmian, wpływ na funkcjonowanie oraz lokalizację świądu. Każda domena oceniana jest w skali 1–5, a suma daje wynik całkowity 5–25. Dane zbierane były za pomocą e-dzienniczka (e-diary) co dwa tygodnie od wizyty wstępnej (Run-in) do 6. miesiąca leczenia, a następnie raz w miesiącu aż do 12. miesiąca lub wcześniejszego zakończenia terapii (EOT). Analiza została prowadzona w populacji ITT oraz z umiarkowanym do ciężkim świądem (NRS≥4).<br><br>Nie odnaleziono danych jaka zmiana należy uznać za klinicznie istotną |
| **ELATIVE** | Jak w badaniu RESPONSE przy czym dane zbierano co dwa tygodnie aż do 52 tygodnia. |
| **Bowlus 2022** | Średnia zmiana wartości 5-D Itch względem wartości wyjściowej. Skala oceny świądu obejmująca pięć domen: czas trwania, nasilenie, kierunek zmian, wpływ na funkcjonowanie oraz lokalizację świądu. Każda domena oceniana jest w skali 1–5, a suma daje wynik całkowity 5–25. Domeny mogą być analizowane oddzielnie. Pomiar prowadzono od wizyty 2 (tydzień 0) do wizyty 15 (tydzień 56).<br><br>Nie odnaleziono danych jaka zmiana należy uznać za klinicznie istotną |
| | **Jakość życia – skala PBC-40**<br>**Niższa wartość (ujemna) oznacza poprawę** |
| **RESPONSE** | Średnia zmiana w kwestionariuszu PBC-40 względem wartości wyjściowej, mierzącym jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) u pacjentów z PBC. Narzędzie obejmuje 6 domen: funkcje poznawcze, społeczne, emocjonalne, zmęczenie, świąd oraz inne objawy. Każda z 40 pozycji oceniana jest w skali 1–5 (czasem 0–5), przy czym wyższe wyniki oznaczają gorszą jakość życia. Kwestionariusz wypełniany jest w okresie wstępnym (Run-in), w dniu 1., w 1. miesiącu leczenia, a następnie co 3 miesiące aż do zakończenia terapii (EOT). Ocena odbywa się przy udziale personelu ośrodka. Dane gromadzone są elektronicznie (e-diary). Analiza została prowadzona w populacji ITT oraz z umiarkowanym do ciężkim świądem (NRS≥4).<br><br>Nie odnaleziono danych jaka zmiana należy uznać za klinicznie istotną |
| **Bowlus 222** | Jak w badaniu RESPONSE, przy czym zbieranie danych odbywało się w 1 dniu, 4, 8 tygodniu i kolejno do 56 tygodnia. |
| **ELATIVE** | Jak w badaniu RESPONSE, przy czym zbieranie danych odbywało się co 4 tygodnie aż do 52 tygodnia. |
| | **Jakość życia - skala VAS**<br>**Niższa wartość oznacza poprawę** |
| **Bowlus 2022** | Pomiar prowadzono na 2 wizycie (tydzień 0) aż do wizyty 15 (tydzień 56). W skali VAS pacjenci oceniają nasilenie świądu, zaznaczając punkt na poziomej linii od 0 („brak świądu") do 100 („najgorszy możliwy świąd"), który odpowiada odczuwanemu nasileniu objawu. Analiza prowadzona była w populacji ITT oraz z umiarkowanym do bardzo ciężkiego świądu (VAS≥40).<br>Minimalna klinicznie istotna różnica została zdefiniowana jako redukcja VAS ≥ 20 punktów. |

