



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leku
Lyvdelzi (seladelpar)
w ramach programu lekowego:
„Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg
żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”
Analiza weryfikacyjna

DOWM.4131.2.2026

Data ukończenia: 14.04.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Gilead Sciences Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.; IPSEN POLAND sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.; IPSEN POLAND sp. z o. o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025r., poz. 907)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.; IPSEN POLAND sp. z o. o.)

¹ podstawa prawna zakreślenia danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907)

² podstawa prawna zakreślenia w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907).

Wykaz wybranych skrótów

AASLD	American Association for the Study of Liver Diseases
ACG	American College of Gastroenterology
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AE	zdarzenie niepożądane (adverse events)
AIP	hurtowa cena zakupu (apotekens inköpspris)
AKL	analiza kliniczna
ALP	fosfataza zasadowa (alkaline phosphatase)
ALT	aminotransferaza alaninowa (alanine aminotransferase)
AMA	przeciwciało przeciwmitchondrialne (antimitochondrial antibody)
AMM	pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (autorisation de mise sur le marché)
ANA	przeciwciało przeciwiądrowe (antinuclear antibody)
APD	analiza problemu decyzyjnego
AST	aminotransferaza asparaginianowa (aspartate transaminase)
AUP	apteczna cena sprzedaży (apotekens utförsäljningspris)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
BIA	analiza wpływu na budżet (business impact analysis)
bd	brak danych
BSG	British Society of Gastroenterology
CDA-AMC	Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CIPM	Międzyresortowa Komisja ds. Cen Leków (Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos)
CHB	cena hurtowa brutto
CLDF	Chronic Liver Disease Foundation
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
DGN	dolna granica normy
EASL	European Association for the Study of the Liver
ELA	elafibranor
ELF	test zaawansowania włóknienia wątroby (enhanced liver fibrosis)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GGN	górną granicę normy
GGTP	gamma-glutamylotranspeptydaza (gamma-glutamyl transpeptidase)
GKV	publiczne ubezpieczenie zdrowotne (gesetzliche Krankenversicherung)
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KK	Konsultant Krajowy
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LSM	średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (least-square means)
LSMD	różnica średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (least-square mean difference)
MAIC	porównanie pośrednie z dopasowaniem (matching-adjusted indirect comparison)

MD	różnica średnich (mean difference)
MDS	Ministerio de Sanidad
MELD	Model Schyłkowej Choroby Wątroby (Model for End-Stage Liver Disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (number needed to harm)
NNT	liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (number needed to treat)
NRS	skala numeryczna (numerical rating scale)
OCA	kwas obetycholowy (<i>obeticholic acid</i>)
OI	okres interwencji
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBC	pierwotne zapalenie dróg żółciowych (primary biliary cholangitis)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QD	raz dziennie (quaque die)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (risk management plan)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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 (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne, współczynnik ryzyka (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki (real world evidence)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEL	seladelpar
SGB	kodeks ubezpieczeń społecznych (Sozialgesetzbuch)
SLR	przegląd systematyczny (systematic literature review)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOC	terapia standardowa (standard of care)
TB	bilirubina całkowita (total bilirubin)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
TRAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (treatment related adverse event)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UDCA	kwas ursodeoksycholowy (ursodeoxycholic acid)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907)
VAS	wizualna skala analogowa (visual analog scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WI-NRS	skala numeryczna najsilniejszego świądu (<i>Worst Itch – Numerical Rating Scale</i>)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	15
3.1. Technologia wnioskowana	15
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	16
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	21
4. Ocena analizy klinicznej	22
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	22
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	22
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.1.2. Ocena badań	28
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	30
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	31
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	32
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	38
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł	40
5. Ocena analizy ekonomicznej	42
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	42
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	42
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	44
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	47
5.2.2. Wyniki analizy progowej	48
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	48
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	50
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	51
6. Ocena analizy wpływu na budżet	52
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	52
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	52
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	52
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	53
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	53
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	53
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	54
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	55

6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	57
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego.....	58
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	64
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	69
10.	Źródła	70

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.01.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2016.2025.17.DWI

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Lyvdelzi (seladelpar) kapsułki twarde, 10 mg, 30 szt., GTIN: 05391507148452
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irlandia

Wnioskodawca

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.

ul. Postępu 17A

02-676 Warszawa

Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

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

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu Lyvdelzi zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego.

Zarejestrowane wskazania Lyvdelzi obejmuje leczenie PBC w skojarzeniu z UDCA u dorosłych, u których odpowiedź na samo UDCA jest niewystarczająca lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA. Proponowany program lekowy wprowadza dodatkowe kryteria kwalifikacji dotyczące nietolerancji lub przeciwwskazań do fibratów, co zawęży populację pacjentów względem wskazania rejestracyjnego. Zaproponowano mechanizm dzielenia ryzyka polegający na tym, że

Wnioskodawca uzasadnił utworzenie nowej grupy limitowej, wskazując, że nie są spełnione kryteria zezwalające na kwalifikację leku Lyvdelzi do żadnej z istniejących grup limitowych.³ Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

Ustalona kategoria refundacyjna oraz poziom odpłatności nie budzą zastrzeżeń. W opinii analityków Agencji proponowany instrument dzielenia ryzyka jest możliwy do wprowadzenia.

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Lyvdelzi (seladelpar)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	10 mg x 30 kapsulek						
Z RSS							

CZN, cena zbytu netto; CHB, cena hurtowa brutto; UCZ, urzędowa cena zbytu; PO, poziom odpłatności; WDŚ, wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; WLF, wysokość limitu finansowania.

Problem zdrowotny

Definicja

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ICD-10: K74.3) wcześniej pierwotna marskość żółciowa wątroby, jest przewlekłą chorobą cholestatyczną wątroby o etiologii autoimmunologicznej. Charakteryzuje się stopniowym niszczeniem drobnych wewnątrzwątrobowych przewodów żółciowych, co prowadzi do zaburzeń odpływu żółci (cholestazy), przewlekłego stanu zapalnego i stopniowego włóknienia miększy wątroby. W zaawansowanych stadiach może dojść do rozwoju marskości oraz niewydolności wątroby.

Etiologia i patofizjologia

PBC, podobnie jak inne choroby autoimmunologiczne, rozwija się w wyniku złożonych interakcji pomiędzy predyspozycjami genetycznymi a czynnikami środowiskowym.

Patogeneza PBC jest ściśle związana z obecnością przeciwciał przeciw mitochondrialnych (AMA, ang. *antimitochondrial antibodies*), a u części pacjentów także przeciwciał przeciwjądrowych (ANA, ang. *antinuclear antibodies*), w tym wysoko specyficznych dla PBC przeciwciał anty-gp210 i anty-sp100.

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.

Obraz kliniczny

Choroba zwykle rozwija się powoli. U większości pacjentów pierwszym sygnałem choroby są nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, wykrywane przypadkowo podczas rutynowych kontroli. Na początku choroby

³ Równocześnie w Agencji oceniany jest produkt leczniczy Iqirvo (ela fibranor) w zbliżonym wskazaniu (nr BIP AOTMiT 35/2026).

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. suchomość oczu i jamy ustnej, bóle i sztywność stawów, a także zmiany skórne. Najpoważniejszym następstwem PBC jest marskość i niewydolność wątroby, wynikające z przewlekłego zapalenia i postępującego włóknienia miększy. Stan ten stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i często wymaga przeszczepienia wątroby.

Stadia PBC: (1) zmiany w przewodach żółciowych, (2) proliferacja przewodów żółciowych, (3) zwłóknienie lub bliznowacenie, (4) marskość wątroby.

Epidemiologia

PBC może występować 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. Najczęściej PBC rozpoznaje się między 40. a 60. rokiem życia. Choroba nie występuje u dzieci.

Choroba klasyfikowana jest jako rzadka. Według danych światowych szacuje się, że występuje z częstością od 2 do 40 przypadków na 100 000 osób. 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. Nie ma danych epidemiologicznych z Polski.

(Źródło: APD Wnioskodawcy)

Diagnostyka i monitorowanie

Do rozpoznania PBC upoważnia obecność 2 spośród 3 kryteriów diagnostycznych (zwiększona aktywność ALP, obecność AMA, uszkodzenie przewodów żółciowych w obrazie histopatologicznym wątroby). Rozpoznanie PBC zazwyczaj opiera się na charakterystycznym zestawie objawów klinicznych i markerów immunologicznych. Biopsja wątroby jest natomiast zarezerwowana do przypadków diagnostycznie wątpliwych.

(Źródło: PTG-E 2018)

Najważniejszym markerem serologicznym PBC są przeciwciała AMA, które występują u około 90% pacjentów. Charakteryzują się one bardzo wysoką swoistością diagnostyczną.

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. Stanowią one tzw. punkty końcowe zastępcze dla twardych punktów oceny klinicznej, takich jak zgon, rozwój marskości zdekompensowanej czy konieczność przeszczepienia wątroby.

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 jeden z kluczowych celów terapii. Do oceny jakości życia najczęściej stosuje się zwalidowane, dedykowane kwestionariusze: PBC-40 oraz jego skróconą wersję – PBC-27.

(Źródło: APD Wnioskodawcy)

Rokowanie

U chorych bez objawów klinicznych oraz u tych, u których chorobę rozpoznano we wczesnej fazie rozwoju i równocześnie wdrożono leczenie, średni okres przeżycia jest zbliżony do przeżycia w populacji ogólnej. 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%.

(Źródło: Gajewski 2025, APD Wnioskodawcy)

Innym, niezależnym od odpowiedzi na leczenie UDCA czynnikiem prognostycznym jest zaawansowanie włóknienia wątroby w momencie rozpoznania choroby (sztywność wątroby w elastografii >15 kPa wiąże się z 50-90% ryzykiem zgonu, przeszczepienia wątroby lub wystąpienia powikłań marskości wątroby w kolejnych 10 latach). Stężenie bilirubiny stanowi prawdopodobnie najlepszy marker progresji. Średni czas przeżycia chorych z utrzymującą się hiperbilirubinemią nie przekracza 5 lat, a odsetek 5 letnich przeżyć po przeszczepieniu wątroby wynosi ok. 85%.

(Źródło: Gajewski 2025)

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparator wskazał:

- terapię standardową (SOC, ang. *standard of care*) obejmującą zastosowanie UDCA w monoterapii (jeśli był tolerowany) oraz leczenie objawowe;
- elafibranor (ELA) w monoterapii lub w terapii skojarzonej ze standardową terapią.

Wszystkie odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji leku Lyvdelzi (seladelpar) tj. 14.08.2024 r. (USA), 20.02.2025 r. (Europa) i nie zawierają zleceń dotyczących stosowania seladelparu w terapii PBC.

Wybór SOC jako komparatora jest zgodny z wytycznymi klinicznymi oraz opiniami ekspertów ankietowanych przez Agencję. Eksperti kliniczni jednoznacznie wskazują, że w przypadku pacjentów z niedostateczną odpowiedzią na leczenie / nietolerancją UDCA oraz z nietolerancją/przeciwwskazaniami do fibratów, brak jest dostępnych opcji terapeutycznych. W takiej sytuacji możliwe jest jedynie leczenie objawowe (głównie przeciwświądowe).

ELA nie jest wymieniany w wytycznych klinicznych (wszystkie odnalezione dokumenty zostały opublikowane przed datą rejestracji leku). Dwóch ekspertów wskazało stosowanie ELA jako potencjalną opcję (aktualnie niedostępną), o skuteczności zbliżonej do SEL. Jednak jak wskazują wszyscy eksperci, dla ocenianej populacji w warunkach polskich jedyną opcją pozostaje leczenie objawowe. ELA pozostaje dostępny wyłącznie w ramach RDTL, a jego miejsce w terapii może ulec zmianie dopiero po zakończeniu trwających prac nad wnioskiem refundacyjnym. Pomimo ograniczonego aktualnie zastosowania ELA w polskiej praktyce klinicznej, należy mieć na uwadze równoległe prowadzone procesy refundacyjne dla SEL i ELA (w zbliżonych wskazaniach), a co za tym idzie potencjalną zmianę praktyki refundacyjnej w najbliższym czasie. W związku z czym, przeprowadzenie dodatkowego porównania względem ELA należy uznać za zasadne dla pełnego wnioskowania na rzecz wydania decyzji refundacyjnej.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie pięciu ekspertów: prof. dr hab. n. med. Jarosława Reguły (Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii), prof. dr hab. n. med. Marka Hartleba, prof. dr hab. n. med. Ewy Wunsch, prof. PUM (Kierownik Zakładu Medycyny Translacyjnej), [REDACTED]

Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Eksperti kliniczni wskazali, że brak odpowiedzi na leczenie wiąże się z progresywnym fenotypem choroby - postępującym włóknieniem wątroby do marskości i rozwojem powikłań. Trzech ekspertów wskazało, że pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim świądem skóry w przebiegu PBC, mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii, ponieważ w badaniu klinicznym wykazano istotną statystycznie skuteczność w redukcji tego objawu. Natomiast jeden z ekspertów wskazał na ryzyko nadużywania leku jako preparatu przeciwświądowego.

Według ekspertów subpopulacje, które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii to m.in. pacjenci ze schyłkową niewydolnością wątroby lub w fazie zdekompensovanej marskości, chorzy z PBC dobrze kontrolowanym na UDCA, pacjenci, u których cholestaza nie wynika z PBC lub rozpoznanie jest niepewne oraz pacjenci z bardzo wysoką aktywnością fosfatazy zasadowej (> 300 IU/l).

Wśród możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania ocenianej technologii związanych z objęciem jej refundacją, eksperci wskazali m.in.: niewłaściwą kwalifikację do programu lekowego, rozszerzenie wskazań poza kryteria programu lekowego, stosowanie u pacjentów z niewłaściwie ocenionym zaawansowaniem choroby wątroby oraz u pacjentów ze zdekompensovowaną marskością (klasa Child-Pugh B i C), brak przestrzegania zasad monitorowania, błędne prowadzenie terapii skojarzonej i interakcje. Jednocześnie eksperci wskazują, że ryzyko nadużyć można ograniczyć poprzez jednoznacznie zdefiniowane kryteria kwalifikacji, wymóg dokumentacji także badań laboratoryjnych i ocenę odpowiedzi w określonych punktach czasowych oraz okresowe audyty jakości.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono trzy badania pierwotne w zakresie interwencji SEL+SOC (RCT RESPONSE porównujące SEL+SOC z SOC+PLC, RCT Bowlus 2022 porównujące SEL+SOC w dawkach 10 mg i 5 mg, przy czym na potrzeby AKL uwzględniono wyłącznie dane dla dawki 10 mg jako uzupełniające oraz nRCT ASSURE oceniające skuteczność SEL+SOC w długim horyzoncie czasowym), 11 opracowań wtórnych oraz trzy dokumenty zawierające SLR i analizę pośrednią (MAIC, ang. *matching-adjusted indirect comparison*).

Do analizy w zakresie komparatora ELA+SOC włączono jedno badanie RCT ELATIVE. Nie zidentyfikowano badań efektywności praktycznej seladelparu w leczeniu pacjentów z PBC.

Trzy opracowania wtórne (Khoury 2025, Shukla 2025 i Xu 2022) włączone przez wnioskodawcę w opinii analityków Agencji nie spełniają kryteriów włączenia do analizy klinicznej.

Analitycy Agencji przeprowadzili przeszukanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library, w wyniku którego, poza badaniami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, odnaleźli cztery publikacje spełniające kryteria włączenia, opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego (Vierling 2025, Gish 2025a, Gish 2025b, Hirschfield 2026).

SEL+SOC vs. PLC+SOC

W badaniu RESPONSE pierwszorzędnym punktem końcowym była złożona odpowiedź biochemiczna (ALP $<1,67 \times$ GGN (ALP <194 U/l), redukcja ALP o $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej i TB $\leq 1,0 \times$ GGN (TB ≤ 38 $\mu\text{mol/l}$).

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść SEL+SOC względem SOC+PLC w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej oraz jej składowych związanych z poziomem ALP, a także w zakresie normalizacji poziomu ALP. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie składowej odpowiedzi biochemicznej odnoszącej się do poziomu TB. Po 12 miesiącach obserwacji wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie redukcji ALP, GGTP i ALT, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania w zakresie zmiany poziomu TB i AST.

Po 12 miesiącach leczenia odnotowano istotne statystycznie niższe ryzyko wystąpienia przeszczepienia wątroby lub zgonu w grupie SEL+SOC w porównaniu do grupy SOC+PLC ocenione w skali GLOBE, natomiast wyniki w skali UK-PBC w horyzontach 5-, 10- i 15-letnich nie osiągnęły istotności statystycznej.

Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia świądu w skali NRS w grupie SEL+SOC w porównaniu do grupy SOC+PLC w 6. miesiącu – zarówno w całej populacji, jak i w podgrupie pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem (NRS ≥ 4).

Wyniki długoterminowe z badania ASSURE potwierdzają wyniki z badania RESPONSE i wskazują na utrzymującą się poprawę m.in. w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej i normalizacji ALP oraz redukcji nasilenia świądu.

SEL+SOC vs. ELA+SOC

Wyniki odnalezionych opracowań wtórnych są spójne z wynikami analizy skuteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Włączone do analizy przeglądy systematyczne wskazały na skuteczność leczenia SEL+SOC w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej, normalizacji poziomu ALP oraz redukcji nasilenia świądu.

Głównym ograniczeniem analizy klinicznej jest nieodnalezienie badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego. Badania włączone do AKL nie uwzględniają statusu nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania fibratów. AKL w odniesieniu do SOC jako komparatora opiera się na jednym badaniu komparatywnym RESPONSE porównującym wnioskowaną technologię lekową z placebo (badania Bowlus 2022 oraz ASSURE nie dostarczały danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa SEL+SOC vs. PLC+SOC), a dane dotyczące skuteczności u pacjentów z nietolerancją UDCA są ograniczone. Pierwszorzędnym punktem końcowym była złożona odpowiedź biochemiczna, jednak kliniczne znaczenie zmian biochemicznych i ich trafność jako zastępczego punktu końcowego wciąż wymagają potwierdzenia, a krótki okres obserwacji względem PLC nie pozwala na wnioskowanie w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak np. zgon lub przeszczepienie wątroby. Populacja z badania RESPONSE odpowiada głównie populacji pacjentów z wczesnym stadium PBC, w konsekwencji dowody skuteczności i bezpieczeństwa SEL w populacji z bardziej zaawansowaną PBC są ograniczone. Wnioskowanie w zakresie wpływu SEL na świąd jest ograniczone. AKL w odniesieniu do ELA jako komparatora opiera się na porównaniu pośrednim, które wiąże się z pewnymi ograniczeniami.

Analiza bezpieczeństwa

SEL+SOC vs. PLC+SOC

W zakresie większości punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania RESPONSE. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść SEL w zakresie świądu i infekcji górnych dróg oddechowych, natomiast w zakresie bólu brzucha wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść SEL. Nie odnotowano żadnego zgonu.

SEL+SOC vs. ELA+SOC

Analiza ekonomiczna

Analiza ekonomiczna wnioskodawcy została przeprowadzona techniką kosztów-użyteczności dla porównania terapii SEL+SOC z terapią SOC+PLC. W ramach CUA przyjęto 50-letni horyzont czasowy, który uznano za dożywotni.

Dla porównania SEL+SOC względem ELA+SOC przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów. Obliczenia przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Oszacowania przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Wyniki analizy użyteczności kosztów

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEL+SOC w miejsce SOC+PLC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ [redacted] oraz 503 753 PLN/QALY odpowiednio w wariancie z RSS i bez RSS w wariancie bez RSS.

Wyniki analizy minimalizacji kosztów

Wśród ograniczeń AE należy wskazać, że ze względu na konieczność modelowania efektów zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim, konieczna była ekstrapolacja danych poza 12-miesięczny okres obserwacji klinicznej, co wiąże się z dodatkową niepewnością. Nie odnaleziono polskich danych umożliwiających określenie prawdopodobieństw przejść do oraz pomiędzy stanami zaawansowanej choroby wątroby w populacji docelowej oraz w zakresie użyteczności stanów zdrowia. Koszty stanów zdrowia definiowanych przez poziom ALP oraz stanu nawrotu PBC oszacowano w oparciu o zagraniczne dane dotyczące zużycia zasobów, pozyskane w ramach prac nad modelem globalnym, co może nie odzwierciedlać rzeczywistego zużycia zasobów w warunkach polskich. Przedstawione w analizie klinicznej wyniki zakotwiczonych oraz niezakotwiczonych porównań pośrednich wnioskowanej technologii z ELA w opinii Agencji nie są wystarczające do stwierdzenia równoważności terapeutycznej interwencji. W związku z powyższym przyjęcie minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej nie jest zasadne, a przeprowadzone porównanie nie jest informatywne.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 2026 roku. Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto o dane NFZ, opinie eksperckie, dane literaturowe oraz arbitralne założenie.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Lyvdelzi w wariancie podstawowym spowoduje [redacted] w wariancie z RSS oraz wzrost wydatków NFZ o ok. 12,92 mln PLN w I roku i o ok. 73,54 mln PLN w II roku refundacji w wariancie bez RSS.

Głównym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej, w tym oparcie oszacowań o dane NFZ. KK (na podstawie szacunków własnych) oraz jeden z ekspertów udzielających opinii Agencji w toku prac nad AWA wskazali mniejszą liczebność populacji docelowej niż wnioskodawca w wariancie podstawowym, jednocześnie oszacowania dwóch innych ekspertów klinicznych, oparte o dane epidemiologiczne z krajów europejskich, wskazują na większą liczebność populacji docelowej. Z drugiej strony ograniczeniem jest założenie, że 100% populacji z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów będzie kwalifikować się do leczenia seladelparem, tymczasem w grupach pacjentów z przeciwwskazaniami do fibratów znajdują się osoby z zaawansowaną, często zdekompensowaną chorobą wątroby, które będą spełniać kryteria wyłączenia z programu. Takie podejście może prowadzić do przeszacowania rzeczywistej wielkości populacji docelowej.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Wszyscy eksperci zgłosili uwagi do zapisów programu lekowego. W opinii ekspertów zapisy programu lekowego nie wskazują jednoznacznie jak definiowany jest brak skuteczności UDCA. Eksperti zwracają uwagę m.in. na rozważenie w kryteriach kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie zapisu mówiącego o braku skuteczności fibratów jako leczenia II linii (nietolerancja lub przeciwwskazanie znacznie zawęża grupę osób z dostępem do seladelparu). Jeden z ekspertów zwraca uwagę na brak kryteriów wykluczających z badania na wstępie, wskazując, że takim kryterium wykluczającym powinna być np. marskość wątroby w klasie B i C Childa-Pugha.

Uwagi analityków Agencji

Zawężenie w programie lekowym populacji pacjentów względem wskazania rejestracyjnego o kryterium dotyczące nietolerancji lub przeciwwskazań do fibratów jest zawężeniem wnioskodawcy i nie wynika z dowodów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ani wytycznych klinicznych.

Poza uwagami do programu lekowego zgłoszonymi przez ekspertów należy zwrócić uwagę, że zapisy programu lekowego nie wskazują w jaki sposób należy udokumentować brak skuteczności UDCA lub jego nietolerancję.

Należy także zauważyć, że przeciwwskazania do fibratów zgodnie z ChPL obejmują pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, niewydolność wątroby (w tym żółciową marskość wątroby i niewyjaśnione, długotrwałe zaburzenia czynności wątroby), natomiast w ChPL preparatu Lyvdelzi znajduje się informacja: „Nie określono bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności seladelparu u pacjentów z PBC z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Należy rozważyć przerwanie stosowania seladelparu, jeśli u pacjenta dojdzie do progresji zaburzeń czynności wątroby do stopnia umiarkowanego. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.” W konsekwencji pacjenci z przeciwwskazaniami do fibratów mogą jednocześnie stanowić populację, w której stosowanie Lyvdelzi nie jest zalecane.

Zasadnym wydaje się doprecyzowanie zapisów odnoszących się do przeciwwskazań do stosowania fibratów oraz braku przeciwwskazań do stosowania Lyvdelzi, tak aby zapisy te nie pozostawiały wątpliwości interpretacyjnych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2025, MDS 2025, TLV 2026), jedną rekomendację pozytywną warunkową (CDA-AMC 2026), jedną rekomendację negatywną (SMC 2026), ocenę mówiącą o niewielkiej dodatkowej korzyści terapeutycznej seladelparu (G-BA 2025), jedną trwającą ocenę (NICE 2025) oraz informację o braku oceny ze względu na zalecenie przeprowadzenia pełnej oceny HTA (NCPE 2026). Żadna rekomendacja nie dotyczy wskazania zawężonego względem ChPL do populacji pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów.

W pozytywnych rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na istotną korzyść kliniczną leku (HAS 2025) bądź porównywalną istotną korzyść kliniczną z technologią alternatywną (TLV 2026, CDA-MC 2026), niższe bądź porównywalne do technologii alternatywnych koszty leku (TLV 2026) oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów (CDA-AMC 2025). W negatywnej rekomendacji refundacyjnej, wskazano jako powód decyzji brak wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę (SMC 2026).

Uwagi dodatkowe

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego. Podmiot odpowiedzialny musi przedstawić wyniki badania III fazy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania seladelparu w odniesieniu do długoterminowych wyników klinicznych i bezpieczeństwa stosowania u dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych oraz z wyrównaną marskością wątroby. Termin: luty 2031 r.

Równocześnie w Agencji oceniany jest produkt leczniczy Iqirvo (elafibranor) w zbliżonym wskazaniu (nr BIP AOTMiT 35/2026).

