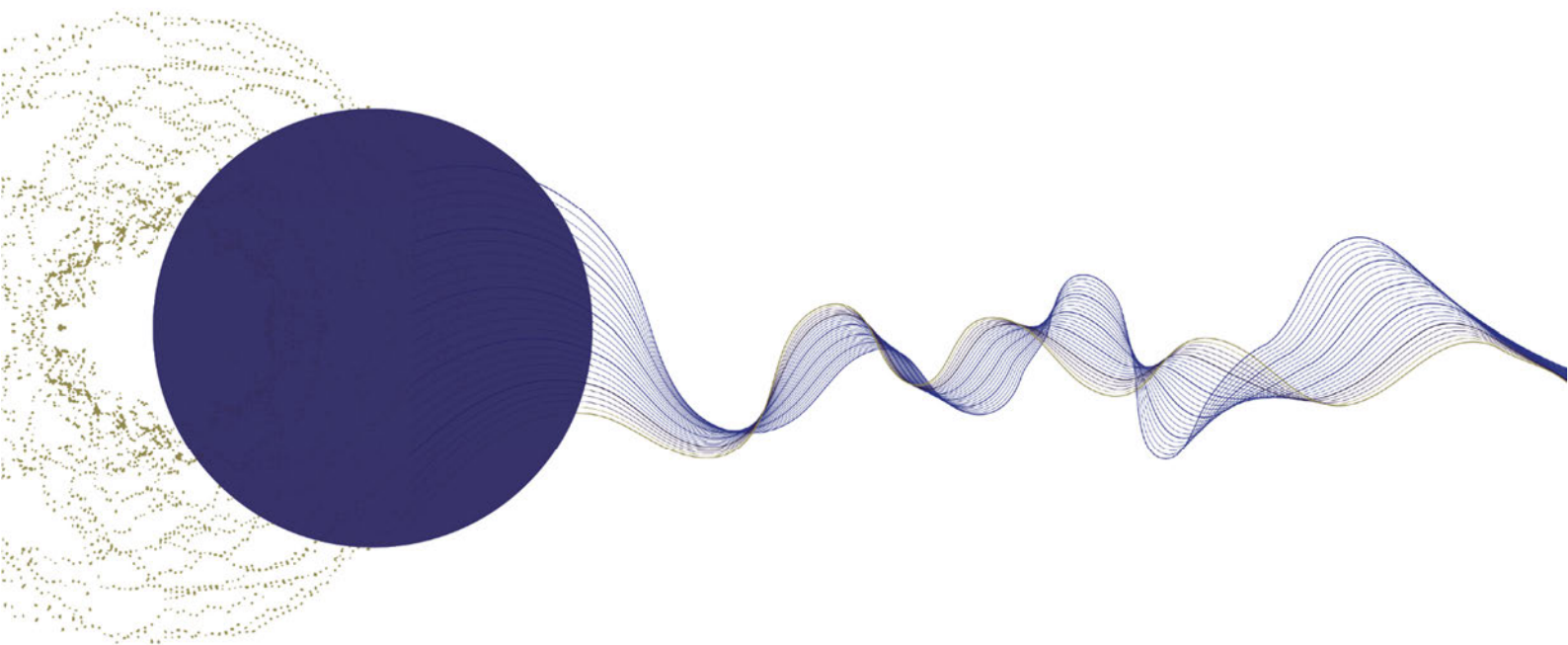




ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO

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

WERSJA, 2.0
KRAKÓW, MARZEC 2026



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 A

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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/a/li:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów	5
1. Wstęp	7
1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego	7
1.2. Uzasadnienie analizy i niezaspokojone potrzeby pacjentów	8
2. Problem zdrowotny	10
2.1. Definicja	10
2.2. Etiologia i patofizjologia	11
2.3. Epidemiologia	13
2.3.1. Dane światowe	13
2.3.2. Dane polskie	13
2.3.3. Oszacowanie populacji docelowej	14
2.4. Diagnostyka i monitorowanie	14
2.5. Klasyfikacja	17
2.6. Obraz kliniczny	19
2.7. Leczenie PBC	22
2.7.1. Farmakoterapia	22
2.7.2. Przeszczepienie wątroby	25
2.7.3. Ocena i monitorowanie wyników leczenia	26
2.8. Rokowanie	28
2.9. Obciążenie społeczno-ekonomiczne	29
2.9.1. Wpływ choroby na jakość życia pacjentów	29
2.9.2. Obciążenia ekonomiczne	31
3. Wytyczne praktyki klinicznej	34
4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych	37
4.1. Status refundacyjny w Polsce	37
4.2. Rekomendacje finansowe	43
5. Aktualna praktyka kliniczna	45
6. Definiowanie problemu decyzyjnego	47
6.1. Populacja docelowa	47
6.2. Interwencja	48
6.3. Komparator	48
6.4. Punkty końcowe	48
6.5. Metodyka	49
7. Charakterystyka ocenianych interwencji i komparatorów	51
7.1. Seladelpar (Lyvdelzi)	51
7.2. Elafibranor (Iqirvo)	53
7.3. Kwas ursodeoksycholowy (Ursoxyn, Ursopol, Poursan, Ursofalk, AuroUrso, Ursocam)	55
Bibliografia	59

Spis elementów	65
----------------------	----

Indeks skrótów

AASLD	Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby <i>American Association for the Study of Liver Diseases</i>
ALP	Fosfataza zasadowa <i>Alkaline phosphatase</i>
AMA	Przeciwciała przeciwmitchondrialne <i>Antimitochondrial antibodies</i>
ANA	Przeciwciała przeciwiądrowe <i>Antinuclear antibody</i>
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CADTH	Kanadyjska agencja oceny technologii medycznych <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
EASL	Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą <i>European Association for the Study of the Liver</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>European Medicines Agency</i>
FDA	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków <i>Food and Drug Administration</i>
GGN	Górna granica normy
HAS	Francuska agencja oceny technologii medycznych <i>Haute Autorité de Santé</i>
HDL	Lipoproteina wysokiej gęstości <i>High density lipoprotein</i>
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 10 <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
ICD-11	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych w wersji 11 <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>
IgM	Immunoglobuliny typu M
NICE	Agencja oceny technologii medycznych w Wielkiej Brytanii <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
PBAC	Australijska Agencja HTA <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBC	Pierwotne zapalenie dróg żółciowych <i>Primary biliary cholangitis</i>
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologiczne
PPAR	Agonista receptora aktywowanego przez proliferatory peroksyosomów <i>Peroxisome proliferator-activated receptor</i>
UDCA	Kwas ursodeoksycholowy <i>Ursodeoxycholic acid</i>
USG	Ultrasonografia <i>Ultrasonography</i>

MRCP Rezonans magnetyczny cholangiopankreatograficzny
Magnetic resonance cholangiopancreatography

EUS Endosonografia
Endoscopic ultrasonography

ECPW Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna
Endoscopic retrograde cholangiopancreatography

1. Wstęp

1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

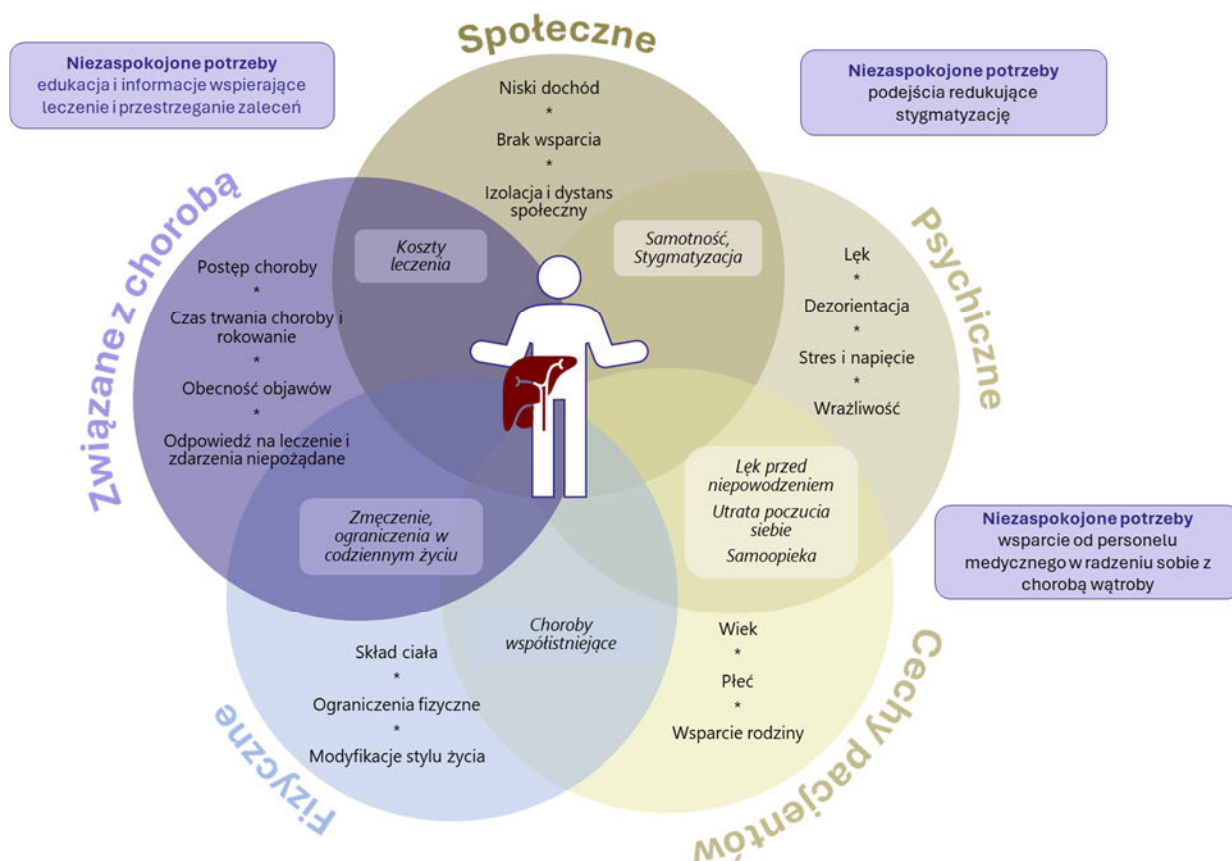
Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego **Lyvdelzi (seladelpar)** stosowanego w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC, *primary biliary cholangitis*) u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA, ang. *ursodeoxycholic acid*) lub z nietolerancją UDCA, a także z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów. Wniosek dotyczy finansowania w ramach programu lekowego.

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono:

- opis problemu zdrowotnego,
- wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w Polsce i na świecie,
- opcje terapeutyczne dostępne w Polsce,
- aktualny status rejestracyjny i refundacyjny poszczególnych opcji terapeutycznych w Polsce,
- analizę rekomendacji dotyczących finansowania wnioskowanej interwencji wydanych przez agencje oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*) w Polsce i na świecie,
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać wnioskowaną interwencję w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem.

1.2. Uzasadnienie analizy i niezaspokojone potrzeby pacjentów

Rysunek 1.
Niezaspokojone potrzeby pacjentów z PBC – podsumowanie



Opracowanie własne na podstawie [1]

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC) to przewlekła choroba autoimmunologiczna wątroby, w której nieprawidłowa odpowiedź układu odpornościowego prowadzi do stopniowego uszkodzania przewodów żółciowych. W miarę postępu choroby rozwija się cholestaza, następnie zapalenie i włóknienie, które mogą prowadzić do marskości, a w końcu do schyłkowej niewydolności wątroby, związanej z koniecznością transplantacji lub ryzykiem zgonu.

Choroba ta najczęściej dotyka kobiet po 40. roku życia – czyli w okresie pełnej aktywności zawodowej i rodzinnej. Ze względu na rzadkie występowanie, PBC pozostaje schorzeniem o ograniczonej rozpoznawalności, zwłaszcza w podstawowej opiece zdrowotnej, a świadomość choroby zarówno wśród lekarzy, jak i decydentów jest wciąż niewystarczająca. Skutkuje to opóźnioną diagnostyką, wolniejszym wdrażaniem innowacyjnych terapii oraz niską dostępnością efektywnych metod leczenia.

PBC w znacznym stopniu obciąża codzienne funkcjonowanie chorych, prowadząc do wyraźnego pogorszenia jakości życia w porównaniu z populacją ogólną. Objawy – przede wszystkim przewlekłe, wyniszczające zmęczenie oraz uporczywy świąd, które występują u większości pacjentów – mogą całkowicie zdominować ich życie, sprzyjając wycofaniu społecznemu, zaburzeniom snu, rozwojowi depresji oraz utracie zdolności do pracy. Leczenie objawowe jest ograniczone, a w wielu przypadkach nieskuteczne – uporczywość i oporność objawów bywa tak duża, że zdarzają się sytuacje, w których jedyną możliwą formą poprawy stanu pacjenta staje się przeszczepienie wątroby, mimo że nie doszło jeszcze do jej niewydolności. Dodatkowo u części pacjentów, wraz z postępem choroby, dochodzi do rozwoju ciężkich powikłań wątrobowych – takich jak marskość, niewydolność wątroby czy rak wątrobowokomórkowy (HCC). Powikłania te wymagają intensywnej opieki specjalistycznej i stanowią znaczące obciążenie zarówno dla chorych, jak i dla systemu ochrony zdrowia.

W obliczu tak dużych, a często niedostrzeganych obciążeń, kluczowe staje się zapewnienie pacjentom realnego dostępu do skutecznych i bezpiecznych terapii. Standardem terapeutycznym jest leczenie z zastosowaniem UDCA, który u większości pacjentów pozwala na poprawę parametrów biochemicznych i spowolnienie postępu choroby. Szacuje się jednak, że nawet 40% pacjentów nie osiąga wystarczającej odpowiedzi na leczenie UDCA, a u około 5% jego stosowanie jest niemożliwe z powodu nietolerancji. Chorzy ci, obciążeni są gorszym rokowaniem, gdyż dostępność do skutecznej, i refundowanej terapii drugiej linii pozostaje mocno ograniczona. Część pacjentów otrzymuje fibraty wymieniane w wytycznych klinicznych oraz wskazywane przez AOTMiT jako aktualna terapia drugiej linii (opinie: OT.4231.20.2022 [2]; WS.425.1.2024.28 [3]), 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.

W efekcie wielu pacjentów nadal leczonych jest w sposób nieoptymalny – choroba postępuje, a dokuczliwe objawy utrzymują się. U części z nich, z powodu narastających dolegliwości lub rozwijającej się niewydolności wątroby, jedyną dostępną opcją terapeutyczną staje się przeszczepienie tego narządu, choć w wielu przypadkach można byłoby tego uniknąć dzięki wcześniejszemu zapewnieniu skutecznego leczenia drugiej linii. **Dla tych pacjentów selektywne inhibitory PPAR, takie jak SEL, mogą stanowić realną i bezpieczną alternatywę terapeutyczną.**

Biorąc pod uwagę powyższe, dostęp do nowoczesnych terapii, takich jak SEL, może istotnie przyczynić się do redukcji luki terapeutycznej w leczeniu pacjentów z PBC, szczególnie u tych z brakiem odpowiedzi na pierwszą linię leczenia oraz przeciwwskazaniami lub nietolerancją do fibratów - oferując nową jakość leczenia w populacji o istotnie niezaspokojonych potrzebach klinicznych i systemowych.

2. Problem zdrowotny

2.1. Definicja

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (PBC, *primary biliary cholangitis*), wcześniej pierwotna marskość żółciowa wątroby, to przewlekła, postępująca choroba autoimmunologiczna wątroby. Charakteryzuje się stopniowym niszczeniem drobnych wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, co prowadzi do zaburzeń odpływu żółci (*cholestazy*), przewlekłego stanu zapalnego i stopniowego włóknienia miększu wątroby. W zaawansowanych stadiach może dojść do rozwoju marskości oraz niewydolności wątroby. Choroba występuje głównie u kobiet (ok. 90% przypadków), najczęściej po 40. roku życia [4].

Zgodnie z Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersji 10 (ICD-10, *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 10th Revision*) pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych (pierwotna marskość żółciowa) przypisane jest do kodu ICD-10: K74.3 (Tabela 1) [5].

Według nowej, Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych, wersji 11 (ICD-11, *International Statistical Classification of Diseases and Health Related Problems 11th Revision*) pierwotne żółciowe zapalenie dróg żółciowych przypisane jest do kodu DB96.1 (Tabela 2) [6].

Tabela 1.
Klasyfikacja chorób wątroby według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [5]

Kod	Nazwa
K74 Zwłóknienie i marskość wątroby	
K74.0	Zwłóknienie wątroby
K74.1	Stwardnienie wątroby
K74.2	Zwłóknienie wątroby ze stwardnieniem wątroby
K74.3	Pierwotna marskość żółciowa
K74.4	Wtórna marskość żółciowa
K74.5	Marskość żółciowa nieokreślona
K74.6	Inna i nieokreślona marskość wątroby

Tabela 2.
Klasyfikacja chorób wątroby według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-11 [6]

Kod	Nazwa
Choroby wątroby: DB96 Autoimmunologiczna choroba wątroby	
DB96.0	Autoimmunologiczne zapalenie wątroby

Kod	Nazwa
DB96.1	Pierwotne zapalenie dróg żółciowych
DB96.2	Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych
DB96.Y	Inna określona autoimmunologiczna choroba wątroby
DB96.Z	Autoimmunologiczna choroba wątroby, nieokreślona

Polska wersja zaktualizowanej przez Międzynarodową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) klasyfikacji ICD-11 jest wciąż w przygotowaniu. Obecnie opublikowano tłumaczenie w wersji przedostatecznej (pre-released) m.in. w celu szerokich konsultacji tłumaczenia oraz zebrania i przeanalizowania zasadności uwag w celu ich uwzględnienia w wersji, która zostanie uznana za oficjalną. Całkowite przejście na ICD-11 przewidywane jest do końca 2026 roku [7, 8].

2.2. Etiologia i patofizjologia

PBC, podobnie jak inne choroby autoimmunologiczne, rozwija się w wyniku złożonych interakcji pomiędzy predyspozycjami genetycznymi a czynnikami środowiskowym (Rysunek 2). W patogenezie kluczowe znaczenie ma nieprawidłowa regulacja odpowiedzi immunologicznej z udziałem limfocytów T i B oraz innych komórek układu odpornościowego. Coraz więcej dowodów wskazuje, że komórki nabłonka dróg żółciowych aktywnie uczestniczą w procesie chorobowym, poprzez uwalnianie mediatorów zapalnych i prezentację antygenów, co może tłumaczyć ich szczególną podatność na uszkodzenia obserwowane w PBC [9].

Patogeneza PBC jest ściśle związana z obecnością przeciwciał przeciwmitochondrialnych (AMA, *antimitochondrial antibodies*), a u części pacjentów także przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, *antinuclear antibodies*), w tym wysoko specyficznych dla PBC przeciwciał anty-gp210 i anty-sp100 [4, 10]. Jednym z prawdopodobnych mechanizmów ich powstawania jest tzw. mimikra molekularna – zjawisko, w którym antygeny drobnoustrojów lub substancji toksycznych wykazują znaczne podobieństwo do własnych białek organizmu, co może prowadzić do uruchomienia reakcji autoimmunologicznej. Wskazuje się, że przebyte infekcje oraz obecność AMA mogą odgrywać istotną rolę w inicjowaniu i podtrzymywaniu procesu chorobowego [11].