| Badania | Definicja |
|---|---|
| | **Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie**<br>**Wyższy odsetek oznacza poprawę** |
| **RESPONSE** | • Barcelona: Odsetek pacjentów z ALP ≤1x GGN (≤116U/l) lub redukcja ALP o >40% względem wartości wyjściowej;<br>• Paris I: Odsetek pacjentów z ALP<3xGGN (<348 U/l), AST <2xGGN (<68 U/l) i TB ≤1 mg/dl<br>• Paris II: Odsetek pacjentów z ALP <1,5xGGN (<174 mg/dl), AST <1,5xGGN (<51 U/l) i TB ≤1 mg/dl<br>• Toronto I: Odsetek pacjentów z ALP ≤1,67xGGN (≤194 U/l),<br>• Toronto II: Odsetek pacjentów z ALP ≤1,76xGGN (≤ 204 U/l) |
| **Bowlus 2022** | Jak w badaniu RESPONSE, przy czym nie podano prawidłowych zakresów parametrów. Dodatkowo raportowano odsetek odpowiedzi zgodnie z kryteriami Rotterdam tj. osiągnięcie prawidłowych wartości TB i albuminy. |
| | **GLOBE Risk Score**<br>**Niższa wartość (ujemna) oznacza poprawę** |
| **RESPONSE**<br>**Bowlus 2022** | Narzędzie prognostyczne opracowane dla pacjentów z PBC, służące do przewidywania ryzyka progresji choroby, w tym śmierci lub konieczności przeszczepienia wątroby. Oparty na połączeniu parametrów klinicznych i laboratoryjnych: wiek, poziom TB, ALP, albuminy oraz płytek krwi. |
| **ASSURE** | Wskaźnik ryzyka GLOBE można obliczyć w następujący sposób:<br>(0,044378 x wiek + 0,93982xGN(TB/GGN) + (0,335648 x GN (ALP /GGN)) – 2,266708 x albumina/DGN – 0,002581 x liczba płytek krwi na 10^9/l) + 1,216865. |
| **ELATIVE** | Zdolność predykcyjna wskaźnika dla przeszczepu lub śmierci wynosi od 0 do 1.<br>Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną. |
| | **UK-PBC Risk Score**<br>**Niższa wartość (ujemna) oznacza poprawę** |
| **RESPONSE**<br>**Bowlus 2022** | Narzędzie prognostyczne opracowane w Wielkiej Brytanii dla pacjentów z PBC, służące do oceny ryzyka progresji choroby, w tym zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby. Wskaźnik opiera się na parametrach klinicznych i laboratoryjnych, takich jak wiek, poziomy TB, ALP, albuminy, AST oraz odpowiedzi na terapię UDCA po 12 miesiącach leczenia. |
| **ELATIVE** | Wskaźnik ryzyka UK-PBC można obliczyć w następujący sposób:<br>1 – wskaźnik przeżycia bazowego^exp (0.0287854*(ALP12-1.722136304) – 0.0422873*(((TA12/10^-1) – 8.675729006) + 1.4199*(ln(bilirubin12/10) + 2.709607778) – 1.960303*(albumin-1.17673001) – 0.4161954*(PLT-1.873564875))<br><br>Podstawowa funkcja przeżycia przyjmie wartości 0,982 (po 5 latach); 0,941 (po 10 latach) oraz 0,893 (po 15 latach).<br>Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną |
| | **Bezpieczeństwo – zdarzenia niepożądane**<br>**Niższy odsetek oznacza poprawę** |
| **RESPONSE**<br>**ASSURE** | Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii tj. wszelkie zdarzenia niepożądane, które wystąpią po rozpoczęciu stosowania badanego leku, aż do 30 dni po podaniu ostatniej dawki badanego leku. Ciąża uznawana jest za zdarzenie niepożądane. Klasyfikowane wg. MedDRA v24,0, a nasilenie zgodnie z kryteriami NCI CTCAE v5,0. |
| **ELATIVE** | Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii tj. definiuje się jako zdarzenie niepożądane, które pojawiło się po rozpoczęciu aktywnej fazy badania (od pierwszej dawki badanego leku do ostatniej wizyty) lub stan obecny wcześniej, którego nasilenie bądź częstość uległy zwiększeniu w tym okresie. Klasyfikowane wg. słownika MedDRA v26.0 a nasilenie NCI CTCAE v5.0 |
| **Bowlus 2022** | Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie terapii tj. zdarzenia które nie występowały przed rozpoczęciem leczenia w badaniu, ale pojawił się lub nawrócił po jego rozpoczęciu, lub występowały przed leczeniem, ale uległ nasileniu w trakcie terapii. Ciąża uznawana jest za zdarzenie niepożądane. Klasyfikowane wg. słownika MedDRA v22.0, a nasilenie w skali od 1 do 5 zgodnie z kryteriami CTCAE v4.0. |