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Lyvdelzi (seladelpar) 10 mg, kapsułki twarde, 30 tabl., GTIN: 05391507148452
Kod ATC	Grupa terapeutyczna: leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych. Kod ATC: A05AX07
Droga podania	Podanie doustne
Dawkowanie	Zalecana dawka: 10 mg raz na dobę.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Seladelpar jest agonistą receptora delta aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptor delta, PPAR δ), inaczej delpar. PPAR δ to receptor jądrowy występujący w wątrobie i w innych tkankach. Aktywacja PPAR δ powoduje zmniejszenie syntezy kwasów żółciowych w wątrobie poprzez zależne od czynnika wzrostu fibroblastów 21 (FGF21) hamowanie aktywności CYP7A1, kluczowego enzymu dla syntezy kwasów żółciowych z cholesterolu oraz przez zmniejszenie syntezy i wchłaniania cholesterolu. Działania te powodują mniejszą ekspozycję na kwasy żółciowe w wątrobie i zmniejszenie stężenia krążących kwasów żółciowych.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)” W programie finansuje się leczenie następującymi substancjami: 1) <u>seladelpar, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 1. Kryteria kwalifikacji: - wiek 18 lat i powyżej; - rozpoznanie PBC na podstawie obecności co najmniej 2. spośród 3. wymienionych kryteriów diagnostycznych: - podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP >1,0 x górna granica normy (GGN) - obecność przeciwciał przeciwmityochondrialnych (AMA) lub przeciwciał przeciwjądrowych (ANA) swoistych dla PBC, - cechy uszkodzenia dróg żółciowych w obrazie histopatologicznym wątroby (biopsja); - ALP >1,67 x GGN; - TB $\leq 2 \times$ GGN; - udokumentowany brak skuteczności kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) po minimum dwunastu miesiącach leczenia lub jego nietolerancja; - nietolerancja lub przeciwwskazania do fibratów zgodnie z Charakterystyką Produktu leczniczego (ChPL); - zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL – dotyczy pacjentów w wieku prokreacyjnym; - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni seladelparem w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 20 lutego 2025 EU/1/24/1898/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt Lyvdelzi jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC, ang. <i>primary biliary cholangitis</i>) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i> , UDCA) u dorosłych, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.
Status leku sierocego	Tak: Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych EMA: 16.10.2017 r., UE/3/17/1930 FDA: 11.07.2016 r.
Warunki dopuszczenia do obrotu	- Produkt leczniczy wydawany na receptę. - Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs, ang. <i>periodic safety update reports</i>) - Plan zarządzania ryzykiem (RMP, ang. <i>Risk Management Plan</i>)

	To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem: W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania seladelparu w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA, podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedłoży końcowe wyniki badania klinicznego III fazy prowadzonego z randomizacją i grupą kontrolną otrzymującą placebo (AFFIRM), w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania seladelparu w odniesieniu do długoterminowych wyników klinicznych i bezpieczeństwa stosowania u dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) oraz z wyrównaną marskością wątroby zgodnie z uzgodnionym protokołem (termin: luty 2031 r.)
--	---

Źródło: ChPL Lyvdelzi, Projekt nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Gastroenterologii, <https://ptg-e.org.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, <https://ptmr.info.pl/>;
- European Association for the Study of the Liver, <https://easl.eu/>;
- British Society of Gastroenterology, <https://www.bsg.org.uk/>;
- American Association for the Study of Liver Diseases, <https://www.aasld.org/>;
- Chronic Liver Disease Foundation, <https://www.chronicliverdisease.org/>;
- American College of Gastroenterology, <https://gi.org/> ;
- National Institute for Health and Care Excellence, <https://www.nice.org.uk/>;
- The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <https://www.sign.ac.uk/>;
- National Health and Medical Research Council, <https://www.nhmrc.gov.au/>;
- TripDataBase, <https://www.tripdatabase.com/>;
- Guideline Central <https://www.guidelinecentral.com/>;

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.03.2026 r.

Odnaleziono siedem rekomendacji: polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) z 2018 r., rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTG-E – PTMR) z 2017 r., ogólnoeuropejskie wytyczne European Association for the Study of the Liver (EASL) z 2017 r., konsensus ekspertów z Europy i Kanady, oparty o wytyczne EASL z 2021 r., zalecenia American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) z 2018 r. i z 2021 r. (aktualizacja), wytyczne British Society of Gastroenterology (BSG) z 2018 r. oraz wytyczne panelu ekspertów i American College of Gastroenterology (ACG) Institute for Clinical Research & Education i the Chronic Liver Disease Foundation (CLDF) z 2019 r.

Wszystkie odnalezione wytyczne zostały opublikowane przed datą rejestracji leku Lyvdelzi (seladelpar) tj. 14.08.2024 r. (USA), 20.02.2025 r. (Europa) i nie zawierają zleceń dotyczących stosowania seladelparu w terapii PBC. W jednych wytycznych (AASLD 2018) wspomniano, że wśród nowych analizowanych opcji terapeutycznych znajduje się selektywny agonista receptora PPAR - seladelpar oraz inni agoniści receptora FXR.

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają jako trapię pierwszego rzutu w PBC kwas ursodeoksycholowy (UDCA) w dawce 13-15 mg/kg na dobę. Po roku leczenia należy dokonać oceny odpowiedzi biochemicznej na terapię i w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dołączyć terapię drugiego rzutu – kwas obetycholowy⁴ (OCA) (PTG-E 2018, Konsensus 2021, AASLD 2021, BSG 2018, ACG-CLDF 2019) lub zastosować go w monoterapii u osób, które nie tolerują UDCA (EASL 2017, ACG-CLDF 2019).

Wytyczne wskazują na możliwość stosowania off-label fibratów u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA (PTG-E 2018, EASL 2017, AASLD 2018/2021), budezonidu (EASL 2017), bezafibratu (Konsensus 2021) czy też udział w badaniu klinicznym (EASL 2017, Konsensus 2021, ACG-CLDF 2019).

Wytyczne nie donoszą się do populacji pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do stosowania fibratów.

⁴ Wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej 30.08.2024 r.

Wytyczne podkreślają, że przeszczep wątroby należy rozważać u pacjentów z PBC, gdy pojawiają się powikłania lub cechy zaawansowanej choroby (zwłaszcza przy bilirubinie $>50 \mu\text{mol/L}$, MELD $\geq 14-15$) lub w przypadku ciężkich, opornych na leczenie objawów (EASL 2017, BSG 2018, AASLD 2018/2021).

Jednocześnie w wytycznych zwrócono uwagę, iż obecność i nasilenie objawów choroby (świąd, zmęczenie) nie ma związku z zaawansowaniem niewydolności wątroby (PTG-E 2018, EASL 2017, Konsensus 2021, AASLD 2018, BSG 2018) i wymaga leczenia niezależnie od stosowania leków przyczynowych (AASLD 2018, BSG 2018, ACG-CLDF 2019).

Postępowanie terapeutyczne we wnioskowanej populacji pacjentów obejmuje leczenie objawowe, wskazuje się także na możliwość stosowania budezonidu (brak rekomendacji ze względu na brak opublikowanych badań) oraz udział w badaniu klinicznym.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie	
PTG-E 2018 (Polskie Towarzystwo Gastroenterologii) Polska Konflikt interesów: Brak informacji Źródło finansowania: Brak informacji	Choroby cholestazy u dorosłych - wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) - Leczenie w PBC ma na celu zapobieganie progresji do marskości i schyłkowej niewydolności wątroby. - Leczeniem pierwszej linii w PBC jest UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę. - Po 6-12 miesiącach stosowania UDCA u każdego chorego z PBC ocenia się odpowiedź na leczenie oraz ryzyko progresji choroby. - Przewlekła hiperbilirubinemia $>3 \text{ mg/dl}$ oraz niewydolność wątroby z istotnym nadciśnieniem wrotnym nakazują rozważenie transplantacji wątroby. W wytycznych odniesiono się także do pozawątrobowych objawów przewlekłej cholestazy i metod ich leczenia. Wskazano, że ich obecność i nasilenie nie mają związku z zaawansowaniem niewydolności wątroby. Metody leczenia świądu od pierwszego do czwartego rzutu: żywice jonowymienne – cholestyramina, kolesewalam, ryfampicyna, doustne lub dożylnie leki z grupy antagonistów receptorów opioidowych – naltrekson lub nalmefen, selektywne inhibitory wychwyty zwrotnego receptora serotoniny lub analog GABA – gabapentyną. Nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do transplantacji wątroby. Metody leczenia zmęczenia: Jak dotąd nie ma metod skutecznego leczenia przewlekłego zmęczenia. Nie ustępuje ono w trakcie stosowania UDCA ani OCA*. Przewlekłe zmęczenie nie ustępuje po transplantacji wątroby, dlatego nie stanowi niezależnego kryterium kwalifikacyjnego do tej metody leczenia. Zespół suchości błon śluzowych: sztuczne łzy i preparaty nawilżające, agoniści receptora muskarynowego – pilokarpiny lub cewimeliny. Ostatnie badania wskazują, że bezafibrat lub OCA* mogą być rozważane w terapii skojarzonej z UDCA, ponieważ u części pacjentów taka terapia prowadzi do normalizacji parametrów laboratoryjnych PBC. <i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i>
PTG-E – PTMR 2017 (Polskie Towarzystwo Gastroenterologii oraz Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej) Polska Konflikt interesów: Brak informacji Źródło finansowania: Brak informacji	Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ Lekami pierwszego wyboru w terapii pierwotnego zapalenia dróg żółciowych jest UDCA, hamujący progresję choroby i zmniejszający towarzyszący świąd skóry. W rekomendacjach nie odniesiono się do innych leków. <i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i>
Zagraniczne i międzynarodowe	
Konsensus Ekspertów 2021 Europa-Kanada Konflikt interesów: Podano informacje o braku powiązań Źródło finansowania: Intercept Pharma Europe Ltd (Sponsor)	Zintegrowana ścieżka opieki dla pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych: podejście oparte na wytycznych klinicznych - Po rozpoznaniu PBC rozpoczyna się dożywotnie leczenie UDCA w dawce 13–15 mg/kg/dobę, w ramach którego przeprowadza się również wstępne badania kliniczne. Należy określić ryzyko progresji choroby przed leczeniem i zidentyfikować pacjentów z największym ryzykiem progresji w celu ścisłego monitorowania i/lub wczesnego skierowania do specjalistycznej oceny. - Po 12 miesiącach leczenia UDCA u wszystkich pacjentów należy ocenić odpowiedź biochemiczną na leczenie: - Pacjentów z ALP $<1,5 \times \text{GGN}$ i prawidłowym poziomem bilirubiny oraz wczesnym lub bezobjawowym włóknieniem można uznać za pacjentów z grupy niskiego ryzyka i kontynuować terapię UDCA

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
nie brał udziału w przygotowaniu artykułu)	- o Pacjenci z ciężkim, niekontrolowanym świądem, poziomem bilirubiny >2xGGN lub niewyrównaną marskością wątroby powinni zostać poddani dalszej ocenie specjalistycznej - o Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA mają średnie lub wysokie ryzyko progresji choroby i dlatego należy rozważyć u nich terapię drugiej linii • Ścieżka postępowania kończy się rozpoczęciem terapii drugiej linii, dla której jedynym zarejestrowanym lekiem jest OCA* • Inne zgłaszane terapie są stosowane off-label (np. bezafibrat) lub są dostępne wyłącznie jako terapie w badaniach klinicznych. <i>Siła rekomendacji i poziom dowodów naukowych: nie podano</i>
AASLD 2018 AASLD 2021 (Amerykańskie Towarzystwo Badań nad Chorobami Wątroby) USA Konflikt interesów: Podano informację Źródło finansowania: Brak dodatkowych źródeł finansowania	Pierwotne zapalenie dróg żółciowych: wytyczne praktyczne Amerykańskiego Stowarzyszenia Badań nad Chorobami Wątroby z 2018 r. oraz aktualizacja 2021 r. • U pacjentów z PBC, którzy mają nieprawidłowe wartości enzymów wątrobowych, niezależnie od stopnia zaawansowania zmian histologicznych zalecane jest UDCA doustnie w dawce 13–15 mg/kg/dobę • U pacjentów wymagających stosowania leków wiążących kwasy żółciowe, UDCA należy podawać co najmniej 1 godzinę przed lub 4 godziny po podaniu środka wiążącego kwasy żółciowe • Odpowiedź biochemiczną na UDCA należy ocenić po 12 miesiącach od rozpoczęcia leczenia, aby ustalić, czy należy rozważyć leczenie drugiej linii • U pacjentów, którzy nie uzyskują wystarczającej odpowiedzi na leczenie UDCA, należy rozważyć włączenie OCA*, rozpoczynając terapię od dawki 5 mg/dobę Objawy PBC znacząco pogarszają jakość życia i zazwyczaj nie ulegają poprawie podczas terapii UDCA lub OCA*, z tego powodu podlegają oddzielnemu leczeniu i ocenie jego skuteczności. Leczenie objawów choroby: • Żywyce anionowymienne powinny być stosowane jako leczenie początkowe u pacjentów z PBC, u których występuje świąd • W przypadku świądu opornego na leczenie żywicami jonowymiennymi można zastosować następujące leki: - o Rifampicynę w dawce 150–300 mg dwa razy dziennie - o Doustne leki z grupy antagonistów opioidów, takie jak naltrekson, w dawce do 50 mg na dobę - o Sertralinę w dawce 75–100 mg na dobę • Postępowanie w przypadku suchości oczu może obejmować następujące działania: - o Początkowo należy stosować sztuczne łzy - o U pacjentów, u których objawy utrzymują się mimo stosowania sztucznych łez, można zastosować pilokarpinę lub cevimelinę - o U chorych, u których dolegliwości nie ustępują po innych formach leczenia można stosować cyklosporynę lub emulsję lifitegrastu – najlepiej pod nadzorem okulisty. • W leczeniu kserostomii i dysfagii można zastosować następujące metody: - o Można wypróbować dostępne bez recepty substytuty śliny - o Można zastosować pilokarpinę lub cevimelinę, jeśli objawy utrzymują się pomimo stosowania substytutów śliny • Pacjenci z PBC powinni otrzymywać od 1000 do 1500 mg wapnia i 1000 j.m. witaminy D dziennie, w diecie oraz w razie potrzeby w formie suplementów • Pacjenci z objawami schyłkowego stadium PBC powinni zostać skierowani na przeszczep wątroby, gdy ich wynik w skali MELD przekracza 14 <u>Dwie wytyczne opublikowane w 2018 roku w wytycznych dotyczących praktyki w zakresie PBC zostały zrewidowane w następujący sposób w 2021 r.:</u> • Fibraty można rozważyć jako terapię off-label u pacjentów z PBC, którzy wykazują niewystarczającą odpowiedź na leczenie UDCA, przy czym ich stosowanie jest niewskazane u chorych z niewyrównaną marskością wątroby • OCA* jest przeciwwskazana u pacjentów z zaawansowaną marskością wątroby. Zaawansowanie definiuje się jako marskość z obecnymi lub przebiegłymi cechami dekomensacji (np. encefalopatia, koagulopatia) albo nadciśnienia wrotnego (np. wodobrzusze, żylaki przełyku i żołądka, utrzymująca się małopłytkowość). Ponadto zaleca się szczególnie uważne monitorowanie każdego pacjenta z marskością, nawet jeśli nie jest ona zaawansowana, który otrzymuje OCA* <i>Jakość (poziom) dowodów i siła każdego zalecenia nie zostały ocenione.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ACG-CLDF 2019 Panel ekspertów (Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii-Amerykańskie Kolegium Gastroenterologii) USA Konflikt interesów: Podano informacje Źródło finansowania: Grant of firmy Intercept Pharmaceuticals (firma nie miała wpływu na wybór autorów ani na treść opracowania)	Wytyczne panelu ekspertów i American College of Gastroenterology (ACG) Institute for Clinical Research & Education i the Chronic Liver Disease Foundation (CLDF) dotyczące diagnostyki i leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych - Biorąc pod uwagę znaczenie wczesnej diagnozy, wszystkich pacjentów, u których stwierdza się podwyższone stężenie enzymów wątrobowych powodujące cholestazę, należy poddać badaniu w kierunku PBC - Zaleca się, aby leczeniem pierwszego wyboru u pacjentów z PBC była UDCA w dawce 13–15 mg/kg/dobę. U pacjentów z PBC, którzy nie tolerują UDCA, należy rozpocząć monoterapię OCA* - U pacjentów, którzy nie uzyskują wystarczającej odpowiedzi na leczenie UDCA po 6–12 miesiącach leczenia, do terapii należy dodać OCA* - U pacjentów z PBC leczonych UDCA, u których występuje „suboptimalna odpowiedź”, zdefiniowana jako narastająca sztywność/włóknienie wątroby i wzrost stężenia bilirubiny całkowitej pomimo prawidłowej ALP, zaleca się rozważenie dodania OCA* - U pacjentów z PBC z zaawansowaną chorobą wątroby należy zmniejszyć dawkę OCA* i prowadzić ścisłą obserwację zgodnie z ostrzeżeniem FDA - W przypadku braku odpowiedzi na leczenie UDCA i OCA należy rozważyć udział pacjenta w badaniu klinicznym nowych leków na PBC. - Dodatkowo oddzielnie leczone powinny być specyficzne dla PBC objawy związane ze świądem, zespołem Sicca czy dyslipidemią. <i>W zaleceniach nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i>
BSG 2018 (Brytyjskie Towarzystwo Gastroenterologiczne) Wielka Brytania Konflikt interesów: Wszyscy członkowie zgłosili konflikty Źródło finansowania: Dodatkowe finansowania (podano w publikacji)	Wytyczne dotyczące leczenia i postępowania w przypadku pierwotnego zapalenia dróg żółciowych - Aby zidentyfikować osoby z najwyższym ryzykiem progresji choroby, zalecamy, aby u wszystkich pacjentów przeprowadzić indywidualną stratyfikację ryzyka z wykorzystaniem wskaźników odpowiedzi biochemicznej po roku terapii UDCA (Silne; Wysoka) - Wymagane są prospektywne badania, aby lepiej ocenić narzędzia do stratyfikacji ryzyka, jednak sugerujemy, że pacjenci leczeni UDCA, u których aktywność ALP >1,67×GGN i/lub podwyższona bilirubina <2×GGN, stanowią grupę pacjentów wysokiego ryzyka, dla których istnieją dane z randomizowanych badań klinicznych uzasadniające dodanie terapii drugiego rzutu (Śłabe; Umiarkowana) - Zalecamy stosowanie doustnie UDCA w dawce 13–15 mg/kg/dobę jako leczenia pierwszej linii u wszystkich pacjentów z PBC. Jeśli jest dobrze tolerowana, terapia powinna być zazwyczaj kontynuowana przez całe życie. (Silne; Wysoka) - U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA (lub nietolerancją UDCA), zdefiniowaną jako ALP >1,67×GGN i/lub podwyższone stężenie bilirubiny <2×GGN, dodanie OCA* (dawka początkowa 5 mg/dobę, zwiększenie do 10 mg/dobę po 6 m-c, jeśli jest dobrze tolerowana) wiąże się z poprawą biochemicznych wskaźników aktywności choroby, co może z dużym prawdopodobieństwem przewidywać poprawę wyników leczenia. Zgodnie z oceną OCA* przeprowadzoną przez NICE, zalecamy rozważenie dodania OCA* u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub nietolerancją UDCA. Zalecamy dostosowanie dawkowania u pacjentów z zaawansowaną chorobą wątroby zgodnie z ulotką dla pacjenta oraz dokładną ocenę potencjalnych korzyści i ryzyka, a także monitorowanie u pacjentów z bardzo zaawansowaną chorobą wątroby (choroba wątroby typu A wg Childa-Pugha z nadciśnieniem wrotnym; choroba wątroby typu B i C wg Childa-Pugha) (Silne; Niska) - Zalecamy, biorąc pod uwagę profil bezpieczeństwa żywic wiążących kwasy żółciowe, aby cholestyramina pozostała terapią pierwszej linii w leczeniu świądu i była przyjmowana oddzielnie od UDCA, aby uniknąć interakcji (Silne; Niska) - Zaleca się, aby wszyscy pacjenci byli oceniani pod kątem obecności objawów, zwłaszcza zmęczenia i świądu. Nasilenie objawów nie koreluje ze stadiem choroby (Silne, Umiarkowana). Objawy choroby są leczone innymi lekami niezależnie od stosowania UDCA i OCA*. - Zalecamy, aby ryfampicyna była bezpieczną i skuteczną terapią drugiej linii w leczeniu świądu; lekarze przepisujący lek muszą jednak ocenić ryzyko i korzyści wynikające ze stosowania leku oraz zapewnić odpowiednie monitorowanie pod kątem działań niepożądanych (Silne; Umiarkowana) - Ciąża jest zazwyczaj dobrze tolerowana u pacjentek z PBC bez marskości, jednak świąd może ulec nasileniu. Zalecamy uzyskanie specjalistycznej porady u ciężarnych pacjentek z PBC, w tym dotyczącej stosowania UDCA oraz leczenia świądu. Chociaż dane dotyczące stosowania UDCA w ciąży są ograniczone, rekomendujemy (zgodnie z praktyką ekspertów) kontynuację terapii w okresie okołoporodowym oraz poporodowym (Silne; Umiarkowana) - Zaleca się, aby u wszystkich pacjentów ze stężeniem bilirubiny >50 μmol/L (w tym osoby leczone UDCA) lub dowodami na dekomensację choroby wątroby, rozważyć przeszczep wątroby (Silne, Wysoka) W Wielkiej Brytanii fibryty i budezonid pozostają terapią off-label, której nie rekomenduje się do stosowania ponieważ czekają na wyniki badań fazy III, co jest zgodne ze stanowiskiem EASL. <i>Główne zalecenia oparte na systemie klasyfikacji GRADE:</i> <i>siła zaleceń: silne/słabe;</i> <i>jakość dowodów: wysoka/umiarkowana/niska/bardzo niska</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
EASL 2017 (Europejskie Towarzystwo Badań nad Wątrobą) Europa Konflikt interesów: Brak dodatkowych źródeł finansowania Źródło finansowania: W publikacji podano konflikty członków panelu	Diagnoza i leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych - Celem terapii w PBC jest zapobieganie powikłaniom choroby głównie związanym z wątrobą i leczenie objawów powiązanych z chorobą. Leczeniem pierwszego rzutu jest UDCA (13-15 mg/kg/dzień) u wszystkich pacjentów z PBC, zazwyczaj kontynuowane przez całe życie (siła dowodów i rekomendacji: I, 1). - Obecność objawów choroby może zapowiadać słabszą reakcję na terapię UDCA i rokowanie. Po roku leczenia należy dokonać oceny odpowiedzi biochemicznej na terapię i w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dołączyć terapię drugiego rzutu (OCA*, leki stosowane off-label: fibraty, budezonid, udział w badaniu klinicznym). - Zaleca się doustne stosowanie UDCA w dawce 13–15 mg/kg/dobę jako leczenie pierwszego wyboru u wszystkich pacjentów z PBC. Terapia UDCA zazwyczaj jest kontynuowana przez całe życie (I, 1) - W badaniu fazy III wykazano biochemiczną skuteczność doustnego OCA* u pacjentów z ALP $\geq 1,67 \times \text{GGN}$ i/lub bilirubiną podwyższoną $< 2 \times \text{GGN}$. Doustny OCA* został warunkowo zatwierdzony do stosowania u pacjentów z PBC w połączeniu z UDCA (u osób z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA) lub jako monoterapia (u pacjentów nietolerujących UDCA). Sugeruje się rozważenie jego stosowania u takich pacjentów (dawka początkowa 5 mg; zwiększenie dawki do 10 mg zgodnie z tolerancją po 6 m-c) (I, 2) - Dane z randomizowanych badań fazy III dotyczących budezonidu (u pacjentów bez marskości) oraz bezafibratu, oba stosowane w połączeniu z UDCA, nie zostały jeszcze opublikowane; EASL sugeruje, że na chwilę obecną nie można wydać rekomendacji dotyczącej takiej terapii (II-2, 2) - EASL zaleca wszystkim pacjentkom w ciąży konsultacje ze specjalistami w celu ustalenia terapii, zauważając, że ciąża jest zazwyczaj dobrze tolerowana u pacjentek z PBC bez marskości wątroby. EASL zaleca kontynuowanie stosowania UDCA w ciąży, mimo że dane potwierdzające są ograniczone. Leczenie świądu jest ważne i może wymagać konsultacji ze specjalistą, zauważając, że ryfampicyna była stosowana przez ekspertów w trzecim trymestrze ciąży (III, 1) - EASL zaleca ocenę wszystkich pacjentów pod kątem obecności objawów, szczególnie świądu, zespołu suchości błon śluzowych i zmęczenia. W ocenie EASL nasilenie objawów nie zawsze koreluje ze stopniem zaawansowania choroby (siła dowodów i rekomendacji: III, 1). - Biorąc pod uwagę korzystny profil bezpieczeństwa, EASL zaleca cholestyraminę jako lek pierwszego rzutu (II-2, 1) a ryfampicynę jako terapię drugiego rzutu na świąd, zwykle w dawce 150–300 mg na dobę. EASL zaleca monitorowanie wyników badań wątrobowych w surowicy po pierwszym zastosowaniu (po 6 i 12 tyg. od rozpoczęcia leczenia) oraz po zwiększeniu dawki ze względu na potencjalną hepatotoksyczność. W przypadku wystąpienia toksyczności należy przerwać stosowanie leku (II-2, 1). - EASL zaleca rozważenie skierowania pacjentów na ocenę pod kątem przeszczepienia, gdy występują u nich powikłania marskości, wskaźniki ciężkości choroby (np. utrzymujące się podwyższone wartości bilirubiny [50 mmol/L lub 3 mg/dl] lub MELD ≥ 15) albo ciężki, oporny na leczenie świąd. EASL zaleca, aby umieszczanie na liście transplantacyjnej odbywało się zgodnie z lokalnymi (zwykle krajowymi) wytycznymi (II-2, 1) <i>Siła dowodów naukowych:</i> <i>I – kontrolowane badania kliniczne z randomizacją.</i> <i>II-1 – kontrolowane badania kliniczne bez randomizacji.</i> <i>II-2 – badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne.</i> <i>II-3 – opisy serii przypadków, wiarygodne wyniki pochodzące z niekontrolowanych badań eksperymentalnych.</i> <i>III – opinie ekspertów klinicznych, dane epidemiologiczne.</i> <i>Siła rekomendacji:</i> <i>1 – Silna rekomendacja: czynniki wpływające na określenie rekomendacji jako „silnej” to wysoka jakość dowodów, istotne dla pacjenta wyniki zdrowotne, akceptowalne koszty.</i> <i>2 – Słabsza rekomendacja: czynniki wpływające na określenie rekomendacji jako „słabszej” to jakość dostępnych danych, niepewność odnośnie do bilansu korzyści i kosztów, niepewność/zmienność wartości i preferencji pacjentów, niepewność odnośnie do optymalnego zużycia zasobów.</i>
Dodatkowe opracowania włączone przez wnioskodawcę**	
UpToDate (Poupon 2026) Konflikt interesów: Podano informacje o braku powiązań Źródło finansowania: Brak informacji	Przegląd postępowania w pierwotnym żółciowym zapaleniu dróg żółciowych <u>Cele leczenia PBC:</u> - Hamowanie podstawowego procesu patologicznego (tj. niszczenia małych wewnątrzrzakowych przewodów żółciowych w wątrobie) - Leczenie objawów wynikających z przewlekłej cholestazy - Postępowanie z powikłaniami wynikającymi z przewlekłej cholestazy <u>Leczenie farmakologiczne:</u> - U wszystkich pacjentów z PBC zalecamy UDCA jako terapię pierwszego wyboru, zamiast innych metod, takich jak agoniści PPAR (stopień rekomendacji 2C). UDCA poprawia wyniki badań biochemicznych wątroby, spowalnia progresję choroby i wiąże się z poprawą długoterminowego przeżycia. Specjaliści hepatolodzy rutynowo stosują UDCA w dawce 13–15 mg/kg/dobę.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	zwykle w dwóch dawkach podzielonych i kontynuują leczenie bezterminowo ze względu na przewlekły charakter PBC. U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub nietolerancją UDCA, którzy nie mają zdekompensowanej marskości, rozpoczynamy leczenie uzupełniające z użyciem agonistów PPAR (elafibranor, seladelpar, bezafibrat, fenofibrat). Leki te można stosować w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii. Terapia przy użyciu agonistów PPAR skutecznie poprawiała wyniki badań biochemicznych wątroby w randomizowanych badaniach klinicznych. OCA był stosowany w terapii drugiej linii, ale został wycofany z obrotu. <u>Terapie eksperymentalne:</u> Stosowanie budezonidu jest zarezerwowane dla pacjentów bez marskości wątroby, ale z wyraźnymi zmianami zapalnymi w biopsji wątroby, u których nie wystąpiła odpowiedź na leczenie pierwszej i drugiej linii. Nie ma pewności czy budezonid jest korzystny dla pacjentów z PBC. Leki o niepewnej lub żadnej skuteczności w leczeniu PBC: kolchicina i metotreksat. Leki, które nie wykazały skuteczności w leczeniu PBC: penicylamina, cyklosporyna, prednizolon, mykofenolan mofetylu oraz sylimaryna

Wykaz skrótów: ALP, fosfataza zasadowa (ang. *alkaline phosphatase*); GGN, górna granica normy; MELD, Model Schyłkowej Choroby Wątroby (ang. *Model for End-Stage Liver Disease*); OCA, kwas obetycholowy (ang. *obeticholic acid*); PBC, pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*); UDCA, kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*).

* Wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej 30.08.2024 r.

** Wnioskodawca włączył opracowanie UpToDate do wytycznych praktyki klinicznej. W opinii analityków Agencji włączone opracowanie nie stanowi wytycznych klinicznych, na co zwrócono uwagę na etapie weryfikacji analiz względem wymagań minimalnych. W odpowiedzi wnioskodawca wskazał, że „UpToDate jest międzynarodowym narzędziem wspomagającym podejmowanie decyzji klinicznych, opracowywanym przez ekspertów klinicznych i redaktorów naukowych. Publikowane treści powstają na podstawie systematycznego przeglądu aktualnej literatury naukowej zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM), podlegają recenzji eksperckiej oraz są regularnie aktualizowane, co pozwala traktować je jako wiarygodne źródło informacji dotyczących rekomendacji klinicznych”.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 4. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
SOC obejmująca stosowanie UDCA w monoterapii (jeśli był tolerowany) oraz terapie wspomagające/objawowe	TAK	„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). Ponieważ proponowane kryteria włączenia do programu lekowego ograniczają populację do pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów, za komparatorzy przyjęto elafibranor - drugi agonista PPAR nowej generacji - oraz kontynuację suboptimalnej terapii UDCA wraz z leczeniem objawowym (standardowa opieka, SOC).” (str. 49 APD)	Wybór komparatora przez wnioskodawcę jest prawidłowy i zgodny z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów.
ELA w monoterapii lub w terapii skojarzonej z SOC	TAK		ELA nie jest wymieniany w wytycznych klinicznych (wszystkie odnalezione dokumenty zostały opublikowane przed datą rejestracji leku). Dwóch ekspertów wskazało stosowanie ELA jako potencjalną opcję (aktualnie niedostępną), o skuteczności zbliżonej do SEL. Jednak jak wskazują wszyscy eksperci, dla ocenianej populacji w warunkach polskich jedyną opcją pozostaje leczenie objawowe. ELA pozostaje dostępny wyłącznie w ramach RDTL (w 2025 r. zastosowany u trzech pacjentów), a jego miejsce w terapii może ulec zmianie dopiero po zakończeniu trwających prac nad wnioskiem refundacyjnym⁵. Pomimo ograniczonego aktualnie zastosowania ELA w polskiej praktyce klinicznej, należy mieć na uwadze równoległe prowadzone procesy refundacyjne dla SEL i ELA (w zbliżonych wskazaniach), a co za tym idzie potencjalną zmianę praktyki refundacyjnej w najbliższym czasie. W związku z czym, przeprowadzenie dodatkowego porównania względem ELA należy uznać za zasadne dla pełnego wnioskowania na rzecz wydania decyzji refundacyjnej.

⁵ Równocześnie w Agencji oceniany jest produkt leczniczy Iqirvo (elafibranor) w zbliżonym wskazaniu (nr BIP AOTMiT 35/2026).

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

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

Wnioskodawca przeprowadził dwa oddzielne przeszukania. Pierwsza strategia została zaprojektowana celem odnalezienia dowodów naukowych dla ocenianej interwencji (brak zawężenia do słów kluczowych odnoszących się do metodyki), natomiast druga została ukierunkowana na identyfikację badań randomizowanych dla ELA.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy – przeszukanie dla interwencji

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (<i>primary biliary cholangitis</i>, PBC), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub z nietolerancją UDCA, a także z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów. <i>W pierwszej kolejności poszukiwano prac obejmujących populację zgodną z PICO i wnioskowanym programem lekowym, a w przypadku ich braku poszukiwano prac obejmujących populację i subpopulację możliwie jak najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</i>	Inna populacja.	–
Interwencja	SEL+SOC	Brak ograniczeń.	Wnioskodawca nie odniósł się w kryteriach selekcji badań do dawkowania SOC. Co prawda na etapie selekcji badań wykluczano badania pierwotne, w których dawka SEL była niezgodna z ChPL, jednak do AKL włączono badania wtórne, do których zostały włączone badania pierwotne dla SEL w dawce niezgodnej z ChPL (szczegóły w rozdz. 4.1.1.3 AWA)
Komparatory	- SOC+PLC, - ELA+SOC, - brak komparatora w badaniach bez grupy kontrolnej.	Inny komparator.	Komentarz dotyczący ELA jako komparatora opisano w rozdz. 3.3. AWA
Punkty końcowe	- Złożona odpowiedź biochemiczna, - Normalizacja ALP, - Zmiana parametrów biochemicznych, w tym: - ALP, - AST, - ALT, - TB, - GGPT, - Złożone wskaźniki odpowiedzi biochemicznej,	Parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne.	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	- Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby, - Nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby, - PROs, w tym ocena nasilenia świądu i jakość życia, - Zdarzenia kliniczne związane z PBC; - Bezpieczeństwo: AE ogółem, SAE, AE związane z leczeniem, AE prowadzące do zgonu / przerwania terapii, AE szczególnego zainteresowania (w tym związane z wątrobą, mięśniami, nerkami i trzustką oraz sercowo-naczyniowe), AE szczegółowo raportowane u $\geq 5\%$ pacjentów.		
Typ badań	- Badania eksperymentalne z randomizacją lub bez, bezpośrednio porównujące skuteczność i bezpieczeństwo SEL+SOC względem komparatorów, a w przypadku ich braku - badania umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego z dostosowaniem analizowanej interwencji z komparatorami; - Badania RWD oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo SEL+SOC; - Przeglądy systematyczne i metaanalizy oceniające SEL+SOC. <i>Włączano także analizy przedstawiające porównania pośrednie z dostosowaniem SEL+SOC vs ELA+SOC. Dopuszczono możliwość włączenia badań bez grupy kontrolnej dla analizowanej interwencji – wyłącznie jako dane uzupełniające</i>	- Opisy pojedynczych przypadków; - Badania (w tym przeglądy systematyczne), w których wyniki przedstawiono łącznie dla kilku interwencji, bez możliwości wyszczególnienia danych dla SEL; - Analizy zbiorcze obejmujące badania niespełniające kryteriów niniejszej analizy lub prezentujące dane w formie zagregowanej, dostępne w badaniach pierwotnych. <i>Wyjątek stanowią analizy zbiorcze prezentujące dane długoterminowe, nieuwzględnione w badaniach pierwotnych.</i>	–
Inne kryteria	- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim; - Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego; - Badania o okresie interwencji co najmniej 12 mies.; - Doniesienia konferencyjne – wyłącznie jako uzupełnienie do pełnego tekstu z czasopisma recenzowanego. <i>Biorąc pod uwagę przewlekły charakter choroby/ leczenia oraz wytyczne EMA, które wskazują na zasadność oceny skuteczności leczenia drugiej linii PBC po upływie około dwóch lat terapii, uznano więc za zasadne ograniczenie wyszukiwania do badań oceniających interwencje po co najmniej 12 miesiącach stosowania. Ocena skuteczności oparta wyłącznie na danych krótkoterminowych może nie odzwierciedlać rzeczywistej wartości klinicznej terapii.</i>	Brak ograniczeń.	Ograniczenie badań do tych o okresie interwencji co najmniej 12 miesięcy zostało uzasadnione przez wnioskodawcę w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących skuteczności. Nieuzasadnione jest takie ograniczenie w odniesieniu do punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa. Należy zauważyć, że co prawda z programu lekowego wyłączani są pacjenci, którzy nie wykazują korzyści klinicznych po 12 miesiącach ciągłego leczenia w programie, jednak ocenę skuteczności leczenia wykonuje się w 3. i 6. miesiącu od rozpoczęcia terapii, a następnie co 6 miesięcy. Ze względu na ww. kryterium do AKL wnioskodawcy nie włączono badania ENHANCE, które zostało zaplanowane na 12 miesięcy, ale zostało zakończone przedwcześnie (opublikowano wyniki dla 3-miesięcznego okresu obserwacji). Do AKL wnioskodawcy włączano badania wtórne, do których włączano badanie ENHANCE.

Tabela 6. Kryteria selekcji badań do analizy klinicznej wnioskodawcy – przeszukanie dla komparatora

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBCz ang. <i>primary biliary cholangitis</i>), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub z nietolerancją UDCA. <i>W pierwszej kolejności uwzględniono badania kliniczne spełniające w pełni powyższe kryteria. W przypadku braku odpowiednich danych, włączano także badania obejmujące populacje możliwie najbardziej zbliżone do populacji docelowej.</i>	Inna populacja.	Populacja szersza niż uwzględniona w PICO dla interwencji.
Interwencja	ELA+SOC	Brak ograniczeń.	–
Komparatory	SOC+PLC	Inny komparator.	–
Punkty końcowe	Jak w przeszukaniu dla SEL+SOC - tj. umożliwiające porównanie pośrednie.	Jak w przeszukaniu dla SEL+SOC.	–
Typ badań	Badania kliniczne z randomizacją umożliwiające przeprowadzenie porównania pośredniego. <i>Z uwagi na zidentyfikowanie w dostarczonych przez Zamawiającego opracowaniach wtórnych (w tym przeglądzie systematycznym – SLR z analizą porównania pośredniego – MAIC) randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównań ze wszystkimi komparatorami, w ramach przeszukiwania literatury pominięto badania nierandomizowane oraz dotyczące terapii eksperymentalnych.</i>	- Opisy pojedynczych przypadków, - Opracowania wtórne, - Badania jednoramienne, - Badania kliniczne bez randomizacji.	–
Inne kryteria	- Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim; - Raporty z badań klinicznych, jeżeli dostępny jest pełny tekst z czasopisma recenzowanego; - Badania opublikowane w postaci pełnych tekstów; - Doniesienia konferencyjne - wyłącznie jako uzupełnienie do pełnego tekstu z czasopisma recenzowanego.	Brak ograniczeń.	Kryteria włączenia dla interwencji ograniczono do badań o okresie interwencji co najmniej 12 mies. W kryteriach włączenia dla komparatora brak takiego ograniczenia. Niemniej jednak w badaniach włączonych do oceny skuteczności i bezpieczeństwa ELA okres interwencji wynosił 12 miesięcy.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- trzy badania pierwotne w zakresie interwencji SEL+SOC:
 - RCT RESPONSE bezpośrednio porównujące SEL+SOC z SOC+PLC (Hirschfield 2024, Kremer 2024, NCT04620733, Villamil 2024, FDA 2023, EPAR Seladelpar);
 - RCT Bowlus 2022 porównujące SEL+SOC w dawkach 10 mg i 5 mg (Bowlus 2022, Kremer 2022, NCT02955602, Mayo 2024) – na potrzeby AKL uwzględniono wyłącznie dane dla dawki 10 mg jako uzupełniające;
 - nRCT ASSURE oceniające skuteczność SEL+SOC w długim horyzoncie czasowym (Levy 2025, Lawitz 2024, Trivedi 2024a, Trivedi 2024b, Villamil 2025, Watkins 2022, Hansen 2025);
- jedno badanie pierwotne w zakresie komparatora ELA+SOC:
 - RCT ELATIVE bezpośrednio porównujące ELA+SOC z SOC+PLC (Kowdley 2024a, Kowdley 2024b, Kremer 2024, NCT04526665, FDA 2024, EPAR Iqirvo).
- 11 przeglądów systematycznych (Abuelazm 2025, Ashraf 2025, Cumpian 2025, Gadour 2025, Giannini 2025, Khoury 2025, Lin 2024, Shukla 2025, Tang 2024, Xu 2022, Zaidi 2025),
- 3 dokumenty zawierające SLR i analizę pośrednią (MAIC) dostarczone przez Zamawiającego.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (Lyvdelzi, seladelpar) i wnioskowanego wskazania tj. pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 12.03.2026 r. W wyniku wyszukiwania, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli cztery publikacje spełniające kryteria włączenia opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, w tym jedną przedstawiającą wyniki badania Bowlus 2022 (Vierling 2025) i trzy przedstawiające wyniki badania ASSURE (Gish 2025a, Gish 2025b, Hirschfield 2026). Wyniki przedstawiono w rozdziale 4.2.3. AWA.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywan e interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RESPONSE - Hirschfield 2024 (publikacja główna) - Kremer 2024 (poster) - NCT04620733 - Villamil 2024 (abstrakt i prezentacja) - FDA 2024 - EPAR 2024 <u>Źródło finansowania:</u> CymaBay Therapeutics	Badanie kliniczne fazy III: Wieloośrodkowe (90 ośrodków z 24 państw), randomizowane podwójnie zaślepione (badacze, personel, pacjenci), kontrolowane placebo; randomizacja ze stratyfikacją ze względu na ALP oraz nasilenie świądu w skali NRS Hipoteza: superiority Okres interwencji: 12 mies. Okres obserwacji: 4 tyg. dla bezpieczeństwa	Interwencja: SEL+SOC W dawce 10 mg doustnie QD (n=128) Komparator: PLC w dawce odpowiadającej SEL+SOC (n=65)	Kryteria włączenia: - Wiek 18-75 lat; - Diagnoza PBC na podstawie ≥ 2 z poniższych kryteriów diagnostycznych: - poziom ALP $> 1,0 \times$ GGN przez ≥ 6 miesięcy w wywiadzie, - pozytywny wynik AMA lub - obecność przeciwciał ANA specyficznych dla PBC; - wyniki biopsji wątroby zgodny z PBC; - Przymywanie UDCA przez ostatnie 12 miesięcy (stabilna dawka przez > 3 miesiące przed badaniem przesiewowym) lub nietolerancja UDCA (ostatnia dawka UDCA > 3 miesiące przed badaniem przesiewowym); - Parametry laboratoryjne podczas badania przesiewowego: - ALP $\geq 1,67 \times$ GGN, - AST $\leq 3 \times$ GGN, - ALT $\leq 3 \times$ GGN, - TB $\leq 2 \times$ GGN, Kryteria wykluczenia: - Zaawansowane PBC zgodnie z kryteriami rotterdamskimi (albumina poniżej DGN ORAZ TB powyżej $1,0 \times$ GGN); - Obecność klinicznie istotnej dekompensacji wątroby; - Inne przewlekłe choroby wątroby; - Leczenie lekami przeciwświądowymi musi być na stabilnej dawce w ciągu 1 miesiąca przed badaniem przesiewowym;	Pierwszorzędowy: - Złożona odpowiedź biochemiczna Drugorzędowe: Kluczowe: - Normalizacja poziomu ALP ($\leq 1,0 \times$ GGN); - Zmiana średniej wartości NRS świądu u osób z wyjściowym NRS ≥ 4 względem wartości wyjściowej; Pozostałe: - Odsetek pacjentów z odpowiedzią na podstawie złożonego punktu końcowego ALP i całkowitej bilirubiny; - Bezwzględne i względne zmiany ALPv; - Odsetek pacjentów z redukcją NRS ≥ 2, NRS ≥ 3 lub NRS ≥ 4 u osób z wyjściowym NRS ≥ 4; - Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem PBC-40 względem wartości wyjściowej; - Zmiana ryzyka według UK PBC i Global PBC względem wartości wyjściowej; - Wystąpienie klinicznych zdarzeń związanych z PBC w tym: zgon, przeszczepienie wątroby. - Bezpieczeństwo. Eksploracyjne: - Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów: Barcelona, Paris I i II, Toronto I i II; - Ocena świądu za pomocą skali NRS dla świądu; - Jakość życia (oceniana według skali PBC-40 oraz 5-D świądu). - Nieinwazyjna ocena włóknienia wątroby (markery zaawansowanego włóknienia wątroby (ELF) oraz sztywności wątroby mierzonej za pomocą elastografii przejściowej z użyciem urządzenia FibroScan®);
Bowlus 2022 - Bowlus 2022 (publikacja główna) - Kremer 2022 - NCT02955602 - Mayo 2024 <u>Źródło finansowania:</u> CymaBay Therapeutics	Badanie kliniczne fazy II: Wieloośrodkowe (32 ośrodki w czterech krajach), otwarte, randomizowane bez stratyfikacji (nie dotyczy dawki 2 mg) Typ hipotezy: Superiority (nie dotyczy dawki 2 mg)	Interwencja: SEL+SOC w dawce 10 mg QD (n=55) Komparator: SEL+SOC w dawce 5 mg QD (n=53) Począwszy od 12. tygodnia, możliwa była modyfikacja dawki do 10 mg (kohorta 5/10 mg).	Kryteria włączenia: - Wiek 18-75 lat; - Diagnoza PBC na podstawie ≥ 2 z poniższych kryteriów diagnostycznych: - poziom ALP $> 1,0 \times$ GGN przez ≥ 6 miesięcy w wywiadzie, - pozytywny wynik AMA lub obecność przeciwciał ANA specyficznych dla PBC; - wyniki biopsji wątroby zgodny z PBC; - Pacjenci z wyrównaną marskością wątroby	Pierwszorzędowy: - Zmiana ALP względem wartości wyjściowej w 8 tyg.; Drugorzędowe: Kluczowe: - Zmiana ALP względem wartości wyjściowej (bezwzględna i procentowa) w 12. i 52. tyg.; - Złożona odpowiedź biochemiczna Pozostałe: - Zmiany nasilenia świądu ocenianego za pomocą wizualnej skali analogowej (VAS);

Badanie	Metodyka	Porównywan e interwencje	Populacja	Punkty końcowe
	Okres interwencji: 12 mies Okres obserwacji: 52 tyg. Pacjenci mieli możliwość kontynuacji terapii w fazie przedłużonej badania (FU do 2 lat; Mayo 2024)	Dodatkowo w ramach odrębnej kohorty włączono 11 pacjentów stosujących SEL+SOC w dawce 2 mg (możliwa modyfikacja dawki po 12 tyg.)	4. Stosowanie stabilnej i zalecanej dawki UDCA przez ostatnie 12 miesięcy lub nietolerancja UDCA; 5. Poziom ALP $\geq 1,67 \times \text{GGN}$; Kryteria wykluczenia: 1. AST lub ALT $> 3 \times \text{GGN}$; 2. TB $> 2,0 \text{ mg/dl}$; 3. TB $> \text{GGN}$ i albumina $< \text{DGN}$ z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta. Pacjenci z zespołem Gilberta są wykluczeni, jeśli bilirubina bezpośrednia $> \text{GGN}$;	2. Jakość życia (oceniana według skali PBC-40 oraz 5D); 3. Bezpieczeństwo;
ASSURE - Levy 2025 (publikacja główna) - Lawitz 2024 (poster) - Trivedi 2024a (poster) - Trivedi 2024b (abstrakt i poster) - Villamil 2025 (poster) - Watkins 2022 (prezentacja) - Hansen 2025 (poster) Źródło finansowania: Gilead Sciences, Inc.	Badanie kliniczne III fazy: Nierandomizowane, wieloośrodkowe międzynarodowe (88 ośrodków) jednoramienne, otwarte Okres interwencji: 1-5 lat Okres obserwacji: 2-5 lat (badanie w toku)	Interwencja: SEL+SOC 10 mg QD (n=337) Komparator: - Dawka SEL 5 mg została dopuszczona w celach bezpieczeństwa, zgodnie z decyzją badacza Dane analizowano oddzielnie dla pacjentów włączonych z badania RESPONSE (n=158, z czego 104 z ramienia SEL+SOC oraz 54 z ramienia PLC+SOC) oraz zbiorczo dla pozostałych badań, określanych jako „legacy studies” (n=179)	Kryteria włączenia: 1. Do analizy włączono pacjentów, którzy uczestniczyli w sześciu badaniach klinicznych z zastosowaniem SEL, w tym: RESPONSE, ENHANCE, badaniu fazy II z ustalaniem dawki (Bowlus 2022), długoterminowym badaniu fazy III dotyczącym bezpieczeństwa (obejmującym pacjentów z Bowlus 2022 i ENHANCE), badaniu fazy Ib (populacja z niewydolnością wątroby) oraz trwającym badaniu ASSURE; 2. Wszyscy pacjenci mieli rozpoznaną PBC oraz niewystarczającą odpowiedź na terapię UDCA lub jej nietolerancję (z wyjątkiem pacjentów z badania dotyczącego niewydolności wątroby); 3. Pacjenci z badania RESPONSE po 12 miesiącach terapii przechodzili bezpośrednio do badania ASSURE, natomiast pacjenci z tzw. „legacy studies” mogli zostać włączeni do ASSURE, o ile nie spełniali kryteriów wykluczenia; 4. Pacjenci rekrutowani z badania dotyczącego niewydolności wątroby mogli mieć marskość wątroby w stopniu B według klasyfikacji Childa-Pugha, pod warunkiem braku cech dekompensacji; Kryteria wykluczenia*: 1. Zdarzenie niepożądane związane z leczeniem, które doprowadziło do przerwania stosowania leku; 2. Wystąpienie zdarzeń klinicznych związanych z PBC; 3. Poziom ALT lub AST $> 3 \times \text{GGN}$ podczas badania przesiewowego (Pacjenci z badania dotyczącego niewydolności wątroby są wykluczeni, jeśli AST lub ALT $> 5 \times \text{GGN}$.); 4. Poziom bilirubiny całkowitej $> 2 \times \text{GGN}$ podczas badania przesiewowego (pacjenci z badania dotyczącego niewydolności wątroby są wykluczeni, jeśli TB $> 3,5 \times \text{GGN}$.); 5. Zaawansowane PBC według kryteriów rotterdamskich (albumina $< \text{DGN}$ i TB $> \text{GGN}$) (Pacjenci z badania dotyczącego	1. Normalizacja poziomu ALP; 2. Złożona odpowiedź biochemiczna 3. Normalizacja ALT; 4. Zmiana parametrów biochemicznych (ALP, ALT, AST, TB, GGTP); 5. Ocena nasilenia świądu w skali NRS; 6. Zdarzenia kliniczne związane z PBC 7. Bezpieczeństwo.

Badanie	Metodyka	Porównywan e interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			niewydolności wątroby mogą zostać włączeni, jeśli albumina >2,8 mg/Dl); 6. Pacjenci z marskością typu Child-Pugh C. a) Grupa obejmująca wszystkich pacjentów stosujących SEL w ramach badania ASSURE, w tym z badania RESPONSE i „Legacy studies”	

Wykaz skrótów: ALP, fosfataza zasadowa (ang. *alkaline phosphatase*); ALT, aminotransferaza alaninowa (ang. *alanine aminotransferase*); AMA, przeciwciała przeciwmitochondrialne (ang. *antimitochondrial antibody*); ANA, przeciwciała przeciwnuklearne (ang. *antinuclear antibody*); AST, aminotransferaza asparaginianowa (ang. *aspartate transaminase*); DGN, dolna granica normy; ELA, elafibranor; GGN, górna granica normy; GGTP, gamma-glutamylotranspeptydaza (ang. *gamma-glutamyl transpeptidase*); N, liczba pacjentów; PBC, pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*); PLC, placebo; QD, raz dziennie (łac. *quaque die*); SEL, seladelpar; SOC, terapia standardowa (ang. *standard of care*); TB, bilirubina całkowita (ang. *total bilirubin*); UDCA, kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksie F.1. w AKL wnioskodawcy. Charakterystyka badania dla komparatora ELA tj. badania ELATIVE została przedstawiona w Aneksie F.2. AKL wnioskodawcy. Opracowania wtórne włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdz. 7 AKL wnioskodawcy.

W niniejszej AWA przedstawiono szczegółowo wyniki badania RESPONSE oraz odniesiono się do wyników długoterminowych z badania ASSURE oraz wyników z badania Bowlus 2022 dla SEL w dawce 10 mg. Szczegółowe wyniki badania Bowlus 2022 oraz ASSURE przedstawiono w AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocenę wiarygodności RCT (RESPONSE, Bowlus 2022, ELATIVE) wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną przez Cochrane Collaboration. Dokonano oceny ryzyka błędu systematycznego w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego: złożona odpowiedź biochemiczna definiowana jako ALP < 1,67x GGN, z jednoczesną redukcją o ≥15% względem wartości wyjściowej oraz poziom bilirubiny całkowitej ≤1,0x GGN.

Wnioskodawca ocenił ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla ocenianego punktu końcowego w badaniach RESPONSE i ELATIVE jako niskie we wszystkich analizowanych domenach. Dla badania Bowlus 2022, w dwóch domenach oceny ryzyka błędu wskazano pewne zastrzeżenia, co przełożyło się na ogólne ryzyko błędu z pewnymi zastrzeżeniami.

Wnioskodawca ocenił wiarygodność badania jednoramiennego ASSURE za pomocą formularza NICE, uzyskując wynik 7 na 8 punktów.

Wnioskodawca ocenił jakość opracowań wtórnych (Abuelazm 2025, Ashraf 2025, Cumpian 2025, Gadour 2025, Giannini 2025, Khoury 2025, Lin 2024, Shukla 2025, Tang 2024, Xu 2022, Zaidi 2025) za pomocną narzędzia AMSTAR 2 jako krytycznie niską.