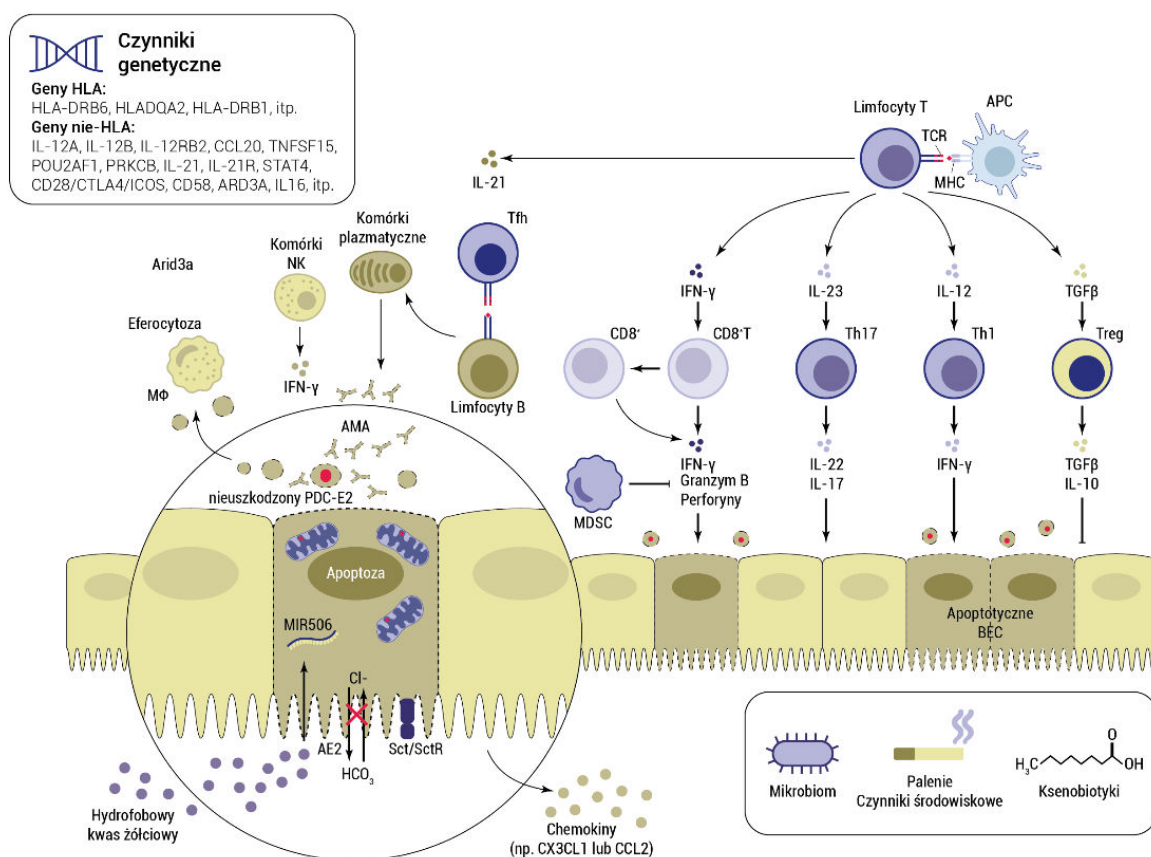
Badania genetyczne wykazały, że geny układu HLA, zwłaszcza klasy II (m.in. HLA-DRB6, HLA-DQA2, HLA-DRB1), odgrywają istotną rolę w zwiększaniu podatności na zachorowanie na PBC. Zidentyfikowano również warianty spoza układu HLA, których częstość występowania różni się w zależności od regionu geograficznego, a które mogą oddziaływać na funkcję limfocytów T i B, komórek mieloidalnych oraz na procesy zapalne [9, 11, 12].

Do czynników środowiskowych zwiększających ryzyko PBC zalicza się m.in. palenie tytoniu, przebyte infekcje dróg moczowych, ekspozycję na toksyny (np. rozpuszczalniki, halogenowane węglowodory) oraz stosowanie niektórych kosmetyków, takich jak lakiery do paznokci czy farby do włosów [9, 11]. Opisywano również zmiany w mikrobiomie jelitowym u chorych z PBC, obejmujące m.in. zwiększony udział bakterii z rodzajów *Enterobacteriaceae*, *Pseudomonas*, *Veillonella* i *Clostridium* oraz zmniejszoną liczebność *Oscillospira* i *Sutterella*. Zaburzenia te mogą wpływać na profil metabolizmu kwasów

żółciowych, w tym zmniejszenie konwersji kwasów pierwotnych do wtórnych, co może odgrywać rolę w patogenezie choroby [9].

Częstsze występowanie PBC u kobiet może być związane z wpływem estrogenów na funkcjonowanie układu odpornościowego. Estrogeny stymulują aktywność zarówno limfocytów T i B, jak i komórek wrodzonej odpowiedzi immunologicznej, modulując przebieg reakcji zapalnych. Receptory estrogenowe wykryto także w cholangiocytach, co sugeruje, że hormony te mogą oddziaływać bezpośrednio na komórki nabłonka dróg żółciowych, potencjalnie zwiększając ich podatność na procesy autoimmunologiczne [9].

Rysunek 2.
Etiologia pierwotnego zapalenia wątroby [9]



2.3. Epidemiologia

2.3.1. Dane światowe

PBC może występować u osób w każdym wieku i niezależnie od płci, jednak zdecydowanie częściej rozpoznawane jest u kobiet, które stanowią około 90% wszystkich przypadków. Proporcja ta ulega jednak stopniowym zmianom wraz ze wzrostem liczby diagnoz stawianych u mężczyzn [9, 13]. Najczęściej PBC rozpoznaje się między 40. a 60. rokiem życia, a więc w okresie, w którym większość pacjentek pozostaje w wieku produkcyjnym [13].

Choroba klasyfikowana jest jako rzadka – szacuje się, że występuje z częstością od 2 do 40 przypadków na 100 000 osób [13]. Bardziej precyzyjne dane, pochodzące z niedawno opublikowanej metaanalizy 59 badań prowadzonych w 25 krajach wskazują, że skumulowany wskaźnik chorobowości dla PBC wynosi 18,1 na 100 000 osób, przy rocznej zapadalności na poziomie 1,8 na 100 000 osób [14].

W skali globalnej obserwuje się systematyczny wzrost liczby pacjentów z PBC, co wynika zarówno z rzeczywistego wzrostu zapadalności, jak i z lepszej rozpoznawalności choroby oraz wydłużonego czasu przeżycia dzięki dostępności skuteczniejszych metod leczenia [14].

Zróżnicowanie geograficzne rozpowszechnienia PBC sugeruje istotną rolę zarówno czynników genetycznych, jak i środowiskowych w patogenezie choroby. Schorzenie to występuje częściej w krajach wysoko rozwiniętych i uprzemysłowionych, a najwyższe wskaźniki chorobowości notuje się w Ameryce Północnej oraz Europie [14, 15].

2.3.2. Dane polskie

W Polsce jak dotąd nie przeprowadzono badań epidemiologicznych określających liczbę osób chorych na PBC, co utrudnia pełną ocenę obciążenia chorobą w populacji krajowej.

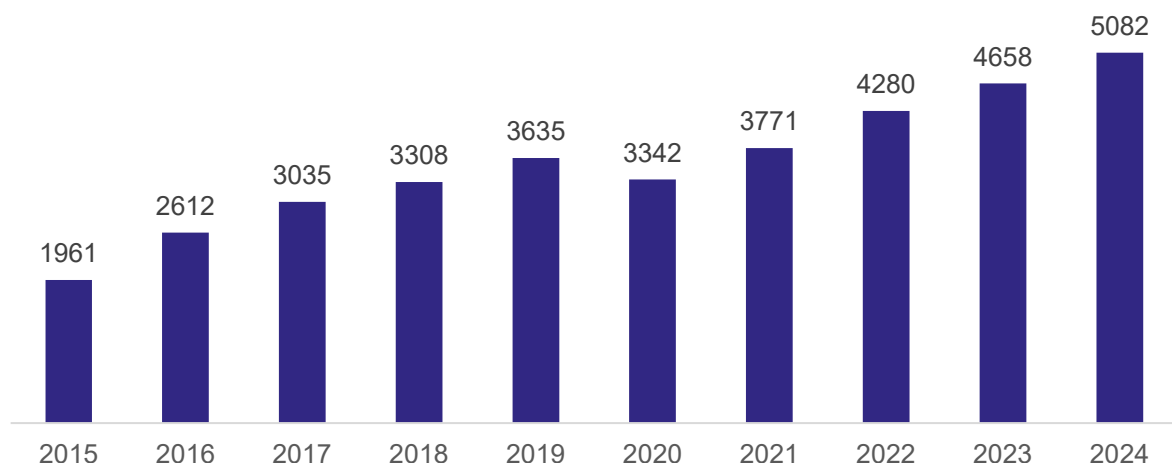
Według danych NFZ w 2024 r. opiekę medyczną związaną z PBC otrzymało 5082 pacjentów, z czego 3848 korzystało z ambulatoryjnych poradni specjalistycznych (Rysunek 3) [16, 17]. Zgodnie z trendami obserwowanymi na świecie, liczba pacjentów w Polsce stopniowo wzrasta w ostatnich latach. Niemniej jednak nadal pozostaje ona znacząco niższa niż wartości szacowane na podstawie danych globalnych dostępnych w literaturze [14].

Należy przy tym zaznaczyć, że raportowana przez NFZ liczba pacjentów korzystających ze świadczeń nie odzwierciedla w pełni rzeczywistej skali występowania PBC w Polsce. Na zaniżenie danych może wpływać niedostateczna wykrywalność choroby, brak ciągłości opieki u części pacjentów lub korzystanie ze świadczeń w innym okresie sprawozdawczym, a także – co podkreślają eksperci –

z nieprawidłowego kodowania rozpoznań przez świadczeniodawców. Część pacjentów może być bowiem przypisywana do ogólnych kodów, takich jak ICD-10: K76 „Inne choroby wątroby”, zamiast właściwego kodu szczegółowego: K74.3 „Pierwotna marskość żółciowa” [2].

Rysunek 3.

Liczba pacjentów z PBC którym udzielono świadczenia w latach 2015-2024 [17]



Liczba pacjentów, którym w danym roku udzielono świadczenia sprawozdanego do NFZ z kodem rozpoznania głównego K74.3. Dane mogą obejmować również osoby, u których realizowano świadczenia diagnostyczne z podejrzeniem PBC, ale ostatecznie nie potwierdzono rozpoznania.

2.3.3. Oszacowanie populacji docelowej

Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej przedstawiono w ramach analizy wpływu na budżet, stanowiącej integralną część analiz HTA [18].

2.4. Diagnostyka i monitorowanie

ROZPOZNANIE – ZASADY OGÓLNE

PBC należy podejrzewać u pacjentów z utrzymującą się ponad 6 miesięcy cholestazą, manifestującą się zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej (ALP, *alkaline phosphatase*) i γ -glutamylotransferazy (GGT, *gamma-glutamyl transferase*), z lub bez obecności sprzężonej hiperbilirubinemii. Nieprawidłowości te mogą występować zarówno u pacjentów zgłaszających typowe objawy, takie jak świąd skóry, zespół suchości (sicca syndrome), bóle stawów czy przewlekłe zmęczenie, jak i u osób bez dolegliwości klinicznych. Wstępna ocena powinna obejmować wywiad, badanie przedmiotowe, podstawowe badania laboratoryjne oraz ultrasonografię (USG) jamy brzusznej [19–21].

Kluczową rolę w diagnostyce odgrywają markery immunologiczne – przede wszystkim obecność przeciwciał AMA w mianie $\geq 1:40$, a w przypadku ich braku obecność przeciwciał ANA swoistych dla

PBC (ANA Sp100 lub gp210). Sama obecność AMA, przy braku biochemicznych cech cholestazy, nie stanowi podstawy do rozpoznania choroby, ale jest wskazaniem do corocznego monitorowania aktywności ALP [19–21].

Rozpoznanie PBC opiera się na stwierdzeniu co najmniej dwóch z trzech poniższych kryteriów diagnostycznych:

- zwiększona aktywność ALP ($>1 \times \text{GGN}$),
- obecność przeciwciał AMA w mianie $\geq 1:40$ lub ANA swoistych dla PBC,
- uszkodzenie przewodów żółciowych w obrazie histopatologicznym wątroby [19–21].

Rozpoznanie PBC zazwyczaj opiera się na charakterystycznym zestawie objawów klinicznych i markerów immunologicznych. Biopsja wątroby jest natomiast wykonywana głównie w sytuacjach diagnostycznie niejednoznacznych, przy podejrzeniu współistnienia innych chorób wątroby, w tym zespołu nakładania z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (AIH, *autoimmune hepatitis*) [19–21].

Cechy AIH stwierdza się u 8-10% pacjentów z PBC. Rozpoznanie tzw. zespołu nakładania PBC-AIH opiera się na kryteriach paryskich, zgodnie z którymi, oprócz spełnienia kryteriów rozpoznania PBC, pacjenta musi wykazywać co najmniej dwie z poniższych cech:

- Ponad 5-krotny wzrost aktywności ALT,
- Ponad 2-krotny wzrost stężenia IgG lub obecność przeciwciał SMA (*smooth muscle antibody*),
- Martwica kęsowa o umiarkowanym lub dużym nasileniu (w biopsji wątroby)

WYWIAD I BADANIE FIZYKALNE

W trakcie zbierania wywiadu należy szczegółowo ocenić możliwość ekspozycji na leki mogące powodować uszkodzenie wątroby oraz poszukiwać współistniejących chorób autoimmunologicznych u pacjenta i w jego rodzinie. Najczęściej stwierdzane to: choroby tarczycy, celiakia, zespół Sjögrena oraz twardzina układowa [19–21].

Badanie fizykalne, obejmujące również ocenę skóry, powinno uwzględniać poszukiwanie cech hepatomegalii, splenomegalii oraz pozawątrobowych objawów zaawansowanej choroby wątroby (np. kępki żółte, pajęczki naczyniowe), a także umożliwiać wykluczenie innych ogólnoustrojowych procesów chorobowych [19–21].

BADANIA LABOLATORYJNE

Utrzymujące się podwyższenie poziomu ALP w surowicy stanowi jedno z głównych kryteriów diagnostycznych PBC i często jest pierwszym sygnałem wskazującym na rozwój choroby. Gdy równocześnie obserwuje się wzrost aktywności GGT i ALP, można z dużym prawdopodobieństwem stwierdzić, że źródłem tych zmian jest układ wątrobowo-żółciowy. Podwyższone stężenia aminotransferaz (ALT, AST) świadczą o obecności procesu zapalnego w obrębie przestrzeni okołowrotnej i zrazików oraz o martwicy komórek wątrobowych. Natomiast wzrost poziomu bilirubiny

(hiperbilirubinemia) wskazuje na bardziej zaawansowane stadium choroby, związane z utratą przewodów żółciowych (duktopenią), cholestazą wewnątrzwątrobową oraz nasilonymi zmianami w obrębie przewodów żółciowych. Dodatkowo, podwyższone stężenie cholesterolu oraz immunoglobuliny M (IgM) stanowią cenne wskaźniki biochemiczne wspierające rozpoznanie PBC [9, 22].

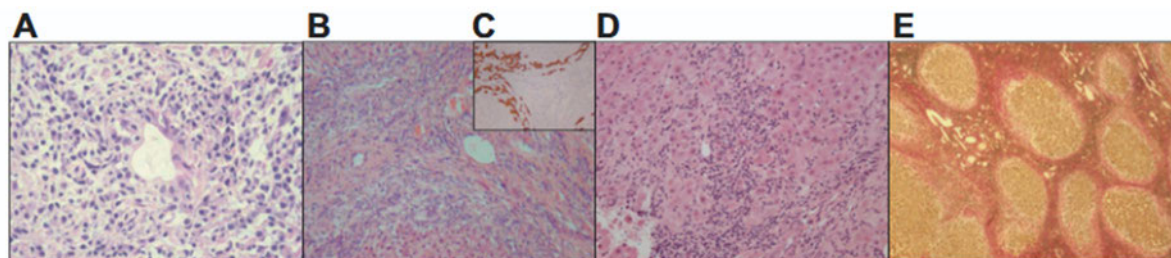
Najważniejszym markerem serologicznym PBC są przeciwciała AMA, które występują u około 90% pacjentów. Charakteryzują się one bardzo wysoką swoistością diagnostyczną, co czyni je niezwykle istotnym narzędziem w rozpoznawaniu choroby. Oprócz AMA, u części chorych (około 35-45%) wykrywane są również przeciwciała ANA. Mimo że ich częstość występowania jest niższa, ich swoistość przekracza 95%, co sprawia, że są szczególnie przydatne w diagnostyce przypadków PBC, w których AMA nie są obecne [9].

BADANIE HISTOPATOLOGICZNE WĄTROBY

W obrazie histopatologicznym PBC obserwuje się charakterystyczne zmiany zapalne. Typowe są nacieki z komórek układu odpornościowego, głównie limfocytów, które gromadzą się wokół przewodów żółciowych średniej wielkości i prowadzą do ich uszkodzenia (Rysunek 4). We wczesnych etapach choroby często widoczne są także małe ziarniniaki z komórek nabłonkowych. Proces zapalny rozwija się w bezpośrednim sąsiedztwie komórek wyściełających przewody żółciowe (cholangiocyty), co sprzyja ich obumieraniu. W naciekach obecne są również inne komórki układu odpornościowego – m.in. plazmocyty, makrofagi i eozynofile – które przyczyniają się do autoimmunologicznego uszkodzania wątroby [23].

Zmiany zapalne lokalizują się nie tylko w obrębie przestrzeni wrotnych, lecz także w zewnętrznych częściach zrazików wątrobowych. U części pacjentów (około 8-10%) obserwuje się nasilone naciekanie komórek zapalnych w strefach przejściowych między miąższem wątroby a przestrzeniami wrotnymi, co określa się jako martwicę kępkową (*interface hepatitis*). Zjawisko to może świadczyć o współistnieniu PBC z AIH [20].

Rysunek 4.
Cechy histopatologiczne PBC [19]



Rysunki A-E przedstawiają charakterystyczne cechy histopatologiczne PBC: (A) zapalenie dróg żółciowych z gęstym naciekiem zapalnym okołoprzewodowym i uszkodzeniem nabłonka przewodu żółciowego. (B, C) Utrata przewodów żółciowych i reakcja przewodzikowa: poszerzony przewód wrotny z obecnymi odgałęzieniami tętniczymi bez towarzyszących przewodów żółciowych; wyraźna reakcja przewodzikowa związana z włóknieniem okołowrotnym. (D) Zapalenie okołowrotne z balonowaniem, rozetkowaniem i uwięzieniem hepatocytów oraz z obecnością emperipolezy limfocytarnej. (E) Marskość wątroby – szerokie przegrody włókniste otaczające małe guzki hepatocytarne.

BADANIA OBRAZOWE

Badania obrazowe pełnią rolę pomocniczą w diagnostyce PBC. Choć nie pozwalają na stwierdzenie zmian swoistych dla tej choroby, są istotne w ocenie ogólnego stanu wątroby i innych narządów wewnętrznych. Umożliwiają również wykluczenie mechanicznych przyczyn cholestazy oraz wykrycie ewentualnych zmian ogniskowych [22, 24].

Badania obrazowe wykorzystywane w diagnostyce PBC:

- **Ultrasonografia (USG, *ultrasonography*) jamy brzusznej** – jest badaniem pierwszego wyboru u pacjentów z cholestazą. Umożliwia wykrycie poszerzenia dróg żółciowych, jednak nie zawsze pozwala dokładnie określić lokalizację, rozległość czy przyczynę obturacji. Do głównych zalet należą nieinwazyjność, możliwość wielokrotnego powtarzania oraz wykonywania przy łóżku pacjenta. Ograniczeniami są duża zależność jakości badania od doświadczenia operatora, niewielka przydatność w ocenie dystalnego odcinka przewodu żółciowego wspólnego oraz niska czułość w wykrywaniu niektórych chorób dróg żółciowych.
- **Rezonans magnetyczny cholangiopankreatograficzny (MRCP, *magnetic resonance cholangiopancreatography*)** – jest czułą, nieinwazyjną metodą obrazowania przydatną w diagnostyce kamicy przewodowej, uszkodzeń jatrogennych oraz wrodzonych anomalii anatomicznych dróg żółciowych. Jego zastosowanie ogranicza przede wszystkim wysoki koszt badania, jednak stanowi on wartościową alternatywę dla metod inwazyjnych, zwłaszcza w przypadku wątpliwości diagnostycznych po USG.
- **Endosonografia (EUS, *endoscopic ultrasonography*)** – znajduje zastosowanie głównie w ocenie dystalnego odcinka przewodu żółciowego wspólnego, dostarczając precyzyjnych informacji niedostępnych w standardowym USG. Badanie ma charakter inwazyjny i zazwyczaj wymaga sedacji, co ogranicza jego zastosowanie jako metody rutynowej, jednak w określonych wskazaniach może być kluczowe dla postawienia diagnozy.
- **Endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna (ECPW, *endoscopic retrograde cholangiopancreatography*)** – charakteryzuje się porównywalną czułością diagnostyczną do MRCP w ocenie patologii dróg żółciowych, jednak z uwagi na inwazyjny charakter i ryzyko powikłań nie powinna być stosowana wyłącznie w celach diagnostycznych. Jest metodą z wyboru w sytuacjach, gdy istnieje wysokie prawdopodobieństwo choroby wymagającej natychmiastowej interwencji endoskopowej [20, 25].

2.5. Klasyfikacja

Biopsja wątroby pozwala wyróżnić 4 stadia choroby (wg klasyfikacji Scheuera; Tabela 3) – od uszkodzenia przewodów żółciowych z naciekiem zapalnym (stadium 1) po marskość wątroby z zanikiem przewodów żółciowych (stadium 4) [20]. W jednym, dużym bioptacie wątrobowym mogą współistnieć cechy wszystkich 4 stadiów histopatologicznych, a zaawansowanie choroby określa jej najwyższe zaobserwowane stadium [22].