# Aneks I. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy

## I.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

| Typ badania | Podtyp badania | Opis podtypu |
|---|---|---|
| **Przegląd systematyczny RCT** | **IA** | Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT |
| | **IB** | Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy |
| **Badanie eksperymentalne** | **IIA** | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ( *randomized controlled trial*, RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją ( *pragmatic randomized controlled trial*, pRCT) |
| | **IIB** | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją |
| | **IIC** | Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji ( *clinical controlled trial*, CCT) |
| | **IID** | Badanie jednoramienne |
| **Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną** | **IIIA** | Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych |
| | **IIIB** | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną |
| | **IIIC** | Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną |
| | **IIID** | Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną |
| | **IIIE** | Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne) |
| **Badania opisowe** | **IVA** | Seria przypadków – badanie pre/post-testa |
| | **IVB** | Seria przypadków – badanie post-testb |
| | **IVC** | Inne badanie grupy pacjentów |
| | **IVD** | Opis przypadku |
| **Opinia ekspertów** | **V** | Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów |

a) badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;
b) badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

# I.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT (narzędzie Cochrane)

**Tabela 87.**
**Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration**

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) |
|---|
| **Szczegóły badania** |
| Referencja |
| **Projekt badania** |
| ☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych |
| ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych |
| ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją |
| **Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:** |
| Interwencja Komparator: |
| **Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu** |
| **Określ oceniany wynik liczbowy.** W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik. |
| **Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?** |
| ☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) |
| ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem) |
| **Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przynajmniej jedno musi być sprawdzone):** |
| ☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem |
| ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy |
| ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania |
| **2. Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)** |
| ☐ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania |
| ☐ Protokół badania |
| ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) |
| ☐ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) |
| ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) |
| ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) |
| ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania |
| ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | | |
|---|---|---|
| ☐ Wniosek do komisji etyki badań<br>☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)<br>☐ Osobista komunikacja z badaczem<br>☐ Osobista komunikacja ze sponsorem | | |
| **Pytania** | **Komentarz** | **Odpowiedź (T/PT/PN/N/BI)** |
| **DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji** | | |
| **1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?** | | T / PT / PN / N/ BI |
| **1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?** | | T / PT / PN / N/ BI |
| **1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?** | | T / PT / PN / N/ BI |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| **DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)** | | |
| **2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?** | | T / PT / PN / N / BI |
| **2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?** | | T / PT / PN / N / BI |
| **2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?** | | ND / T / PT / PN / N/ BI |
| **2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?** | | ND / T / PT / PN / N/ BI |
| **2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?** | | ND / T/ PT / PN / N / BI |
| **2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?** | | T / PT / PN / N / BI |
| **2.7. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI: Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?** | | ND / T / PT / PN / N/ BI |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| **DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach** | | |
| **3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?** | | T / PT / PN / N/ BI |
| **3.2. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI: Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?** | | ND / T / PT / PN / N / BI |
| **3.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN: Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?** | | ND / T / PT / PN / N / BI |
| **3.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI: Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?** | | ND / T / PT / PN / N / BI |
| Ocena ryzyka błędu | | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |

| Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2) | |
|---|---|
| **DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego** | |
| **4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?** | T / PT / PN / N / BI |
| **4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?** | T / PT / PN / N / BI |
| **4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI: Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?** | ND / T/ PT / PN / N / BI |
| **4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI: Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?** | ND / T / PT / PN / N / BI |
| **4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/ BI: Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?** | ND / T / PT / PN / N / BI |
| **Ocena ryzyka błędu** | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| **DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku** | |
| **5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepione dane?** | T / PT / PN / N / BI |
| **Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...** | |
| **5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?** | T / PT / PN / N / BI |
| **5.3 ... wielu możliwych analiz danych?** | T / PT / PN / N / BI |
| **Ocena ryzyka błędu** | Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia |
| **OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU:** | |