Szczegółową ocenę jakości badań włączonych do analizy przedstawiono w aneksie G. AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia badań podstawowych wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 8 AKL):

- *Badania zakwalifikowane do analizy klinicznej przeprowadzono w populacji szerszej niż populacja docelowa, ponieważ kryteria włączenia do badania RESPONSE nie uwzględniały statusu nietolerancji lub przeciwwskazań do stosowania fibratów. Oznacza to, że w badaniu mogli uczestniczyć również pacjenci odpowiadający populacji docelowej, tj. chorzy z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją UDCA, w tym potencjalnie pacjenci z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów. Nie odnaleziono bezpośrednich dowodów dotyczących skuteczności seladelparu w tej subpopulacji, jednak wyniki analiz w podgrupach badania RESPONSE wskazują na spójność efektu terapeutycznego w całej badanej populacji, niezależnie od charakterystyki demograficznej i klinicznej pacjentów. W związku z powyższym wyniki badania mogą zostać odniesione również do pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów.*
- *Pierwszorzędnym punktem końcowym była złożona odpowiedź biochemiczna, która zgodnie wytycznymi EMA jest dopuszczalna w przypadku chorób cholestatycznych [53].*
- *Komentarz analityków Agencji: kliniczne znaczenie zmian biochemicznych i ich trafność jako zastępczego punktu końcowego wciąż wymagają potwierdzenia. Wartość prognostyczna odpowiedzi biochemicznej w 52. tygodniu nie została w pełni udowodniona i nie definiuje zastępczego punktu końcowego (HAS 2025).*

- W przypadku niektórych punktów końcowych dane odczytywano z wykresów, co może wiązać się z pewnym poziomem niepewności.
- Długoterminowa analiza bezpieczeństwa obecnie opiera się głównie na danych z analizy przejściowej po 24 miesiącach terapii (12 miesięcy badania ASSURE), natomiast dane z dłuższego okresu obserwacji dostępne są jedynie w formie skumulowanej dla całej populacji (zbiorczo z 6.badań) i opublikowane w formie doniesień konferencyjnych, bez wyodrębnienia uczestników badania RESPONSE. Należy jednak podkreślić, że badanie ma charakter rozwojowy, więc w najbliższym czasie można spodziewać się kolejnych, pełniejszych analiz.
- Badania dotyczące doboru dawki SEL (Bowlus 2022) oraz długoterminowej obserwacji (ASSURE) dostarczyły dodatkowych danych potwierdzających powtarzalność efektu terapeutycznego, jednak nie miały charakteru porównań bezpośrednich.

Komentarz analityków Agencji:

- Różnice w charakterystyce wyjściowej pacjentów pomiędzy ramionami badania RESPONSE w zakresie odsetka pacjentów z TB>GGN (15,6% w ramieniu SEL+SOC i 7,7% w ramieniu PLC+SOC), nadciśnieniem wrotnym (0% w ramieniu SEL+SOC i 4,6% w ramieniu PLC+SOC).
- Pacjenci w trakcie badania RESPONSE stosowali różne leki wspomagające, w tym leki przeciwbólowe i przeciwświądowe. Odsetek pacjentów stosujących leki w trakcie badania był zbliżony w obu ramionach (97,7% w ramieniu SEL+SOC i 98,5% w ramieniu PLC+SOC), ale różnił się w zakresie poszczególnych substancji czynnych. Leki przeciwbólowe (paracetamol, ibuprofen, kwas acetylosalicylowy) częściej stosowali pacjenci w ramieniu SOC+PLC. Cholestamina była stosowana u większego odsetka pacjentów w ramieniu PLC+SOC (4,7% vs. 12,3%), natomiast hydroksyzyna u większego odsetka pacjentów w ramieniu SEL+SOC (10,9% vs. 4,6%).
- Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z nietolerancją UDCA są ograniczone. Mała grupa pacjentów w badaniu RESPONSE z nietolerancją UDCA, tj. 12 (6,22%) co wiązało się z tym, że mała grupa pacjentów przyjmowała SEL w monoterapii, co uniemożliwia ocenę potencjalnych różnic między grupami.
- Punktacje wskaźnika GLOBE i UK-PBC opierają się głównie na zmianach parametrów biochemicznych, a ich bezpośrednie przełożenie na twarde punkty końcowe i znaczenie kliniczne pozostaje nie w pełni określone. W konsekwencji ocenę ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby należy interpretować z ostrożnością.
- Czas trwania badania RESPONSE oraz opublikowane w recenzowanym czasopiśmie naukowym wyniki z badania ASSURE (OI=24 mies.) są niewystarczające do oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa SEL.
- Wyniki analizy w podgrupach badania RESPONSE wskazują na korzyść stosowania SEL+SOC względem SOC+PLC, jednak skuteczność SEL+SOC może się różnić w subpopulacjach. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ramionami m.in. w subpopulacji pacjentów z ALP ≥ 350 U/l. TB>1xGGN i marskością wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha), co sugeruje niższą skuteczność SEL u pacjentów z bardziej zaawansowaną chorobą, jednak wnioskowanie jest ograniczone małą liczebnością populacji.
- W badaniu RESPONSE pacjenci z umiarkowanym do ciężkiego świądem (wynik w skali NRS ≥ 4) stanowili 38,3% (49 pacjentów) i 35,4% (23 pacjentów) odpowiednio w ramieniu SEL+SOC i PLC+SOC. Mała liczba pacjentów ogranicza wnioskowanie w tej subpopulacji. Poprawę w zakresie stopnia nasilenia świądu, oceniano na podstawie zmiany w ocenie nasilenia świądu w skali NRS w 6. miesiącu w stosunku do wartości początkowej u pacjentów z wyjściowym wynikiem w skali NRS ≥ 4 (kluczowy drugorzędowy punkt końcowy), natomiast ocena świądu w populacji ogólnej stanowiła wyłącznie eksploracyjny punkt końcowy. Powyższe ogranicza wnioskowanie w zakresie wpływu SEL na świąd w populacji ogólnej.
- Populacja z badania RESPONSE odpowiada głównie populacji pacjentów z wczesnym stadiem PBC, pacjenci z chorobą w bardziej zaawansowanych stadiach stanowią niewielki odsetek (pacjenci z marskością wątroby stanowili 14,1% i 13,8% odpowiednio w ramieniu SEL+SOC i PLC+SOC). W konsekwencji dowody skuteczności i bezpieczeństwa SEL w populacji z bardziej zaawansowaną PBC są ograniczone.
- Z badania RESPONSE wykluczono pacjentów z klinicznie istotną dekomensacją wątroby (w tym nadciśnienie wrotne z powikłaniami lub marskość wątroby z powikłaniami) lub innymi chorobami wątroby, w konsekwencji nie ma dostępnych danych klinicznych na temat skuteczności i bezpieczeństwa SEL w tej populacji pacjentów. Na sierpień 2030 r. planowane jest zakończenie badania AFFIRM (aktualnie na etapie rekrutacji pacjentów), którego celem jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania SEL w odniesieniu do długoterminowych wyników klinicznych i bezpieczeństwa stosowania u dorosłych pacjentów z PBC oraz z wyrównaną marskością wątroby (Child-Pugh A lub B). Jest to badanie, które

podmiot odpowiedzialny zobowiązany jest przeprowadzić i przedłożyć końcowe wyniki w związku z procedurą warunkowego dopuszczenia do obrotu.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia dotyczące porównania pośredniego wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 8 AKL):

- W analizie nie było dostępnych badań bezpośrednio porównujących SEL+SOC z ELA+SOC. Dlatego zastosowano metody porównania pośredniego, w tym MAIC oraz metodę Büchera. Pomimo starannego dopasowania populacji w analizie MAIC, tego typu porównania są obarczone założeniem porównywalności populacji pomiędzy badaniami, które w tym przypadku jest ograniczone.
- Wyniki MAIC odnoszą się do populacji syntetycznej, dopasowanej do komparatora, a nie rzeczywistej populacji z badania SEL, co ogranicza możliwość bezpośredniego uogólnienia wyników.
- Różnice w ustalonym progu GGN dla kluczowych parametrów biochemicznych takich jak ALP i TB wpływają na ograniczoną możliwość porównań między badaniami.
- Różnice w sposobie zbierania danych dla oceny nasilenia świądu wpływają na ograniczoną możliwość porównań między badaniami (w badaniu RESPONSE oceny prowadzono codziennie przez 6 miesięcy, a następnie przez 7 dni w każdym miesiącu, natomiast w ELATIVE dane zbierano codziennie przez cały okres badania i agregowano w 4-tygodniowe przedziały).



Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- AKL w odniesieniu do SOC jako komparatora opiera się na jednym badaniu komparatywnym RESPONSE porównującym wnioskowaną technologię lekową z placebo (badania Bowlus 2022 oraz ASSURE nie dostarczały danych w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa SEL+SOC vs. PLC+SOC).
- Ocena skuteczności SEL opiera się głównie na ocenie parametrów biochemicznych. Rzeczywiste znaczenie kliniczne takich punktów końcowych i wartość predykcyjna korzyści klinicznych wynikających ze stosowania seladelparu pozostają do wykazania.
- Brak badań efektywności praktycznej seladelparu w leczeniu pacjentów z PBC.
- AKL w odniesieniu do ELA jako komparatora opiera się na porównaniu pośrednim, które wiąże się z pewnymi ograniczeniami.
- Dla części porównań z badania RESPONSE została osiągnięta istotność statystyczna w zakresie parametru RD, ale nie została osiągnięta w zakresie parametru RR, co ogranicza wnioskowanie, w szczególności w zakresie względnej wielkości efektu.
- Rozbieżności w zakresie minimalnej klinicznie istotnej poprawy w skali NRS. W aneksie H AKL wnioskodawcy wskazano, że nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną. W opisie tabeli z wynikami w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu w subpopulacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem (NRS ≥ 4) (tabela 25 AKL wnioskodawcy) wskazano, że obniżenie wyniku NRS ≥ 3 uznano za minimalną klinicznie istotną poprawę, natomiast tekst sugeruje, że istotna klinicznie poprawa odpowiada zmniejszeniu nasilenia świądu o ≥ 2 punkty w skali NRS („odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę, odpowiadającą zmniejszeniu nasilenia świądu o ≥ 2 punkty w skali NRS”; str. 56 AKL wnioskodawcy).
- Rozbieżności w zakresie definicji złożonego wskaźnika Toronto II w badaniu Bowlus 2022 w zależności od miejsca AKL wnioskodawcy. W aneksie H AKL wnioskodawcy wskazano, że złożone wskaźniki odpowiedzi w badaniu Bowlus 2022 definiowane są tak jak w badaniu RESPONSE, a zatem definicja wskaźnika Toronto II brzmi: „Odsetek pacjentów z ALP $\leq 1,76 \times \text{GGN}$ ” (str. 148 AKL wnioskodawcy). Natomiast w tab. 31 (str. 62 AKL wnioskodawcy) przedstawiono dwie definicje wskaźnika Toronto II i obie różnią się od ww. definicji z aneksu H.
- Nie podano źródła opisanych wyników dotyczących ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w skali GLOBE w badaniu ASSURE (str.68, AKL wnioskodawcy).

- Wnioskodawca włączył do AKL publikacje Villamil 2024 (numery pozycji bibliograficznej z AKL wnioskodawcy: 14 i 15) z wynikami badania RESPONSE oraz publikacje Trivedi 2024a, Trivedi 2024b, Villamil 2025, Watkins 2022 i Hansen 2025 (numery pozycji bibliograficznej z AKL wnioskodawcy odpowiednio: 24, 25, 27, 28, 29) z wynikami badania ASSURE, natomiast prezentując wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie wskazano odwołań do ww. publikacji.
- Do analizy badań wtórnych włączono przeglądy, które w opinii analityków Agencji nie spełniają kryteriów włączenia do analizy klinicznej wnioskodawcy: Khoury 2025, Shukla 2025 i Xu 2022. Publikacje Khoury 2025 i Shukla 2025 nie spełniają kryteriów przeglądów systematycznych (m.in. nie zawierają strategii wyszukiwania, kryteriów włączenia i wykluczenia). Do przeglądu systematycznego Xu 2022, w zakresie terapii SEL wyłączono jedno badanie Jones 2017, oceniające dawki SEL niezgodne z ChPL (50 mg i 200 mg).
- Do analizy badań wtórnych włączono wyniki z przeglądów systematycznych Abuelazm 2025, Ashraf 2025, Gadour 2025, Tang 2024, które obejmowały zarówno badania oceniające terapię SEL w dawkach zgodnych z ChPL, jak i badanie Jones 2017, oceniające dawki SEL 50 mg i 200 mg.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Definicje wybranych punktów końcowych (wg aneksu H wnioskodawcy)

Wskaźnik ryzyka GLOBE (GLOBE Risk Score). Narzędzie prognostyczne służące do przewidywania ryzyka progresji choroby, w tym śmierci lub konieczności przeszczepienia wątroby. Wzór uwzględnia wiek, stosunek TB i ALP do górnej granicy normy (GGN), stosunek albuminy do dolnej granicy normy (DGN) oraz liczbę płytek krwi. Wynik mieści się w zakresie od 0 do 1. Niższa wartość oznacza poprawę.

Wskaźnik ryzyka UK-PBC (UK-PBC Risk Score). Narzędzie prognostyczne opracowane w Wielkiej Brytanii dla pacjentów z PBC, służące do oceny ryzyka progresji choroby, w tym zgonu lub konieczności przeszczepienia wątroby w okresie 5, 10 lub 15 lat od rozpoznania. Wskaźnik opiera się na parametrach klinicznych i laboratoryjnych, takich jak wiek, poziomy TB, ALP, albuminy, AST oraz odpowiedzi na terapię UDCA po 12 miesiącach leczenia. Niższa wartość oznacza poprawę.

Skala numeryczna (NRS, ang. Numerical Rating Scale). 11-punktowa skala numeryczna, w której pacjenci rejestrują nasilenie świądu w ostatnich 24 godzinach wybierając wartość od 0 („brak świądu”) do 10 („najgorszy możliwy świąd”). Niższa wartość oznacza poprawę. Nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną.

Komentarz analityków Agencji: W aneksie H AKL wnioskodawcy wskazano, że nie odnaleziono danych jaką zmianę należy uznać za klinicznie istotną. W opisie tabeli z wynikami w zakresie zmniejszenia nasilenia świądu w subpopulacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądem (NRS ≥ 4) (tabela 25 AKL wnioskodawcy) wskazano, że obniżenie wyniku NRS ≥ 3 uznano za minimalną klinicznie istotną poprawę, natomiast tekst sugeruje, że istotna klinicznie poprawa odpowiada zmniejszeniu nasilenia świądu o ≥ 2 punkty w skali NRS („odnotowano istotną statystycznie i klinicznie poprawę, odpowiadającą zmniejszeniu nasilenia świądu o ≥ 2 punkty w skali NRS”; str. 56 AKL wnioskodawcy).

Skala numeryczna najsilniejszego świądu (WI-NRS, ang. Worst Itch – Numerical Rating Scale). 11-punktowa skala numeryczna najsilniejszego świądu, w której pacjenci rejestrują nasilenie najsilniejszego odczuwanego świądu w ciągu ostatnich 24 godzin wybierając wartości od 0 („brak świądu”) do 10 („najgorszy wyobrażalny świąd”). Niższa wartość oznacza poprawę.

Skala 5-D Itch. Skala stanowi zwalidowane narzędzie dla pacjentów z przewlekłym świądem, umożliwiające ocenę zmian nasilenia objawu. Składa się z pięciu domen: czas trwania, nasilenie, kierunek zmian, wpływ na funkcjonowanie oraz lokalizację świądu. Każda domena oceniana jest w skali 1–5, a suma daje wynik całkowity 5–25. Niższa wartość oznacza poprawę.

Skala PBC-40. Średnia zmiana w kwestionariuszu PBC-40 względem wartości wyjściowej, mierzącym jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL) u pacjentów z PBC. Narzędzie obejmuje 6 domen: funkcje poznawcze, społeczne, emocjonalne, zmęczenie, świąd oraz inne objawy. Każda z 40 pozycji oceniana jest w skali 1–5 (czasem 0–5), przy czym wyższe wyniki oznaczają gorszą jakość życia. Niższa wartość oznacza poprawę.

Wizualna skala analogowa (VAS, ang. Visual Analog Scale): W skali VAS pacjenci oceniają nasilenie świądu, zaznaczając punkt na poziomej linii od 0 („brak świądu”) do 100 („najgorszy możliwy świąd”), który odpowiada odczuwanemu nasileniu objawu. Niższa wartość oznacza poprawę. Minimalna klinicznie istotna różnica została zdefiniowana przez wnioskodawcę jako redukcja VAS ≥ 20 punktów, natomiast ankietowani przez Agencję

ekspersi kliniczni wskazali poprawę ≥ 2 pkt lub $\geq 30\%$ w porównaniu do wartości początkowej w ocenie świądu w skali VAS (0-10).

Złożona odpowiedź biochemiczna:

- ALP $< 1,67 \times$ GGN (ALP < 194 U/l);
- redukcja ALP o $\geq 15\%$ względem wartości wyjściowej;
- TB $\leq 1,0 \times$ GGN (TB ≤ 38 $\mu\text{mol/l}$).

Złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie:

- Barcelona: Odsetek pacjentów z ALP $\leq 1 \times$ GGN (≤ 116 U/l) lub redukcja ALP o $> 40\%$ względem wartości wyjściowej;
- Paris I: Odsetek pacjentów z ALP $< 3 \times$ GGN (< 348 U/l), AST $< 2 \times$ GGN (< 68 U/l) i TB ≤ 1 mg/dl;
- Paris II: Odsetek pacjentów z ALP $< 1,5 \times$ GGN (< 174 mg/dl), AST $< 1,5 \times$ GGN (< 51 U/l) i TB ≤ 1 mg/dl;
- Toronto I: Odsetek pacjentów z ALP $\leq 1,67 \times$ GGN (≤ 194 U/l);
- Toronto II: Odsetek pacjentów z ALP $\leq 1,76 \times$ GGN (≤ 204 U/l);
- Rotterdam: osiągnięcie prawidłowych wartości TB i albuminy.

Ww. wskaźniki odpowiedzi oceniano w badaniu RESPONSE oraz Bowlus 2022. Prawidłowe zakresy parametrów podano tylko w badaniu RESPONSE. Wyższy odsetek oznacza poprawę.

Sztywność wątroby mierzono za pomocą elastografii przejściowej, której zakres wyników wynosi od 1,5/2 do 75 kPa. Wartość uznana za próg do klasyfikacji marskości wątroby wynosi $\geq 16,9$ kPa (odpowiada kategorii F4).

Za minimalną istotną klinicznie różnicę w analizowanych punktach końcowych, stosowanych dla określenia skuteczności terapii w leczeniu PBC, ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali:

- uzyskanie/utrzymanie progów odpowiedzi biochemicznej,
- uzyskanie ALP $\leq$ GGN,
- spadek ALP $\geq 15\%$ od wartości wyjściowej,
- uzyskanie/utrzymanie TB $\leq$ GGN, TB < 1 mg/dl
- wynik pomiaru sztywności tkanki wątrobowej (LSM) stabilny lub wzrost $< 2,1$ kPa/rocznie w badaniu elastograficznym.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

SEL+SOC vs. PLC+SOC

Tabela 8. Wyniki analizy skuteczności w badaniu RESPONSE

Punkt końcowy		OI [mies.]	n/N (%)		SEL+SOC vs. SOC+PLC	
			SEL+SOC	SOC+PLC	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]
Złożona odpowiedź biochemiczna		12	79/128 (62)	13/65 (20)	3,09 [1,86; 5,11]	NNT = 3 [2; 4]
Poszczególne składowe odpowiedzi	ALP $< 1,67 \times$ GGN	12	84/128 (66)	17/65 (26)	2,51 [1,64; 3,85]	NNT = 3 [2; 4]
	$\geq 15\%$ zmniejszenie ALP	12	107/128 (84)	21/65 (32)	2,59 [1,80; 3,71]	NNT = 2 [2; 3]
	TB $\leq 1 \times$ GGN	12	104/128 (81)	50/65 (77)	1,06 [0,90; 1,24]	0,04 [-0,08; 0,17]
Normalizacja poziomu ALP ($\leq 1 \times$ GGN)		12	32/128 (25)	0/65 (0)	33,26 [2,07; 534,58]	NNT = 4 [4; 6]
Złożone wskaźniki odpowiedzi na	Barcelona	12	75/128 (59)	4/65 (6)	9,52 [3,64; 24,88]	NNT = 2 [2; 3]
	Paris I	12	89/128 (70)	36/65 (55)	1,26 [0,98; 1,61]	0,14 [-0,003; 0,29]
	Paris II	12	64/128 (50)	8/65 (12)	4,06 [2,08; 7,95]	NNT = 3 [3; 4]
	Toronto I	12	84/128 (66)	17/65 (26)	2,51 [1,64; 3,85]	NNT = 3 [2; 4]
	Toronto II	12	86/128 (67)	18/65 (28)	2,43 [1,61; 3,66]	NNT = 3 [2; 4]

Wykaz skrótów: ALP, fosfataza zasadowa (ang. *alkaline phosphatase*); CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); GGN, górna granica normy; NNT, liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego

negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. *number needed to treat*); OI, okres interwencji; PLC, placebo; RD, różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR, współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*); SEL, seladelpar; SOC, terapia standardowa (ang. *standard of care*); TB, bilirubina całkowita (ang. *total bilirubin*).

pogrubienie - wynik istotny statystycznie; PD, różnica procentowa (percentage difference);

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść SEL+SOC względem SOC+PLC w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej oraz jej składowych związanych z poziomem ALP, a także w zakresie normalizacji poziomu ALP. Nie odnotowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie składowej odpowiedzi biochemicznej odnoszącej się do poziomu TB. Po 12 miesiącach stosowania SEL+SOC złożoną odpowiedź biochemiczną uzyskano u 62% i 67%, natomiast normalizację poziomu ALP u 25% i 33% pacjentów — odpowiednio w badaniu RESPONSE i Bowlus 2022. Długookresowa analiza wykazała utrzymującą się poprawę w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej oraz normalizacji poziomu ALP do 24. miesiąca w populacji z ramienia SEL+SOC z badanie RESPONSE (brak wyników w dłuższym okresie obserwacji dla tej populacji) oraz do 30. miesiąca w populacji ogółem (badanie ASSURE). Szczegółowe wyniki badania Bowlus 2022 i ASSURE znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 60, 65-66).

Wyniki analizy w podgrupach (m.in. podgrupy pacjentów w zależności od poziomu ALP, TB, marskości czy uprzedniego leczenia fibratami/OCA) wskazują na korzyść stosowania SEL+SOC względem SOC+PLC w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej oraz normalizacji poziomu ALP w większości analizowanych subpopulacji, przy czym dla części porównań została osiągnięta istotność statystyczna w zakresie parametru RD, ale nie została osiągnięta w zakresie parametru RR, co ogranicza wnioskowanie. Skuteczność SEL+SOC może się różnić w subpopulacjach, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania w zakresie ww. punktów końcowych m.in. w subpopulacji pacjentów z TB>1xGGN i marskością wątroby (badanie RESPONSE).

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść SEL+SOC względem SOC+PLC w zakresie odsetka pacjentów, u których uzyskano złożone wskaźniki odpowiedzi na leczenie: Barcelona, Paris II, Toronto I i Toronto II. Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie odsetka pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie wg kryteriów Paris I (badanie RESPONSE). Stosowanie SEL+SOC umożliwia uzyskanie złożonych wskaźników odpowiedzi na leczenie u 50–87% pacjentów, w zależności od przyjętej definicji odpowiedzi (Bowlus 2022, badanie RESPONSE). Szczegółowe wyniki badania Bowlus 2022 znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 61-62).

Tabela 9. Zmiana poziomu parametrów biochemicznych w badaniu RESPONSE

Punkt końcowy		OI [mies.]	SEL+SOC		SOC+PLC		SEL+SOC vs. SOC+PLC
			LSM [95% CI]	N	LSM [95% CI]	N	LSMD [95% CI] ^a
TB	%	12	-0,4 [-8,7; 8,0]	128	3,6 [-8,3; 15,4]	65	-3,9 [-18,4; 10,5] ^b
ALP	U/I	12	-135 [-152; -119] ^c	128	-19 [-42; 5] ^c	65	-117,0 [-144,2; -89,8]^b
	%	12	-42,4 [-47,4; -37,4]	128	-4,3 [-11,1; 2,6]	65	-38,2 [-46,3; -30,1]^b

Wykaz skrótów: ALP, fosfataza zasadowa (ang. *alkaline phosphatase*); CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); LSM, średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-square means*); LSMD, różnica średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-square mean difference*); N, liczba pacjentów; OI, okres interwencji; PLC, placebo; SEL, seladelpar; SOC, terapia standardowa (ang. *standard of care*); TB, bilirubina całkowita (ang. *total bilirubin*).

pogrubienie - wynik istotny statystycznie;

a) Obliczenia własne wnioskodawcy, chyba że zaznaczono inaczej;

b) Raportowane przez autorów badania;

c) wartość z opracowania FDA.

Wyniki badań wskazują na redukcję kluczowych parametrów biochemicznych po terapii SEL+SOC, przy czym największą poprawę odnotowano dla ALP, ALT i GGTP, natomiast poziom TB i AST uległ obniżeniu w niewielkim zakresie (Bowlus 2022, badanie RESPONSE, badanie ASSURE). Po 12 miesiącach obserwacji wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie redukcji ALP, GGTP i ALT, nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania w zakresie zmiany poziomu TB i AST (badanie RESPONSE). Szczegółowe wyniki dla wszystkich analizowanych parametrów biochemicznych znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 52-53, 61, 67).