Tabela 3.
System klasyfikacji Scheuera w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych [23, 26]

Stadium choroby	Definicja	Obraz
1	Zmiany w przewodach żółciowych	Zapalenie ograniczone do przestrzeni wrotnych z uszkodzeniem przewodów żółciowych
2	Prolifercja przewodów żółciowych	Narastanie zmian pomiędzy przestrzeniami wrotno-żółciowymi, rozciągające się do tkanki parenchymatycznej wątroby, z proliferacją przewodników żółciowych wokół przestrzeni wrotnych, naciekiem zapalnym i martwicą hepatocytów
3	Zwłóknienie lub bliznowacenie	Zniekształceniem architektury wątroby z licznymi przegrodami włóknistymi
4	Marskość wątroby	Marskość z istnieniem guzków regeneracyjnych

Ze względu na złożoność i zmienność przebiegu choroby, w 2010 r. zespół pod kierunkiem prof. Nakanumy zaproponował nową, bardziej precyzyjną klasyfikację zmian histologicznych, umożliwiającą dokładniejszą stratyfikację pacjentów pod względem ryzyka. Ocenia ona trzy główne elementy: nasilenie włóknienia, stopień utraty przewodów żółciowych oraz obecność złogów orceinowych (brunatnych złogów miedzi związanej z białkami, charakterystycznych dla przewlekłej cholestazy) (Tabela 4). Sumaryczna punktacja tych cech pozwala określić tempo progresji choroby:

- 0 punktów – brak lub minimalna progresja,
- 1-3 punkty – progresja łagodna,
- 4-6 punktów – progresja umiarkowana,
- 7-9 punktów – progresja zaawansowana [19, 24].

Ponadto system umożliwia niezależną ocenę nasilenia procesu zapalnego w obrębie dróg żółciowych i wątroby (Tabela 5) [19, 24].

Tabela 4.
Skala Nakanumy i wsp. – ocena stadium progresji w PBC [24]

Punkty	Kryterium
A) włóknienie	
0	brak włóknienia wrotnego lub włóknienie ograniczone do przestrzeni wrotnych
1	włóknienie wrotne z włóknieniem okołowrotnym lub niekompletnym włóknieniem przegrodowym
2	włóknienie przesłowe z różnie nasilonym płatowym zaburzeniem architektoniki
3	marskość wątroby z guzkami regeneracyjnymi i rozległym włóknieniem
B) utrata przewodów żółciowych	
0	brak zmniejszenia ilości dróg żółciowych
1	utrata dróg żółciowych w < 1/3 przewodów wrotnych
2	utrata dróg żółciowych w 1/3–2/3 przewodów wrotnych
3	utrata dróg żółciowych w > 2/3 przewodów wrotnych
C) odkładanie złogów orceinowych	
0	brak odkładania złogów

Punkty	Kryterium
1	odkładanie złogów w okołowrotnych hepatocytach w < 1/3 przewodów wrotnych
2	odkładanie złogów w okołowrotnych hepatocytach w 1/3–2/3 przewodów wrotnych
3	odkładanie złogów w okołowrotnych hepatocytach w > 2/3 przewodów wrotnych
Stadium	Suma punktów
1	0 (brak progresji)
2	1–3 (niewielka progresja)
3	4–6 (średnio nasilona progresja)
4	7–9 (zaawansowana progresja)

Tabela 5.
Skala Nakanumy i wsp. – stopień zaawansowania procesu martwiczo-zapalnego w PBC [24]

Stopień	Kryterium
A) nasilenie procesu zapalnego w drogach żółciowych	
0	(brak aktywności) – brak zapalenia dróg żółciowych, lecz może być obecne niewielkie zniszczenie nabłonka przewodów
1	(niewielka aktywność) – 1 ewidentny ślad przewlekłego zapalenia dróg żółciowych w próbce
2	(średnio nasilona aktywność) – 2 i więcej przewodów żółciowych z ewidentnym przewlekłym zapaleniem
3	(znaczna aktywność) – 1 i więcej śladów nieropnego destrukcyjnego zapalenia dróg żółciowych w próbce
B) nasilenie procesu zapalnego w wątrobie	
0	(brak aktywności) – brak martwicy okołowrotnej i zmian minimalnych
1	(niewielka aktywność) – martwica okołowrotna w 10 sąsiadujących hepatocytach w 1 przewodzie wrotnym lub przegrody włókniste i niewielkie do średniego nasilenie płacikowego zapalenia wątroby
2	(średnio nasilona aktywność) – martwica okołowrotna w 10 sąsiadujących hepatocytach w 2 lub więcej przewodach wrotnych lub przegrody włókniste i niewielkie do średniego nasilenie płacikowego zapalenia wątroby
3	(znaczna aktywność) – martwica okołowrotna w 20 sąsiadujących hepatocytach w ponad połowie przewodów wrotnych i średnio nasilony płacikowe zapalenie wątroby lub martwica przęsłowa lub strefowa

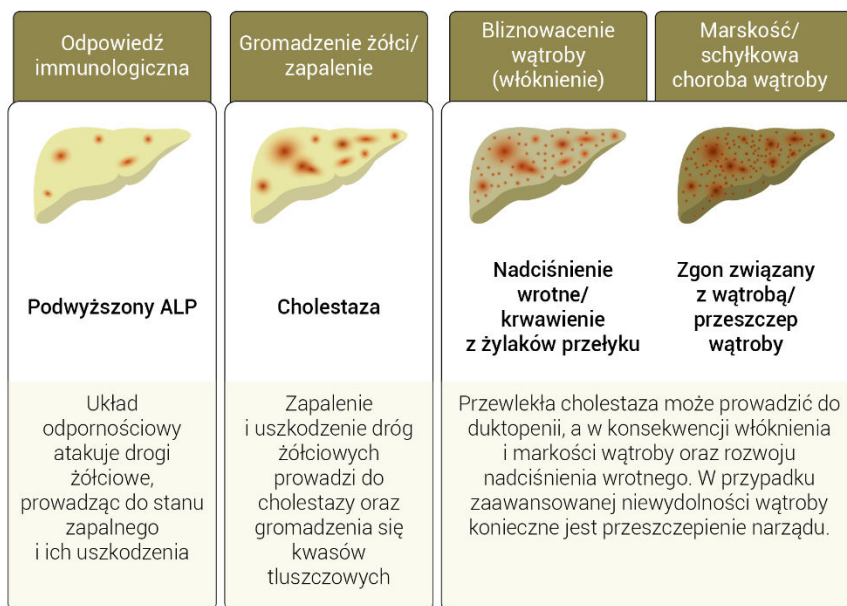
2.6. Obraz kliniczny

Choroba zwykle rozwija się powoli, a jej przebieg obejmuje kolejne etapy – od fazy bezobjawowej po stadium zaawansowane z powikłaniami niewydolności wątroby (Rysunek 5) [4, 9].

U większości pacjentów pierwszym sygnałem choroby są nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, wykrywane przypadkowo podczas rutynowych kontroli. W miarę postępu procesu chorobowego dochodzi do nasilenia cholestazy, włóknienia i przebudowy struktury wątroby, co w późnych stadiach prowadzi do marskości oraz jej dekompensacji. Obraz kliniczny PBC jest

zróżnicowany – od braku dolegliwości przez nieswoiste objawy, takie jak przewlekłe zmęczenie czy świąd skóry, po manifestacje wynikające z zaawansowanego uszkodzenia wątroby i towarzyszących zaburzeń metabolicznych [4].

Rysunek 5.
Naturalny przebieg PBC [24, 27]



OBJAWY KLINICZNE

Objawy PBC są zróżnicowane i często występują już we wczesnych stadiach choroby. Mogą one stanowić pierwszą wskazówkę diagnostyczną, jednak ze względu na ich nieswoisty charakter bywają trudne do prawidłowej interpretacji zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej. Na początku choroby najczęściej zgłaszane są przewlekłe zmęczenie oraz uporczywy świąd skóry, występujące niezależnie od stopnia zaawansowania zmian wątrobowych. W miarę postępu PBC mogą pojawiać się dodatkowe dolegliwości, m.in. suchość oczu i jamy ustnej (często w przebiegu wtórnego zespołu Sjögrena), bóle i sztywność stawów związane z przewlekłą aktywacją układu odpornościowego, a także zmiany skórne, takie jak hiperpigmentacje (szczególnie w okolicach obojczyków i na grzbietach dłoni) czy ksantomatozy – złogi cholesterolu w skórze i ścięgnach wynikające z zaburzeń gospodarki lipidowej w przebiegu cholestazy. U części chorych występuje również dyskomfort lub ból w prawym podżebrzu, często związany z hepatomegalią. W miarę postępu choroby mogą pojawiać się powikłania typowe dla marskości, takie jak wodobrzusze czy encefalopatia wątrobowa [4, 24].

W związku z występowaniem objawów choroby, już we wczesnych stadiach PBC obserwuje się wyraźne pogorszenie jakości życia w porównaniu z populacją ogólną [28–30]. Za najbardziej uciążliwe pacjenci uznają **przewlekłe zmęczenie oraz świąd skóry**. Choć mogą wydawać się dolegliwościami

o niewielkim znaczeniu klinicznym, ich przewlekły i nasilony charakter istotnie utrudnia codzienne funkcjonowanie pacjentów i obniża komfort życia [30].

Przewlekłe zmęczenie jest najczęściej zgłaszanym objawem PBC – według różnych źródeł dotyczy ono od 50% do nawet 80% pacjentów [9, 31]. U blisko 40% chorych przybiera postać ciężką, poważnie utrudniając wykonywanie codziennych aktywności i wpływając negatywnie na ogólne samopoczucie oraz funkcjonowanie społeczne [31–33]. Co istotne, zmęczenie może występować niezależnie od zaawansowania zmian wątrobowych i często nie koreluje z typowymi parametrami biochemicznymi ani histologicznymi [30, 33].

Mechanizm przewlekłego zmęczenia w PBC nie został dotąd w pełni poznany, jednak przypuszcza się, że wynika ze złożonych interakcji pomiędzy cholestazą, przewlekłym stanem zapalnym i zaburzeniami metabolicznymi typowymi dla tej choroby. Zmęczenie w przebiegu PBC obejmuje komponent centralny i obwodowy, których patofizjologia wciąż pozostaje niewyjaśniona. Tak zwane zmęczenie centralne związane jest z dysfunkcją ośrodkowego układu nerwowego, prowadzącego do utraty motywacji wewnętrznej i obniżenia sprawności poznawczej, co może objawiać się zarówno w kontekście aktywności fizycznych, jak i umysłowych. Zmęczenie obwodowe natomiast wynika z dysfunkcji na poziomie nerwowo-mięśniowym, skutkując osłabieniem mięśni i wytrzymałości fizycznej [34, 35].

Uporczywy świąd jest drugim pod względem częstości występowania objawem PBC. Ogólnie świąd zgłasza 70–80% pacjentów, przy czym 30–35% doświadcza świądu uporczywego [36–39]. Według najnowszych doniesień u 1253% chorych ma on charakter istotny klinicznie, o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego [32, 37, 40]. Jest to objaw uznawany za najbardziej uciążliwy, często dominujący w obrazie jej przebiegu [9, 31].

Podobnie jak zmęczenie, świąd może występować na każdym etapie PBC – często pojawia się już we wczesnej fazie, a u części chorych bywa pierwszym objawem, wyprzedzającym rozpoznanie nawet o kilka miesięcy lub lat. Przebieg kliniczny świądu jest zmienny – obserwuje się naprzemienne okresy nasilenia i poprawy, a jego intensywność może słabnąć w zaawansowanym stadium choroby [31].

Mechanizm powstawania świądu nie jest do końca poznany. Najprawdopodobniej odpowiada za niego zwiększone stężenie niektórych substancji we krwi, takich jak sole żółciowe, bilirubina, autotaksyna, histamina czy endogenne opioidy. Wpływają one na zakończenia nerwów czuciowych w skórze oraz ośrodki w rdzeniu kręgowym odpowiedzialne za odczuwanie świądu [31, 41].

Świąd w PBC ma często nietypowy charakter – opisywany jest jako głębokie, nieustępujące uczucie swędzenia „pod skórą”, któremu może towarzyszyć pieczenie lub uczucie klucia. Najczęściej lokalizuje się w obrębie dłoni i stóp, choć często przybiera postać uogólnioną [42]. Drapanie nie przynosi ulgi, a dolegliwości nasilają się szczególnie w godzinach wieczornych i nocnych, co prowadzi do zaburzeń snu, nasilonego zmęczenia, pogorszenia nastroju, a w skrajnych przypadkach także do depresji czy myśli samobójczych. Charakterystyczne są również sezonowe i dobowe wahania nasilenia objawu –

świąd może się zaostrzać w cieplejszych miesiącach oraz w okresie hormonalnych zmian u kobiet (menstruacja, ciąża, hormonalna terapia zastępcza). [31, 32].

Ze względu na jego przewlekły i intensywny charakter, świąd w PBC bywa tak uciążliwy, że w przypadku nieskuteczności leczenia farmakologicznego może stanowić samodzielne wskazanie do przeszczepienia wątroby – nawet przy zachowanej jej funkcji [20].

POWIKŁANIA I STANY WSPÓŁWYSTĘPUJĄCE

W zaawansowanych stadiach PBC dochodzi do rozwoju licznych powikłań, które mogą obejmować zarówno wątrobę, jak i inne układy organizmu. Dynamika ich pojawiania się jest zmienna – u części chorych postęp choroby jest powolny, u innych dochodzi do szybkiego narastania objawów.

Najpoważniejszym następstwem PBC jest marskość i niewydolność wątroby, wynikające z przewlekłego zapalenia i postępującego włóknienia miększu. Stan ten stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i często **wymaga przeszczepienia wątroby** [4, 24].

Przewlekła cholestaza prowadzi również do zaburzeń wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, w tym witaminy D, co powoduje upośledzenie gospodarki wapniowej i hamowanie procesów kościotworzenia. W konsekwencji u około 30% pacjentów rozpoznaje się osteoporozę. Dodatkowo, średnio u 3% chorych rozwija się rak wątrobowokomórkowy (HCC, *Hepatocellular carcinoma*), którego ryzyko rośnie wraz z zaawansowaniem procesu chorobowego [4, 24].

PBC często współistnieje z innymi chorobami autoimmunologicznymi, co sugeruje wspólny mechanizm immunopatologiczny. Do najczęściej opisywanych należą: autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zespół Sjögrena, choroba trzewna, łuszczyca, reumatoidalne zapalenie stawów, bielactwo, toczeń rumieniowaty układowy, autoimmunologiczne zapalenie wątroby, autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, zespół antyfosfolipidowy, sklerodermia, zespół CREST, błoniaste kłębuszkowe zapalenie nerek, sarkoidoza, twardzina układowa oraz zapalenie tętnicy skroniowej [22].

2.7. Leczenie PBC

2.7.1. Farmakoterapia

LECZENIE OBJAWOWE

W przebiegu PBC duże znaczenie ma postępowanie objawowe, którego celem jest poprawa jakości życia pacjentów. Najczęściej dotyczy ono łagodzenia świądu skóry – jednego z najbardziej dokuczliwych objawów choroby. W tym celu stosuje się m.in. żywice jonowymienne (np. cholestyraminę, kolesewelam), ryfampicynę, leki z grupy antagonistów receptorów opioidowych (naltrekson, nalmeften),

a także wybrane leki wpływające na neuroprzekaznictwo, takie jak inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny czy gabapentyna [20, 21, 23].

Oprócz terapii przeciwświądowych stosowane są także metody łagodzące inne objawy choroby, np. preparaty na zespół suchości, leczenie osteoporozy czy interwencje wspierające w przypadku przewlekłego zmęczenia. Należy jednak podkreślić, że leczenie objawowe nie wpływa na przebieg naturalny PBC, a jedynie ogranicza dolegliwości towarzyszące chorobie [20, 21, 23].

LECZENIE PRZYCZYNOWE

Terapia początkowa wszystkich pacjentów z PBC oparta jest na przewlekłym stosowaniu **kwasu ursodeoksycholowego (UDCA, ursodeoxycholic acid)** w dawce całkowitej od 13 do 15 mg/kg/dobę, zwykle w dwóch lub trzech dawkach podzielonych, podawanych doustnie. Skuteczność leczenia ocenia się po upływie roku, biorąc pod uwagę odpowiedź biochemiczną (najczęściej ocena poziomu ALP i bilirubiny; opisano szerzej w rozdz. 2.7.3) [19, 20]. U około 30-40% chorych nie uzyskuje się jednak wystarczającej odpowiedzi na terapię UDCA, co stanowi wskazanie do włączenia leczenia drugiego rzutu. Pacjenci ci należą do grupy szczególnego ryzyka – z większym prawdopodobieństwem progresji choroby, rozwoju powikłań i konieczności przeszczepienia wątroby [22, 43].

Od niedawna w leczeniu drugiej linii PBC dostępne są zarejestrowane opcje terapeutyczne — **seladelpar (Lyvdelzi) oraz elafibranor (Iqirvo)** (Rysunek 6). Mogą być one stosowane łącznie z UDCA lub w monoterapii u pacjentów nietolerujących tego leku. Oba preparaty są dostępne w postaci tabletek doustnych – seladelpar w dawce 10 mg, a elafibranor w dawce 80 mg, podawanych raz na dobę. Zgodnie z Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL) ich stosowanie nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby [44, 45].

Zarówno seladelpar, jak i elafibranor należą do grupy agonistów receptorów jądrowych PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptors*), które pełnią funkcję czynników transkrypcyjnych. Receptory te odgrywają kluczową rolę w regulacji procesów zapalnych, włóknienia, karcynogenezy oraz metabolizmu, a ich aktywacja prowadzi m.in. do zmniejszenia syntezy i zmiany składu kwasów żółciowych [43].

Produkt leczniczy Lyvdelzi (seladelpar) został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 20 lutego 2025 roku. Wskazanie rejestracyjne leku obejmuje pacjentów z PBC, u których odpowiedź na terapię UDCA była niewystarczająca lub leczenie to było nietolerowane. Rejestracja EMA poprzedzona była nadaniem seladelparu statusu leku sierocego oraz wsparciem w ramach programu PRiority MEDicines (PRIME), który dotyczy terapii o wysokim potencjale do spełniania niezaspokojonych potrzeb medycznych pacjentów [46, 47].

Przed pojawieniem się na rynku agonistów PPAR nowej generacji (seladelparu i elafibranoru) w leczeniu drugiej linii stosowano głównie **kwas obetycholowy (Ocaliva)** – agonistę receptora farnesoidowego X (FXR). Z czasem jednak zaczęły napływać dane wskazujące na ryzyko ciężkich działań niepożądanych,

w tym możliwość pogorszenia przebiegu choroby u pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby. W konsekwencji, decyzją Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) w 2024 r. cofnięto pozwolenia na dopuszczenie tego leku do obrotu w Unii Europejskiej [48].

Ponadto w praktyce klinicznej w leczeniu PBC wykorzystuje się **fibraty** – nieselektywnych agonistów receptorów jądrowych PPAR starszej generacji, w tym przede wszystkim bezafibrat (agonista pan-PPAR) oraz fenofibrat (selektywny agonista PPAR- α). Leki te stosuje się powszechnie w leczeniu zaburzeń lipidowych, w tym hipercholesterolemii i hipertriglicydemii, znalazły jednak także zastosowanie w leczeniu pacjentów z PBC nieodpowiadających w wystarczającym stopniu na UDCA [49]. W Polsce bezafibrat nie jest jednak dostępny, a ewentualne stosowanie fenofibratu odbywa się poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*) [50].

Należy podkreślić, że baza dowodowa dotycząca fenofibratu jest ograniczona – obejmuje jedno badanie RCT przeprowadzone metodą otwartej próby, na niewielkiej liczbie pacjentów pochodzenia azjatyckiego oraz kilka badań obserwacyjnych, w większości retrospektywnych i bez grupy kontrolnej. W ich ramach opisywano rzadkie, lecz istotne klinicznie zdarzenia niepożądane, takie jak hepatotoksyczność (podwyższony poziom ALT), zaburzenia czynności nerek (podwyższony poziom kreatyny), dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, a także zdarzenia związane z mięśniami (ból mięśni, miopatie/ rabdomioliza) [23, 51, 52]. Z dostępnych danych wynika również, że nietolerancja fibratów może dotyczyć nawet około 17% pacjentów [52]. Odnalazło to odzwierciedlenie w zaleceniach dotyczących regularnego monitorowania parametrów wątrobowych i nerkowych podczas terapii oraz w zapisach ChPL, gdzie wśród przeciwwskazań wymieniono m.in. niewydolność wątroby (w tym żółciową marskość wątroby oraz niewyjaśnione, utrzymujące się zaburzenia czynności wątroby) [23, 51].