# I.3. Formularz do oceny wiarygodności badań jednoramiennych

**Tabela 88.**
**Ocena wiarygodności badań jednoramiennych wg NICE**

| Pytanie | Badanie 1 | Badanie 2 | Badanie 3 |
|---|---|---|---|
| Czy badanie było wieloośrodkowe? | | | |
| Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony? | | | |
| Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane? | | | |
| Czy podano jasną definicję punktów końcowych? | | | |
| Czy badanie było prospektywne? | | | |
| Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny? | | | |
| Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania? | | | |
| Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach? | | | |
| SUMA | /8 | /8 | /8 |

# I.4. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR

## I.4.1. Formularz AMSTAR II

**Tabela 89.**
**Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne**

| Pytanie | *Odpowiedź* |
|---|---|
| 1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?<br><br>**„Tak" jeśli:**<br>• ▫ *Populacja*<br>• ▫ *Interwencja*<br>• ▫ *Komparator*<br>• ▫ *Punkty końcowe*<br><br>**Opcjonalnie (rekomendowane)**<br>• ▫ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (*follow-up*) | ▫ Tak<br>▫ Nie |

| Pytanie | Odpowiedź |
|---|---|
| **2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?**<br><br>**„Częściowo tak" jeśli:**<br>W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanym protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:<br><br>• ☐ pytanie / pytania badawcze<br>• ☐ strategię wyszukiwania<br>• ☐ kryteria włączenia/wykluczenia<br>• ☐ ocenę ryzyka błędu systematycznego<br><br>**„Tak" jeśli:**<br>Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak", a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto:<br><br>☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz<br>☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności<br>☐ uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu | ☐ Tak<br>☐ Częściowo tak<br>☐ Nie |
| **3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?**<br><br>„Tak" jeśli (≥1 z poniższych):<br>☐ Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT<br>☐ LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NIRSI<br>☐ LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NIRSI | ☐ Tak<br>☐ Nie |
| **4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury?**<br><br>**„Częściowo tak" jeśli (wszystkie z poniższych):**<br>☐ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)<br>☐ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania<br>☐ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)<br><br>**„Tak", jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):**<br>☐ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań<br>☐ Przeszukano rejestry badań klinicznych<br>☐ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny<br>☐ Przeszukano „szarą literaturę" (jeśli zasadne)<br>☐ Przeprowadzono przeszukanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu | ☐ Tak<br>☐ Częściowo tak<br>☐ Nie |
| **5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?**<br><br>**„Tak" jeśli (JEDNO z poniższych):**<br>☐ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu<br>☐ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków | ☐ Tak<br>☐ Nie |
| **6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?**<br><br>**„Tak" jeśli (≥1 z poniższych):**<br>☐ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań<br>☐ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków | ☐ Tak<br>☐ Nie |
| **7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?**<br><br>**„Częściowo tak" jeśli:**<br>☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu<br><br>**„Tak" jeśli dodatkowo:**<br>☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu | ☐ Tak<br>☐ Częściowo tak<br>☐ Nie |

| Pytanie | Odpowiedź |
|---|---|
| **8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?**<br><br>**„Częściowo tak" jeśli (WSZYSTKIE poniższe):**<br>□ opisano populację<br>□ opisano interwencję<br>□ opisano komparatory<br>□ opisano punkty końcowe<br>□ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie<br><br>**„Tak", jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):**<br>□ szczegółowo opisano populację<br>□ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)<br>□ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)<br>□ opisano warunki/lokalizację danego badania<br>□ określono ramy czasowe okresu obserwacji (follow-up) | □ Tak<br>□ Częściowo tak<br>□ Nie |
| **9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?**<br><br>**RCT**<br>**Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie:**<br>□ braku ukrycia kodu alokacji, oraz<br>□ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)<br><br>**Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie:**<br>□ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa<br>□ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego | □ Tak<br>□ Częściowo tak<br>□ Nie<br>□ Zawiera jedynie NRSI |
| **NRSI**<br>**Dla „częściowo tak", RoB powinno być ocenione na podstawie:**<br>□ czynników zakłócających, oraz<br>□ selektywnego doboru badań<br><br>**Dla „tak", RoB powinno być również ocenione na podstawie**<br>□ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, oraz<br>□ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego | □ Tak<br>□ Częściowo tak<br>□ Nie<br>□ Zawiera jedynie RCT |
| **10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?**<br><br>**„Tak" jeśli:**<br>□ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zaraportowane, można zaznaczyć „tak". | □ Tak<br>□ Nie |
| **11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?**<br><br>**RCT**<br><br>**„Tak" jeśli:**<br>□ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie<br>□ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje<br>□ ORAZ zbadano przyczyny jakiejkolwiek heterogeniczności | □ Tak<br>□ Nie<br>□ Nie przeprowadzono meta-analizy |
| **NRSI**<br>**„Tak" jeśli:**<br>□ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie<br>□ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)<br>□ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnianie kumulacji wyników na podstawie danych surowych<br>□ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie | □ Tak<br>□ Nie<br>□ Nie przeprowadzono meta-analizy |