Tabela 10. Ryzyko wystąpienia zgonu lub przeszczepienia wątroby w badaniu RESPONSE

Punkt końcowy	OI [mies.]	SEL+SOC	SOC+PLC	SEL+SOC vs. SOC+PLC
		LSM (SE)	LSM (SE)	LSMD [95% CI]
GLOBE	12	-0,33 (0,036)	-0,01 (0,049)	-0,32 [-0,44; -0,20],

Punkt końcowy		OI [mies.]	SEL+SOC	SOC+PLC	SEL+SOC vs. SOC+PLC
			LSM (SE)	LSM (SE)	LSMD [95% CI]
					p < 0,0001 ^a
UK-PBC	5 lat	12	-0,003 (0,002)	0,001 (0,003)	-0,004 [-0,01; 0,003]
	10 lat	12	-0,011 (0,005)	0,001 (0,007)	-0,012 [-0,029; 0,005]
	15 lat	12	-0,022 (0,007)	0,000 (0,010)	-0,021 [-0,046; 0,003]

Wykaz skrótów: bd, brak danych; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); LSM, średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-square means*); LSMD, różnica średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-square mean difference*); OI, okres interwencji; PLC, placebo; SE, błąd standardowy (ang. *standard error*); SEL, seladelpar; SOC, terapia standardowa (ang. *standard of care*).

a) wartość raportowa w EPAR dla HR = 0,68

Po 12 miesiącach leczenia odnotowano istotnie statystycznie niższe ryzyko wystąpienia przeszczepiania wątroby lub zgonu w grupie SEL+SOC w porównaniu do grupy SOC+PLC ocenione w skali GLOBE, natomiast wyniki w skali UK-PBC w horyzontach 5-, 10- i 15-letnich nie osiągnęły istotności statystycznej (badanie RESPONSE). Redukcję ryzyka względem wartości wyjściowych wykazano również w badaniu Bowlus 2022 oraz długookresowym badaniu ASSURE, jednak nie odnaleziono danych, które pozwoliłyby ocenić czy zmianę można uznać za istotną klinicznie. Szczegółowe wyniki z badania Bowlus 2022 i ASSURE znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 62, 67-70).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEL+SOC vs. SOC+PLC w zakresie włóknienia wątroby ocenianego za pomocą nieinwazyjnych metod diagnostycznych takich jak: zmiana sztywności wątroby oraz zmiana wskaźnika ELF (badanie RESPONSE). Szczegółowe wyniki opisano w rozdziale 5.1.1.6 AKL wnioskodawcy (str. 55).

Tabela 11. Zmiany nasilenia świądu w skali NRS względem wartości wyjściowych w badaniu RESPONSE

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

Skróty: bd, brak danych; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); ITT, populacja z intencją leczenia (ang. *intention-to-treat*); LSM, średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-square means*); LSMD, różnica średniej wyznaczonej metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-square mean difference*); n, liczba pacjentów; OI, okres interwencji; PLC, placebo; SE, błąd standardowy (ang. *standard error*); SE, błąd standardowy (ang. *standard error*); SEL, seladelpar; SOC, terapia standardowa (ang. *standard of care*).

pogrubienie - wynik istotny statystycznie;

a) raportowane przez autorów badania, chyba, że zaznaczono inaczej;

b) w AKL wnioskodawcy znajduje się odwołanie, ale nie zostało ono wyjaśnione;

Tabela 12. Zmniejszenia nasilenia świądu według skali NRS o ≥2, ≥3 lub ≥4 punkty w populacji NRS ≥4 w badaniu RESPONSE

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

Wykaz skrótów: bd, brak danych; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); N, liczba pacjentów; NNT, liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej

z nich (ang. *number needed to treat*); OI, okres interwencji; PLC, placebo; RD, różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR, współczynnik ryzyka (ang. *risk ratio*); SEL, seladelpar; SOC, terapia standardowa (ang. *standard of care*).

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie w AKL wnioskodawcy; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; Im wyższy wynik NRS, tym cięższy świąd.

a) uznany jako minimalna klinicznie istotna poprawa (MCID, ang. *Minimal Clinically Important Difference*).

Wykazano istotne statystycznie zmniejszenie nasilenia świądu w skali NRS w grupie SEL+SOC w porównaniu do grupy SOC+PLC w 6. miesiącu – zarówno w całej populacji, jak i w podgrupie pacjentów z NRS ≥ 4 . Redukcję nasilenia świądu obserwowano także w 9. i 12. miesiącu terapii, ale nie przeprowadzono analizy statystycznej⁶ (badanie RESPONSE). W podgrupie pacjentów z NRS ≥ 4 redukcja nasilenia świądu utrzymywała się na zbliżonym poziomie przez 6 kolejnych miesięcy badania ASSURE (tj. 18 miesięcy stosowania SEL+SOC). Po 24 miesiącach terapii nadal obserwowano zmniejszenie nasilenia świądu względem wartości wyjściowych, jednak efekt ten uległ osłabieniu, a dostępne dane nie pozwalają wnioskować czy zmiana ta była istotna klinicznie. Szczegółowe wyniki z badania ASSURE znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 71).

W podgrupie pacjentów z NRS ≥ 4 wykazano istotne statystycznie i klinicznie różnice na korzyść ocenianej interwencji w zakresie odsetka pacjentów z redukcją nasilenia świądu (badanie RESPONSE). Należy zwrócić uwagę, że dla części porównań została osiągnięta istotność statystyczna w zakresie parametru RD, ale nie została osiągnięta w zakresie parametru RR, co ogranicza wnioskowanie.

Tabela 13. Jakość życia w badaniu RESPONSE

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

Wykaz skrótów: bd, brak danych; CI, przedział ufności (ang. *confidence interval*); ITT, populacja z intencją leczenia (ang. *intention-to-treat*); LSM, średnia wyznaczona metodą najmniejszych kwadratów (ang. *least-square means*); LSMD, różnica średniej wyznaczonej metodą

⁶ Pomiar prowadzono do 12. miesiąca, jednak formalna analiza statystyczna tego punktu końcowego została zaplanowana na 6. miesiąc interwencji, gdzie stanowił on kluczowy punkt drugorzędowy.

najmniejszych kwadratów (ang. *least-square mean difference*); N, liczba pacjentów; NRS, skala numeryczna (ang. *numerical rating scale*); OI, okres interwencji; PLC, placebo; R, badanie RESPONSE; SEL, seladelpar; SOC, terapia standardowa (ang. *standard of care*).

Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneksie w AKL wnioskodawcy; **pogrubienie** – wynik istotny statystycznie; W przypadku kwestionariusza 5-D redukcja punktacji oznacza poprawę jakości życia w kontekście świadczenia; W przypadku PBC-40 niższy wynik oznacza mniejsze nasilenie dolegliwości i tym samym lepszą jakość życia.

Wartości LSM [95%CI] dla poszczególnych ramion odczytano z wykresu, w związku z czym należy zachować ostrożność przy interpretacji; a) raportowane przez autorów badania, chyba, że zaznaczono inaczej.

Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść SEL+SOC w zakresie jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza 5-D (w zakresie wyniku całkowitego oraz większości domen), zarówno w populacji ogólnej (z wyjątkiem domeny kierunku), jak i w podgrupie pacjentów z umiarkowanym/ciężkim świadczeniem (NRS ≥ 4 ; z wyjątkiem domen kierunku i czasu trwania). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania w zakresie jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza PBC-40, zarówno w populacji ogólnej, jak i subpopulacji pacjentów z NRS ≥ 4 . Istotną statystycznie przewagę wykazano wyłączenie w populacji ogólnej w zakresie zaburzeń snu (badanie RESPONSE). Stosowanie SEL+SOC wiązało się z poprawą jakości życia ocenioną za pomocą kwestionariuszy 5-D Itch, PBC-40 oraz VAS w badaniu Bowlus 2022. Klinicznie istotną poprawę ocenioną za pomocą VAS wykazano u 42% pacjentów. Poprawę ocenioną za pomocą skali 5-D Itch wykazano u 56% pacjentów, przy czym nie określono czy zmiana ta była istotna klinicznie. W zakresie poszczególnych domen kwestionariusza odsetek pacjentów z poprawą wynosił od 19% do 49%. W kwestionariuszu PBC-40 poprawę odnotowano u 52%, 64% i 68% pacjentów, odpowiednio w domenach świadczenia, zmęczenia oraz zaburzeń snu, nie określono czy wykazana poprawa była istotna klinicznie (szczegóły w AKL wnioskodawcy, str. 62-63).

W długoterminowym badaniu ASSURE u czterech pacjentów (4/337) odnotowano zdarzenia kliniczne związane z PBC. Zdarzenia te obejmowały hospitalizację z powodu krwawienia z żyłaków przełyku (1/337) wystąpienie wodobrzusza wymagającego leczenia (2/337), wynik MELD⁷>15 (2/337) oraz zgon (1/337) (szczegóły w AKL wnioskodawcy, str. 71-72).

Porównanie pośrednie dla SEL+SOC vs. ELA+SOC

W AKL wnioskodawcy przedstawiono porównanie pośrednie SEL+SOC z ELA+SOC wykorzystując dane z badań RESPONSE i ELATIVE. Wykonano analizę MAIC, a w przypadku punktów końcowych nieuwzględnionych w analizie MAIC, lecz możliwych do porównania ilościowego, zastosowano metodę Büchera. Dodatkowo zaprezentowano zestawienia jakościowe w zakresie ryzyka wystąpienia zgonu lub przeszczepu wątroby, oceny nasilenia świadczenia oraz profilu bezpieczeństwa terapii.

14

⁷ MELD – model oceny zaawansowanej choroby wątroby

15

Porównanie pośrednie metodą Büchera

Wyniki porównania pośredniego metodą Büchera wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEL+SOC vs. ELA+SOC w zakresie:

- składowych złożonej odpowiedzi biochemicznej (redukcja ALP o $\geq 15\%$, $TB \leq 1 \times GGN$),
- zmiany parametrów biochemicznych (ALT, AST, GGTP, ALP),
- wpływu na włóknienie wątroby (ocenianego na podstawie zmiany sztywności tkanki wątrobowej oraz wskaźnika ELF),
- zmiany nasilenia świądu w populacji z NRS/WI-NRS ≥ 4 po okresie 6 miesięcy (ocenianej w skali NRS lub WI-NRS),
- jakości życia ocenianej przy użyciu kwestionariusza 5-D Świąd i PBC-40, zarówno w populacji całkowitej jak i w populacji z NRS/WI-NRS ≥ 4 .

Szczegółowe wyniki porównania pośredniego metodą Büchera dla SEL+SOC vs. ELA+SOC znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 78-81).

Porównanie o charakterze jakościowym

W ramach zestawienia jakościowego uwzględniono wszystkie punkty końcowe, dla których nie istniała możliwość porównania ilościowego. Dane uzyskane w wyniku tego porównania należy traktować wyłącznie poglądowo jako uzupełnienie do porównania metodą MAIC.

Zarówno leczenie SEL+SOC jak i ELA+SOC wiązało się z poprawą przewidywanego przeżycia bez przeszczepu (w oparciu o współczynnik GLOBE) oraz zmniejszeniem nasilenia świądu ocenianego w populacji z NRS/WI-NRS ≥ 4 po okresie 12 miesięcy (ocenianej w skali NRS/WI-NRS). Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 81-82).

Badania wtórne

Wyniki badań wtórnych są spójne z wynikami analizy skuteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Włączone do analizy przeglądy systematyczne wskazały na skuteczność leczenia SEL+SOC w zakresie złożonej odpowiedzi biochemicznej, normalizacji poziomu ALP oraz redukcji nasilenia świądu.

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Giannini 2025 wskazują na wyższą skuteczność ELA względem SEL w uzyskiwaniu złożonej odpowiedzi biochemicznej (RR=4,37; 95% CI:1,01–18,87). Porównując względem placebo, SEL był jedyną terapią (inne oceniane interwencje to ELA i OCA), która istotnie obniżała ryzyko wystąpienia świądu de novo (RR=0,30; 95% CI:0,12–0,80), przy czym nie wykazano istotnych różnic pomiędzy SEL vs. ELA w tym zakresie (RR=2,53; 95% CI:0,82–7,83).

Najważniejsze wnioski z opracowań wtórnych znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 86-89).

Komentarz analityków Agencji:

Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Lin 2024 wskazują, że ELA w połączeniu z UDCA wykazuje najwyższe prawdopodobieństwo (32%) bycia optymalnym schematem leczenia poprawiającym poziom ALP, przy czym dla SEL+UDCA do analizy włączono jedynie wyniki badania ENHANCE.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie SEL+SOC vs. SOC+PLC

Tabela 16. Porównanie bezpośrednie bezpieczeństwa SEL+SOC vs. SOC+PLC w badaniu RESPONSE

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

Wykaz skrótów: AE, zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); CI, Przedział ufności (ang. *confidence interval*); NNH, liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (ang. *number needed to harm*); NNT, liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądaną efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (ang. *number needed to treat*); OI, okres interwencji; PLC, placebo; RD, różnica ryzyka (ang. *risk difference*); RR, ryzyko względne (ang. *risk ratio*); SEL, seladelpar; SOC, terapia standardowa (ang. *standard of care*); TEAE, zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (ang. *treatment emergent adverse event*); TRAE, zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (ang. *treatment related adverse event*).

* Wszystkie zdarzenia o nasileniu 1-2.

W badaniu RESPONSE nie odnotowano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania w zakresie większości punktów końcowych związanych z bezpieczeństwem. Wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść SEL+SOC w zakresie świądu i infekcji górnych dróg oddechowych. Wykazano istotną statystycznie różnicę na niekorzyść SEL+SOC w zakresie bólu brzucha. Zdarzenia niepożądane odnotowano u 87% pacjentów w ramieniu SEL+SOC i 85 % w ramieniu SOC+PLC. Nie odnotowano żadnego zgonu. Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania stosowania terapii wystąpiły u 3% pacjentów w grupie interwencji i 5% w grupie komparatora.

W badaniu Bowlus 2022 przynajmniej jedno zdarzenie niepożądane odnotowano u większości pacjentów (85%) leczonych SEL+SOC w dawce 10 mg. Nie odnotowano zdarzeń, które prowadziłyby do zgonu. Ciężkie TEAE wystąpiły u 9% pacjentów. Najczęściej zgłaszane zdarzenia niepożądane obejmowały świąd (22%), biegunkę (16%), zakażenia układu moczowego (15%), ból stawów (13%) oraz zmęczenie, nudności i zapalenie nosogardzieli (po 11%).

Długookresowa analiza bezpieczeństwa potwierdziła akceptowalny profil bezpieczeństwa. Nie odnotowano żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożadanymi były zakażenia (m.in. COVID-19, zakażenia nosogardzieli i układu moczowego), świąd, ból stawów, zmęczenie, dolegliwości żołądkowo-jelitowe oraz bóle w obrębie jamy brzusznej.

Porównanie pośrednie dla SEL+SOC vs. ELA+SOC

17

Country	Region		
	North America	Europe	Asia
United States	100	100	100
Canada	100	100	100
Mexico	100	100	100
United Kingdom	100	100	100
Germany	100	100	100
France	100	100	100
Italy	100	100	100
Spain	100	100	100
Japan	100	100	100
China	100	100	100
India	100	100	100
Brazil	100	100	100
Argentina	100	100	100
Colombia	100	100	100
Venezuela	100	100	100
Russia	100	100	100
Ukraine	100	100	100
Poland	100	100	100
Czech Republic	100	100	100
Slovakia	100	100	100
Hungary	100	100	100
Romania	100	100	100
Bulgaria	100	100	100
Greece	100	100	100
Turkey	100	100	100
Israel	100	100	100
South Korea	100	100	100
North Korea	100	100	100
South Africa	100	100	100
Nigeria	100	100	100
Egypt	100	100	100
Saudi Arabia	100	100	100
UAE	100	100	100
Qatar	100	100	100
Oman	100	100	100
Yemen	100	100	100
Somalia	100	100	100
Kenya	100	100	100
Uganda	100	100	100
Rwanda	100	100	100
Burundi	100	100	100
Tanzania	100	100	100
Malawi	100	100	100
Mozambique	100	100	100
Zambia	100	100	100
Botswana	100	100	100
Namibia	100	100	100
South Sudan	100	100	100
Sudan	100	100	100
Ethiopia	100	100	100
DRC	100	100	100
Congo	100	100	100
Angola	100	100	100
Guinea	100	100	100
Sierra Leone	100	100	100
Liberia	100	100	100
Ivory Coast	100	100	100
Ghana	100	100	100
Niger	100	100	100
Nigeria	100	100	100
Chad	100	100	100
Cameroon	100	100	100
Cote d'Ivoire	100	100	100
Senegal	100	100	100
Gambia	100	100	100
Guinea-Bissau	100	100	100
Sierra Leone	100	100	100
Liberia	100	100	100
Ivory Coast	100	100	100
Ghana	100	100	100
Niger	100	100	100
Nigeria	100	100	100
Chad	100	100	100

Porównanie pośrednie metodą Büchera

W pośrednim porównaniu z dostosowaniem metodą Büchera nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEL+SOC vs. ELA+SOC w zakresie ryzyka zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 81).

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

Zestawienie jakościowe wyników dotyczących bezpieczeństwa terapii SEL+SOC i ELA+SOC wskazuje, że TRAE występowały odpowiednio u 17% i 39% pacjentów. W grupie SEL+SOC nie odnotowano żadnych ciężkich TEAE, zdarzeń związanych z nerkami oraz zgonów, natomiast w grupie ELA+SOC odsetki nie przekraczały 3%. Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 56).

Na dzień 15.03.2026 r. w bazie EudraVigilance zgłoszono 7 pojedynczych przypadków działań niepożądanych występujących u 4 pacjentów, które odnotowano w czasie stosowania produktu Lyveldzi. Dotyczyły one zaburzeń układu nerwowego (3 przypadki) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych, zaburzeń ogólnych i zmian w miejscu podania, zaburzeń psychicznych, zaburzeń naczyniowych (po 1 przypadku).

W bazie VigiAccess (stan na 02.04.2026 r.) zidentyfikowano 427 pojedynczych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie stosowania SEL. Najczęstsze kategorie obejmowały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (100

przypadków), zaburzenia ogólne i zmiany w miejscu podania (98 przypadków), nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych lub diagnostycznych (87 przypadków) oraz zaburzenia układu nerwowego (76 przypadków).

W bazie AEMS, na dzień 17.03.2026 r., całkowita liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła 270 w latach 2024-2026, z których 248 stanowiły ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*, SAE), w tym 26 zgonów.

Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL lek Lyvdelzi jest oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza, że jest objęty dodatkowym monitorowaniem i koniecznością okresowego raportowania danych o bezpieczeństwie jego stosowania.

Badania wtórne

Wyniki badań wtórnych są spójne z wynikami analizy skuteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Włączone do analizy przeglądy systematyczne wskazują, że SEL charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Należy jednak podkreślić, że otrzymane wyniki wymagają ostrożnej interpretacji do czasu potwierdzenia bezpieczeństwa w większych badaniach (Abuelazm 2025, Shukla 2025).

4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

Analitycy Agencji włączyli do analizy cztery publikacje opublikowane po dacie złożenia wniosku refundacyjnego, w tym jedną przedstawiającą wyniki badania Bowlus 2022 (Vierling 2025) i trzy przedstawiające wyniki badania ASSURE (Gish 2025a, Gish 2025b, Hirschfield 2026). W publikacjach Gish 2025a, Gish 2025b i Hirschfield 2025 przedstawiono wyniki zaprezentowane na AASLD (*American Association for the Study of Liver Diseases*) 2025 Liver Meeting.

Gish 2025a

W publikacji Gish 2025a przedstawiono wyniki trwającego badania ASSURE w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa SEL+SOC dla okresu interwencji wynoszącego odpowiednio do 36 i 48 miesięcy. Odsetek pacjentów, u których uzyskano złożoną odpowiedź biochemiczną wynosił od 60,4% do 72,9% w zależności od okresu obserwacji. W 24, 30 i 36 miesiącu wynosił odpowiednio 70,2%, 70,0% oraz 67,2%. Około jedna trzecia pacjentów osiągnęła normalizację ALP w trakcie leczenia, w tym 29,6% po 3 miesiącach i 33,6% po 36 miesiącach. W grupie pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim świądem na początku badania, stosowanie SEL+SOC wiązało się z klinicznie istotną poprawą nasilenia świądu w skali NRS po 6 miesiącach, która utrzymywała się w czasie. Po 4 latach leczenia nie odnotowano żadnych poważnych AEs ani zgonów związanych ze stosowaniem SEL.

Gish 2025b

W publikacji Gish 2025b przedstawiono wyniki trwającego badania ASSURE w zakresie sztywności wątroby po 36 miesiącach leczenia SEL. Pomiar sztywności wątroby pozostał stabilny w całej populacji (z medianą zmiany wynoszącą -0,2 kPa), a także w podgrupie ze stopniem zwłóknienia wątroby F0-F2 (mediana zmiany 0,1 kPa) oraz F3 (mediana zmiany -0,9 kPa). U pacjentów ze zwłóknieniem wątroby w stopniu F4 mediana zmiany wynosiła 5,2 kPa. U 25 pacjentów wykazano wzrost sztywności wątroby wynoszący >30%, z czego 80% była na początku badania w podgrupie ze stopniem zwłóknienia wątroby F0-F2. U 19 pacjentów wykazano spadek sztywności wątroby wynoszący >30%. U 85% pacjentów stopień zwłóknienia wątroby pozostał bez zmian lub uległ poprawie. Wykazano, że młodszy wiek rozpoczęcia terapii SEL oraz wyższa wyjściowa kategoria ALP były istotnie związane z pogorszeniem sztywności wątroby o >30% po 36 miesiącach leczenia (odpowiednio $p=0,0275$ i $p=0,0122$).

Hirschfield 2025

W publikacji przedstawiono długoterminowe wyniki trwającego badania ASSURE (okres obserwacji do 30 miesięcy) dotyczące punktów końcowych związanych ze świądem w populacji pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim świądem na początku badania. Redukcja nasilenia świądu, oceniona za pomocą skali NRS, uzyskana w ramieniu SEL w badaniu RESPONSE utrzymywała się w badaniu ASSURE do 30. miesiąca. Zaobserwowano klinicznie istotną poprawę (≥ 3 -punktowa redukcja w skali NRS) u $\geq 50\%$ pacjentów, którzy w ramach badania ASSURE przeszli na SEL z wcześniejszego ramienia placebo, w okresie od 15. miesiąca (tj. od 3 miesiąca badania ASSURE) do końca okresu obserwacji. Średni całkowity wynik w skali 5-D Itch i domeny świądu w kwestionariuszu PBC-40 uległy zmniejszeniu od wartości wyjściowych zarówno w populacji pacjentów kontynuujących leczenie SEL (odpowiednio -4,6 [0,7] i -3,3 [0,7]), jak i przechodzących na leczenie SEL z ramienia placebo (odpowiednio -5,8 [1,1] i -4,3 [1,0]). Zmniejszenie wyniku domeny świądu w kwestionariuszu PBC-40 było istotne klinicznie.

Vierling 2025

W publikacji przeanalizowano przypadki złamań kości u pacjentów stosujących SEL w badaniu RESPONSE. Podczas badania RESPONSE złamania kości wystąpiły u 5 pacjentów (4%) w ramieniu SEL, natomiast u pacjentów otrzymujących PLC nie odnotowano żadnych złamań. Dokładna analiza dostępnych danych nie wykazała związku przyczynowego między stosowaniem SEL a złamaniami.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną dla porównania SEL+SOC względem SOC+PLC przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Dla porównania SEL+SOC względem ELA+SOC przeprowadzono analizę minimalizacji kosztów (CMA, ang. *cost minimization analysis*).

Porównywane interwencje

Komparatorem dla rozważanej interwencji, tj. produktu leczniczego Lyvdelzi (seladelpar) jest:

- w analizie CUA – SOC obejmująca przede wszystkim zastosowanie UDCA w monoterapii oraz terapię wspomagającą/ objawowe mające na celu minimalizację nasilenia świądu w dawkowaniu zgodnym z odpowiednimi ChPL,
- w analizie CMA – ELA w monoterapii lub w terapii skojarzonej z UDCA w dawkowaniu zgodnym z ChPL.

Populacja docelowa

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

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) i świadczeniobiorcy, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego. Wyniki analizy z obu uwzględnionych perspektyw uznano za tożsame.

Horyzont czasowy

W analizie CUA, dla porównania SEL+SOC względem SOC analizę przeprowadzono w 50-letnim horyzoncie czasowym, który uznano za dożywotni. W ramach analizy wrażliwości (scenariusz HOR) przetestowano krótszy, 20-letni horyzont czasowy.

W analizie CMA, dla porównania SEL+SOC względem ELA+SOC analizę przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym, który uznano za wystarczający do wykazania różnicy w kosztach między terapiami.

Model

Porównanie SEL+SOC vs. SOC

W analizie wnioskodawcy wykorzystano model globalny dostarczony przez zamawiającego, który zaadaptowano do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

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

Stany specyficzne dla PBC odzwierciedlają wpływ leczenia na kluczowe markery stanu choroby, podczas gdy stany związane z zaawansowaną chorobą wątroby odzwierciedlają kliniczne konsekwencje postępu choroby.

Stany specyficzne dla PBC to:

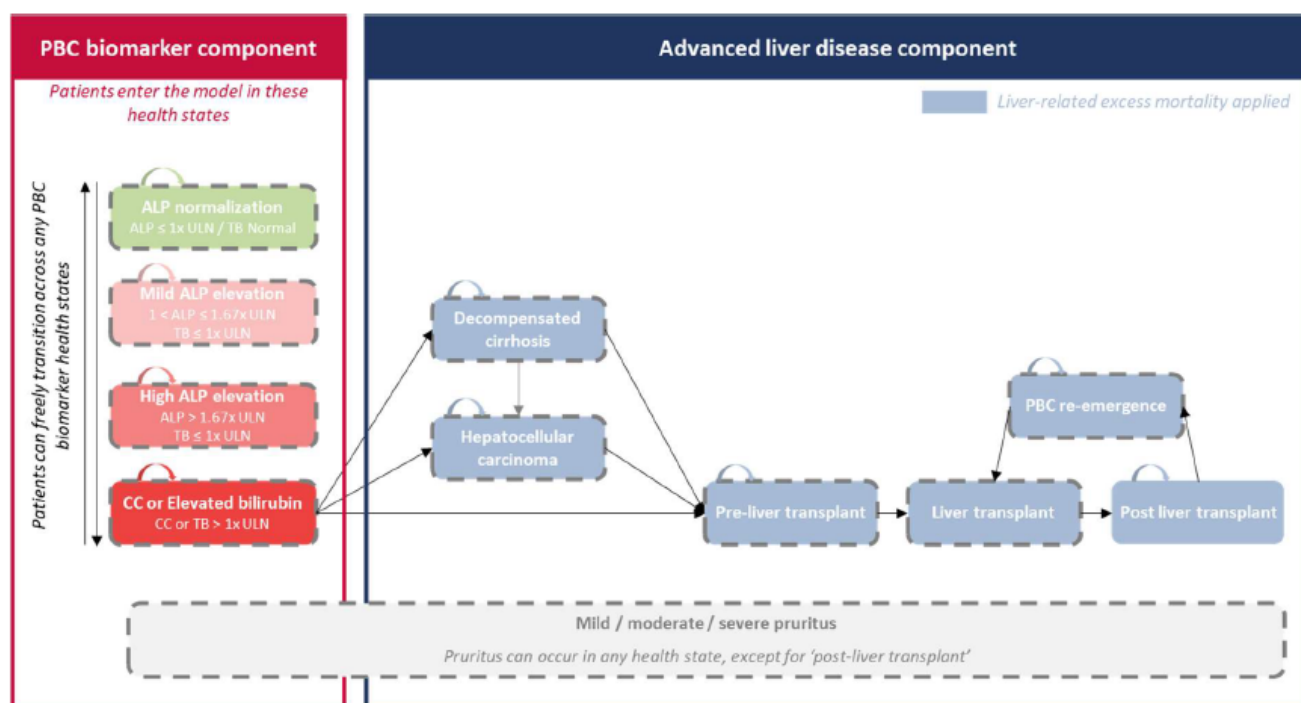
- Normalizacja poziomu ALP: $ALP \leq 1 \times GGN$ / bilirubina w normie,
- Łagodne podwyższenie ALP: $1 < ALP \leq 1,67 \times GGN$ / bilirubina w normie,

- Wysokie podwyższenie ALP: $ALP > 1,67 \times GGN$ / bilirubina w normie,
- CC / podwyższona bilirubina: wyrównana marskość wątroby (CC, ang. *compensated cirrhosis*) lub podwyższona bilirubina.