Fibraty wykazują ogólnie akceptowalny profil bezpieczeństwa, choć należy uwzględnić ryzyko uszkodzenia wątroby. Najczęściej obserwowano wzrost ALT i kreatyniny, podrażnienia przewodu pokarmowego oraz działania mięśniowe (mialgie, wzrost kinazy kreatynowej, rabdomioliza). W badaniu BEZURSO 20% pacjentów zgłaszało mialgie, a 3/50 przerwało terapię z powodu znacznego wzrostu ALT ($>5 \times \text{GGN}$) [52].

W kontekście PBC rozważana jest również zasadność stosowania kortykosteroidów, w tym przede wszystkim **budezonidu**. Jest to syntetyczny glikokortykosteroid o silnym efekcie pierwszego przejścia w wątrobie, co ogranicza działania ogólnoustrojowe w porównaniu z np. prednizolonem. Ze względu jednak na niejednoznaczne wyniki dotychczasowych badań oraz ryzyko działań niepożądanych, zwłaszcza w zakresie metabolizmu kostnego i bezpieczeństwa u pacjentów z marskością wątroby, obecnie rola budezonidu w terapii PBC pozostaje nie w pełni określona [19, 19].

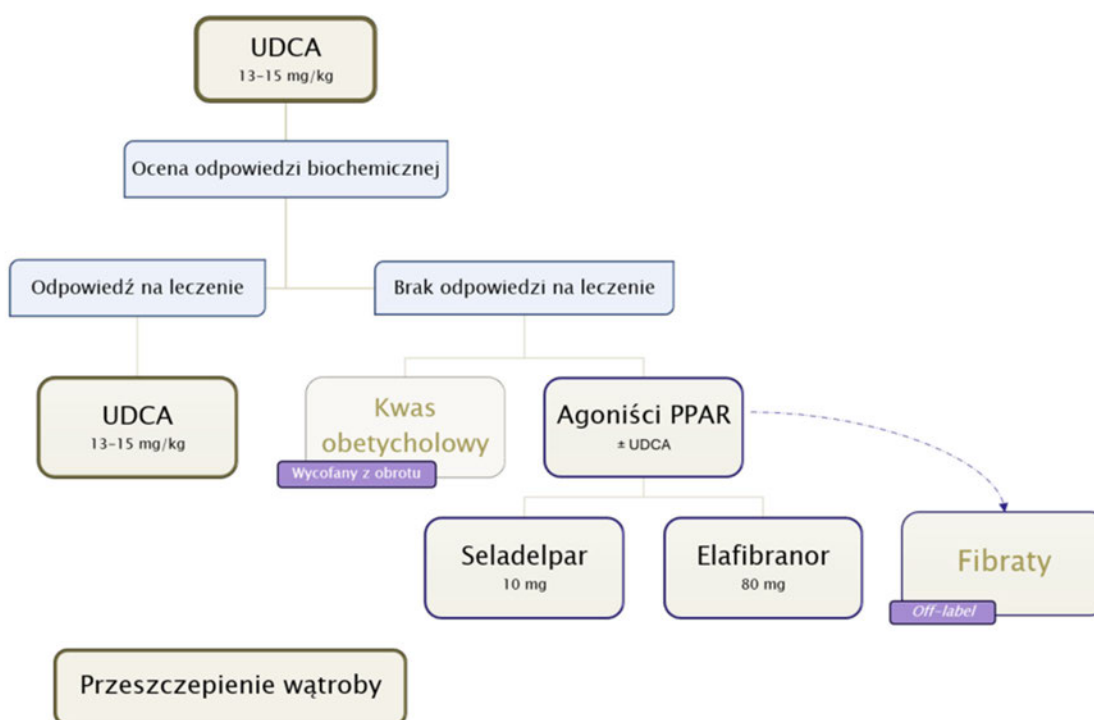
2.7.2. Przeszczepienie wątroby

Jednym z najpoważniejszych następstw przewlekłego przebiegu PBC jest rozwój niewydolności wątroby, która w krańcowym stadium stanowi bezpośrednie zagrożenie życia. Ponieważ zmiany marskie w obrębie wątroby mają charakter nieodwracalny, przeszczepienie wątroby pozostaje kluczową opcją terapeutyczną u pacjentów z zaawansowaną chorobą.

Zgodnie z obowiązującymi kryteriami, wskazaniem do transplantacji jest niewydolność wątroby (MELD > 15 punktów, klasa B7 w skali Child-Pugh) oraz obecność powikłań nadciśnienia wrotnego. Zabieg rozważa się także w przypadku utrzymującej się hiperbilirubinemii (> 3 mg/dl) lub w sytuacji wystąpienia poważnych powikłań marskości, które pogarszają roczne rokowanie, takich jak oporne wodobrzusze, zespół wątrobowo-nerkowy czy encefalopatia wątrobowa [20, 22]. Dodatkowo, bardzo nasilony i oporny na leczenie świąd, występujący u części chorych z PBC, może sam w sobie stanowić wskazanie do przeszczepienia wątroby – nawet przy zachowanej funkcji narządu [20].

Choć wyniki przeszczepienia wątroby u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami wątroby, w tym PBC, są na ogół dobre – roczne przeżycie sięga 90%, a pięcioletnie około 70% – to okres pooperacyjny może wiązać się z występowaniem specyficznych powikłań [53, 54]. U pacjentów z PBC ryzyko odrzucenia przeszczepionego narządu jest wyższe niż u biorców bez choroby autoimmunologicznej. Do innych możliwych powikłań należą m.in. infekcje wynikające z konieczności stosowania długotrwałej immunosupresji czy rozwój osteoporozy. U wielu pacjentów po transplantacji utrzymuje się także przewlekłe zmęczenie, zgłaszane przez niemal połowę chorych. Warto podkreślić, że przeszczepienie nie zawsze oznacza zakończenie procesu leczenia – u 20-30% pacjentów dochodzi do nawrotu PBC w przeszczepionej wątrobie w ciągu 10 lat od operacji [54, 55].

Rysunek 6.
Schemat leczenia PBC [49]



2.7.3. Ocena i monitorowanie wyników leczenia

OCENA EFEKTYWNOŚCI LECZENIA

Zarówno wytyczne praktyki klinicznej, jak i regulacyjne dotyczące badań klinicznych wskazują, że w ocenie skuteczności leczenia PBC należy stosować przede wszystkim parametry biochemiczne – aktywność ALP oraz stężenie bilirubiny [19, 20, 56]. Stanowią one tzw. punkty końcowe zastępcze dla twardych punktów oceny klinicznej, takich jak zgon, rozwój marskości zdekompensowanej czy konieczność przeszczepienia wątroby.

W praktyce klinicznej w celu oceny odpowiedzi biochemicznej stosowane są różne zestawy kryteriów opierających się o wyniki badań laboratoryjnych (Tabela 6). Uzupełnieniem tych narzędzi są skale prognostyczne, takie jak UK-PBC score i GLOBE score, które pozwalają nie tylko ocenić skuteczność terapii, lecz także prognozować długoterminowe ryzyko progresji choroby oraz wystąpienia poważnych zdarzeń klinicznych, w tym niewydolności wątroby czy konieczności przeszczepienia narządu [19].

Tabela 6.
Systemy oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na PBC [19]

System oceny	Kryteria dla odpowiedzi	Punkt czasowy dla oceny odpowiedzi
Binarne definicje odpowiedzi		
Rochester	ALP <2 x GGN lub Mayo score < 4,5	6 mies.
Barcelona	Normalizacja ALP lub redukcja o >40%	12 mies.
Paris I	ALP <3 x GGN, AST <2 x GGN, bilirubina całkowita ≤1 mg/dl	12 mies.
Paris II	ALP <1,5 x GGN, AST <1,5 x GGN, bilirubina całkowita ≤1 mg/dl	12 mies.
Toronto	ALP <1,67x GGN	24 mies.
Rotterdam	Normalizacja stężenia bilirubiny i albumin	12 mies.
Ciągłe systemy prognostyczne		
UK-PBC	ALP, AST, ALT i stężenie bilirubiny po 1 roku, stężenie albuminy i liczba płytek krwi	12 mies.
GLOBE	ALP, stężenie bilirubiny i albumin, liczba płytek krwi, wiek	12 mies.

OCENA JAKOŚCI ŻYCIA

Ponieważ choroba wiąże się z objawami znacząco obciążającymi codzienne funkcjonowanie pacjentów w ocenie skuteczności leczenia PBC istotnym elementem jest również pomiar jakości życia. Łagodzenie objawów, obok opóźniania progresji choroby i poprawy parametrów biochemicznych, stanowi bowiem jeden z kluczowych celów terapii [19]. Do oceny jakości życia najczęściej stosuje się zwalidowane, dedykowane kwestionariusze: PBC-40 oraz jego skróconą wersję – PBC-27.

Kwestionariusz PBC-40 obejmuje 40 pytań pogrupowanych w pięć domen: funkcje poznawcze, świąd, zmęczenie, funkcjonowanie społeczno-emocjonalne oraz inne objawy. Odpowiedzi udzielane są na pięciostopniowej skali (1 = nigdy, 5 = zawsze), przy czym wyższe wyniki odpowiadają gorszej jakości życia. Zakres punktacji wynosi odpowiednio: 7–35 dla domeny „inne objawy”, 3-15 dla „świądu”, 11-55 dla „zmęczenia”, 6-30 dla „funkcji poznawczych” oraz 13-65 dla „funkcjonowania społeczno-emocjonalnego” [30].

PBC-27 to skrócona wersja skali, zawierająca 27 pytań w siedmiu domenach: inne objawy (3–15 pkt), suchość (2-10 pkt), świąd (3-15 pkt), zmęczenie (8-40 pkt), funkcje poznawcze (5-25 pkt), emocje (3-15 pkt) oraz funkcjonowanie społeczne (3-15 pkt). Podobnie jak w PBC-40, każda odpowiedź oceniana jest w pięciostopniowej skali Likerta (1-5) (Tabela 7) [30].

Tabela 7.
Domeny kwestionariusza oceny jakości życia PBC-40 i PBC-27 [30]

PBC-40		PBC-27	
Domena	Zakres punktów	Domena	Zakres punktów
Funkcji poznawczych	6-30	Funkcji poznawczych	5-25
Świadu	3-15	Świadu	3-15
Zmęczenia	11-55	Zmęczenia	8-40
Innych objawów	7-35	Innych objawów	3-15
Spoleczno-emocjonalna	13-65	Emocji	3-15
-	-	Funkcjonowania społecznego	3-15
-	-	Suchości	2-10

Oprócz skal specyficznych dla PBC, w ocenie jakości życia pacjentów wykorzystuje się również narzędzia ogólne, takie jak kwestionariusz **SF-36**. Składa się on z 36 pytań obejmujących osiem domen: cztery dotyczące zdrowia fizycznego – funkcjonowanie fizyczne (PF, *Physical Functioning*), ograniczenia w rolach z powodu problemów fizycznych (RP, *Role-Physical*), ból (BP, *Bodily Pain*) i zdrowie ogólne (GH, *General Health*) – oraz cztery odnoszące się do zdrowia psychicznego – witalność (VT, *Vitality*), funkcjonowanie społeczne (SF, *Social Functioning*), ograniczenia w rolach z powodu problemów emocjonalnych (RE, *Role-Emotional*) i zdrowie psychiczne (MH, *Mental Health*). Na podstawie odpowiedzi obliczane są także dwa wyniki podsumowujące: komponent fizyczny i komponent psychiczny. Wyniki skali mieszczą się w zakresie od 0 (najbardziej upośledzona jakość życia) do 100 (optymalne samopoczucie) [30].

2.8. Rokowanie

Rokowanie u pacjentów z PBC pozostaje gorsze niż w populacji ogólnej. Nieleczona choroba wiąże się ze średnim czasem przeżycia od momentu rozpoznania wynoszącym około 9-10 lat, a u blisko 25% chorych w tym okresie dochodzi do rozwoju niewydolności wątroby [19]. Niezależnymi czynnikami ryzyka gorszego rokowania są m.in. starszy wiek pacjenta, obecność hepatomegalii oraz zaawansowane włóknienie lub marskość wątroby [57]. Także podwyższone stężenie bilirubiny całkowitej jest związane z bardziej zaawansowanym stadium choroby i mniej korzystnym rokowaniem [58, 59].

Pojawienie się skutecznych opcji leczenia (UDCA) istotnie zmieniło naturalny przebieg PBC i poprawiło rokowanie chorych. Szacuje się, że przeżycie wolne od przeszczepienia wątroby u pacjentów nieleczonych wynosi odpowiednio 79%, 59% i 32% po 5, 10 i 15 latach od rozpoznania, podczas gdy w grupie leczonej UDCA odsetki te są wyraźnie wyższe i wynoszą odpowiednio 90%, 78% i 66% [60, 61]. Dane te znajdują potwierdzenie w analizie dużej bazy danych Global PBC Study Group, która wykazała, że stosowanie UDCA wiąże się ze znacząco niższym ryzykiem przeszczepienia wątroby lub

zgonu (HR: 0,46 [0,40; 0,52], $p < 0,001$) w porównaniu do braku terapii, a różnica pozostaje istotna statystycznie niezależnie od stadium histologicznego choroby [62].

U 30-40% pacjentów odpowiedź na leczenie UDCA jest jednak niewystarczająca, a w rzadkich przypadkach (ok. 5%) obserwuje się nietolerancję leku. Brak adekwatnej odpowiedzi terapeutycznej stanowi istotny, niezależny czynnik pogarszający rokowanie [9, 12, 63].

2.9. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

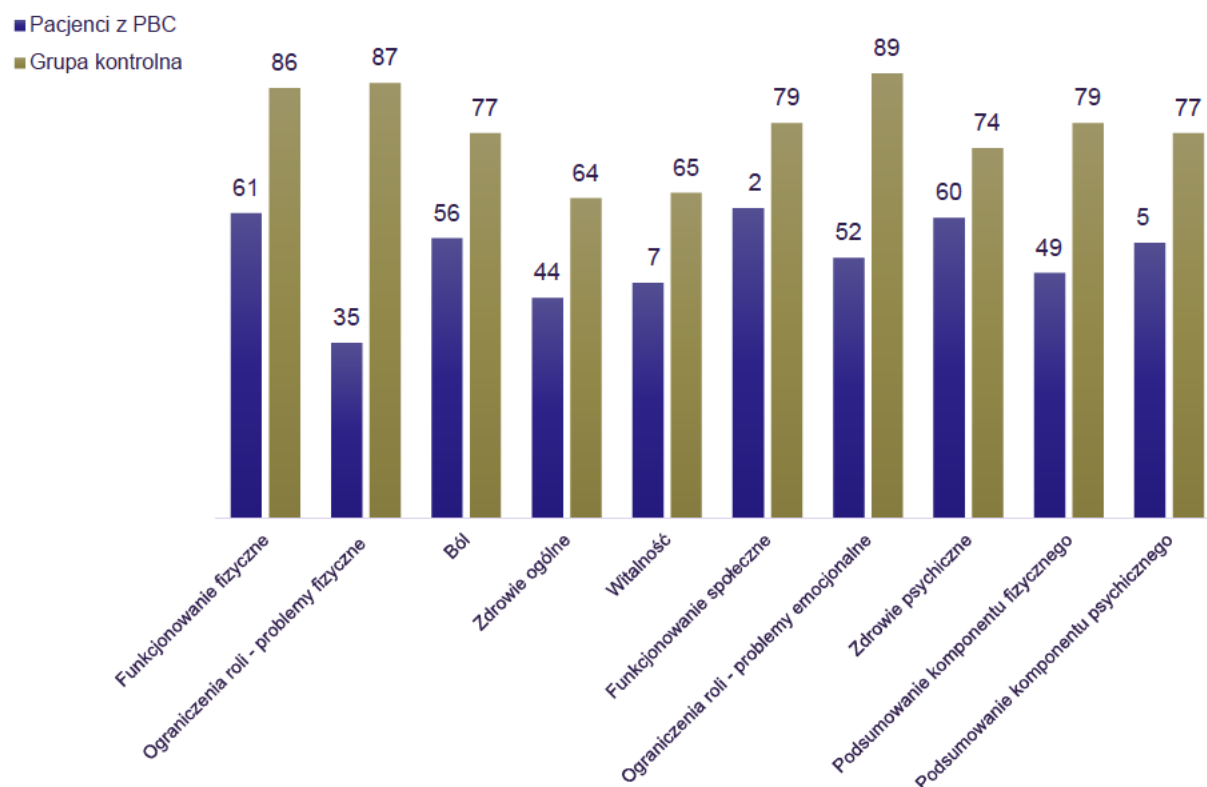
2.9.1. Wpływ choroby na jakość życia pacjentów

Wpływ PBC na jakość życia pacjentów jest szeroko opisywany w literaturze, a dane jednoznacznie wskazują, że osoby z tą chorobą cechują się gorszą jakością życia niż populacja ogólna. Zarówno przewlekłe zmęczenie, jak i świąd – objawy typowe dla PBC – mają głębokie, długotrwałe i wielowymiarowe konsekwencje, obejmujące funkcjonowanie fizyczne, jak i psychiczne. Dolegliwości te znacząco utrudniają codzienne życie, ograniczają aktywność, zaburzają sen i prowadzą do wycofania się z życia zawodowego oraz społecznego. W rezultacie wielu pacjentów mierzy się nie tylko z fizycznym wyczerpaniem, ale także z obniżeniem nastroju, poczuciem izolacji i pogorszeniem relacji z otoczeniem [28, 30, 32, 64–66].

Wpływ PBC na jakość życia był także przedmiotem badań prowadzonych w polskich ośrodkach. W analizie przeprowadzonej przez Raszeja-Wyszomirską i wsp., obejmującej pacjentów z dwóch ośrodków, wykazano, że osoby z PBC charakteryzują się istotnie niższą jakością życia związaną ze zdrowiem (ocenianą kwestionariuszem SF-36) w porównaniu z dopasowaną pod względem wieku i płci zdrową grupą kontrolną. Różnice te były widoczne we wszystkich domenach kwestionariusza (Wykres 1) [30].

Dodatkowo zastosowano narzędzia specyficzne dla PBC – kwestionariusze PBC-40 i PBC-27 – które potwierdziły, że obniżona jakość życia może występować niezależnie od stadium choroby, w tym także u pacjentów we wczesnych jej etapach. Wyjątek stanowiła domena świądu, którego nasilenie było wyraźnie większe u chorych z marskością wątroby oraz u osób z podwyższonym stężeniem fosfatazy zasadowej (ALP), będącej markerem uszkodzenia wątroby [30].

Wykres 1.
Wpływ PBC na jakość życia wg kwestionariusza SF-36 – wyniki badania Raszeja-Wyszomirska i wsp. [30]



Dane przedstawiono jako wartości średnie. W skali SF-36 wyższy wynik oznacza lepszą jakość życia w danej domenie (0 – najniższa możliwa jakość życia, 100 – najwyższa).

Objawami wskazywanymi przez pacjentów z PBC jako najbardziej uciążliwe są przewlekłe zmęczenie i świąd skóry [30].

Istotny wpływ świądu na obniżenie jakości życia potwierdzają między innymi niedawno zaprezentowane wyniki badania ITCH-E (USA) [67]. U osób z umiarkowanym lub ciężkim nasileniem tego objawu stwierdzono istotnie gorsze wyniki w kwestionariuszu PBC-40 w domenach: objawy ogólne, świąd, zmęczenie, funkcje poznawcze i funkcjonowanie społeczne ($p < 0,05$) (Tabela 8). W tej grupie uzyskano również niższe wartości wskaźnika EQ-5D ($p = 0,005$) oraz stwierdzono większe ograniczenie aktywności w ocenie WPAI ($p < 0,001$). Ponadto, odsetek osób pracujących był w tej grupie istotnie niższy niż wśród pacjentów bez świądu lub z jego niewielkim nasileniem (42% vs 53%).

Także zmęczenie towarzyszące chorobom wątroby koreluje z obniżoną jakością życia związaną ze zdrowiem [68]. Wśród pacjentów z PBC zmęczenie ma istotny wpływ choćby na zaburzenia snu ($p = 0,0002$) i występowanie objawów depresji ($p = 0,0001$) (Tabela 9).

Tabela 8.