| Pytanie | Odpowiedź |
|---|---|
| **12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?**<br><br>**„Tak" jeśli:**<br>□ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB<br>□ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników | □ Tak<br>□ Nie<br>□ Nie przeprowadzono meta-analizy |
| **13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?**<br><br>**„Tak" jeśli:**<br>□ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB<br>□ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu | □ Tak<br>□ Nie |
| **14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?**<br><br>**„Tak" jeśli:**<br>□ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników<br>□ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu | □ Tak<br>□ Nie |
| **15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?**<br><br>**„Tak" jeśli:**<br>□ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu | □ Tak<br>□ Nie<br>□ Nie przeprowadzono meta-analizy |
| **16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?**<br><br>**„Tak" jeśli:**<br>□ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów<br>□ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów | □ Tak<br>□ Nie |

Kolorem szarym oznaczono domeny krytyczne.

## I.4.2. Przykładowa ocena AMSTAR II

**Tabela 90.**
**Podsumowanie oceny wiarygodności dla opracowań wtórnych w skali AMSTAR II**

| Pytanie | Przykład 1 |
|---|---|
| **17. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?** | TAK |
| **18. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu?** | Częściowo TAK |
| **19. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?** | NIE |
| **20. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?** | TAK |
| **21. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?** | TAK |
| **22. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?** | TAK |
| **23. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?** | TAK |
| **24. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?** | TAK |
| **25. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?** | TAK |

| Pytanie | *Przykład 1* |
|---|---|
| **26. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?** | NIE |
| **27. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?** | Nie przeprowadzono meta-analizy |
| **28. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników?** | Nie przeprowadzono meta-analizy |
| **29. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?** | NIE |
| **30. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?** | TAK |
| **31. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?** | Nie przeprowadzono meta-analizy |
| **32. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?** | NIE |
| **DOMENY KRYTYCZNE:** | 1 x NIE |
| **DOMENY NIEKRYTYCZNE:** | 3 x NIE |
| **JAKOŚĆ PRZEGLĄDU:** | **NISKA** |

Kolorem szarym wyróżniono domeny krytyczne.
Do oceny przeglądów systematycznych w skali AMSTAR II wykorzystuje się skalę opisową. Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych.

# Aneks J. Formularze do ekstrakcji danych z badania

## J.1. Formularz do charakterystyki badań

| Akronim badania | | |
|---|---|---|
| Opis badania | | |
| **Kryteria włączenia** | | |
| 33. | | |
| **Kryteria wykluczenia** | | |
| 34. | | |
| **Oceniane punkty końcowe** | | |
| **I-rzędowy PK:**<br>•<br>**II-rzędowe PK:**<br>***Kluczowe:***<br>•<br>• ***Pozostałe:***<br>•<br>• **Eksploracyjne:**<br>• | | |
| **Populacja** | | |
| **Cecha populacji** | | |
| **Liczebność grupy** | | |
| **Wiek [lata], średnia (SD)** | | |
| **Płeć żeńska (%)** | | |
| **Rasa lub grupa etniczna (%)** | **Biała** | |
| | **Azjatycka** | |
| | **Czarna** | |
| | **Indianie amerykańscy lub rdzenni mieszkańcy Alaski** | |
| | **Hiszpanie/ Latynoska** | |
| **Czas trwania choroby [lata], średnia (SD)** | | |
| **Dodatni wynik ANA (%)** | | |
| **Nietolerancja z powodu zdarzeń niepożądane po UDCA (%)** | | |
| **Dawka dobowa UDCA [mg/kg], średnia (SD)** | | |
| **Wcześniejsza terapia kwasem obetycholowym** | | |
| **Wcześniejsza terapia fibratami (%)** | | |
| **Badania laboratoryjne, średnia (SD)** | **ALP [U/l]** | |
| | **Bilirubina całkowita [mg/dl]** | |
| | **Bilirubina bezpośrednia [mg/dl]** | |