Stany zdrowia związane z zaawansowaną chorobą wątroby to:

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

Schemat modelu wnioskodawcy został przedstawiony na poniższym schemacie.



Rysunek 1. Struktura modelu wykorzystanego w analizie wnioskodawcy

Stanami początkowymi, w których chorzy mogą wejść do modelu są stany: łagodne podwyższenie ALP, 'wysokie podwyższenie ALP' lub 'CC/podwyższona bilirubina'. Następnie rozpoczynają leczenie jedną z porównywanych interwencji i znajdują się w tych stanach do momentu poprawy poziomu ALP, dalszej progresji choroby (stany zaawansowanej choroby wątroby) lub zgonu. Przejście do stanów zaawansowanej choroby wątroby może bezpośrednio nastąpić jedynie ze stanu 'CC/podwyższona bilirubina'. Po przejściu do tych stanów pacjenci otrzymują leczenie zdefiniowane w ramach kolejnej linii. W celu uwzględnienia przerywania terapii SEL+SOC w przypadku braku uzyskania złożonej odpowiedzi biochemicznej po 12 miesiącach leczenia przyjęto, że pacjenci, którzy na początku 6 cyklu (tj. po 12 miesiącach leczenia) znajdują się w stanie 'wysokie podwyższenie ALP' lub 'CC / podwyższona bilirubina' przerywają leczenie z powodu niespełnienia warunku złożonej odpowiedzi biochemicznej.

Porównanie SEL+SOC vs. ELA+SOC

Na potrzeby porównania SEL+SOC względem ELA+SOC opracowano dodatkowy arkusz obliczeniowy HTAC_SEL_ELA, który dołączono do modelu globalnego. W ramach analizy przeprowadzono uproszczone obliczenia w rocznym horyzoncie czasowym, w ramach, których oszacowano koszty terapii z zastosowaniem SEL+SOC oraz ELA+SOC.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.2. AE wnioskodawcy.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo przedstawione w rozdz. 3 AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej AE.

Skuteczność kliniczna

Charakterystykę początkową pacjentów oraz skuteczność i bezpieczeństwo SEL+SOC oraz SOC+PLC przyjęto zgodnie z danymi z badania RESPONSE zaimplementowanymi w modelu globalnym.

Prawdopodobieństwa przejść między stanami

Stany zdrowia specyficzne dla PBC

W modelu prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia specyficznymi dla PBC są zależne od rodzaju leczenia i określono je w dwóch okresach: poniżej 12. miesiąca oraz powyżej 12. miesiąca. Do określenia prawdopodobieństw przejść dla SEL oraz SOC w miesiącach 0-12 wykorzystano indywidualne dane pacjentów z badania RESPONSE dla każdego okresu, w którym dokonano oceny. Dla okresu powyżej 12. miesiąca brak jest takich danych, dlatego do określenia prawdopodobieństw w tym okresie przyjęto inną metodykę. W oszacowaniach podstawowych przyjęto założenie (na podstawie wyników badania ASSURE wskazujących, że odsetki pacjentów, u których wystąpiła złożona odpowiedź biochemiczna po 24. miesiącach terapii były zbliżone do obserwacji z badania RESPONSE), że pacjenci kontynuujący terapię SEL powyżej 12. miesiąca pozostają w stanach PBC, w których byli w 12. miesiącu terapii (czyli nie występują dalsze przejścia między stanami specyficznymi dla PBC). Dla pacjentów stosujących SOC również przyjęto prawdopodobieństwa przejść oparte na danych z końcowego okresu badania RESPONSE (9–12 miesiąc), zmodyfikowane zgodnie z założeniem braku poprawy poziomu ALP i stężenia bilirubiny, tj. pacjenci po 12. miesiącu nie przechodzili do stanów z niższym poziomem ALP i bilirubiny.

Stany zdrowia związane z zaawansowaną chorobą wątroby

W modelu globalnym do określenia prawdopodobieństw przejść w stanach zdrowia związanych z zaawansowaną chorobą wątroby, wykorzystano prawdopodobieństwa przejść przedstawione w analizie dla preparatu Ocaliva ocenionej przez NICE (TA443). Jedynie dla przejść ze stanu 'CC / podwyższona bilirubina' do stanu 'DCC' (niewyrównana marskość wątroby) oraz ze stanu 'DCC' do stanu 'przed przeszczepem' autorzy oryginalnego modelu określili prawdopodobieństwa poprzez kalibrację przy wykorzystaniu 10-letnich danych dotyczących przeżycia bez przeszczepu wątroby, przedstawionych w analizie TA443.

Szczegóły dotyczące prawdopodobieństwa przejść między stanami opisano w rozdz. 3.2. AE wnioskodawcy.

Świąd

W modelu poza zdefiniowanymi stanami zdrowia uwzględniono świąd jako długotrwały niekorzystny objaw choroby. W modelu przyjęto trzy poziomy nasilenia świądu: łagodny, umiarkowany i ciężki. Na podstawie badania RESPONSE określono liczbę pacjentów, u których występował świąd w określonym stopniu nasilenia na początku badania oraz dla każdego punktu oceny w 1., 3., 6., 9. i 12. miesiącu. Konserwatywnie przyjęto, że rozkład pacjentów ze względu na stopień nasilenia świądu po 12. miesiącu jest taki sam, jak w 12. miesiącu i jest stosowany w całym horyzoncie czasowym (rozdział 3.6 AE wnioskodawcy).

Wpływ świądu na wyniki jest modelowany za pomocą spadków użyteczności (rozdz. 3.8. AE wnioskodawcy) oraz kosztów związanych z jego wystąpieniem (rozdz. 3.10.1.4. AE wnioskodawcy).

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

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

cenę zbytu netto dla preparatu Lyvdelzi uzyskano od Zamawiającego.

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

Tabela 18. Koszt SEL uwzględniony w obliczeniach analizy podstawowej

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

* Przy założeniu, że rok to 365,25 dni

Aby wyznaczyć szacunkową cenę lqirvio (elafibranor) w warunkach polskich poszukiwano danych dotyczących ceny zbytu netto dla tego leku w innych krajach z obszaru EFTA (ang. *European Free Trade Association*). Zakładając, że lek ten w przypadku finansowania ze środków publicznych byłby finansowany w ramach programu lekowego, obliczono cenę końcową dla płatnika publicznego.

Tabela 19. Koszt ELA uwzględniony w obliczeniach analizy podstawowej

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

* Przy założeniu, że rok to 365,25 dni

Biorąc pod uwagę niepewność związaną z określeniem kosztu ELA przeprowadzono analizę wrażliwości, w której uwzględniono koszt ELA o 20% niższy / wyższy od wartości uwzględnionej w analizie podstawowej, tj. odpowiednio 17 401,44 zł/opak. i 26 102,16 zł/opak. (szczegóły w rozdziale 3.10.1 AE wnioskodawcy).

UDCA jest finansowany w ramach wykazu otwartego w grupie limitowej 245.0 *Leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby – kwas ursodeoksycholowy* w określonym wskazaniu. Refundacja obejmuje pięć preparatów dostępnym dla pacjentów z odpłatnością 30% oraz bezpłatnie dla kobiet w ciąży, osób poniżej 18 r.ż. oraz osób powyżej 65 r.ż., szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Koszt UDCA uwzględniony w obliczeniach analizy podstawowej

Nazwa leku	Dawka, opak.	Typ odpłatności pacjenta	Cena detaliczna	Limit finansowania	Odpłatność pacjenta	Odpłatność NFZ
Poursan	250 mg, 90 szt.	30% / 0%	95,29 zł	75,18 zł	42,66 zł / 0,00 zł	52,63 zł / 95,29 zł
Ursocam	250 mg, 90 szt.	30% / 0%	89,69 zł	75,18 zł	33,35 zł / 0,00 zł	56,34 zł / 89,69 zł
Ursocam	250 mg, 100 szt.	30% / 0%	98,58 zł	83,53 zł	36,10 zł / 0,00 zł	62,48 zł / 98,58 zł
Ursopol	300 mg, 50 szt.	30% / 0%	61,23 zł	50,12 zł	23,54 zł / 0,00 zł	37,69 zł / 61,23 zł
Ursoxyn	250 mg, 100 szt.	30% / 0%	83,53 zł	83,53 zł	25,06 zł / 0,00 zł	58,47 zł / 83,53 zł

Średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia modelowania to około 57 lat, zaś zgodnie z wynikami modelu oczekiwane przeżycie znacznie przekracza 65. r.ż. W związku z tym w oszacowaniu kosztu UDCA uwzględniono zerową odpłatność pacjenta u części pacjentów z populacji docelowej.

Koszty leczenia świądu

Określono średni koszt farmakoterapii świądu, zgodnie z poniższą tabelą.

Tabela 21. Miesięczny koszt farmakoterapii świądu uwzględniony w analizie podstawowej

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

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

Szczegółowe informacje dotyczące kosztów i źródeł wykorzystanych do ich oszacowania znajdują się w rozdz. 3.10 AE wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

Użyteczności dla stanów zdrowia specyficznych dla PBC oraz wartości spadków użyteczności dla chorych ze świądem zostały wyznaczone przez autorów globalnego modelu na podstawie danych z badania klinicznego RESPONSE lub na podstawie danych literaturowych (NICE TA44S, NICE TA1016). W celu ich oszacowania, do danych dotyczących użyteczności EQ-5D-5L i EQ-5D-3L uzyskanych za pomocą mapowania zastosowano mieszane modele dla pomiarów powtarzanych (MMRM). Dla stanów zdrowia związanych z zaawansowaną chorobą wątroby uwzględniono wyłącznie dane literaturowe (NICE TA44S, NICE TA1016) – badanie RESPONSE nie dostarcza danych w tym zakresie.

Spadki użyteczności związane ze świądem w scenariuszu podstawowym założono na podstawie danych z badania RESPONSE z uwzględnieniem polskich norm użyteczności (model 6). Ponieważ kwestionariusz PBC-40 wykorzystany w badaniu RESPONSE nie umożliwia bezpośredniego wyznaczenia wartości użyteczności, autorzy oryginalnego modelu opracowali narzędzie do mapowania jego wyników na wartości użyteczności EQ-5D.

Tabela 22. Wartości użyteczności przyjęte w modelu wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Stan choroby	Wartość użyteczności
Stany specyficzne dla PBC	
Normalizacja ALP	
Łagodne podwyższenie ALP	
Wysokie podwyższenie ALP	
CC / podwyższona bilirubina	
Stany zdrowia związane z zaawansowaną chorobą wątroby	
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	0,3800
Rak wątrobokomórkowy (HCC)	0,4500
Przed przeszczepem wątroby	0,3800
Przeszczep wątroby	0,3800
Po przeszczepie wątroby	0,5700
Nawrót PBC	0,6700
Spadek użyteczności dla świądu	
Łagodny świąd	
Umiarkowany świąd	
Silny świąd	

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

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

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

SEL+SOC vs. SOC+PLC

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej SEL+SOC vs. SOC+PLC

Parametr	SEL+SOC	SOC+PLC
Efekt [QALY]		
Efekt inkrementalny [QALY]		
Z RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
ICUR [PLN/QALY]		503 753

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie SEL+SOC w miejsce SOC+PLC jest droższe i wiąże się z większymi efektami zdrowotnymi. Oszacowany ICUR z perspektywy NFZ w wariancie z RSS wyniósł [REDACTED] PLN/QALY oraz 503 753 PLN/QALY w wariancie bez RSS. [REDACTED] progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji. Aktualna wysokość progu opłacalności kosztowej to 244 821 PLN/QALY.

SEL+SOC vs. ELA+SOC

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej SEL+SOC vs. ELA+SOC

Parametr	SEL+SOC	ELA+SOC
Z RSS		
Koszt leków [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		
Bez RSS		
Koszt leczenia [PLN]		
Koszt inkrementalny [PLN]		

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Porównanie SEL+SOC vs. SOC+PLC (CUA)

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu⁸, o którym mowa w art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy, wynosi [REDACTED]. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badanie kliniczne wykazujące wyższość wnioskowanej technologii nad komparatorem stosowanym we wnioskowanym wskazaniu, zatem nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Porównanie SEL+SOC vs. ELA+SOC (CMA)

Cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe oszacowano na [REDACTED], zarówno w wariancie z RSS i bez RSS.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Poniżej przedstawiono podstawowe założenia i wybrane wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości, tj. testowanie których powodowało największe różnice względem wyników analizy podstawowej. Więcej szczegółów przedstawiono w rozdz. 6 AE wnioskodawcy oraz w rozdz. 1.4 i 1.5. oraz aneksie A.1.2 i A.1.3. uzupełnienia AE i BIA wnioskodawcy.

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości dla porównania SEL+SOC ze wskazanym przez wnioskodawcę komparatorami testowano różne parametry i założenia (łącznie 27 scenariuszy: 25 dla SOC+PLC, 2 dla ELA+SOC). Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości przedstawiono w rozdz. 6.1 AE wnioskodawcy oraz w rozdz. 1.5 oraz aneksie A.1.3 uzupełnienia AE i BIA wnioskodawcy.

Porównanie SEL+SOC vs. SOC+PLC

Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie SEL+SOC pozostaje droższe od SOC+PLC, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY od [REDACTED] do [REDACTED]. W ramach wszystkich analizowanych scenariuszy wartość ICUR dla porównania SEL+SOC vs. SOC+PLC znajdowała się [REDACTED] progu opłacalności, zarówno w przypadku nieuwzględnienia jak i uwzględnienia zaproponowanego RSS (od [REDACTED] do [REDACTED] bez RSS oraz od [REDACTED] do [REDACTED] z RSS).

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla SEL+SOC vs. SOC+PLC znajdują się w rozdz. 1.5. i aneksie A.1.3 uzupełnienia AE i BIA wnioskodawcy.

Porównanie SEL+SOC vs. ELA+SOC

[REDACTED]

[REDACTED]

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości dla SEL+SOC vs. ELA+SOC znajdują się w rozdz. 6.2 i aneksie A.1.3 AE wnioskodawcy.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo, osiągnięcia efektywności kosztowej przez wnioskowaną technologię względem SOC wyniosło [REDACTED]

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości znajdują się w rozdz. 1.4 i aneksie A.1.2. uzupełnienia AE i BIA wnioskodawcy.

⁸ 244 821 PLN/QALY

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komentarz dotyczący ELA jako komparatora opisano szczegółowo w rozdz. 3.3. AWA
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności? Czy wybrano adekwatną technikę analityczną?	TAK	W przypadku porównania SEL+SOC vs. SOC+PLC zastosowano właściwą technikę analityczną, tj. CUA. W opinii analityków dla porównania dla SEL+SOC vs. ELA+SOC wybrano niewłaściwą technikę analityczną, tj. CMA. W AKL nie wykazano terapeutycznej równorzędności efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną (w analizie nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy SEL+SOC i ELA+SOC, co nie jest tożsame z równorzędnością terapii). Wnioskodawca został poproszony na etapie wezwania do uzupełnienia analiz o przedstawienie analizy techniką CUA. Wnioskodawca nie przedstawił analizy techniką CUA, a w piśmie do Agencji przedstawił następującą argumentację: „W analizie klinicznej nie wykazano istotnych statystycznie różnic w efektywności SEL+SOC vs ELA+SOC; jednocześnie w AKL wykazano zbliżony poziom bezpieczeństwa obu terapii. Pomimo faktu, że wyniki pochodzą z przeprowadzonego porównania pośredniego, należy uznać, że charakteryzują się wysoką wiarygodnością, biorąc pod uwagę względną homogeniczność badań uwzględnionych w porównaniu. Biorąc pod uwagę wyniki i wnioski analizy klinicznej wskazujące na porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo analizowanych technologii, analizę ekonomiczną przeprowadzono w postaci analizy minimalizacji kosztów, co jest zbieżne z dotychczasową praktyką polską i zagraniczną w tym zakresie. W konsekwencji odstąpiono od przeprowadzenia analizy kosztów-użyteczności.”
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Wnioskodawca dla analizy użyteczności kosztów (CUA) przyjął dożywni (50-letni) horyzont czasowy. W ramach analizy wrażliwości testowano krótszy, 20-letni, horyzont czasowy. W analizie minimalizacji kosztów (CMA) przyjęto roczny horyzont czasowy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT, 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano obliczenia, w których stopy dyskontowe określono na poziomie 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 9 AE wnioskodawcy)

- Obliczenia analizy przeprowadzono w oparciu o model dostarczony przez Zamawiającego. Wszelkie ograniczenia oryginalnego modelu wynikające np. z jego struktury czy też przyjmowanych upraszczających założeń stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.
- Dane w zakresie skuteczności interwencji porównywanych w niniejszej analizie oparto na odpowiedzi biochemicznej na leczenie w badaniu RESPONSE w okresie 0-12 miesięcy. W analizie wystąpiła potrzeba modelowania efektów zdrowotnych na dłuższy niż uwzględniony w badaniu horyzont czasowy (dożywotni), co jest związane z niepewnością. Dla okresu powyżej 12 miesięcy przyjęto szereg opcji do określenia prawdopodobieństw przejść między stanami PBC, które oparto na różnych założeniach klinicznych oraz danych z końcowego okresu badania RESPONSE. Aby zminimalizować niepewność wynikającą z potrzeby ekstrapolacji danych, parametry wykorzystane do modelowania testowano w analizie wrażliwości.

Komentarz analityków Agencji: założenie oparto na podstawie wyników z 24. miesiąca interwencji z długookresowego badania ASSURE. Wyniki dotyczące dłuższego okresu interwencji nie zostały opublikowane w formie pełnotekstowej. Wnioskowanie na tej podstawie jest obarczone dużą niepewnością.

- Nie odnaleziono polskich danych, które umożliwiłyby określenie prawdopodobieństwa przejścia do i pomiędzy stanami zaawansowanej choroby wątroby w populacji docelowej. W związku z tym te prawdopodobieństwa przejścia określono na podstawie danych z analizy dla preparatu Ocaliva ocienionej przez NICE.
- Nie odnaleziono polskich badań, na podstawie których możliwe byłoby określenie wartości użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z PBC. W związku z tym wykorzystano wartości uzyskane na podstawie danych z badania RESPONSE dla stanów specyficznych dla PBC oraz danych literaturowych dla stanów związanych z zaawansowaną chorobą wątroby oraz spadków użyteczności z powodu świądu i pozostałych zdarzeń niepożądanych.
- Koszty stanów zdrowia zdefiniowanych przez poziom ALP oraz stanu nawrót PBC oszacowano na podstawie zagranicznych danych dotyczących zużycia zasobów odnalezionych w ramach prac nad modelem globalnym. Rzeczywiste zużycie zasobów w warunkach polskich może odbiegać od uwzględnionego w obliczeniach. Nie odnaleziono polskich danych w tym zakresie.
- Dostępne dane dotyczące zużycia zasobów opieki medycznej w stanach DCC oraz HCC przekładają się na znaczne różnice w oszacowanych kosztach tych stanów zdrowia (koszty roczne dla stanu DCC / HCC to 48 464,95 zł / 32 340,99 zł oraz 59 648,58 zł / 19 423,21 zł odpowiednio w przypadku oszacowania na podstawie analizy ekonomicznej Ocaliva 2022 oraz modelu globalnego, Tabela 80. w rozdz. 3.10.6. AE wnioskodawcy). W obliczeniach podstawowych wykorzystano dane wyznaczone na podstawie analizy ekonomicznej Ocaliva, co do których nie przedstawiono zastrzeżeń w ramach analizy weryfikacyjnej. Niemniej jednak koszty te obarczone są niepewnością i zostały przetestowane w ramach analizy wrażliwości, w której wykorzystano alternatywne dane w tym zakresie.
- Koszty opieki potransplantacyjnej oszacowano w oparciu o dane wykorzystane w analizie ekonomicznej Prousan 2015, tym samym ograniczenia wynikające z metodyki oszacowań tych kosztów we wspomnianej analizie mają przełożenie na niniejszą analizę. Biorąc pod uwagę, że wykorzystane dane bazowały na wartościach sprzed 10 lat, w oszacowaniach uwzględniono wpływ inflacji na podstawie wskaźników cen towarów i usług konsumpcyjnych w sektorze 'Zdrowie'. Mimo że przyjęta metodyka umożliwia przybliżenie aktualnego kosztu na podstawie danych historycznych, rzeczywiste koszty w roku 2025 mogą się różnić od oszacowanych.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków

- W ramach Analizy klinicznej nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia dla populacji w pełni zgodnej z kryteriami włączenia do programu lekowego (tj. z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów). W związku z powyższym modelowanie w niniejszej analizie obarczone jest niepewnością.

- Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z nietolerancją UDCA są ograniczone. Mała grupa pacjentów w badaniu RESPONSE z nietolerancją UDCA, tj. 12 (6,22%) co wiązało się z tym, że mała grupa pacjentów przyjmowała SEL w monoterapii, co uniemożliwia ocenę potencjalnych różnic między grupami. W analizie ekonomicznej przyjęto takie same prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla obu podgrup z tolerancją i nietolerancją UDCA.
- Nie uwzględniono kosztów podania leków w programie lekowym, tj. kosztu wizyty ambulatoryjnej – założono, że podawanie leku nie wiąże się z dodatkowymi kosztami, gdyż jest on stosowany przez pacjenta samodzielnie. Założenie to nie odzwierciedla rzeczywistej sytuacji klinicznej, ponieważ wydanie leków w ramach programu lekowego odbywa się na zasadzie odbytej wizyty ambulatoryjnej. Jednakże koszty te, w opinii analityków Agencji, nie wpływają na wnioskowanie.
- W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przedstawił porównanie z nierefundowanym komparatorem – elafibranorem. Przedstawione w analizie klinicznej wyniki zakotwiczonych oraz niezakotwiczonych porównań pośrednich wnioskowanej technologii z ELA w opinii Agencji nie są wystarczające do stwierdzenia równoważności terapeutycznej interwencji. W związku z powyższym przyjęcie minimalizacji kosztów jako techniki analitycznej nie jest zasadne, a przeprowadzone porównanie nie jest informatywne.

Walidacja modeli

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną NICE oceniającą efektywność kosztową seladelparu (CUA Lyvdelzi 2025), obejmującą brytyjskich pacjentów z PBC z niepowodzeniem lub nietolerancją na UDCA, bez zawężenia do nietolerancji lub przeciwwskazań do fibratów. W analizie NICE komparatorami są ELA lub OCA ± UDCA, a nie SOC+PLC. Zastosowano analizę kosztów-użyteczności i kosztów-efektywności, co różni się od analizy minimalizacji kosztów przyjętej na potrzeby niniejszego opracowania (SEL vs. ELA). Różnice w zakresie danych wejściowych względem niniejszej analizy omówiono szczegółowo w AE wnioskodawcy (str. 102).

Walidacja wewnętrzna

W ramach walidacji wewnętrznej wnioskodawca sprawdził poprawność działania modelu poprzez dostosowanie modelu dostarczonego przez zamawiającego. Ponadto przeanalizowano wyniki symulacji oraz testowano scenariusze skrajnych wartości parametrów. Wszystkie błędy powstałe podczas dostosowania modelu do warunków polskich oraz wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Przeprowadzona w Agencji analiza struktury modelu nie wykazała istotnych błędów które mogłyby wpływać na wyniki lub wnioskowanie z analizy ekonomicznej. W porównaniu z terapią standardową zastosowano właściwą technikę analityczną.

Walidacja zewnętrzna

W przeprowadzonej walidacji zewnętrznej nie zidentyfikowano badań, które pozwoliłyby na ocenę zgodności wyników modelu dla SEL+SOC z danymi empirycznymi. Wnioskodawca wskazał, że było to związane z niedawną rejestracją leku mającą miejsce w sierpniu 2024 w FDA oraz w lutym 2025 w EMA.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji



6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika i pacjentów. Koszty współpłacenia pacjentów są niewielkie, dlatego wyniki z obu perspektyw można uznać za tożsame.

Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że SEL będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego począwszy od 01.01.2026 r.

Struktura modelu

Wyniki i założenia analizy wpływu na budżet oparto na podstawie modelu obliczeniowego wykorzystanego w analizie ekonomicznej.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową analizy stanowią dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie z zastosowaniem UDCA lub z nietolerancją UDCA, a także z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów, którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego.

Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto o dane NFZ dotyczące liczby pacjentów z rozpoznaniem PBC leczonych UDCA, opinie eksperckie dotyczące odsetka pacjentów z nietolerancją lub nieskutecznością leczenia UDCA oraz odsetka pacjentów leczonych fibratami po nieskuteczności leczenia UDCA, dane literaturowe w zakresie odsetka pacjentów z nietolerancją leczenia fibratami oraz arbitralne założenie dotyczące odsetka pacjentów z przeciwwskazaniami do fibratów.

Udziały w rynku

W BIA wnioskodawcy analizowano dwa scenariusze: istniejący i nowy. W scenariuszu istniejącym założono brak finansowania SEL ze środków publicznych. W obliczeniach założono, że 100% pacjentów z populacji docelowej stosuje SOC, natomiast żaden pacjent nie stosuje ELA. W scenariuszu nowym przyjęto, że udział [] w kolejnych miesiącach refundacji []. W obliczeniach przyjęto, że w populacji docelowej poza SEL dostępne jest wyłącznie SOC i żaden pacjent nie będzie stosował ELA w horyzoncie czasowym analizy. W ramach analizy wrażliwości w obliczeniach przyjęto, że udział SEL będzie o 20 p.p. niższe/wyższe od zakładanego w analizie podstawowej.