Wpływ istotnego klinicznie świądu na wybrane wskaźniki jakości życia i produktywności u pacjentów z PBC [67]

Wskaźnik / domena	Brak/ łagodny świąd (n=40)	Umiarkowany/ ciężki świąd (n=50)	Różnica [95%CI]	p
PBC-40				
Objawy	17,9	20,9	2,26 [0,55; 3,97]	0,011
Świąd (n=33)	5,6	8,9	4,18 [2,91; 5,45]	<0,001
Zmęczenie	30,2	37,4	7,24 [3,63; 10,85]	<0,001
Funkcje poznawcze	14,8	19,1	3,53 [1,43; 5,63]	0,001
Emocje	9,2	10,4	0,72 [-0,46; 1,90]	0,239
Funkcje społeczne	29,3	35,6	4,18 [0,67; 7,69]	0,022
EQ-5D indeks	0,78	0,63	-0,14 [-0,24; -0,04]	0,005
EQ-VAS	64,4	60,8	-3,58 [-11,01; 3,85]	0,348
WPAI				
% ograniczenie aktywności	36,3	56,6	0,20 [0,08; 0,32]	<0,001
% utrata czasu pracy	9,8	16,8	0,04 [-0,06; 0,14]	0,49
% ograniczenie produktywności	32,4	46,5	0,17 [-0,03; 0,37]	0,236
% ograniczenie (ogółem) z powodu PBC	35	49,7	0,13 [-0,07; 0,33]	0,204

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. PBC-40 – kwestionariusz jakości życia specyficzny dla PBC, wyższy wynik oznacza gorszą jakość życia w danej domenie; EQ-5D/VAS – narzędzie ogólne do oceny jakości życia związanej ze zdrowiem, wyższy wynik oznacza lepszy stan zdrowia; WPAI (*Work Productivity and Activity Impairment questionnaire*) – ocenia wpływ choroby na aktywność i pracę zawodową, wyższy wynik oznacza większe ograniczenie w danym obszarze.

Tabela 9.

Wpływ zmęczenia na jakość snu i objawy depresyjne u pacjentów z PBC [69]

Wskaźnik	Pacjenci zgłaszający zmęczenie (n=60)	Pacjenci niezgłaszający zmęczenia (n=28)	p
Skala nasilenia zmęczenia (FSS)	4,56 (1,6)	2,4 (1,2)	<0,0001
Jakość snu (PSQI)	8,72 (4,9)	5,07 (3,4)	<0,0005
Objawy depresyjne – HDRS	9,56 (5,4)	2,89 (3,9)	<0,0001
Objawy depresyjne – CES-D	11,5 (9,3)	5,12 (5,0)	<0,0005

FSS (*Fatigue Severity Scale*) – skala oceniająca nasilenie zmęczenia; wyższy wynik oznacza większe zmęczenie. PSQI (*Pittsburgh Sleep Quality Index*) – skala jakości snu; wyższy wynik oznacza gorszą jakość snu. HDRS (*Hamilton Depression Rating Scale*) – skala oceniająca nasilenie objawów depresyjnych; wyższy wynik oznacza większe nasilenie depresji. CES-D (*Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*) – kwestionariusz samooceny objawów depresyjnych; wyższy wynik oznacza większe nasilenie depresji.

2.9.2. Obciążenia ekonomiczne

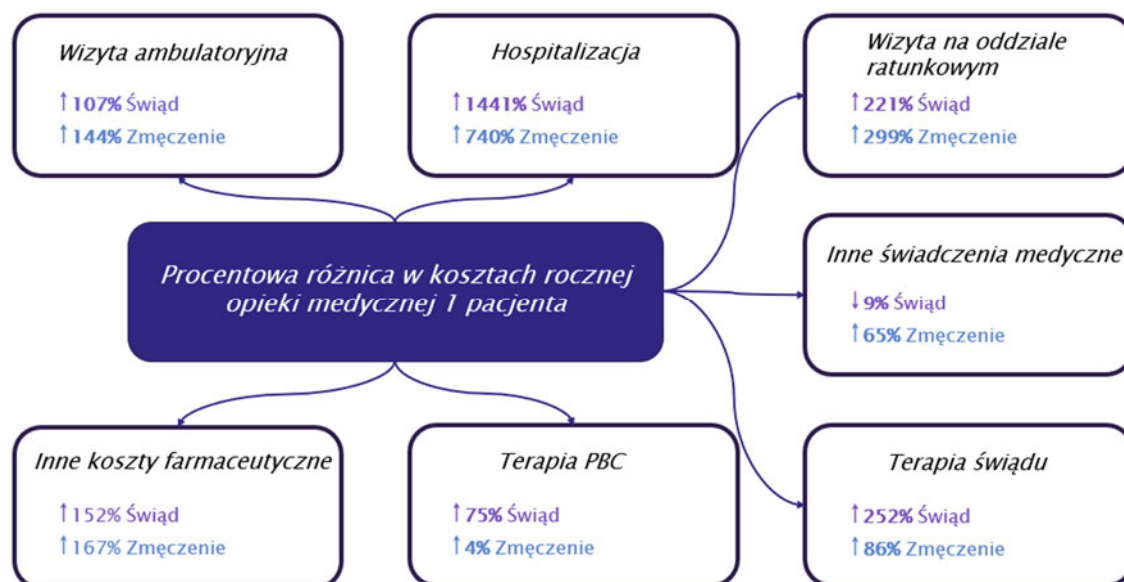
Obciążenie ekonomiczne związane z PBC wynika zarówno z kosztów leczenia samej choroby, jak i – w często większym stopniu – z kosztów opieki nad pacjentami z powikłaniami oraz uciążliwymi objawami.

Największe wydatki generują ciężkie powikłania wątrobowe. Analizy danych pochodzących z baz medycznych w USA wykazały, że roczny koszt opieki medycznej u pacjenta z martwicą wątroby jest niemal trzykrotnie wyższy niż u pacjenta bez tego powikłania (124 788 USD vs 45 769 USD), co wynika przede wszystkim z częstszych hospitalizacji, wizyt w szpitalnych oddziałach ratunkowych oraz zwiększonego korzystania z opieki ambulatoryjnej [70].

Znaczącym elementem obciążenia finansowego w przypadku zaawansowanej choroby wątroby w przebiegu PBC jest przeszczepienie wątroby – procedura ratująca życie u pacjentów z niewydolnością narządu. W szczególnych sytuacjach bywa ono rozważane także u chorych z wyjątkowo nasilonymi, opornymi na leczenie objawami, takimi jak przewlekły, uporczywy świąd, nawet przy zachowanej funkcji wątroby. Koszt samego przeszczepienia w przypadku osoby dorosłej od dawcy zmarłego wynosi około 339 tys. zł, do czego należy doliczyć wydatki związane z procesem kwalifikacji, hospitalizacją oraz wieloletnią opieką pooperacyjną [71, 72].

Koszty generują również objawy PBC, w tym najbardziej uporczywe świąd i przewlekłe zmęczenie. Choć samo leczenie objawowe jest zazwyczaj relatywnie niedrogie, obecność tych dolegliwości wiąże się ze zwiększonym zużyciem zasobów medycznych, częstszymi wizytami lekarskimi, konsultacjami specjalistycznymi i hospitalizacjami. Analiza amerykańskich baz danych medycznych z lat 2016–2022 wykazała, że pacjenci z PBC, u których występuje świąd lub zmęczenie, generują istotnie wyższe roczne koszty opieki zdrowotnej w porównaniu do chorych bez tych objawów, zarówno w zakresie hospitalizacji, jak i opieki ambulatoryjnej oraz wydatków farmaceutycznych [37, 73].

Rysunek 7.
Koszty opieki zdrowotnej u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych z objawami zmęczenia lub świądu w USA [37, 73]



Obciążenie ekonomiczne związane z PBC nie ogranicza się wyłącznie do kosztów bezpośrednich ponoszonych przez system ochrony zdrowia, takich jak leczenie farmakologiczne, hospitalizacje czy

procedury zabiegowe. Choroba – zarówno poprzez swoje przewlekłe objawy, jak i rozwój powikłań, w tym zaawansowanej choroby wątroby – może prowadzić do istotnego ograniczenia lub całkowitej utraty zdolności do pracy. Generuje to koszty pośrednie wynikające z utraty produktywności, absencji zawodowej oraz konieczności korzystania z zasiłków chorobowych lub rent. Dane ilościowe dotyczące tej części obciążenia są jednak bardzo ograniczone [74, 75].

3. Wytyczne praktyki klinicznej

W celu określenia aktualnie obowiązujących zasad leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych zidentyfikowano 9 opracowań zawierających zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego (Tabela 10). Najważniejsze rekomendacje przedstawiono w Tabeli 11.

Analiza została ukierunkowana na wytyczne dotyczące leczenia przyczynowego PBC, z pominięciem zaleceń odnoszących się wyłącznie do postępowania objawowego.

Tabela 10.
Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki i postępowania u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych

Towarzystwo / organizacja	Zakres wytycznych	Rok	Ref.
Polskie wytyczne			
PTG-E (Polskie Towarzystwo Gastroenterologii)	Wytyczne postępowania w chorobach cholestatycznych u dorosłych	2018	[20]
PTG-E – PTMR (Polskie Towarzystwo Gastroenterologii oraz Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej)	Wytyczne postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicy dróg żółciowych dla lekarzy POZ	2017	[76]
Zagraniczne wytyczne			
UpToDate	Wytyczne postępowania w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych	2025	[49]
Konsensus ekspertów Hirschfield 2021	Podejście do opieki klinicznej nad pacjentami z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych oparte na wytycznych	2021	[21]
AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases)	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki i postępowania u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych	2021	[59]
		2018	[23]
ACG-CLDF (American College of Gastroenterology – Chronic Liver Disease Foundation)	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki i postępowania u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych	2019	[77]
BSG/UK-PBC (British Society of Gastroenterology/UK-PBC)	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki i postępowania u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych	2018	[57]
EASL (European Association for the Study of the Liver)	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki i postępowania u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych	2017	[19]

WYTYCZNE POLSKIE

Zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) w pierwszej linii leczenia pacjentów z PBC stosuje się UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę, który w momencie publikacji wytycznych pozostawał jedyną zarejestrowaną terapią w tej chorobie [20, 76].

W dokumencie podkreślono, że brak jest jednoznacznie ustalonego schematu postępowania u pacjentów z niezadowalającą odpowiedzią na leczenie UDCA. W klasycznych postaciach PBC nie rekomenduje się łączenia UDCA z budezonidem ani bezafibratem, a zastosowanie kwasu obetycholowego uznano za ograniczone – zarówno u chorych we wczesnym stadium choroby i bez świądu, jak i w przypadku marskości wątroby. Zwrócono jednak uwagę na wyniki niedawno opublikowanych badań sugerujących, że terapia skojarzona UDCA z bezafibratem lub kwasem obetycholowym może u części pacjentów prowadzić do normalizacji parametrów laboratoryjnych. Pomimo tych obserwacji, PTG nie wydało w tym zakresie oficjalnych rekomendacji [20].

Polskie wytyczne praktyki klinicznej nie uwzględniają wnioskowanej technologii – leku seladelpar, którego rejestracja miała miejsce w grudniu 2024 roku.

WYTYCZNE ZAGRANICZNE

Wytyczne międzynarodowych towarzystw naukowych zgodnie rekomendują stosowanie UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę jako terapię pierwszego wyboru w leczeniu PBC. W przypadku nieadekwatnej odpowiedzi na UDCA lub braku odpowiedzi na lek, należy rozważyć terapię kwasem obetycholowym odpowiednio w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii [19, 23, 57]. Ponadto, wytyczne AASLD wskazują możliwość zastosowania fibratów jako leczenia off-label u chorych z niezadowalającą odpowiedzią na UDCA [23]. Natomiast w wytycznych europejskich (EASL, BSG) oraz w stanowisku panelu ekspertów ACG-CLDF uznano, że obecnie nie można rekomendować stosowania fibratów z powodu braku wystarczających dowodów klinicznych – m.in. ze względu na to, że w momencie publikacji wytycznych nie były dostępne wyniki badania III fazy oceniającego skuteczność bezafibratu [19, 57, 77].

W opublikowanym w 2025 r. opracowaniu UpToDate, oprócz wcześniej wskazywanych w wytycznych kwasu obetycholowego i fibratów, jako rekomendowane opcje drugiej linii leczenia PBC po niepowodzeniu lub nietolerancji UDCA uwzględniono także **agonistów PPAR nowej generacji – seladelpar i elafibranor** – stosowanych w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii [49].

Wytyczne zagraniczne wydane przed rokiem 2024 nie uwzględniają wnioskowanej technologii – leku seladelpar, którego rejestracja miała miejsce w grudniu 2024 roku.

Tabela 11.
Wytyczne dotyczące farmakoterapii pacjentów z PBC

Lek	PTG-E [20]	PTG-E – PTMR [76]	EASL [19]	Hirschfield 2021 [21]	AASLD [23, 59]	BSG/UK-PBC [57]	ACG-CLDF [77]	UpToDate [49]
UDCA	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L	1L
Kwas obetocholowy	2L (+UDCA)	-	2L (+/- UDCA) ^a	2L (+/- UDCA) ^a	2L (+/- UDCA) ^{a,cd}	2L (+/- UDCA) ^a	2L (+/- UDCA) ^a	2L (+UDCA) ^c
Seladelpar	-	-	-	-	2L	-	-	2L (+UDCA) ^c
Elafibranor	-	-	-	-	-	-	-	2L (+UDCA) ^c
Bezafibrat	2L (+UDCA) ^{bd}	-	2L (+UDCA) ^d	2L (+UDCA) ^d	2L (+UDCA) ^{cd}	2L ^d	2L ^d	2L ^c
Fenofibrat	-	-	-	-				2L ^{cd}
Budezonid	2L (+UDCA)	-	2L (+UDCA)	-	2L	-	-	3L ^e

1L – leczenie 1. linii; 2L – leczenie 2. linii; **Terapia zalecana**, **terapia niezalecana**, terapia wspomniana przez wytyczne, nie wydano rekomendacji.

UDCA – kwas ursodeoksycholowy;

a) u pacjentów z nieadekwatną odpowiedzią na UDCA w terapii skojarzonej; u pacjentów nietolerujących UDCA w monoterapii;

b) w klasycznych postaciach PBC nie rekomenduje się terapii skojarzonej bezafibrat + UDCA. Jednocześnie wskazano, że ostatnie badania wskazują, że bezafibrat może być rozważany w terapii skojarzonej z UDCA, ponieważ u części pacjentów taka terapia prowadzi do normalizacji parametrów laboratoryjnych PBC;

c) nie należy stosować u pacjentów z niewyównaną marskością wątroby;

d) terapia off-label;

e) Stosowanie budezonidu jest zarezerwowane dla pacjentów bez marskości wątroby, ale z wyraźnymi zmianami zapalnymi w biopsji wątroby, którzy nie zareagowali na terapię pierwszego i drugiego rzutu.

4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

4.1. Status refundacyjny w Polsce

TERAPIA PRZYCZYNOWA

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. spośród dostępnych opcji leczenia PBC, refundacją w ramach listy aptecznej objęto 3 preparaty zawierające UCDA: Ursopol, Proursan oraz Ursocam (Tabela 12, Tabela 13) [78].

Obecnie pozostałe leki zarejestrowane w leczeniu PBC – seladelpar (Lyvdelzi) oraz elafibranor (Iqirvo) – nie są objęte refundacją. Z kolei fenofibrat jest finansowany ze środków publicznych, jednak wyłącznie w zakresie swoich zarejestrowanych wskazań (hiperlipidemia, hipercholesterolemia), co oznacza, że jego stosowanie u pacjentów z PBC odbywa się poza wskazaniami refundacyjnymi. Refundacją w PBC nie są również objęte pozostałe leki wymieniane w wytycznych praktyki klinicznej, takie jak bezafibrat (nieдоступny w Polsce) czy budezonid [78].

Tabela 12.
Status substancji leczniczych wymienianych przez wytyczne [78, 79]

Substancja	Produkt leczniczy	Rejestracja w analizowanym wskazaniu [TAK/NIE]	Refundacja w analizowanym wskazaniu [TAK/NIE]
Kwas ursodeoksycholowy	Ursoxyn	TAK	TAK
	Ursopol	TAK	TAK
	Proursan	TAK	TAK
	Ursofalk	TAK	NIE
	AuroUrso	TAK	NIE
	Ursocam	TAK	TAK
Seladelpar	Lyvdelzi	TAK	NIE
Elafibranor	Iqirvo	TAK	NIE
Kwas obetycholowy	Ocaliva	NIE ^a	NIE
Fenofibrat	Grofibrat	NIE	NIE
	Grofibrat M	NIE	NIE

Substancja	Produkt leczniczy	Rejestracja w analizowanym wskazaniu [TAK/NIE]	Refundacja w analizowanym wskazaniu [TAK/NIE]
	Grofibrat S	NIE	NIE
	Grofibrat 200	NIE	NIE
	Lipanthyl 200M	NIE	NIE
	Lipanthyl Supra 215 mg	NIE	NIE
	Lipanthyl Supra 160	NIE	NIE
	Lipanthyl 267M	NIE	NIE
	Fenardin	NIE	NIE
	Fibralipid	NIE	NIE
	Biofibrat	NIE	NIE
	Apo-Feno 200M	NIE	NIE
Bezafibrat	Bezamidin	NIE	NIE
	Cedur	NIE	NIE
	Bezalip	NIE	NIE
	Bezacur Retard	NIE	NIE
Budezonid	Cortiment MMX	NIE	NIE
	Jorveza	NIE	NIE
	Entocort	NIE	NIE

Rejestracja/refundacja w analizowanym wskazaniu; Brak rejestracji/refundacji w analizowanym wskazaniu.

a) Wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej 30.08.2024 r. [80]

Tabela 13.
Warunki refundacji leków stosowanych w PBC [78].

Produkt leczniczy	Dawka, wielkość opakowania	Cena zbytu netto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
245.0 Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy						
Prousan	250 mg, 90 szt.	72,00	95,62	75,18	30%	32,75
Ursocam	250 mg, 100 szt.	75,15	99,78	99,78		26,94
	250 mg, 90 szt.	68,00	91,04	89,80		25,36
Ursopol	300mg, 50 szt.	45,00	62,13	59,87		18,20

Ceny wyrażone w polskich złotych.

LECZENIE OBJAWOWE

Ze względu na szeroki zakres możliwych interwencji objawowych, w przeglądzie nie uwzględniono pełnego wykazu wszystkich terapii stosowanych w leczeniu objawowym PBC. Analizę skupiono na ocenie dostępności terapii o potencjalnym działaniu przeciwświądowym, ponieważ świąd stanowi jeden z głównych objawów klinicznych PBC.

Zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 18 grudnia 2025 r., żaden z leków stosowanych w leczeniu świadu w przebiegu PBC nie jest objęty refundacją apteczną ani nie posiada zarejestrowanego wskazania w leczeniu świadu cholestatycznego (Tabela 14) [78].

Jedyną terapią z ograniczonym dostępem publicznym jest cholestyramina, która nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce, jednak może być finansowana w ramach importu docelowego na podstawie indywidualnych zgód refundacyjnych. Skala tego dostępu pozostaje niewielka – w 2023 r. wydano 88 zgód (we wszystkich wskazaniach), co stanowi spadek w porównaniu z latami wcześniejszymi (ok. 171 pacjentów w latach 2016–2017 oraz ok. 186 zgód w 2021 r.) (Tabela 15) [81–84].

Pozostałe leki wymieniane w wytycznych (m.in. ryfampicyna, sertralina, gabapentyna) są finansowane ze środków publicznych wyłącznie w swoich zarejestrowanych wskazaniach, a ich stosowanie w świadzie w PBC ma charakter off-label i nierefundowany. Pozostałe leki nie są refundowane, a część z nich pozostaje niedostępna na rynku polskim (Tabela 6).

Tabela 14.
Status substancji leczniczych wymienianych przez wytyczne

Substancja czynna	Produkt leczniczy	Rejestracja w analizowanym wskazaniu [TAK/NIE]	Ocena AOTMiT	Refundacja w analizowanym wskazaniu [TAK/NIE]
Cholestyramina	Vasosan P, Vasosan S, Quantalan, Questran, Colestyramin-Ratiopharm	NIE	TAK, pozytywna	Import docelowy
Ryfampicyna	Rifampicyna TZF	NIE	NIE	NIE
Naltrekson	Adepend, Naltex	NIE	NIE	NIE
Nalokson	Naloxone Accord, Naloxonum hydrochloricum WZF, Nyxoid (podanie w szpitalu)	NIE	NIE	NIE
Nalmefen	Selincro	NIE	NIE	NIE
Sertralina	ApoSerta, Apiolin, Asentra, Asertin Miravil, Sastium, Sertagen, Sertalina KrKa, Sertraline Medical Valley/ Medreg/ Zentiva, Sertranorm, Setaloft, Stimuloton, Zoloft, Zotral	NIE	NIE	NIE
Gabapentyna	Epigapent, Gabacol, Gabapentin Aurovitas/ BIJON/ Teva/ Teva B.V./ Teva Pharmaceuticals, Neurontin	NIE	NIE	NIE
Kolestypol	Brak rejestracji w Polsce	NIE	NIE	NIE
Kolesewelam	Cholestagel (brak w aptekach)	NIE	NIE	NIE
Seladelpar	Lyveldzi (brak w aptekach)	NIE ^a	NIE	NIE
Bezafibrat	Brak rejestracji w Polsce	NIE	NIE	NIE
Lineryksybat	Rejestracja w toku	W toku	NIE	NIE

Pogrubieniem oznaczone preparaty uwzględnione na liście refundacyjnej Ministra Zdrowia, w tym w innych niż wnioskowane wskazanie;
a) zarejestrowany w leczeniu PBC, w którym często towarzyszy świad, i wykazuje działanie łagodzące ten objaw. Nie posiada jednak odrębnej, formalnej rejestracji wskazanej tylko dla świadu związanego z PBC;

Tabela 15.