| Akronim badania | | |
|---|---|---|
| | ALT [U/l] | |
| | AST [U/l] | |
| | GGTP [U/l] | |
| Bilirubina całkowita >GGN, (%) | | |
| ALP ≥350 U/l 3×ULN (%) | | |
| Świąd w wywiadzie (%) | | |
| Skala świądu NRS, średnia (SD)[a] | | |
| NRS | ≥4 (%) | |
| | ≥4, średnia (SD) | |
| Sztywność wątroby [kPA], średnia (SD) | | |
| Marskość wątroby (%) | | |
| GLOBE Score, średnia (SD) | | |
| UK-PBC, średnia (SD) | 5 | |
| | 10 | |
| | 15 | |
| Interwencja i komparator | | |
| Układ badania | | |
| Schemat badania | | |
| Kointerwencje | | • |
| Okres interwencji/ obserwacji | | |
| Metodyka | | |
| Randomizacja | | |
| Ukrycie kodu alokacji | | |
| Zaślepienie | | |
| Utrata z badania, n (%) | | • |
| Metodyka implementacji danych utraconych | | |
| Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa | | |
| Testowana hipoteza wyjściowa | | |
| Metodyka analizy wyników | | |
| Lokalizacja badania | | |
| Sponsor badania | | |

# J.2. Formularz do ekstrakcji danych dychotomicznych

## PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

| Punkt końcowy | Czas trwania terapii | Interwencja | Komparator | Interwencja vs komparator | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | n/N (%) | n/N (%) | RR [95% CI] | RD/NNT(H) [95% CI] | p |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | | |

## PORÓWNANIE POŚREDNIE

| Punkt końcowy | Interwencja vs komparator | Interwencja vs komparator | | |
|---|---|---|---|---|
| | RR [95% CI] | RR [95% CI] | OR [95% CI] | RD [95% CI] |
| | | | | |
| | | | | |

# J.3. Formularz do ekstrakcji danych ciągłych

## PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE

| Punkt końcowy | Czas trwania terapii | Interwencja | | Komparator | | Interwencja vs komparator | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | N | LSM [95% CI] | N | LSM [95% CI] | LSMD [95% CI] | p |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |
| | | | | | | | |

## PORÓWNANIE POŚREDNIE

| Punkt końcowy | Populacja | Interwencja vs komparator |
|---|---|---|
| | | LSMD [95% CI] |
| | | |
| | | |

# Aneks K. Lista zmian wprowadzonych w odpowiedzi na minimalne wymagania dla analiz HTA

**Tabela 91.**
**Lista zmian wprowadzonych w niniejszej analizie w odpowiedzi na pismo nr DOWM.4131.2.2026.2.MCz dotyczące minimalnych wymagań dla analiz HTA**

| Uwaga AOTMiT | Rozdział w APD | Rodzaj zmiany | Opis zmiany |
|---|---|---|---|
| I. 1. | 1.2. Definicja problemu decyzyjnego<br>2.2. Kryteria włączenia i wyłączenia | Ujednolicenie | Ujednolicono zapis interwencji i komparatora (Tabela 1 i Tabela 2) |
| III. 5 | 8. Ograniczenia | Uzupełnienie | Uzupełnienie zapisu dot. ograniczenia populacji |
| III. 6 | Aneks F.1. Badania dla interwencji | Uzupełnienie | Uzupełnienie charakterystyki badania RESPONSE o informacje dot. leczenia wspomagającego/ objawowego w trakcie badania |
| Dodatkowe | 3.1. Przeszukanie dla interwencji | Aktualizacja | Aktualizacja wyników wyszukania, wynikająca z dodania 1 przeglądu systematycznego (Tabela 4, Rysunek 1) |
| | 7. Opracowania wtórne | Uzupełnienie w wyniku aktualizacji | Dodanie opisu 1 przeglądu systematycznego opublikowanego przed datą złożenia wniosku – nie wpływa na wnioskowanie |