Uwzględnione koszty

Za analizą ekonomiczną w obliczeniach uwzględniono:

- koszt leków (SEL, UDCA),
- pozostałe kategorie kosztowe, do których należą:
 - koszty leków w kolejnej linii leczenia,
 - koszty leczenia świadu (leki i świadczenia medyczne),
 - koszty stanów zdrowia (w tym koszt diagnostyki i monitorowania w programie lekowym),
 - koszty leczenia zdarzeń niepożądanych,
 - koszty opieki terminalnej.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	662 (426/891)*	662 (426/891)*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	125 (81/169)^	357 (230/481)^

* liczebność populacji oszacowana dla wariantów analizy wrażliwości, w których zmiana parametru daje wartości skrajne w zakresie liczebności populacji docelowej

^ obliczenia własne Agencji na podstawie arkusza kalkulacyjnego wnioskodawcy

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	1,55	5,21	1,55	5,21
Koszty sumaryczne	1,55	5,21	1,55	5,21
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne	12,92	73,54		

W scenariuszu istniejącym wydatki całkowite płatnika publicznego wyniosą 1,55 mln PLN oraz 5,21 mln PLN odpowiednio w I i II roku.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Lyvdelzi w wariantcie podstawowym spowoduje wydatków NFZ w wariantcie z RSS oraz o ok. 12,92 mln PLN w I roku i o ok. 73,54 mln PLN w II roku refundacji w wariantcie bez RSS.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmienności określonych parametrów na prognozowane wydatki.

Zestawienie wszystkich parametrów podlegających zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości przedstawiono w rozdz. 2.10. BIA wnioskodawcy. Każdy ze scenariuszy analizowano w 2 wariantach – z i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka. Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozdz. A.2). Wariantem minimalnym (B1) jest wariant, w którym założono, że odsetek pacjentów z nieskutecznością / nietolerancją leczenia UDCA wynosi zgodnie z danymi z badania PEX. Wariantem maksymalnym jest wariant A1, w ramach, którego szacowano liczebność populacji docelowej w oparciu o prognozę liczby pacjentów leczonych UDCA na podstawie danych NFZ z lat 2017-2020. W poniższej

tabeli przedstawiono warianty analizy wrażliwości o największym wpływie na inkrementalne wydatki płatnika publicznego.

Tabela 28. Wyniki analizy wrażliwości dla wariantów o największym wpływie na koszty inkrementalne – w horyzoncie analizy, wariant z/bez RSS [mln PLN]

Wariant; parametr	Koszty inkrementalne			
	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Minimalny (B1)				
Maksymalny (A1)				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Lyvdelzi w wariancie minimalnym spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. i odpowiednio w I roku i II roku refundacji w wariancie z RSS oraz o ok. i odpowiednio w I roku i II roku refundacji w wariancie bez RSS. Natomiast w wariancie maksymalnym spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. i ok. odpowiednio w I i II roku refundacji w wariancie z RSS oraz o ok. i odpowiednio w I i II roku refundacji w wariancie bez RSS.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej na podstawie danych NFZ oraz danych literaturowych. Za niewystarczający należy uznać opis na podstawie którego odstąpiono od wyliczeń populacji z danych epidemiologicznych. Należy zaznaczyć, że ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni wskazali większą liczebność populacji docelowej (szczegóły w rozdz. 6.3.1 AWA).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Wnioskodawca wskazał, że przyjęty horyzont analizy obejmuje okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Na podstawie założeń producenta udziały w rynku W ramach analizy wrażliwości w obliczeniach przyjęto, że docelowe rozpowszechnienie SEL+SOC będzie o 20 p.p. niższe (tj. i wyższe (tj. od zakładanego w analizie podstawowej. Brak innych wiarygodnych danych dotyczących spodziewanego rozpowszechnienia leku w populacji docelowej.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W BIA w scenariuszu istniejącym i nowym założono, że żaden pacjent nie stosuje i nie będzie stosował ELA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	Produkt leczniczy Lyvdelzi nie jest aktualnie refundowany we wnioskowanym wskazaniu. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowane przez wnioskodawcę we wniosku roczne wielkości dostaw poszczególnych dawek Lyvdelzi pozwolą na pokrycie zapotrzebowania podstawowego leczenia. Należy jednak zauważyć, że choć liczba opakowań w ujęciu rocznym jest wystarczająca, to w poszczególnych miesiącach występują rozbieżności pomiędzy dostawami, a prognozowanym zapotrzebowaniem.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkowe analizy wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie.

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (BIA s. 43):

- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie kilku źródeł danych oraz przyjmując dodatkowe założenia o arbitralnym charakterze, co wpływa na niepewność w zakresie oszacowanej liczebności populacji docelowej. W ramach prac nad analizą nie odnaleziono jednego źródła danych, na podstawie którego byłoby możliwe oszacowanie liczebności populacji docelowej. Niemniej tam gdzie było możliwe, na etapie oszacowań uwzględniono możliwe najlepsze spośród dostępnych danych, w tym dane NFZ, uzyskane opinie ekspertów klinicznych a także dane literaturowe.*

Komentarz analityków Agencji: Dostępne dane NFZ dotyczące liczby dorosłych pacjentów leczonych UDCA w Polsce obarczone są licznymi ograniczeniami, na które wskazywano w AWA Ocaliva. Należy zaznaczyć, że zakres wskazań dla UDCA objętych refundacją jest szerszy niż wskazanie PBC i obejmuje również: zaburzenia czynności wątroby i dróg żółciowych związane z mukowiscydozą oraz cholestazę ciężarnych. Dodatkowo na ograniczenia danych NFZ, dotyczących rzeczywistej liczby pacjentów z PBC, ma wpływ: niski odsetek raportowania kodu K74.3 (wskazującego na PBC) u pacjentów stosujących UDCA, częste raportowanie niespecyficznego kodu Z76.0 („Powtórne recepty”) jako głównego rozpoznania, stosowania ogólnego kodu K76 („Inne choroby wątroby”) zamiast kodu właściwego dla PBC. Pomimo iż prawidłowym kodem dla pierwotnego zapalenia dróg żółciowych jest wyłącznie K74.3, w praktyce klinicznej schorzenie to bywa sprawozdawane również pod innymi kodami, takimi jak K73.0, K73.1, K73.2, K73.8, K73.9 (niesklasyfikowane przewlekłe zapalenie wątroby) czy K74.0 (włóknienie wątroby). Dodatkowo używane są także kody z grupy zapaleń dróg żółciowych, np. K83.0, K83.8, K83.9, które nie powinny być stosowane w PBC. Zidentyfikowane rozbieżności wynikają m.in. ze zmiany nazwy choroby z „pierwotnej żółciowej marskości wątroby” na „pierwotne zapalenie dróg żółciowych”, co mogło prowadzić do błędnego poszukiwania odpowiedniego kodu wśród zapaleń dróg żółciowych. W konsekwencji część pacjentów z PBC jest raportowana pod innymi kodami ICD-10, co prowadzi do istotnego niedoszacowania liczby chorych na pierwotne zapalenie dróg żółciowych.

Liczebność populacji docelowej oszacowana przez wnioskodawcę (662 pacjentów) jest wyższa niż szacunki własne KK w dziedzinie gastroenterologii (ok. 150-400 pacjentów) oraz jednego z ekspertów (ok. 450 pacjentów). Jednocześnie oszacowania dwóch innych ekspertów klinicznych, oparte o dane epidemiologiczne z krajów europejskich, wskazują na szerszy zakres (pierwszy ekspert: ok. 820-1200, drugi ekspert: ok. 250-900).

- Nie zidentyfikowano danych, które pozwoliłyby na określenie rozpowszechnienia seladelparu w populacji docelowej w przypadku rozpoczęcia jego refundacji. Zostało ono określone na podstawie informacji / prognoz rynkowych przekazanych przez Zamawiającego.*
- Dane dotyczące przerywania leczenia seladelparem przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej, tj. na podstawie danych z randomizowanego badania klinicznego RESPONSE (w 1. roku leczenia) oraz badania ASSURE (> 1. roku leczenia). Zasady przerywania leczenia w tych badaniach nie w pełni odpowiadają zapisom programu lekowego w tym zakresie.*
- Koszty uwzględnione w niniejszej analizie przyjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej w krótkim horyzoncie czasowym. Na wyniki te składają się założenia dotyczące efektywności i przebiegu PBC oraz dotyczące kosztów uwzględnionych w tejże analizie. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie tych danych przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy.*

Oprócz ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę, **analitycy zidentyfikowali następujące ograniczenia:**

- Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań populacji względem danych epidemiologicznych, argumentując to dużą zmiennością zagranicznych wskaźników epidemiologicznych. W konsekwencji uniemożliwia to porównanie wariantu opartego na danych epidemiologicznych z wariantem bazującym na danych sprzedażowych NFZ. Wnioskodawca odniósł się do tego zarzutu w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych. Wnioskodawca zwraca uwagę, że chorobowość rejestrowalna PBC w Polsce jest niższa niż wynika ze współczynników chorobowości raportowanych w badaniach zagranicznych. Przeprowadzone w analizie oszacowania w oparciu o dane NFZ stanowią najlepszy możliwy sposób postępowania i, w świetle dostępnych danych, wskazuje na możliwie najbardziej precyzyjnie wyznaczone liczby pacjentów z analizowanej populacji docelowej. W opinii analityków Agencji uzasadnienie wnioskodawcy jest niewystarczające. Ograniczenia dotyczące danych NFZ zostały już opisane powyżej. Jednocześnie należy wskazać, że oszacowania populacji docelowej przeprowadzone przez dwóch ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, a oparte na danych epidemiologicznych z krajów europejskich, wskazują na wyższą liczebność populacji docelowej, niż oszacowana przez wnioskodawcę.
- Założono, że 100% populacji z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów będzie kwalifikować się do leczenia seladelparem, tymczasem w grupach pacjentów z przeciwwskazaniami do fibratów znajdują się osoby z zaawansowaną, często zdekompensowaną chorobą wątroby, które będą spełniać kryteria wyłączenia z programu. Takie podejście może prowadzić do przeszacowania rzeczywistej wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca uzasadnił, że założenie to ma charakter konserwatywny, maksymalizujący szacowany wpływ na budżet płatnika publicznego.
- Wnioskodawca nie przedstawił minimalnego i maksymalnego wariantu analizy w zakresie liczebności populacji docelowej. Wnioskodawca w ramach analizy wrażliwości oszacował liczbę pacjentów z populacji docelowej, gdy następują zmiany dla parametrów uwzględnionych w oszacowaniu populacji, zgodnie z założeniami opisanymi w rozdziale 2.5 BIA. Zakres min/max populacji podany w tab. 20 AWA podano na podstawie wariantów analizy wrażliwości, w których zmiana parametru daje wartości skrajne w zakresie liczebności populacji docelowej.
- Analiza zakłada stałą liczebność populacji docelowej na poziomie 662 pacjentów rocznie, nie uwzględniając rosnącego trendu liczby chorych wskazanego w APD. Założenie to może skutkować niedoszacowaniem rzeczywistego wpływu na budżet płatnika publicznego. Wnioskodawca odniósł się do tego zarzutu w odpowiedzi na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych, argumentując, że liczba pacjentów realizujących recepty w grupie limitowej 245.0 oraz liczba osób z raportowanym rozpoznaniem K74.3, pozostają „względnie stabilne”, a brak wyraźnych trendów wzrostu lub spadku liczby pacjentów jest zgodny z krajowymi uwarunkowaniami diagnostycznymi oraz malejącą liczbą ludności w Polsce. Dodatkowo wskazano, że lokalne trendy są bardziej odpowiednie niż globalne, co – zdaniem wnioskodawcy – uzasadnia brak potrzeby wykonywania dodatkowych obliczeń, a przeprowadzona analiza wrażliwości wystarczająco potwierdza odporność wyników BIA na zmiany parametrów wejściowych. W opinii analityków Agencji, przedstawione przez Wnioskodawcę uzasadnienie jest niewystarczające, ponieważ nie uwzględnia ryzyka niedoszacowania wynikającego z ograniczeń danych NFZ oraz trendu w zakresie wzrastającej liczby pacjentów. Częstość występowania PBC systematycznie wzrasta, co wynika ze wzrostu wykrywalności PBC, szczególnie na jej wczesnym etapie oraz wydłużonego czasu przeżycia dzięki dostępności skuteczniejszych metod leczenia.
- W ramach analizy wrażliwości nie testowano różnych propozycji cenowych dla ocenianego leku.
- Nie uwzględniono kosztów podania leków w programie lekowym, tj. kosztu wizyty ambulatoryjnej – założono, że podawanie leku nie wiąże się z dodatkowymi kosztami, gdyż jest on stosowany przez pacjenta samodzielnie. Założenie to nie odzwierciedla rzeczywistej sytuacji klinicznej, ponieważ wydanie leków w ramach programu lekowego odbywa się na zasadzie odbytej wizyty ambulatoryjnej. Jednakże koszty te, w opinii analityków Agencji, nie wpływają na wnioskowanie.
- Przekazany model BIA nie daje możliwości modyfikacji jego struktury – dane wejściowe są przepisane z modelu AE, co skutkuje brakiem możliwości weryfikacji powiązań pomiędzy wartościami modeli. Wnioskodawca, odnosząc się do tego zarzutu, wyjaśnił, iż obliczenia w BIA przedstawiono w oparciu o model ekonomiczny, co wiązało się z koniecznością skopiowania wyników z modelu ekonomicznego do pliku obliczeniowego BIA. Dla każdego zestawu danych wskazano arkusz w modelu ekonomicznym oraz zakres komórek, z których zostały one skopiowane oraz określono przy jakich ustawieniach modelu zostały wygenerowane.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Ze względu na rozbieżności pomiędzy wnioskodawcą a ankietowanymi przez Agencję ekspertami w zakresie prognozowanej liczebności populacji docelowej, analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne. W obliczeniach Agencji postanowiono uwzględnić maksymalne liczby pacjentów, które zostały oszacowane przez ekspertów na podstawie danych epidemiologicznych, tj. 900 i 1200 osób. Ze względu na fakt, że liczebność 900 osób jest zbliżona do liczebności populacji docelowej z wariantu A1 analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę (tj. 891 osób), ostatecznie analitycy Agencji przeprowadzili oszacowania uwzględniające oszacowania tylko jednego eksperta.

Tabela 30. Przyjęty scenariusz obliczeń własnych Agencji

Scenariusz analizy	Wartość w analizie podstawowej	Wartość w analizie AOTMiT	Uzasadnienie
1. Populacja docelowa (liczba pacjentów / rok)	662	1200	Na podstawie opinii eksperta ankietowanego przez Agencję

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania Agencji [mln PLN]

Koszty inkrementalne			
Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
I rok	II rok	I rok	II rok
23,42	133,34	18,62	105,94

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Wszyscy ankietowani przez Agencję eksperci zgłosili uwagi do zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego.

Zapisy programu lekowego nie wskazują jednoznacznie jak definiowany jest brak skuteczności UDCA. Eksperti zwracają uwagę m.in. na rozważenie w kryteriach kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie zapisu mówiącego o braku skuteczności fibratów jako leczenia II linii (nietolerancja lub przeciwwskazanie znacznie zawęża grupę osób z dostępem do seladelparu). Jeden z ekspertów zwraca uwagę na brak kryteriów wykluczających z programu na wstępie, jednocześnie zaznacza, że nie są one różnoidalne z negacją kryteriów włączenia. Wskazuje, że takim kryterium wykluczającym powinna być np. marskość wątroby w klasie B i C Childa-Pugha. Eksperti wskazują również na konieczność doprecyzowania definicji pogorszenia funkcji wątroby. W odniesieniu do badań przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie wskazali m.in. na konieczność doprecyzowania badań obrazowych wątroby.

Zgłoszone uwagi zostały zebrane w poniższej tabeli.

Tabela 32. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Część programu	Uwagi				
	prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła	prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb		dr hab. n. med. Ewa Wunsch	
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	W kryteriach kwalifikacji punkt 5 powinien być zmodyfikowany [...]: - udokumentowany brak skuteczności kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) po minimum dwunastu miesiącach leczenia; jeśli nie stwierdzono jednocześnie jego nietolerancji - seladelpar powinien być podawany w skojarzeniu z UDCA; jeśli nieskuteczności UDCA towarzyszy też nietolerancja UDCA – wówczas seladelpar powinien być stosowany w monoterapii.	1. Proponuję podniesienie granicy wiekowej do 30 lat. PBC nie występuje u młodzieży. 2. Proponuję wprowadzenie zapisu o wykluczeniu stwardniającego zapalenia dróg żółciowych (PSC) i autoimmunologicznego zapalenia wątroby, a także braku poszerzenia przewodów żółciowych w badaniach obrazowych. 3. W przypadku stężenia bilirubiny > 2 mg/dl proponuję uwagę o konieczności wykluczenia zespołu hemolitycznego i zespołu Gilberta. W tych przypadkach stosowanie seladelparu byłoby możliwe. 4. Nietolerancja lub przeciwwskazania do fibratów zgodnie z ChPL". Ten punkt, jeśli jest traktowany łącznie z innymi, znacznie zawęży grupę osób z dostępem do seladelparu i stoi w sprzeczności z pytaniem w tabeli epidemiologicznej.	Należy rozważyć skrócenie okresu udokumentowanego braku skuteczności UDCA do minimum 6 miesięcy.	1/ W pkt. 5) mówiącym o leczeniu UDCA sugeruję dodać: „w adekwatnej dawce”. 2/ W pkt. 6) odnośnie fibratów: proponuję doprecyzować objawy nietolerancji lub przeciwwskazania do fibratów. Ponadto należy wprowadzić zapis mówiący o braku skuteczności fibratów jako leczenia II linii z informacją o czasie leczenia, po którym ocenia się skuteczność oraz kryteriach braku skuteczności.	Doprecyzować dokumentowanie nieskuteczności UDCA (czas, dawka, adherencja). Kryterium „nietolerancja/przeciwwskazania do fibratów” jest bardzo restrykcyjne – rozważyć zapis obejmujący także brak możliwości stosowania/brak skuteczności. Ujednolicić wymóg wykluczenia pozawątrobowej cholestazy (USG ± MRCP wg wskazań).
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	Nie mam uwag.	Bez uwag.	Bez zastrzeżeń.	1/ Sugeruję doprecyzować, że leczenie kontynuowane jest bezterminowo w przypadku dobrej odpowiedzi i braku pojawienia się przeciwwskazań/nietolerancji. 2/ Należy wskazać, że decyzja o kontynuacji opiera się na ocenie skuteczności po 12 miesiącach terapii. 3/ Sugeruję rozszerzyć możliwość kontynuacji leczenia przy braku wymaganej odpowiedzi na leczenie u pacjentów, u których doszło do istotnej poprawy świadczenia skóry.	Wskazać jasno, że decyzja o kontynuacji opiera się na ocenie po 12 mies.; oceny 3/6 mies. - monitorujące. Rozważyć doprecyzowanie postępowania przy istotnej poprawie świadczenia mimo niepełnej odpowiedzi biochemicznej.

Część programu	Uwagi				
	prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła	prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb		dr hab. n. med. Ewa Wunsch	
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	Nie mam uwag.	Brak kryteriów wykluczających z badania na wstępie (nie są różniznaczące z negacją kryteriów włączenia!). Kryterium wykluczającym powinna być marskość wątroby w klasie B i C Childa-Pugha. Kryteria mało przejrzyste. Powinny z jednej strony uwzględniać uszkodzenie wątroby przez lek (określenie kryteriów DILI; głównie wzrost aktywności aminotransferaz), a z drugiej strony postęp choroby mimo leczenia (pojawienie się cech marskości, dekompensacja czynności wątroby, narastanie fosfatazy zasadowej, bilirubiny itd.).	Bez zastrzeżeń.	1/ Należy doprecyzować definicję pogorszenia funkcji wątroby - co oznacza stopień umiarkowany?	Doprecyzować definicję „braku skuteczności po 12 mies.” (niespełnienie kryteriów odpowiedzi). Ujednolicić definicję pogorszenia funkcji wątroby/dekompensacji oraz rozróżnić czasowe wstrzymanie vs trwałe zakończenie leczenia.
Dawkowanie leków w programie	Nie mam uwag.	Nieprecyzyjny punkt „Leczenie powinien rozpoczynać i nadzorować lekarz mający doświadczenie w leczeniu PBC”.	Zgodnie ChPL.	1/ Należy podać dawkowanie (ilość mg na dzień, dawki dzielone, droga podania).	Poza odwołaniem do ChPL warto dodać skrót dawkowania i kluczowe zasady podawania (np. odstępy od żywic wiążących kwasy żółciowe, postępowanie przy przerwach).
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Lista badań powinna mieć zmienioną kolejność i powinna obejmować te same badania jak w ocenianym ostatnio przeze mnie projekcie programu dla Elafibranoru. Dla obu leków ta lista powinna być tożsama i w tej samej kolejności aby ułatwić pracę lekarzom oraz konstruowanie narzędzi informatycznych do obsługi programu. Lista powinna być: 1) morfologia krwi; 2) fosfataza alkaliczna (ALP); 3) gamma-glutamylotransferaza (GGTP);	Proponuję uwzględnienie podziału bilirubiny na frakcje – pośrednia i bezpośrednia. Zamienić „Poziom płytek krwi” na „liczbę płytek krwi”. Test APRI jest bezużyteczny. Indeks FIB-4 i elastografia nie powinny być traktowane jako badania alternatywne, ponieważ przekazują różne informacje. Proponuję obowiązkowo wykonywanie elastografii i wykluczenie z dostępu do leku osoby z wynikiem >25 kPa lub objawami dekompenacyjnymi (duże żylaki przełyku, wodobrzusze).	Warto rozważyć dodanie oceny stopnia nasilenia świądu skóry (VAS).	1/ Sugeruję dodać ocenę świądu skóry, np. w skali 0-10 Numeric Rating Scale (NRS) albo 5-D Itch Scale. 2/ Należy doprecyzować, o jakie badanie obrazowe wątroby chodzi - USG jamy brzusznej.	Rozważyć dodanie oceny nasilenia świądu (np. NRS) jako punktu wyjściowego. Ujednolicić ocenę włókienia (preferowana elastografia; APRI/FIB-4 jako alternatywa).

Część programu	Uwagi				
	prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła	prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb		dr hab. n. med. Ewa Wunsch	
	4) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) bilirubina całkowita; 7) międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR); 8) albumina; 9) kreatynina; 10) przesączanie kłębuszkowe (eGFR); 11) kinaza kreatynowa (CPK); 12) alfa-fetoproteina (AFP); 13) test ciążowy (u kobiet w wieku rozrodczym); 14) badanie obrazowe wątroby; 15) badanie określające stopień zaawansowania choroby wątroby z wykorzystaniem: elastografii wątroby wykonanej techniką umożliwiającą pomiar ilościowy w kPa lub wskaźnika APRI lub FIB-4.	„Badania obrazowe” – mało precyzyjne, proponuję USG jamy brzusznej, a w przypadku podejrzenia PSC wykonanie cholangiografii rezonansu magnetycznego.			
Badania w celu monitorowania bezpieczeństwa leczenia	Analogicznie z powodów jak w punkcie powyżej lista powinna być następująca: 1) morfologia krwi; 2) fosfataza alkaliczna (ALP); 3) gamma-glutamylotransferaza (GGTP); 4) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 5) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 6) bilirubina całkowita; 7) międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR); 8) albumina; 9) kreatynina; 10) przesączanie kłębuszkowe (eGFR);	Bez uwag (jak wyżej proponuję uwzględnienie podziału bilirubiny na frakcje – pośrednia i bezpośrednia).	Bez zastrzeżeń.	1/ Sugeruję dodać wymóg oznaczenia dehydrogenazy mleczanowej (celem oceny pod kątem miopatii).	Rozważyć wcześniejszą kontrolę prób wątrobowych w początkowym okresie (np. 4–6 tyg.), zwłaszcza u chorych bardziej zaawansowanych; doprecyzować zasady monitorowania zgodnie z ChPL.

Część programu	Uwagi				
	prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła	prof. dr hab. n. med. Marek Hartleb		dr hab. n. med. Ewa Wunsch	
	11) kinaza kreatynowa (CPK).				
Badania w celu monitorowania skuteczności leczenia	Nie mam uwag.	Badania mają odbywać się po 3, 6 i 12 miesiącach leczenia, lecz decyzja o kontynuacji leczenia zapada dopiero po 12 miesiącach. Czemu zatem służą wcześniejsze badania? Badania wskazują, że seladelpar szybko redukuje aktywność fosfatazy zasadowej. Proponuję przesunięcie terminu decyzyjnego na 6 miesiąc leczenia.	Bez zastrzeżeń.	1/ Sugeruję dodać ocenę świądu skóry, np. w skali 0-10 Numeric Rating Scale (NRS) albo 5-D Itch Scale w punktach monitorujących skuteczność terapii.	Oprócz biochemii (ALP/bilirubina) dodać rutynową ocenę objawów (np. śwąd NRS) w punktach 3/6/12 mies. i dalej.

Uwagi analityków Agencji

Zawężenie w programie lekowym populacji pacjentów względem wskazania rejestracyjnego o kryterium dotyczące nietolerancji lub przeciwwskazań do fibratów jest zawężeniem wnioskodawcy i nie wynika z dowodów w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ani wytycznych klinicznych.

Poza uwagami do programu lekowego zgłoszonymi przez ekspertów należy zwrócić uwagę, że zapisy programu lekowego nie wskazują w jaki sposób należy udokumentować brak skuteczności UDCA lub jego nietolerancję.

Przeciwwskazania do fibratów zgodnie z ChPL obejmują pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, niewydolność wątroby (w tym żółciową marskość wątroby i niewyjaśnione, długotrwałe zaburzenia czynności wątroby). Jak wskazuje wnioskodawca w uzupełnieniach analiz względem stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności: „Jednocześnie należy zauważyć, że w ChPL preparatu Lyvdelzi wśród jednoznacznych przeciwwskazań do leczenia tym preparatem wymienia się wyłącznie nadwrażliwość na substancję czynną lub substancję pomocniczą”. Należy jednak zauważyć, że w ChPL preparatu Lyvdelzi znajduje się informacja „Nie określono bezpieczeństwa stosowania, ani skuteczności seladelparu u pacjentów z PBC z umiarkowanymi (klasa B w skali Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w skali Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Należy rozważyć przerwanie stosowania seladelparu, jeśli u pacjenta dojdzie do progresji zaburzeń czynności wątroby do stopnia umiarkowanego. Nie zaleca się stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.” W konsekwencji pacjenci z przeciwwskazaniami do fibratów mogą jednocześnie stanowić populację, w której stosowanie Lyvdelzi nie jest zalecane.