Liczba zgód wydanych na refundację cholestyraminy w ramach importu docelowego

Substancja czynna	2012 [81]	2013 (styczeń-kwiecień) [81]	2016-2017 [82]	2021 [83]	2023 [84, 86]
Liczba zgód na refundację (świad)	bd	bd	bd	186 (20)	88 (bd)
Liczba pacjentów	bd	bd	171 ^a	bd	75
Kwota refundacji	~14 000	~7000	bd	bd	63 057
Średnia ważona cena za opakowanie	bd	bd	bd	bd	198,7
Średni roczny koszt na pacjenta	bd	bd	bd	bd	845,14

a) wskazano że na podstawie otrzymanych danych nie można stwierdzić, czy jeden pacjent nie został uwzględniony w kilku ocenianych wskazaniach

Tabela 16.

Warunki refundacji leków stosowanych off-label w leczeniu objawowym/ przeciwświądowym w PBC (wykaz otwarty)

Substancja czynna	Dawka, wielkość opakowania	Cena zbytu netto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Zakres wskazań	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy	
111.1, Leki przeciwprątkowe - antybiotyki - ryfampicyna								
Ryfampicyna TZF	150 mg, 100 szt.	115,00	147,68	141,80	bezpłatny do limitu	Gruźlica, w tym wielolekooporna i	5,29	
	300 mg, 100 szt.	230,00	283,59	283,59			0,00	
184.0, Leki przeciwdepresyjne - inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny								
Miravil,	50 mg, 100 szt.	23,50	35,86	35,86	30%	Choroby psychiczne lub upośledzenia umysłowe	10,76	
	50 mg, 30 szt.	8,38	13,80	13,80			4,14	
Sastium	100 mg, 28 szt.	12,68	21,06	21,06			6,32	
	100 mg, 30 szt	13,58	22,30	22,30			6,69	
	100 mg, 84 szt	38,04	55,17	55,17			16,55	
	50 mg, 28 szt.	6,34	11,41	11,41			3,42	
	50 mg, 30 szt	6,79	12,08	12,08			3,62	
	50 mg, 84 szt	19,02	29,85	29,85			8,96	
	Sertagen	100 mg, 28 szt	14,10	22,69			22,69	6,81
		50 mg, 28 szt	7,05	12,17			12,17	3,65
Sertranorm	100 mg, 30 szt	16,90	26,10	26,10			7,83	
	50 mg, 30 szt	8,45	13,89	13,89			4,17	
Setaloft 100 mg	100 mg, 30 szt	18,65	28,11	28,11			8,43	
Setaloft 50 mg	50 mg, 30 szt	8,65	14,11	14,11			4,23	
Zoloft	100 mg, 28 szt	22,10	31,84	28,43			11,94	
	50 mg, 28 szt	12,00	17,76	14,21			7,81	

Zotral	100 mg, 28 szt	25,70	35,96	28,43	ryczałt	Padaczka oporna na leczenie; Ból inny niż określony w ChPL – leczenie wspomagające u chorych na nowotwory (pozarejestracyjne)	16,06	
	50 mg, 28 szt	13,50	19,47	14,21			9,52	
165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna								
Gabapentin Aurovitas	100 mg, 100 szt.	11,00	17,47	16,93			3,74	
	300 mg, 100 szt.	33,00	47,35	47,35			3,20	
	400 mg, 100 szt.	44,00	61,31	61,31			3,20	
Gabapentin Teva	100 mg, 100 szt.	14,50	21,48	16,93			7,75	
	300 mg, 100 szt.	32,35	46,60	46,60			3,20	
	300 mg, 100 szt.	36,00	50,78	50,78			3,20	
	400 mg 100 szt.	49,25	67,33	67,33			3,20	
	400 mg 100 szt.	46,99	64,73	64,73			3,20	
	600 mg 100 szt.	75,95	100,52	100,52			3,56	
	800 mg 100 szt.	103,95	103,95	133,95			4,74	
	Neurontin 100	100 mg, 100 sz	15,00	22,05			16,93	8,32
Neurontin 300	300 mg, 100 sz	45,00	61,09	50,78			13,51	
Neurontin 400	400 mg 100 szt.	60,00	79,63	67,71	15,12			
Neurontin 600,	800 mg 100 szt.	88,90	115,34	101,56	17,34			
Neurontin 800	800 mg 100 szt.	104,84	135,01	135,01	4,74			

Padaczka oporna na leczenie;
Ból inny niż określony w ChPL –
leczenie wspomagające u chorych
na nowotwory (pozarejestacyjne)

4.2.Rekomendacje finansowe

W niniejszym rozdziale przedstawiono stanowiska wybranych agencji HTA odnośnie do finansowania ze środków publicznych terapii z zastosowaniem seladelparu u pacjentów z PBC, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź lub którzy nie tolerują UDCA. W tym celu przeszukano strony internetowe uznanych agencji HTA:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) – Polska;
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) – Wielka Brytania;
- SMC (*Scottish Medicine Consortium*) – Szkocja;
- CDA (*Canada's Drug Agency*) – Kanada;
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) – Australia;
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) – Francja;
- IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) – Niemcy;
- NCPE (*National Centre for Pharmacoeconomics*) – Irlandia.
- ZIN (*Zorginstituut Nederland*) – Holandia.

Francuska agencja HAS w czerwcu 2025 r. wydała pozytywną decyzję dot. refundacji produktu leczniczego Lyvdelzi (seladelpar), stosowanego w leczeniu PBC w skojarzeniu z UDCA u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na sam UDCA oraz w monoterapii u dorosłych pacjentów nietolerujących UDCA. W ramach oceny SMR (*Service Médical Rendu*), HAS uznała, że lek posiada istotną wartość terapeutyczną („*SMR important*”), przy czym utrzymanie tej oceny zostanie ponownie rozważone po przedstawieniu wyników końcowych badania fazy 3 AFFIRM (NCT06051617), których publikacja przewidziana jest na rok 2031. Na tej podstawie lek został objęty refundacją ze środków publicznych na poziomie 65%. **HAS podkreśliła, że Lyvdelzi stanowi nową opcję terapeutyczną dla pacjentów, którzy nie mogą być leczeni bezafibratem z powodu jego nietolerancji, w szczególności u chorych z nasilonym świądem.** Z kolei według oceny ASMR (*Amélioration du Service Médical Rendu*), produkt leczniczy Lyvdelzi nie przynosi poprawy wartości terapeutycznej (ASMR V) w aktualnej strategii terapeutycznej, co uzasadniono m.in. brakiem danych porównawczych z innymi opcjami drugiej linii (bezafibrat, elafibranor), brakiem udowodnionego wpływu na bilirubinę oraz brakiem efektu na zdarzenia kliniczne i przeżycie bez przeszczepienia wątroby [87].

Niemiecka agencja IQWiG również wydała pozytywną decyzję dot. finansowania terapii Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu PBC u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją na UDCA. W ocenie opublikowanej w 2025 r. uznano, że seladelpar zapewnia niewielką dodatkową korzyść terapeutyczną, głównie ze względu na istotną poprawę w zakresie świądu, przy jednoczesnym braku istotnych różnic w odniesieniu do jakości życia, hospitalizacji oraz bezpieczeństwa terapii. Decyzja ma charakter czasowy i obowiązuje do 1 marca 2031 r., co wynika z potrzeby uwzględnienia w

przyszłej ocenie dodatkowych danych dotyczących długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa, w tym wyników badania fazy III AFFIRM [88].

Kanadyjska agencja CDA-AMC w lutym 2026 r. uznała, że terapia seladelparem prezentuje akceptowalną wartość kliniczną w porównaniu z elafibranorem (Iqirvo) oraz kwasem obetycholowym (Ocaliva) w leczeniu PBC u dorosłych pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją UDCA. Agencja zarekomendowała refundację seladelparu pod warunkiem stosowania terapii przez lub w porozumieniu ze specjalistą w zakresie leczenia PBC oraz ustalenia ceny leku na poziomie nieprzekraczającym kosztu najtańszego finansowanego schematu dla tego wskazania. Kontynuacja leczenia powinna wymagać potwierdzenia utrzymania odpowiedzi klinicznej po 12 miesiącach terapii i podlegać corocznej ocenie [89].

Ponadto, odnaleziono opublikowany w maju 2025 r. raport hiszpańskiej agencji (*Ministerio de Sanidad* z udziałem *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios* (AEMPS) dotyczący włączenia leku seladelpar do finansowania w leczeniu dorosłych pacjentów z PBC z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją UDCA. Finansowanie obejmuje dystrybucję poprzez apteki szpitalne oraz krajowy mechanizm price-volume [90, 91].

Z uwagi na niedawne dopuszczenie do obrotu seladelparu (data dopuszczenia do obrotu w UE: 12.12.2024 r.), większość agencji jest w trakcie przeprowadzania oceny zasadności jego finansowania w przedmiotowym wskazaniu. Na stronach agencji szkockiej, irlandzkiej oraz brytyjskiej umieszczono informacje o trwających procesach oceny seladelparu w populacji pacjentów z PBC [88, 89, 92, 93].

Publikacja ostatecznej rekomendacji Agencji NICE została zaplanowana na październik 2025 r. W opublikowanym w lipcu 2025 r. dokumencie roboczym wskazano, iż seladelpar nie jest obecnie rekomendowany do finansowania ani do rutynowego stosowania w ramach NHS w Anglii w analizowanym wskazaniu. Uzasadniono to brakiem wystarczających dowodów potwierdzających, że lek zapewnia korzystny stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych w tej populacji pacjentów. Jednocześnie podkreślono, że nie jest to ostateczna decyzja agencji, a stanowisko może ulec zmianie po zakończeniu planowanych konsultacji [94].

Tabela 17.
Rekomendacje finansowe agencji HTA dotyczące seladelparu (Lyvdelzi)

Terapia	AOTMi T	HAS	PBA C	SMC	CDA	NICE	IQWiG/ G-BA	Ministerio Sanidad/ AEMPS	NCPE	ZIN
Seladelpa r	BR	P [87]	BR	W toku [92]	PW [89]	W toku [93]	P [88]	P [90, 91].	W toku [95]	BR

BR – brak rekomendacji; P – pozytywna rekomendacja; PW – pozytywna warunkowa; N – negatywna rekomendacja.

5. Aktualna praktyka kliniczna

Zgodnie z danymi polskiego płatnika w 2024 r. ze świadczeń raportowanych do NFZ w związku z PBC skorzystało 5082 pacjentów (Tabela 18) [17]. W związku z możliwością występowania błędów w kodowaniu rozpoznań przez świadczeniodawców liczba ta jednak może być zaniżona względem wartości rzeczywistych (patrz rozdz. 2.3.2.) [2].

Jak jednoznacznie wskazują polskie i międzynarodowe wytyczne praktyki klinicznej, leczenie wszystkich pacjentów z rozpoznaniem PBC rozpoczyna się od zastosowania kwasu ursodeoksycholowego (UDCA). W Polsce w ramach refundacji dostępne są cztery produkty lecznicze zawierające UDCA: Proursan, Ursopol, Ursoxyn oraz Ursocam. Według danych NFZ, w 2024 roku co najmniej jedną receptę na UDCA zrealizowało 3522 pacjentów z rozpoznaniem PBC (ICD-10: K74.3), co oznacza wzrost o 14% w porównaniu z rokiem 2017 (Tabela 19) [2, 16].

Obecnie pacjenci w Polsce nie mają dostępu do refundowanej terapii drugiej linii w PBC posiadającej rejestrację w tym wskazaniu. Produkty lecznicze Lyvdelzi (seladelpar) oraz Iqirvo (elafibranor) nie są objęte refundacją, natomiast stosowany wcześniej Ocaliva (kwas obetycholowy) od sierpnia 2024 r. nie posiada już pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej [48, 96].

Wytyczne praktyki klinicznej wśród opcji, które można rozważyć w przypadku braku odpowiedzi lub nietolerancji UDCA wymieniają także bezafibrat, jednak żaden preparat zawierający tę substancję nie jest obecnie dostępny w Polsce [19, 76, 79]. Z kolei drugi z wymienianych w wytycznych fibratów – fenofibrat – jest wprawdzie dostępny, jednak jego stosowanie w PBC ma charakter off-label, w związku z czym w tym wskazaniu nie podlega refundacji [96]. Część chorych z PBC przyjmuje jednak fenofibrat w związku ze współistniejącymi zaburzeniami lipidowymi, które stanowią zarejestrowane i refundowane wskazanie do stosowania tego leku. Zgodnie z danymi NFZ, w latach 2022-2024, 414 pacjentów leczonych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej zrealizowało receptę na refundowane leki z grupy fibratów [20].

Tabela 18.
Liczba pacjentów, którym udzielono świadczeń w związku z PBC – dane NFZ [16, 17]

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)...	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Leczenie szpitalne
z udzielonym świadczeniem (niezależnie od warunków realizacji świadczenia), które zostało sprawozdane do NFZ z kodem rozpoznania głównego		5082 ^a
ogółem w roku 2024, którym udzielono świadczenie z rozpoznaniem PBC	3848	500
którym w 2024 udzielono świadczenie z rozpoznaniem PBC i realizujących w 2024 recepty na leki refundowane zawierające UDCA	3522	440

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)...	Ambulatoryjna opieka specjalistyczna	Leczenie szpitalne
którym udzielono świadczenie z rozpoznaniem PBC i realizujących w latach 2022-2024 recepty na leki refundowane z grupy fibratów	414	46

a) Liczba pacjentów, którym w danym roku udzielono świadczenia sprawozdanego do NFZ z kodem rozpoznania głównego K74.3. niezależnie od warunków realizacji świadczenia. Dane mogą obejmować również osoby, u których realizowano świadczenia diagnostyczne z podejrzeniem PBC, ale ostatecznie nie potwierdzono rozpoznania. Dane z lat 2017-2023 przedstawiono w rozdz. 2.3.2.

Tabela 19.

Liczebność pacjentów, u których rozpoznano pierwotną marskość wątroby i zrealizowano receptę na substancję czynną kwas ursodeoksycholowy w latach 2017-2020 – dane NFZ [2]

Liczba pacjentów (niepowtarzające się numery PESEL)...	2017	2018	2019	2020	2017-2020
ogółem	3 453	3 847	4 269	4 138	7 360
u których rozpoznano K74.3 (kod ICD-10 główny lub współistniejący)					
w wieku ≥ 18 lat	3 448	3 837	4 265	4 126	7 334
ogółem	21 954	26 078	29 097	22 384	62 437
u których zrealizowano receptę na kwas ursodeoksycholowy refundowany w ramach grupy limitowej 245.0*					
w wieku ≥ 18 lat	21 001	25 123	28 093	21 508	60 455
ogółem	2 790	3 204	3 638	3 529	5 971
u których rozpoznano K74.3 (kod ICD-10 21 001 25 123 28 093 21 508 60 455 główny lub współistniejący) i u których zrealizowano receptę na UDCA refundowany w ramach grupy limitowej 245.0*					
w wieku ≥ 18 lat	2 785	3 198	3 635	3 521	5 952

*Produkty lecznicze o kodach EAN: 05909991203924; 05909990414741; 05909991314675; 05909990798223; 05909991325794; 05909991325770.

6. Definiowanie problemu decyzyjnego

6.1. Populacja docelowa

Definicja populacji docelowej z uwzględnieniem zapisów proponowanego programu lekowego:

Dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC), z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie z zastosowaniem kwasu ursodeoksycholowego (UDCA, ursodeoxycholic acid) lub z nietolerancją UDCA, a także z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów.

UZASADNIENIE:

Proponowana populacja docelowa pozostaje zgodna ze wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Lyvdelzi® przedstawionym w ramach charakterystyki produktu leczniczego [44].

Obecnie pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub nietolerancją UDCA nie mają dostępu do nowych terapii celowanych zarejestrowanych w leczeniu PBC. W praktyce klinicznej dostępne opcje ograniczają się do kontynuacji nieoptymalnej monoterapii UDCA oraz leczenia objawowego, ukierunkowanego jedynie na łagodzenie wybranych dolegliwości.

U części chorych stosowane są również fibraty (nieselektywni agoniści PPAR), które znalazły odzwierciedlenie w wytycznych klinicznych oraz w opiniach ekspertów i analitykach Agencji AOTMiT (zlecenia Nr: OT.4231.20.2022 [2] oraz Nr: WS.425.1.2024.28 [3]). Terapia ta jest uznawana za najlepszą dostępną opcję w II linii leczenia PBC. Jednak ze względu na nieselektywny mechanizm działania fibraty obarczone są niekorzystnym profilem bezpieczeństwa, obejmującym m.in. ryzyko zaburzeń czynności wątroby, uszkodzenia nerek, miopatii oraz liczne interakcje lekowe.

Ponadto ich stosowanie wiąże się z istotnymi przeciwwskazaniami – takimi jak niewydolność wątroby (w tym marskość żółciowa wątroby) czy niewyjaśnione, przedłużające się zaburzenia czynności wątroby – co wynika bezpośrednio z zapisów ChPL [51]. Zgodnie z rekomendacjami podczas terapii konieczne jest regularne monitorowanie parametrów wątrobowych i nerkowych w celu minimalizacji ryzyka hepatotoksyczności i nefrotoksyczności [97]. W konsekwencji nie wszyscy pacjenci z PBC mogą odnieść korzyść z terapii fibratami. Grupę o najbardziej niezaspokojonych potrzebach medycznych stanowią chorzy z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania tej klasy leków.

6.2. Interwencja

Seladelpar w monoterapii lub w terapii skojarzonej z terapią standardową (SOC, *standard of care*) obejmująca przede wszystkim zastosowanie UDCA w monoterapii oraz terapię wspomagającą/objawowe w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi charakterystykami produktów leczniczych (ChPL).

UZASADNIENIE:

Interwencja zgodna z ChPL produktu leczniczego Lyvdelzi [44] oraz z zapisami proponowanego programu lekowego.

6.3. Komparator

- SOC obejmująca przede wszystkim UDCA w monoterapii oraz terapię wspomagającą/objawowe.
- Elafibranor w monoterapii lub w terapii skojarzonej z SOC.

UZASADNIENIE:

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być aktualna technologia stosowana w populacji docelowej w Polsce, która w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej prawdopodobnie będzie przez nią zastępowana [98, 99].

Aktualne wytyczne praktyki klinicznej wskazują, że w leczeniu II linii pacjentów z PBC wśród opcji terapeutycznych wymienia się leki z grupy agonistów receptorów jądrowych PPAR – zarówno starszej generacji (fibraty, stosowane off-label), jak i nowszej (seladelpar, elafibranor) – oraz kwas obetycholowy (wycofane pozwolenie na dopuszczenie do obrotu) [44, 45]. Ponieważ proponowane kryteria włączenia do programu lekowego ograniczają populację do pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów, za komparatory przyjęto elafibranor – drugi agonista PPAR nowej generacji – oraz kontynuację suboptymalnej terapii UDCA wraz z leczeniem objawowym (standardowa opieka, SOC).

6.4. Punkty końcowe

- Złożona odpowiedź biochemiczna, definiowana jako poziom ALP $<1,67 \times$ GGN, z jednoczesną redukcją o $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej $\leq 1,0 \times$ GGN;
- Normalizacja fosfatazy alkalicznej (ALP, ang. *alkaline phosphatase*)
- Zmiana parametrów biochemicznych, w tym:
 - Fosfataza alkaliczna (ALP, ang. *alkaline phosphatase*),

- Aminotransferaza asparaginowa (AST, ang. *aspartate aminotransferase*),
- Aminotransferaza alaninowa (ALT, ang. *alanine aminotransferase*),
- Bilirubina całkowita (TB, ang. *total bilirubin*), oraz
- Gamma-glutamylotranspeptydaza (GGTP, ang. *gamma-glutamyl transpeptidase*),
- Złożone wskaźniki odpowiedzi biochemicznej;
- Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby;
- Nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby;
- Punkty końcowe raportowane przez pacjenta (PROs, ang. *Patient-reported outcomes*), w tym ocena nasilenia świądu, jakość życia,
- Zdarzenia kliniczne związane z PBC,
- 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 $\geq 5\%$ pacjentów.

UZASADNIENIE

Zgodnie z wytycznymi EMA w drugiej linii leczenia PBC za najbardziej uznany i ugruntowany pierwszorzędowy punkt końcowy uznaje się redukcję ALP i bilirubiny całkowitej, zarówno w postaci redukcji procentowej, jak i osiągnięcia określonych progów wartości. Punkty te korelują z poprawą rokowania. Definicje odpowiedzi powinny być możliwie rygorystyczne – za akceptowalne uznaje się progi $ALP < 1,67 \times GGN$ i redukcję ALP o $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej [56].

Zaznacza się przy tym że same zmienne biochemiczne nie odzwierciedlają w pełni efektu klinicznego dla pacjenta, i muszą być wspierane przez drugorzędowe punkty końcowe, obejmujące aktywność transaminaz (ALT, AST), stężenie GGTP, ocenę objawów klinicznych, w szczególności świądu, a także dodatkowe wybrane kryteria ryzyka, dostosowane do populacji badania. Zdaniem ekspertów takie podejście pozwala na pełniejszą ocenę efektów leczenia, łącząc wskaźniki biochemiczne z klinicznymi [56].

Ponadto, wybrane punkty końcowe pozostają zgodne z wytycznymi dotyczącymi oceny technologii medycznych opracowanymi przez AOTMiT [99].

6.5. Metodyka

- Badania kliniczne z i bez randomizacji, w tym badania bez grupy kontrolnej, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo seladelparu,

- Badania kliniczne z randomizacją bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo seladelparu względem komparatorów, a w przypadku ich braku – badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego,
- Badania z rzeczywistej praktyki klinicznej oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo seladelparu,
- Przeglądy systematyczne i metaanalizy oceniające seladelpar.

7. Charakterystyka ocenianych interwencji i komparatorów

7.1. Seladelpar (Lyvdelzi)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych. Kod ATC: A05AX07 [44].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Seladelpar jest agonistą PPAR-delta, który jest receptorem jądrowym występującym w wątrobie i w innych tkankach. Aktywacja PPAR-delta powoduje zmniejszenie syntezy kwasów żółciowych w wątrobie poprzez zależne od czynnika wzrostu fibroblastów 21 hamowanie aktywności CYP7A1, kluczowego enzymu dla syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu oraz przez zmniejszenie syntezy i wchłaniania cholesterolu. Działania te powodują mniejszą ekspozycję na kwasy żółciowe w wątrobie i zmniejszenie stężenia krążących kwasów żółciowych [44].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy Lyvdelzi występuje w postaci kapsułek twardych z ciemnoniebieskim, nieprzezroczystym wieczkiem i jasnoszarym, nieprzezroczystym korpusem, z białym nadrukiem „CBAY” na wieczku i czarnym nadrukiem „10” na korpusie.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt Lyvdelzi jest wskazany do stosowania w PBC w skojarzeniu z UDCA u dorosłych, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA [44].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODANIA

Produkt Lyvdelzi jest wskazany do podania doustnego. Zalecana dawka seladelparu to 10 mg raz na dobę [44].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [44].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 20.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [44]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	Ból brzucha (ból w jamie brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej, ból w dolnej części jamy brzusznej oraz dyskomfort w jamie brzusznej)
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból głowy, nudności, wzdęcia

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby

U pacjentów otrzymujących większe dawki seladelparu zaobserwowano zależne od dawki zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy [aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i aminotransferazy alaninowej (AlAT)]. Na początku leczenia seladelparem, należy oznaczyć początkowe parametry kliniczne i laboratoryjne, a następnie monitorować je zgodnie z rutynową praktyką kliniczną. Należy rozważyć tymczasowe wstrzymanie leczenia seladelparem w razie pogorszenia wyników badań czynnościowych wątroby lub wystąpienia u pacjenta podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzenia czynności wątroby. Jeśli wyniki badań czynnościowych wątroby pogorszą się ponownie po wznowieniu leczenia, należy rozważyć całkowite zaprzestanie leczenia [44].

Niedrożność dróg żółciowych

Należy unikać stosowania seladelparu u pacjentów z całkowitą niedrożnością dróg żółciowych. W razie podejrzenia niedrożności dróg żółciowych należy wstrzymać leczenie seladelparem i wdrożyć leczenie zgodnie ze wskazaniami klinicznymi [44].

Równoczesne podawanie innych produktów leczniczych

Nie zaleca się jednoczesnego podawania probenecydu i seladelparu [44].

Substancje pomocnicze

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę twardą, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu” [44].

STATUS REJESTRACYJNY

Tabela 21.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających seladelpar [79]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Lyvdelzi	Gilead Sciences Ireland UC	20 lutego 2025	-	Rp

STATUS REFUNDACYJNY

Produkt leczniczy Lyvdelzi (seladelpar) aktualnie **nie podlega finansowaniu ze środków publicznych** [96].

7.2. Elafibranor (Iqirvo)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych. Kod ATC: A05AX06 [45].

MECHANIZM DZIAŁANIA

Elafibranor i jego główny aktywny metabolit GFT1007 to podwójni agoniści PPAR typu α/δ . Uważa się, że PPAR α/δ są głównymi regulatorami homeostazy kwasów żółciowych, stanu zapalnego i procesu włóknienia. Aktywacja PPAR α i PPAR δ obniża toksyczność kwasów żółciowych i zwiększa poprawę cholestazy poprzez regulację syntezy, detoksykacji i transporterów kwasów żółciowych. Aktywacja PPAR α i PPAR δ wykazuje również działanie przeciwzapalne poprzez oddziaływanie na różne szlaki [45].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkt leczniczy Iqirvo występuje w postaci tabletek powlekanych, które są okrągłe, pomarańczowe z wytłoczonym napisem „ELA 80” pojednej stronie [45].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

Produkt leczniczy Iqirvo jest wskazany do stosowania w leczeniu PBC w skojarzeniu z UDCA u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA [45].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

Produkt leczniczy Iqirvo jest wskazany do podania doustnego. Zalecana dawka to 80 mg raz na dobę [45].

PRZECIWWSKAZANIA

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Stwierdzona lub podejrzewana ciąża oraz nie stosować u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji [45].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 22.
Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [45]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	Ból brzucha (ból w nadbrzuszu i w podbrzuszu), biegunka, nudności, wymioty
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból głowy, zaparcie, kamica żółciowa, bóle mięśni, zwiększona aktywność CPK we krwi

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Zdarzenia związane z wątrobą

U pacjentów przyjmujących elafibranor obserwowano podwyższone wartości parametrów czynnościowych wątroby, w tym podwyższoną aktywność aminotransferaz i podwyższone stężenie bilirubiny. Ocenę kliniczną czynności wątroby wraz z badaniami laboratoryjnymi należy przeprowadzić przed rozpoczęciem leczenia elafibranorem, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania z pacjentem. W przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości parametrów czynnościowych wątroby i (lub) zaburzeń czynności wątroby zaleca się niezwłoczne zbadanie przyczyny i rozważenie przerwania leczenia elafibranorem [45].

Podwyższona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi i uszkodzenie mięśni

U pacjentów przyjmujących elafibranor obserwowano podwyższenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi. Jej aktywność należy ocenić przed rozpoczęciem leczenia elafibranorem, a następnie zgodnie z zasadami rutynowego postępowania z pacjentem. U pacjentów rozpoczynających leczenie elafibranorem, zwłaszcza tych przyjmujących jednocześnie inhibitory reduktazy HMG-CoA, można rozważyć okresowe pomiary aktywności fosfokinazy kreatynowej. W przypadku zaobserwowania podwyższonej aktywności fosfokinazy kreatynowej lub wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów uszkodzenia mięśni o niewyjaśnionej przyczynie, zaleca się niezwłoczne zbadanie przyczyny i rozważenie przerwania leczenia elafibranorem [45].

Toksyczność dla zarodka i płodu

W oparciu o dane uzyskane w badaniach na zwierzętach podejrzewa się, że elafibranor podawany kobietom w okresie ciąży powoduje wady wrodzone oraz zmniejsza przeżycie płodu. W związku z tym elafibranor jest przeciwwskazany u kobiet w okresie ciąży lub u których przypuszcza się, że mogą być w ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym nie stosujących antykoncepcji. Należy o tym poinformować kobiety w wieku rozrodczym [45].

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu” [45].

STATUS REJESTRACYJNY

Tabela 23.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających elafibranor [79]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Iqirvo	Ipsen Pharma	19 września 2024	-	Rp

STATUS REFUNDACYJNY

Produkt leczniczy Iqirvo (elafibranor) aktualnie **nie podlega finansowaniu ze środków publicznych** [96].

7.3. Kwas ursodeoksycholowy (Ursoxyn, Ursopol, Proursan, Ursofalk, AuroUrso, Ursocam)

GRUPA FARMAKOTERAPEUTYCZNA

Preparaty kwasów żółciowych. Kod ATC: A05AA02 [100–105]

MECHANIZM DZIAŁANIA

W świetle najnowszej wiedzy działanie UDCA w chorobach wątroby i dróg żółciowych polega na zastępowaniu lipofilnych, detergentopodobnych, toksycznych kwasów żółciowych przez hydrofilny i nietoksyczny kwas ursodeoksycholowy o właściwościach cytoprotekcyjnych, na poprawie czynności wydzielniczej hepatocytów oraz na regulowaniu procesów immunologicznych [100–105].

POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Produkty lecznicze zawierające UDCA występują w postaci:

- Aurours – Kapsułka, twarda, z białym nieprzezroczystym wieczkiem i biały nieprzezroczystym korpusem, twardej otoczki kapsułki żelatynowej z nadrukiem „UROH” na wieczku i „250” na korpusie wykonanym czarnym tuszem, wypełnione granulowanym proszkiem o barwie białej lub białawej,
- Prousan – tabletki powlekane, prawie białe, podłużne tabletki powlekane z linią podziału.
- Ursocam – tabletki niepowlekane, koloru białego do jasnokremowego, okrągłe, obustronnie wypukłe o jednolitej powierzchni, bez plam i uszkodzeń.
- Ursopol – żółto-brązowe lub jasnozielono-brązowe kapsułki wypełnione jasnokremowym proszkiem.
- Ursoxyn – kapsułka twarda z białą, twarde, żelatynowa, zawierająca biały lub prawie biały proszek
- Ursofalk – zawiesina doustna, biała, jednorodna z małymi pęcherzykami powietrza, o zapachu cytrynowym [100–105].

WSKAZANIA DO STOSOWANIA

UDCA jest wskazany w leczeniu objawowym PBC, pod warunkiem, że nie występuje niewyrównana marskość wątroby [100–105].

Inne wskazania obejmują leczenie objawowe: innych chorób wątroby i dróg żółciowych o różnej etiologii, wewnątrzwątrobowej cholestazy ciężarnych w drugim i trzecim trymestrze ciąży, zapalenia błony śluzowej żołądka spowodowanego zarzucaniem żółci, zaburzeń czynności wątroby i dróg żółciowych związanych z mukowiscydozą u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 18 lat. Wskazany jest również w rozpuszczaniu cholesterolowych kamieni żółciowych o średnicy nie przekraczającej 15 mm, przepuszczalnych dla promieni rentgenowskich, u pacjentów, u których pomimo obecności kamieni czynność pęcherzyka żółciowego jest zachowana [100–105].

DAWKOWANIE I SPOSÓB PODAWANIA

UDCA jest wskazany do podania doustnego, należy przyjmować popijając niewielką ilością płynu [100–105].

Dawka dobową zależy od masy ciała i wynosi od 13 do 15 mg/kg masy ciała na dobę w 2 lub 3 dawkach podzielonych (średnio 14 ± 2 mg na kg masy ciała) [100–105].

PRZECIWWSKAZANIA

- Nadwrażliwość na substancję czynną, inne kwasy żółciowe lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,
- ostre zapalenie pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych,

- niedrożność dróg żółciowych (niedrożność przewodu żółciowego wspólnego lub przewodu pęcherzykowego),
- częste epizody kolki żółciowej,
- zwapniałe kamienie żółciowe nieprzepuszczalne dla promieni rentgenowskich,
- zaburzenia czynności skurczowej pęcherzyka żółciowego [100–105].

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Tabela 24.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [100–105]

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często ($\geq 1/10$)	bd
Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Jasne stolce, biegunka

SPECJALNE OSTRZEŻENIA I ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Produkt leczniczy należy przyjmować pod nadzorem lekarza.

Produkt leczniczy jest odpowiedni do stosowania u pacjentów o masie ciała 47 kg i więcej. Dla pacjentów o masie ciała mniejszej, niż 47 kg lub niezdolnych do połykania produktu leczniczego.

Przez pierwsze 3 miesiące leczenia lekarz powinien kontrolować parametry czynnościowe wątroby, AspAT (GOT) ALAT (GPT) i γ -GT co 4 tygodnie, a następnie co 3 miesiące. Poza identyfikacją pacjentów odpowiadających i nieodpowiadających na leczenie wśród pacjentów leczonych z powodu pierwotnej marskości żółciowej wątroby, to monitorowanie umożliwia również wczesne wykrywanie możliwego uszkodzenia wątroby, szczególnie u pacjentów z zaawansowaną pierwotną marskością żółciową wątroby.

W przypadku stosowania produktu leczniczego do rozpuszczania cholesterolowych kamieni żółciowych w celu oceny skuteczności leczenia i wczesnego wykrywania zwapnień w obrębie złożeń żółciowych, należy wykonać badanie radiologiczne pęcherzyka żółciowego (cholecystografia doustna) po 6-10 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, w zależności od średnicy złożeń. Zdjęcia (przeglądowe i po podaniu kontrastu) należy wykonać zarówno w pozycji stojącej, jak i leżącej (monitorowanie ultrasonograficzne). Produktu leczniczego nie należy stosować jeśli pęcherzyk żółciowy jest niewidoczny na zdjęciu rentgenowskim, występują zwapnienia w obrębie złożeń żółciowych, czynność skurczowa pęcherzyka żółciowego jest zaburzona lub często występuje kolka żółciowa.

Stosowanie w leczeniu zaawansowanej pierwotnej marskości żółciowej wątroby: bardzo rzadko obserwowano dekompensację marskości wątroby, która ulegała częściowej regresji po przerwaniu leczenia. U pacjentów z pierwotną marskością żółciową wątroby w rzadkich przypadkach objawy

kliniczne, takie, jak np. świąd, mogą ulec nasileniu na początku leczenia. W takiej sytuacji należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego do ½ tabletki na dobę, a następnie stopniowo ją zwiększać.

W razie wystąpienia biegunki należy zmniejszyć dawkę, a w przypadku uporczywej biegunki leczenie należy przerwać [100–105].

Substancje pomocnicze: Sód:

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu” [100–105].

STATUS REJESTRACYJNY

Tabela 25.
Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających kwas ursodeoksycholowy [79]

Produkt leczniczy	Podmiot odpowiedzialny	Dopuszczenie do obrotu w Polsce	Data ostatniego przedłużenia	Kategoria dostępności
Ursoxyn	AS Grindeks	21 kwietnia 2017	-	Rp
Ursopol	Bausch Health Ireland Ltd.	02 listopada 1998	11 kwietnia 2014	Rp
Prousan	PRO.MED.CS Praha a.s	10 stycznia 2018	-	Rp
Ursofalk	Dr. Falk Pharma GmbH	13 czerwca 2011	18 maja 2016	Rp
AuroUrso	Aurovitas Pharma Polska Sp. z o.o.	08 sierpnia 2023	-	Rp
Ursocam	Polfarmex S.A.	10 maja 1999 r	31 maja 2013	Rp

STATUS REFUNDACYJNY

Aktualnie finansowaniu ze środków publicznych, z poziomem odpłatności 30% podlegają: Prousan kapsułki, 250 mg, 90 szt, Ursopol, kapsułki twarde, 300 mg, 50 szt., Ursoxyn kapsułki twarde, 250 mg, 100 szt. oraz Ursocam tabletki, 250 mg 90 szt. i 100 szt. [96].

Bibliografia

1. GrønkJær LL, Lauridsen MM. (2021) Quality of life and unmet needs in patients with chronic liver disease: A mixed-method systematic review. *JHEPReport* 3(6):.
2. 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).
3. 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).
4. S.H. Ralston, M.W.J. Strachan, D. Penman, R.P. Hobson. *Davidson Choroby wewnętrzne tom 2*. Tom 2. 2020.
5. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10. Dostęp: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd10/00CD10/011/element/K74/url%3DaHR0cHM6Ly9yc2szLmV6ZHJvd2llLmdvdi5wbC9yZXNvdXJjZS9zdHJ1Y3R1cmUvaWNkMTAvMDBDRDEw> (8.4.2025).
6. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-11. Dostęp: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/resource/structure/icd11/99ICD1/2023-01/mms/element/1057142191/code/DB96> (8.4.2025).
7. Ministerstwo Zdrowia RP. RSK - Strona główna. Dostęp: <https://rsk3.ezdrowie.gov.pl/> (18.3.2025).
8. Ministerstwo Zdrowia RP. (2021) Ruszają prace nad opracowaniem polskiej wersji klasyfikacji ICD-11. Dostęp: https://www.zdrowie.gov.pl:80/aktualnosc-3879-ruszaja_prace_nad_opracowaniem_polskiej.html (29.8.2024).
9. Tanaka A, Ma X, Takahashi A, Vierling JM. (2024) Primary biliary cholangitis. *The Lancet* 404(10457):1053–1066.
10. A. Panasiuk. *Hepatologia - Tom 1*. 2023.
11. Gershwin E. (2024) UpToDate: Pathogenesis of primary biliary cholangitis (primary biliary cirrhosis). Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/pathogenesis-of-primary-biliary-cholangitis-primary-biliary-cirrhosis/print> (9.4.2025).
12. Carey EJ, Ali AH, Lindor KD. (2015) Primary biliary cirrhosis. *The Lancet* 386(10003):1565–1575.
13. Orphanet. Primary biliary cholangitis. Dostęp: <https://www.orpha.net/en/disease/detail/186> (11.8.2025).
14. Jie-Rae Tan J, Lam Chung AH, Loo JH, Ethan Quek JW, Sharma S, Lee Singh C, Jacqueline Yap RX, Tay WX, Smith MK, Lytyyak E, Mason A, Montano-Loza AJ, Wong YJ. (2025) Global Epidemiology of Primary Biliary Cholangitis: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* (25):S1542-3565.
15. Lv T, Chen S, Li M, Zhang D, Kong Y, Jia J. (2021) Regional variation and temporal trend of primary biliary cholangitis epidemiology: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 36(6):1423–1434.
16. Liczba pacjentów, którym udzielono świadczeń w związku z cholestazami. NFZ Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/25003> (22.7.2025).
17. Liczba pacjentów z udzielonym w danym roku świadczeniem, które zostało sprawozdane do Narodowego Funduszu Zdrowia z danym kodem rozpoznania głównego świadczenia wg klasyfikacji ICD-10. Dostęp: <https://dane.gov.pl/pl/dataset/2556,liczba-pacjentow-z-udzielonym-w-danym-roku-swiadczeni> (29.7.2025).
18. Gad B, Nieszczyński G, Mazur K, Gumola M. (2025) Analiza wpływu na budżet. Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych. HTA Consulting.
19. 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.
20. Hartleb M., Krawczyk M., Wunsch E., Raszeja-Wyszomirska J., Cichoż-Lach H., Żorniak M., Gutkowski K., Ołdakowska-Jedynak U., Milkiewicz P., Mach T., Habiór A. Choroby cholestatyczne u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E). *Gastroenterologia*

- Praktyczna Dostęp: <https://ptg-e.org.pl/wytyczne/choroby-cholestatyczne-u-doroslych-wytyczne-postepowania-sekcji-hepatologicznej-polskiego-towarzystwa-gastroenterologii-2018/> (2.4.2025).
21. Hirschfield GM, Chazouillères O, Cortez-Pinto H, Macedo G, Lédinghen V de, Adekunle F, Carbone M. (2021) A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology* 15(8):929–939.
 22. A. Habiór, 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.
 23. 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.
 24. Skubała A., Piekarska A., Strycharz-Żak M. (2014) Pierwotna marskość żółciowa. *HEPATOLOGIA* (14):34–43.
 25. Poupon R. UpToDate: Clinical manifestations, diagnosis, and prognosis of primary biliary cholangitis. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-diagnosis-and-prognosis-of-primary-biliary-cholangitis> (8.4.2025).
 26. Scheuer P. (1967) Primary Biliary Cirrhosis. *Proc. R. Soc. Med.* 60(12):1257–60.
 27. Colapietro F, Lleo A, Generali E. (2021) Antimitochondrial Antibodies: from Bench to Bedside. *Clinic Rev Allerg Immunol* 63(2):166–177.
 28. Mells GF, Pells G, Newton JL, Bathgate AJ, Burroughs AK, Heneghan MA, Neuberger JM, Day DB, Ducker SJ, Sandford RN, Alexander GJ, Jones DEJ, UK-PBC Consortium. (2013) Impact of primary biliary cirrhosis on perceived quality of life: the UK-PBC national study. *Hepatology* 58(1):273–283.
 29. Al-Harthy N, Kumagi T, Coltescu C, Hirschfield GM. (2010) The specificity of fatigue in primary biliary cirrhosis: evaluation of a large clinic practice. *Hepatology* 52(2):562–570.
 30. Raszeja-Wyszomirska J, Wunsch E, Krawczyk M, Rigopoulou EI, Kostrzewa K, Norman GL, Bogdanos DP, Milkiewicz P. (2016) Assessment of health related quality of life in polish patients with primary biliary cirrhosis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* 40(4):471–479.
 31. Faisal A. (2024) Understanding fatigue and pruritus in primary biliary cholangitis. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 23(1):e0216.
 32. Mayo MJ, Carey E, Smith HT, Mospan AR, McLaughlin M, Thompson A, Morris HL, Sandefur R, Kim WR, Bowlus C, Ankoma-Sey V, Bernstein D, Borg B, Brown R, Carey E, i in. (2023) Impact of Pruritus on Quality of Life and Current Treatment Patterns in Patients with Primary Biliary Cholangitis. *Dig. Dis. Sci.* 68(3):995–1005.
 33. Kruk B, Raszeja-Wyszomirska J, Krawczyk M, Milkiewicz P. (2025) Fatigue and itch severity in patients with PBC and PSC: Prospective analysis of two large cohorts. *Eur J Clin Investigation* 55(7):70041.
 34. Kośnik A, Wójcicki M. (2022) Fatigue in chronic liver disease patients: prevalence, pathophysiology, and management. *pg* 17(1):21–27.
 35. Lynch EN, Campani C, Innocenti T, Dragoni G, Biagini MR, Forte P, Galli A. (2022) Understanding fatigue in primary biliary cholangitis: From pathophysiology to treatment perspectives. *WJH* 14(6):1111–1119.
 36. Düll MM, Kremer AE. (2020) Newer Approaches to the Management of Pruritus in Cholestatic Liver Disease. *Curr Hepatology Rep* 19(2):86–95.
 37. Gelhorn H, Halliday A, Hirschfield G, Levy C. (2025) Understanding the Burden of Itch in Primary Biliary Cholangitis: Reliable Patient Reported Outcomes Tools are the Key to Effective Pruritus Assessment and Management. *EMJ* 13:2–9.
 38. Marenco-Flores A, Sierra L, Goyes D, Kahan T, Patwardhan VR, Bonder A. (2024) Managing pruritus in chronic liver disease: An in-depth narrative review. *Clin Liver Dis (Hoboken)* 23(1):e0187.
 39. Gungabissoon U, Hunnicutt J, McDermott E, Lovley A, Frazer M, LaGasse K. (2025) Pruritus is frequent, burdensome, and persistent in metabolic dysfunction-associated steatohepatitis (MASH) and primary biliary cholangitis (PBC): a 6-month longitudinal study | Request PDF. *Journal of Hepatology* 80:FRI-258.
 40. Herta T, Franke A, Bantel H, Damm M. Prevalence and treatment of pruritus in patients with primary biliary cholangitis (PBC): results from the German PBC Registry. *AASLD The Liver Meeting*; 2023.
 41. Kanda T, Sasaki-Tanaka R, Kimura N, Abe H, Yoshida T, Hayashi K, Sakamaki A, Yokoo T, Kamimura H, Tsuchiya A, Kamimura K, Terai S. (2025) Pruritus in Chronic Cholestatic Liver Diseases, Especially in Primary Biliary Cholangitis: A Narrative Review. *IJMS* 26(5):1883.
 42. Hegade VS, Bolier R, Oude Elferink RP, Beuers U, Kendrick S, Jones DE. (2016) A systematic approach to the management of cholestatic pruritus in primary biliary cirrhosis. *Frontline Gastroenterol* 7(3):158–166.
 43. Vögelin M, Kremer AE. (2025) Advancing care in primary biliary cholangitis: emerging insights and novel therapies. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 26(10):1149–1162.

44. Charakterystyka Produktu Leczniczego Lyvdelzi (seladelpar). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lyvdelzi-epar-product-information_pl.pdf (11.8.2025).
45. Charakterystyka Produktu Leczniczego Iqirvo (elafibranor). Dostęp: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_pl.pdf (11.8.2025).
46. PRIME: priority medicines | European Medicines Agency (EMA). Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory-overview/research-development/prime-priority-medicines> (28.8.2025).
47. Gileads Seladelpar Granted Conditional European Marketing Authorization for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis. Dostęp: <https://www.gilead.com/news/news-details/2025/gileads-seladelpar-granted-conditional-european-marketing-authorization-for-the-treatment-of-primary-biliary-cholangitis> (28.8.2025).
48. EMA recommends revoking conditional marketing authorisation for Ocaliva. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-revoking-conditional-marketing-authorisation-ocaliva> (11.8.2025).
49. Poupon R. (2025) UpToDate: Overview of the management of primary biliary cholangitis. Dostęp: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-management-of-primary-biliary-cholangitis> (11.8.2025).
50. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). Dostęp: <https://urpl.gov.pl/> (30.4.2024).
51. Charakterystyka Produktu Leczniczego Fibrilipid (fenofibrat). (29.8.2025).
52. 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.
53. Montano-Loza AJ, Bhanji RA, Wasilenko S, Mason AL. (2017) Systematic review: recurrent autoimmune liver diseases after liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther* 45(4):485–500.
54. Henson JB, King LY. (2024) Post-Transplant Management and Complications of Autoimmune Hepatitis, Primary Biliary Cholangitis, and Primary Sclerosing Cholangitis Including Disease Recurrence. *Clin Liver Dis* 28(1):193–207.
55. Liu K, Celermajer Y, Mahendran A, Gill M. 4279. Epidemiology and outcomes of primary biliary cholangitis patients undergoing liver transplantation - an australian 37-year cohort study. *AASLD The liver meeting*; 2024.
56. 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.
57. Hirschfield GM, Dyson JK, Alexander GJM, Chapman MH, Collier J, Hübscher S, Patanwala I, Pereira SP, Thain C, Thorburn D, Tiniakos D, Walmsley M, Webster G, Jones DEJ. (2018) The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut* 67(9):1568–1594.
58. Medycyna Praktyczna. (2024) Interna - mały podręcznik. Dostęp: <https://www.mp.pl/interna/> (11.8.2025).
59. Lindor KD, Bowlus CL, Boyer J, Levy C, Mayo M. (2022) Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 75(4):1012–1013.
60. Lammers WJ, Buuren HR van, Hirschfield GM, Janssen HLA, Invernizzi P, Mason AL, Ponsioen CY, Floreani A, Corpechot C, Mayo MJ, Battezzati PM, Parés A, Nevens F, Burroughs AK, Kowdley KV, i in. (2014) Levels of alkaline phosphatase and bilirubin are surrogate end points of outcomes of patients with primary biliary cirrhosis: an international follow-up study. *Gastroenterology* 147(6):1338-1349.e5; quiz e15.
61. Trivella J, John BV, Levy C. (2023) Primary biliary cholangitis: Epidemiology, prognosis, and treatment. *Hepatol Commun* 7(6):e0179.
62. Harms MH, Buuren HR van, Corpechot C, Thorburn D, Janssen HLA, Lindor KD, Hirschfield GM, Parés A, Floreani A, Mayo MJ, Invernizzi P, Battezzati PM, Nevens F, Ponsioen CY, Mason AL, i in. (2019) Ursodeoxycholic acid therapy and liver transplant-free survival in patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol* 71(2):357–365.
63. Invernizzi P, Floreani A, Carbone M, Marziani M, Craxi A, Muratori L, Gentilucci UV, Gardini I, Gasbarrini A, Kruger P, Mennini FS, Ronco V, Lanati E, Canonico PL, Alvaro D. (2017) Primary Biliary Cholangitis: advances in management and treatment of the disease. *Digestive and Liver Disease* 49(8):841–846.
64. Kim HP, Lieber SR, Rogers ME, Moon AM, Loiselle M, Walker J, Assis DN, Safer R, Gomel R, Evon DM. (2020) A Systematic Review of Patient-Reported Outcomes in Primary Biliary Cholangitis and Primary Sclerosing Cholangitis. *Hepatology Communications* 4(10):1502.
65. Rice S, Albani V, Minos D, Fattakhova G, Mells GF, Carbone M, Flack S, Varvaropoulou N, Badrock J, Spicer A, Sandford RN, Shirley MDF, Coughlan D, Hirschfield G, Taylor-Robinson SD, i in. (2021) Effects of Primary Biliary Cholangitis on Quality of Life and Health Care Costs in the United Kingdom. *Clin Gastroenterol Hepatol* 19(4):768-776.e10.

66. Skat-Rørdam PA, Eliasson J, Skalhøi Kjær M, Bekker Jeppesen P, Ytting H. (2024) Health-related quality of life in patients with primary biliary cholangitis: a cross-sectional study from a single centre in Denmark. *Minerva Gastroenterol (Torino)* 70(3):281–290.
67. Levy C, Younossi Z, Ieyoub J, Zincavage R. 4344. Assessing the health-related quality of life, impairment and productivity among individuals with PBC and pruritus: results from the ITCH-E study. *AASLD The liver meeting*; 2024.
68. Younossi ZM, Kremer AE, Swain MG, Jones D, Bowlus C, Trauner M, Henry L, Gerber L. (2024) Assessment of fatigue and its impact in chronic liver disease. *Journal of Hepatology* 81(4):726–742.
69. Cauch-Dudek K, Abbey S, Stewart DE, Heathcote EJ. (1998) Fatigue in primary biliary cirrhosis. *Gut* 43(5):705–710.
70. Gish RG, MacEwan JP, Levine A, Lebovitch D, Bessonova L, Wheeler D, Nair R, Bonder A. (2025) Burden of illness for patients with primary biliary cholangitis: an observational study of clinical characteristics and healthcare resource utilization. *J. Comp. Eff. Res.* 14(4):e240174.
71. Lieber SR, Jiang Y, Jones AR, Gowda P, Ufere NN, Patel MS, Gurley T, Noriega Ramirez A, Ngo VM, Olumesi MC, Trudeau RE, Marrero J, Craddock Lee SJ, Mufti A, Singal AG, i in. (2024) The financial burden after liver transplantation is significant among commercially insured adults: A large US National Cohort. *Liver Transpl* 30(9):932–944.
72. Zarządzenie Nr 37/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 29 marca 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne. Dostęp: https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43217/Zarzadzenie-37_2024_DSOZ (30.7.2025).
73. Shamseddine N, Yang H, Zhang S, Chen J. 4358. Economic burden of patients with primary biliary cholangitis and experiencing fatigue or pruritus in the United States. *AASLD The liver meeting*; 2024.
74. Levy C, Agapova M, Rock M, Zachry W. EE442 Assessing the Relationship Between Pruritus and Work Productivity Among Individuals With PBC and Pruritus: Results From the ITCH-E Study. *ISPOR. Value in Health*; 2025.
75. Ismond KP, Aziz B, Wright GM, Mason AL. Self-reported experiences of patients living with primary biliary cholangitis (PBC): Are we treating the liver but not the patient? *Can Liver J* 2(1):45–47.
76. Hartleb M., Simon K., Lipiński M., Drobnik J., Woroń J., Rydzewska G., Mastalerz-Migas A. (2017) Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej. Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicią dróg żółciowych dla lekarzy POZ. Dostęp: https://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2022/03/LPOZ_Art_30711-10-1.pdf (15.4.2025).
77. Younossi ZM, Bernstein D, Shiffman ML, Kwo P, Kim WR, Kowdley KV, Jacobson IM. (2019) Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol* 114(1):48–63.
78. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2026 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2026-r>.
79. Rejestr Produktów Leczniczych. Dostęp: <https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (10.4.2025).
80. EMA. Ocaliva. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ocaliva> (14.8.2025).
81. AOTMiT. (2013) Rekomendacja nr 65/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r. prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Vasosan P (Colestyraminum). Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/093/REK/RP_65_2013_Vasosan.pdf.
82. AOTMiT. (2018) Rekomendacja nr 13/2018 z dnia 30 stycznia 2018 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną colestyraminum. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/189/REK/RP_13_2018_cholestyraminum.pdf.
83. AOTMiT. (2021) Rekomendacja nr 48/2021 z dnia 6 lipca 2021 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających substancję czynną cholestyramina. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2021/033/REK/2021_07_06_BP_rekomendacja_nr_48_2021_cholestyraminum.pdf.
84. AOTMiT. (2025) Rekomendacja nr 4/2025 z dnia 13 stycznia 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności wydawania zgody na refundację produktów leczniczych zawierających cholestyraminę. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/122/REK/2025%2001%2013%20BP%20Rekomendacja%20nr%204_2025%20cholestyramina%20BIP.pdf.
85. (2024) PBC drug choices rise in US with OK for Gilead's seladelpar. Dostęp: <https://pharmaphorum.com/news/pbc-drug-choices-rise-us-ok-gileads-seladelpar> (15.1.2026).

86. AOTMiT. (2025) Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę. Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Dostęp: https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/122/RPT/OT.4211.22.2024%20cholestyramina_BIP.pdf.
87. LYVDELZI (seladelpar) - Cholangite biliaire primitive (CBP). Dostęp: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3636962/fr/lyvdelzi-seladelpar-cholangite-biliaire-primitive-cbp (27.8.2025).
88. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Seladelpar (primär biliäre Cholangitis (Kombination mit Ursodeoxycholsäure)). Dostęp: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1192/> (14.8.2025).
89. Canada's Drug Agency. Seladelpar. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/seladelpar> (14.8.2025).
90. Ministerio de Sanidad. (2025) Informe público sobre la decisión de inclusión en la prestación farmacéutica de seladelpar (Lyvdelzi®) en el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC solo o como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC. Dostęp: https://www.sanidad.gob.es/en/areas/farmacacia/precios/comisionInteministerial/informesPublicos/docs/InformePublicoLyvdelzi.pdf?utm_source=chatgpt.com.
91. AEMPS. (2025) Informe de Posicionamiento Terapéutico de seladelpar (Lyvdelzi®) en el tratamiento de la colangitis biliar primaria (CBP) en combinación con ácido ursodesoxicólico (AUDC) en adultos que no responden adecuadamente al AUDC solo o como monoterapia en pacientes que no toleran el AUDC. Dostęp: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2025/IPT-378-Lyvdelzi-seladelpar.pdf?utm_source=chatgpt.com.
92. Scottish Medicine Consortium. Seladelpar (Livdelzi). Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/seladelpar-livdelzi-full-smc2835/> (14.8.2025).
93. NICE: Seladelpar for previously treated primary biliary cholangitis ID6429. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11540> (14.8.2025).
94. NICE. Draft guidance consultation. Seladelpar for previously treated primary biliary cholangitis. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11540/documents/draft-guidance> (27.8.2025).
95. User N. (2026) Seladelpar (Lyvdelzi®). HTA ID: 26003 | National Centre for Pharmacoeconomics. Dostęp: <https://www.ncpe.ie/seladelpar-lyvdelzi-hta-id-26003/> (6.3.2026).
96. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2025-r> (1.7.2025).
97. Duan W, Ou X, Wang X, Wang Y, Zhao X, Wang Q, Wu X, Zhang W, Ma H, You H, Jia J, Duan W, Ou X, Wang X, Wang Y, i in. (2018) Efficacy and safety of fenofibrate add-on therapy for patients with primary biliary cholangitis and a suboptimal response to UDCA. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* 110(9):557–563.
98. Minister Zdrowia. (2023) Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
99. AOTMiT. (2016) Wytoczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Dostęp: https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytoczne_AOTMiT-1.pdf (8.5.2025).
100. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ursoxyn (kwas ursodeoksycholowy). Dostęp: https://leki.pl/chpl/u/ursoxyn-chpl.pdf?srsId=AfmBOorvjlcfx-qaVhV3Eq_q5lqGf3UMrb3OVwZYtM4-Ww9efrOeRxX (11.8.2025).
101. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ursopol (kwas ursodeoksycholowy). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/8343/characteristic> (11.8.2025).
102. Charakterystyka Produktu Leczniczego Prousan (kwas ursodeoksycholowy). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/12173/characteristic> (11.8.2025).
103. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ursofalk (kwas ursodeoksycholowy). Dostęp: <https://rejstry.ezdrowie.gov.pl/api/rpl/medicinal-products/6956/characteristic> (11.8.2025).
104. Charakterystyka Produktu Leczniczego AuroUrso (kwas ursodeoksycholowy). Dostęp: https://leki.pl/chpl/a/aurourso-chpl.pdf?srsId=AfmBOorlr9GFHdK5of1Q_4a06q03tF-WiqQFo6OyLvkQ3wFshvVY9lnb (11.8.2025).
105. Charakterystyka Produktu Leczniczego Ursocam (kwas ursodeoksycholowy). Dostęp: https://polfarmex.pl/wp-content/uploads/2024/02/ursocam_chpl.pdf (11.8.2025).

Spis elementów

SPIS TABEL

Tabela 1.	Klasyfikacja chorób wątroby według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-10 [5]	10
Tabela 2.	Klasyfikacja chorób wątroby według Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób ICD-11 [6]	10
Tabela 3.	System klasyfikacji Scheuera w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych [23, 26]	18
Tabela 4.	Skala Nakanumy i wsp. – ocena stadium progresji w PBC [24]	18
Tabela 5.	Skala Nakanumy i wsp. – stopień zaawansowania procesu martwiczo-zapalnego w PBC [24]	19
Tabela 6.	Systemy oceny odpowiedzi na leczenie u chorych na PBC [19]	27
Tabela 7.	Domeny kwestionariusza oceny jakości życia PBC-40 i PBC-27 [30]	28
Tabela 8.	Wpływ istotnego klinicznie świądu na wybrane wskaźniki jakości życia i produktywności u pacjentów z PBC [67]	31
Tabela 9.	Wpływ zmęczenia na jakość snu i objawy depresyjne u pacjentów z PBC [69]	31
Tabela 10.	Wytyczne praktyki klinicznej dotyczące diagnostyki i postępowania u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych	34
Tabela 11.	Wytyczne dotyczące farmakoterapii pacjentów z PBC	36
Tabela 12.	Status substancji leczniczych wymienianych przez wytyczne [78, 79]	37
Tabela 13.	Warunki refundacji leków stosowanych w PBC [78]	38
Tabela 14.	Rekomendacje finansowe agencji HTA dotyczące seladelparu (Lyvdelzi)	44
Tabela 15.	Liczba pacjentów, którym udzielono świadczeń w związku z PBC – dane NFZ [16, 17]	45
Tabela 16.	Liczebność pacjentów, u których rozpoznano pierwotną marskość wątroby i zrealizowano receptę na substancję czynną kwas ursodeoksycholowy w latach 2017-2020 – dane NFZ [2]	46
Tabela 17.	Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [44]	52
Tabela 18.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających seladelpar [79]	53
Tabela 19.	Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [45]	54
Tabela 20.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających elafobranor [79]	55
Tabela 21.	Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych [90–95]	57
Tabela 22.	Status rejestracyjny produktów leczniczych zawierających kwas ursodeoksycholowy [79]	58

SPIS RYSUNKÓW

Rysunek 1.	Niezaspokojone potrzeby pacjentów z PBC – podsumowanie	8
Rysunek 2.	Etiologia pierwotnego zapalenia wątroby [9]	12
Rysunek 3.	Liczba pacjentów z PBC którym udzielono świadczenia w latach 2015-2024 [17]	14
Rysunek 4.	Cechy histopatologiczne PBC [19]	16
Rysunek 5.	Naturalny przebieg PBC [24, 27]	20
Rysunek 6.	Schemat leczenia PBC [49]	26
Rysunek 7.	Koszty opieki zdrowotnej u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych z objawami zmęczenia lub świądu w USA [37, 73]	32

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

Tabela 26.
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
Ad. II. 3	4.2 Rekomendacje finansowe	Aktualizacja	Dodanie finalnych wersji rekomendacji CDA-AMC oraz NICE, a także rekomendacji IQWiG, opublikowanych po dacie złożenia wniosku
Ad. III. 4	4.1 Status refundacyjny w Polsce	Uzupełnienie i aktualizacja	Uzupełnienie w zakresie opisu statusu refundacyjnego produktów leczniczych stosowanych w leczeniu objawowym. Aktualizacja danych na podstawie nowego obwieszczenia MZ wydanego po dacie złożenia wniosku
Ad. I. 1	6.2 Interwencja 6.3 Komparator	Aktualizacja	Ujednolicenie zapisu dla interwencji i komparatora, z uwzględnieniem leczenia objawowego