Zasadnym wydaje się doprecyzowanie zapisów odnoszących się do przeciwwskazań do stosowania fibratów oraz braku przeciwwskazań do stosowania Lyvdelzi, tak aby zapisy te nie pozostawiały wątpliwości interpretacyjnych.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC), przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia – <https://awttc.nhs.wales/>;
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Portugalia – <https://www.infarmed.pt/>;
- Hiszpania – <https://www.sanidad.gob.es/> oraz <https://www.aemps.gob.es/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>;
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>;
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Australia – <https://www.health.gov.au/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 12.03.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Lyvdelzi, seladelpar. Zidentyfikowano osiem dokumentów dotyczących ocen i/lub rekomendacji refundacyjnych seladelaparu w leczeniu PBC:

- trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2025, MDS 2025, TLV 2026),
- jedną rekomendację pozytywną warunkową (CDA-AMC 2026),
- jedną rekomendację negatywną (SMC 2026),
- ocenę mówiącą o niewielkiej dodatkowej korzyści terapeutycznej seladelaparu (G-BA 2025),
- jedną trwającą ocenę (NICE 2025),
- brak oceny ze względu na zalecenie przeprowadzenia pełnej oceny HTA (NCPE 2026).

Odnalezione organizacje, które oceniały produkt leczniczy Lyvdelzi, analizowały go we wskazaniu obejmującym leczenie pacjentów z PBC w skojarzeniu z UDCA u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w monoterapii lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA. Wyjątek stanowi NICE, który podał jedynie ogólne wskazanie – leczenie PBC – natomiast SMC dodatkowo doprecyzował, że ocena obejmowała również świąd związany z PBC. Żadna z organizacji nie analizowała populacji z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów.

We Francji, Hiszpanii, Szwecji i Kanadzie pozytywnie zarekomendowano objęcie refundacją Lyvdelzi zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. W pozytywnych rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na istotną korzyść kliniczną leku (HAS 2025) bądź porównywalną istotną korzyść kliniczną z technologią alternatywną (TLV 2026, CDA-MC 2026), niższe bądź porównywalne do technologii alternatywnych koszty leku (TLV 2026) oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów (CDA-AMC 2025).

W Szkocji wydano negatywną rekomendację refundacyjną, wskazując jako powód decyzji brak wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę (SMC 2026).

W kanadyjskiej rekomendacji (CDA-AMC 2025) wskazano warunki objęcia refundacją, które w większości pokrywają się z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego w Polsce. Zidentyfikowane różnice dotyczą braku zawężenia populacji do pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazania do fibratów oraz definicji niewystarczającej odpowiedzi na UDCA (Kanada: niewystarczająca odpowiedź jest definiowana jako ALP $\geq 1,67 \times$ GGN, Polska: brak definicji).

Szczegóły w zakresie wydanych rekomendacji refundacyjnych i uzasadnień przedstawia tabela poniżej.

Tabela 33. Rekomendacje refundacyjne dla Lyvdelzi (seladelpar)

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2025 (Haute Autorité de Santé) Francja	Leczenie PBC w skojarzeniu z UDCA u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA w monoterapii lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.	Rekomendacja pozytywna Komisja uznaje, że korzyść kliniczna zapewniana przez Lyvdelzi jest istotna we wskazaniu określonym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (fr. <i>autorisation de mise sur le marché</i> , AMM). Komisja wydaje pozytywną opinię dotyczącą wpisania Lyvdelzi na listę produktów refundowanych dla ubezpieczonych oraz na listę produktów dopuszczonych do stosowania w instytucjach publicznych we wskazaniu objętym AMM i zgodnie z dawkowaniem określonym w AMM. Komisja uzależnia utrzymanie oceny wartości klinicznej (fr. <i>service médical rendu</i> , SMR) jako istotnej od jej ponownej oceny na podstawie wyników badania potwierdzającego fazy 3 (badanie AFFIRM CB8025-41837; NCT06051617; EudraCT nr 2024-516525-0031) wymaganego przez EMA w ramach warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu (wyniki spodziewane w 2031 r.). Proponowana stawka refundacji dla wpisania na listę produktów refundowanych dla ubezpieczonych: 65%.
MDS 2025 (Ministerio de Sanidad) Hiszpania	Leczenie PBC w skojarzeniu z UDCA u osób dorosłych, u których nie występuje wystarczająca reakcja na UDCA w monoterapii lub w przypadku pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.	Rekomendacja pozytywna CIPM zaproponowała włączenie leku Lyvdelzi do świadczeń farmaceutycznych w ramach publicznego systemu oraz jego finansowanie. Ustanawia się dla tego leku specjalne rezerwy w ramach krajowego systemu opieki zdrowotnej, polegające na ograniczeniu jego wydawania pacjentom ambulatoryjnym tylko w aptekach szpitalnych. Finansowanie leku Lyvdelzi opiera się na ustaleniu krajowej umowy cenowo-ilościowej na okres 5 lat, licząc od miesiąca wprowadzenia leku do wykazu i jego wprowadzenia na rynek.
TLV 2026 (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) Szwecja	Leczenie PBC w skojarzeniu z UDCA u dorosłych, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca, lub jako monoterapia u osób, które nie tolerują UDCA.	Rekomendacja pozytywna TLV postanawia, że produkt leczniczy Lyvdelzi zostaje objęty refundacją od 01.02.2026 r., zgodnie z apteczną ceną sprzedaży (szw. <i>apotekens utförsäljningspris</i> , AUP), tj. 61 196,38 SEK. TLV ustala także alternatywną cenę sprzedaży na poziomie hurtowej ceny zakupu (szw. <i>apotekens inköpspris</i> , AIP), tj. 59 896,38 SEK. TLV wydaje pozytywną opinię z następujących powodów: - Firma wykazała, że Lyvdelzi jako terapia dodana do UDCA ma efekt porównywalny z klinicznie istotną, najbardziej opłacalną alternatywą porównawczą. - Koszt leku Lyvdelzi jest niższy lub na równym poziomie w porównaniu z odpowiadającym mu kosztem właściwej terapii porównawczej. Przy tej ocenie TLV uwzględniło także treść porozumień dodatkowych dla Lyvdelzi i Iqirvo.
CDA-AMC 2026 (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) Kanada	Leczenie PBC w skojarzeniu z UDCA u dorosłych, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca, lub jako monoterapia u dorosłych, którzy nie tolerują UDCA.	Rekomendacja pozytywna warunkowa CDA-AMC zaleca, aby lek Lyvdelzi był refundowany w ramach publicznych programów lekowych, jeśli spełnione zostaną określone warunki. <u>Uzasadnienie</u> CDEC stwierdził, że Lyvdelzi wykazuje akceptowalną wartość kliniczną w porównaniu z lekami Iqirvo i Ocaliva u pacjentów z PBC. Lyvdelzi, elafibranor (Iqirvo) oraz kwas obeticholowy (Ocaliva) są stosowane w skojarzeniu z UDCA u dorosłych, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca, lub jako monoterapia u dorosłych z nietolerancją UDCA. To ustalenie samo w sobie było wystarczające, by CDEC zalecił refundację leku Lyvdelzi. Ponieważ Lyvdelzi ma być alternatywą dla Iqirvo lub Ocaliva, akceptowalna wartość kliniczna odnosi się do co najmniej porównywalnej wartości względem tych leków. Dane z jednego badania klinicznego wykazały, że leczenie Lyvdelzi (w skojarzeniu z UDCA u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub jako monoterapia u osób z nietolerancją UDCA) skutkowało poprawą odpowiedzi na leczenie — tj. osiągnięciem poziomu $ALP < 1,67 \times GGN$, prawidłowego poziomu bilirubiny

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
		całkowitej oraz spadku ALP o $\geq 15\%$ względem wartości początkowej — oraz złagodzeniem świądu po roku terapii w porównaniu z placebo. Chociaż dane z jednego pośredniego porównania Lyvdelzi z Iqirvo lub Ocaliva miały ograniczenia metodologiczne i cechowały się nieprecyzyjnymi wynikami, CDEC uznał, że nie wskazują one na istotne różnice w wynikach pomiędzy terapiami i że zasadne jest traktowanie ich jako podobnych pod względem skuteczności i bezpieczeństwa. Lyvdelzi odpowiada na niektóre istotne potrzeby pacjentów, oferując dodatkową opcję terapeutyczną, która może poprawić odpowiedź na leczenie i doprowadzić do normalizacji poziomu ALP. <u>Warunki refundacji:</u> - Leczenie seladelparem powinno być refundowane jeśli jest rozpoczynane u dorosłych, którzy spełniają wszystkie poniższe kryteria: - Rozpoznanie PBC potwierdzone na podstawie co najmniej 2 z 3 czynników diagnostycznych: - ALP $\geq 1,67 \times$ GGN przez ≥ 6 miesięcy - dodatni poziom AMA lub obecność przeciwciał ANA specyficznych dla PBC - wynik biopsji wątroby zgodny z PBC. - PBC z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA po wcześniejszej terapii UDCA trwającej ≥ 12 miesięcy i przy stabilnej dawce przez ≥ 3 miesiące, lub nietolerancja leczenia UDCA. Niewystarczająca odpowiedź jest definiowana jako ALP $\geq 1,67 \times$ GGN. - Poziom bilirubiny całkowitej $\leq 2 \times$ GGN. - Pacjenci nie mogą mieć w wywiadzie ani obecnie innych współistniejących chorób wątroby. - Maksymalny okres ważności wstępnego zezwolenia wynosi 12 miesięcy. - W celu przedłużenia po wstępnym zezwoleniu, seladelpar powinien być przedłużany w podobny sposób jak elafibranor i kwas obeticholowy, zgodnie z kryteriami refundacji dla każdego publicznego programu lekowego stosowanego w leczeniu PBC. - W przypadku kolejnego odnowienia lekarz musi przedstawić dowód, że początkowa odpowiedź uzyskana po pierwszych 12 miesiącach terapii seladelparem została utrzymana. Kolejne odnowienia powinny być oceniane corocznie. - Seladelpar musi być przepisywany przez specjalistę - lub w konsultacji ze specjalistą - takiego jak gastroenterolog, hepatolog lub inny klinicysta mający doświadczenie w leczeniu PBC. - Koszt leku seladelpar w ramach programu lekowego powinien być negocjowany w taki sposób, aby nie przekraczał kosztu programu leczenia najtańszym odpowiednim lekiem porównawczym stosowanym w tym samym wskazaniu. (CDEC zauważył, że odpowiednimi lekami porównawczymi są terapie refundowane jako leczenie drugiego rzutu w PBC np. kwas obeticholowy). - Należy uwzględnić opłacalność ekonomiczną wdrożenia leczenia seladelparem.
SMC 2026 (Scottish Medicines Consortium) Szkocja	Leczenie PBC, w tym świądu, u osób dorosłych w skojarzeniu z UDCA, u których nie można uzyskać wystarczającej odpowiedzi na UDCA w monoterapii lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.	Rekomendacja negatywna SMC nie zaleca stosowania seladelparu w ocenianym wskazaniu. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu fazy III stwierdzono istotnie wyższą złożoną odpowiedź biochemiczną w 12. miesiącu leczenia seladelparem w porównaniu z placebo u pacjentów z PBC, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja UDCA, jednak wnioskodawca nie przedstawił wystarczająco solidnej analizy ekonomicznej, aby uzyskać akceptację SMC.
G-BA 2025	Leczenie PBC w skojarzeniu z UDCA u osób dorosłych, u których	Ocena G-BA jest oceną korzyści stosowania leku Lyvdelzi. Wykazano niewielką dodatkową korzyść w zakresie

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
(Gemeinsame Bundesausschuss) Niemcy	nie występuje wystarczająca odpowiedź na sam UDCA lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.	stosowania seladelparu operując się na wynikach z punktów końcowych z badań klinicznych. W zakresie śmiertelności, jakości życia i działań niepożądanych odnotowano różnice, ale bez istotnego wpływu na ocenę korzyści. Odnotowano korzyści w punkcie końcowym dotyczącym swędzenia. Decyzję wydano w oparciu o ocenę IQWiG 2025 , która stanowi część całego postępowania dotyczącego wcześniej oceny korzyści leków sierocych. W raporcie IQWiG 2025 oceniano informacje tylko w zakresie: liczby pacjentów w populacji docelowej objętej publicznym ubezpieczeniem zdrowotnym (GKV), kosztów terapii ponoszonych przez GKV, udziału uczestników badań w ośrodkach znajdujących się w zakresie obowiązywania niemieckiego kodeksu ubezpieczeń społecznych (SGB).
NCPE 2026 (National Centre for Pharmacoeconomics) Irlandia	Leczenie PBC w skojarzeniu z UDCA u osób dorosłych, u których nie występuje wystarczająca odpowiedź na sam UDCA lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.	Brak oceny Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i efektywności kosztowej seladelparu w porównaniu z obecnym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny w porównaniu z aktualnie dostępnymi terapiami.
NICE 2025 (National Institute for Health and Care Excellence) Anglia	Leczenie PBC.	Ocena w trakcie <u>Powód decyzji:</u> Przewiduje się, że temat będzie miał znaczenie dla pacjentów, opiekunów, specjalistów, decydentów oraz zdrowia publicznego, aby zapewnić osiągnięcie korzyści klinicznych, rozwiązać problemy związane z nierównościami w stosowaniu oraz pomóc w jak najlepszym wykorzystaniu zasobów publicznej ochrony zdrowia. Firma zobowiązała się przedstawić dodatkowe dowody na potrzeby decyzji NICE, które zostaną rozpatrzone na posiedzeniu komitetu w dniu 06.05.2026 r. W ramach projektu wytycznych z dnia 30.07.2025 r. NICE wskazuje, że seladelpar nie wymaga finansowania i nie powinien być rutynowo stosowany w publicznej ochronie zdrowia w Anglii w odniesieniu do schorzenia i populacji wskazanych w rekomendacjach. Dzieje się tak dlatego, że dostępne dowody nie wskazują, aby seladelpar stanowił opłacalną opcję terapeutyczną w tej populacji. <u>Uzasadnienie komitetu:</u> Standardowym leczeniem PBC w praktyce publicznej ochrony zdrowia jest UDCA. Jeśli UDCA nie działa wystarczająco dobrze, zarejestrowanymi terapiami dodawanymi są kwas obeticholowy lub elafibranor. Osoby, które nie tolerują UDCA, mogą również otrzymać kwas obeticholowy lub elafibranor. Jednak istnieją niepewności dotyczące ścieżki leczenia. Dane z badań klinicznych pokazują, że seladelpar obniża poziom enzymów wątrobowych, które są podwyższone w przebiegu PBC, w większym stopniu niż placebo. Sugeruje to, że seladelpar mógłby opóźniać pogarszanie się choroby. Dane kliniczne pokazują również, że seladelpar zmniejsza świąd (swędzenie) w porównaniu z placebo. Seladelpar nie był porównywany w badaniach klinicznych bezpośrednio z kwasem obeticholowym ani z elafibranorem. Wyniki porównania pośredniego są bardzo niepewne. Nie jest jasne, czy seladelpar obniża poziom enzymów wątrobowych bardziej niż kwas obeticholowy lub elafibranor. Jednak może powodować mniejszy świąd niż kwas obeticholowy. Nie wiadomo, czy ekonomiczny model firmy w pełni odzwierciedla wpływ świądu i innych aspektów PBC na jakość życia. Szacunki dotyczące opłacalności są niepewne i przekraczają zakres, który NICE uznaje za akceptowalne wykorzystanie zasobów publicznej ochrony zdrowia. Dlatego seladelpar nie powinien być stosowany.

Wykaz skrótów: AIP, hurtowa cena zakupu (szw. *apotekens inköpspris*); ALP, fosfataza alkaliczna (ang. *alkaline phosphatase*); AMA, przeciwciała przeciwmitochondrialne (ang. *antimitochondrial antibody*); AMM, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (fr. *autorisation de mise sur le marché*); ANA, przeciwciała przeciwjądrowe (ang. *antinuclear antibody*); AUP, apteczna cena sprzedaży (szw. *apotekens utförsäljningspris*); CDEC, Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (ang. *Canadian Drug Expert Committee*); CIPM, Międzyresortowa Komisja ds. Cen Leków (hisz. *Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos*); EMA, Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); GGN, górna granica normy; GKV, publiczne ubezpieczenie zdrowotne (niem. *gesetzliche*

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
<i>Krankenversicherung</i>); PBC, pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. <i>primary biliary cholangitis</i>); SGB, kodeks ubezpieczeń społecznych (niem. <i>Sozialgesetzbuch</i>); UDCA, kwas ursodeoksycholowy (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i>).		

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 34. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Belgia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Bułgaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Czechy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Francja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Hiszpania	Tak	Tak	PBC, zgodnie z ChPL		
Holandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Litwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Łotwa	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	PBC, zgodnie z ChPL		
Norwegia	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Rumunia	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Tak	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Lyvdelzi (stan na 08.09.2025 r.) jest finansowany w dwóch krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych), tj. w Hiszpanii i Niemczech. Poziom refundacji ze środków publicznych wynosi tam , a wskazanie w jakim jest refundowane to PBC, zgodnie z ChPL. W Niemczech . Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach dzielenia ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna (AE)	Analiza ekonomiczna, Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, HTA Consulting, wersja 1.1, Kraków, listopad 2025.
Analiza kliniczna (AKL)	Analiza kliniczna, Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, marzec 2026.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Analiza problemu decyzyjnego, Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, HTA Consulting, wersja 2.0, Kraków, marzec 2026.
Analiza wpływu na budżet (BIA)	Analiza wpływu na budżet, Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, wrzesień 2025.
Odpowiedź na wymagania minimalne	Uzupełnienie analiz względem niezgodności wskazanych w piśmie z dnia 16 lutego 2026 r. znak DOWM.4131.2.2026.2.MCz – lek Lyvdelzi (seladelpar), zlecenie nr 6/2026 w BIP AOTMiT.
Uzupełnienie AE i BIA	Uzupełnienie analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na budżet, Lyvdelzi (seladelpar) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, HTA Consulting, wersja 1.0, Kraków, luty 2026.

Badania pierwotne i wtórne

Abuelazm 2025	Abuelazm M et al., The Efficacy and Safety of Seladelpar for Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>JGH Open</i> . 2025 Aug 28;9(9):e70265. doi: 10.1002/jgh3.70265. PMID: 40893425; PMCID: PMC12394184. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12394184/pdf/JGH3-9-e70265.pdf [data dostępu: 16.03.2026].
Ashraf 2025	Ashraf T et al., The role of Seladelpar in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. <i>BMC Gastroenterol</i> . 2025 Apr 5;25(1):224. doi: 10.1186/s12876-025-03812-3. Erratum in: <i>BMC Gastroenterol</i> . 2025 Aug 19;25(1):602. doi: 10.1186/s12876-025-04214-1. PMID: 40188021; PMCID: PMC11971797. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11971797/pdf/12876_2025_Article_3812.pdf [data dostępu: 16.03.2026].
Bowlus 2022	Bowlus CL et al., A phase II, randomized, open-label, 52-week study of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis. <i>J Hepatol</i> . 2022 Aug;77(2):353-364. doi: 10.1016/j.jhep.2022.02.033. Epub 2022 Mar 30. PMID: 35367282. https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2822%2900187-8 [data dostępu: 16.03.2026].
Cumpian 2025	Cumpian NA et al., Review of Current and Upcoming Second-Line Treatments for Primary Biliary Cholangitis. <i>Dig Dis Sci</i> . 2025 Jan;70(1):100-110. doi: 10.1007/s10620-024-08742-w. Epub 2024 Dec 2. PMID: 39621183.
FDA 2023	Food and Drug Administration, Center For Drug Evaluation And Research Application Number: 217899Orig1s000 Integrated Review Livdelzi (seladelpar), https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/217899Orig1s000IntegratedR.pdf [data dostępu: 16.03.2026].
FDA 2024	Food and Drug Administration, Center For Drug Evaluation And Research Application Number: 218860orig1s000 Integrated Review Iqirvo (elafibranor), https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/218860Orig1s000IntegratedR.pdf [data dostępu: 16.03.2026].
Gadour 2025	Gadour E et al., Efficacy and Safety of Novel Oral Anti-Cholestatic Agents for Primary Biliary Cholangitis: Meta-Analyses and Systematic Review. <i>Pharmaceuticals</i> . 2025; 18(5):697. https://pdfs.semanticscholar.org/e234/380920e0773a168bb57821e54d543c67de60.pdf [data dostępu: 16.03.2026].
Giannini 2025	Giannini EG et al., Second-Line Treatment for Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. <i>Liver Int</i> . 2025 Jan;45(1):e16222. doi: 10.1111/liv.16222. PMID: 39720853; PMCID: PMC11669080. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11669080/pdf/LIV-45-0.pdf [data dostępu: 16.03.2026].

- Gish 2025a** Seladelpar Is Associated With a Sustained Reduction in Cholestatic Markers and a Consistent Safety Profile in Patients With PBC Treated Up to 48 Months in the Ongoing, Open-Label ASSURE Study. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2025 Dec;21(12 Suppl 10):2-3. PMID: 41657885; PMCID: PMC12879030., <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12879030/pdf/GH-21-12-2-s010.pdf> [data dostępu: 12.02.2026].
- Gish 2025b** 36 Months of Treatment With Seladelpar Is Associated With Stable or Improved Liver Stiffness in Patients With PBC. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2025 Dec;21(12 Suppl 10):7-8. PMID: 41657884; PMCID: PMC12879050., <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12879050/pdf/GH-21-12-7-s010.pdf> [data dostępu: 12.02.2026].
- Hansen 2025** Hansen BE et al., Seladelpar Treatment of Patients With Primary Biliary Cholangitis Improves the GLOBE Score and Predicts Improved Transplant-Free Survival. *EASL - European Association for the Study of the Liver*; 10.05 2025; Amsterdam. https://www.natap.org/2025/EASL/EASL_23.htm [data dostępu: 16.03.2026].
- Hirschfield 2024** Hirschfield GM, et al., A Phase 3 Trial of Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2024 Feb 29;390(9):783-794. doi: 10.1056/NEJMoa2312100. Epub 2024 Feb 21. PMID: 38381664. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2312100> [data dostępu: 16.03.2026].
- Hirschfield 2025** Hirschfield GM et al., Sustained and Clinically Meaningful Improvements in Moderate to Severe Pruritus Patients With Primary Biliary Cholangitis Treated With Seladelpar: Results From the ASSURE Study up to 30 Months. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2025 Dec;21(12 Suppl 10):4-5.
- Khoury 2025** Khoury AP et al., Seladelpar for the Treatment of Primary Biliary Cholangitis. *Ann Pharmacother*. 2025 Oct;59(10):951-958. doi: 10.1177/10600280251320069. Epub 2025 Mar 12. PMID: 40071821.
- Kowdley 2024a** Kowdley KV et al., Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. *N Engl J Med*. 2024 Feb 29;390(9):795-805. doi: 10.1056/NEJMoa2306185. Epub 2023 Nov 13. PMID: 37962077. <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2306185> [data dostępu: 16.03.2026].
- Kowdley 2024b** Kowdley KV et al., One-Year Treatment With Elafibranor in the Phase 3 ELATIVE Trial Improves GLOBE and UK-PBC Prognostic Scores. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024 Dec;20(12 Suppl 12):9-10. PMID: 39897515; PMCID: PMC11784548., https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11784548/pdf/GH_20_12_Suppl12_9.pdf [data dostępu: 23.03.2026].
- Kremer 2024** Kremer AE et al., (2024) Attenuation, near resolution, and prevention of pruritus in patients with primary biliary cholangitis treated with seladelpar: a secondary analysis of patterns of pruritus change in the RESPONSE trial (poster). *The Liver Meeting, AASLD San Diego, CA*.
- Kremer 2022** Kremer AE et al., Seladelpar improved measures of pruritus, sleep, and fatigue and decreased serum bile acids in patients with primary biliary cholangitis. *Liver Int*. 2022 Jan;42(1):112-123. doi: 10.1111/liv.15039. Epub 2021 Aug 26. PMID: 34403559. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/liv.15039> [data dostępu: 16.03.2026].
- Lawitz 2024** Lawitz EJ et al., (2024) Long-Term Efficacy and Safety of Open-Label Seladelpar Treatment in Patients With Primary Biliary Cholangitis: Pooled Interim Results for up to 3 Years From the ASSURE Study (poster). *The Liver Meeting, AASLD*.
- Levy 2025** Levy C et al., Long-Term Efficacy and Safety of Selective PPAR δ Agonist Seladelpar in Primary Biliary Cholangitis: ASSURE Interim Study Results. *Am J Gastroenterol*. 2025 Jun 24. doi: 10.14309/ajg.0000000000003603. Epub ahead of print. PMID: 40553148. https://journals.lww.com/ajg/fulltext/9900/long_term_efficacy_and_safety_of_selective_ppar_.1814.aspx [data dostępu: 16.03.2026].
- Lin 2024** Lin W. et al., Optimal drug regimens for improving ALP biochemical levels in patients with primary biliary cholangitis refractory to UDCA: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Syst Rev*. 2024 Jan 29;13(1):46. doi: 10.1186/s13643-024-02460-0. PMID: 38287391; PMCID: PMC10823686. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10823686/pdf/13643_2024_Article_2460.pdf [data dostępu: 16.03.2026].
- Mayo 2024** Mayo MJ et al., Open-label, clinical trial extension: Two-year safety and efficacy results of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2024 Jan;59(2):186-200. doi: 10.1111/apt.17755. Epub 2023 Oct 30. PMID: 37904314. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/apt.17755?msocid=1b424d423c7164a52e9158603d5065a1> [data dostępu: 16.03.2026].
- NCT02955602** Seladelpar (MBX-8025) in Subjects With Primary Biliary Cholangitis (PBC), Clinical Trials ID: NCT02955602, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02955602> [data dostępu: 16.03.2026].
- NCT04526665** Study of Elafibranor in Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) (ELATIVE), Clinical Trials ID: NCT04526665, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04526665> [data dostępu: 16.03.2026].
- NCT04620733** RESPONSE: Response to Seladelpar in Subjects With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Inadequate Control to or an Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA), Clinical Trials ID: NCT04620733, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04620733> [data dostępu: 16.03.2026].

- Shukla 2025** Shukla AK et al., Seladelpar: a comprehensive review of its clinical efficacy and safety in the treatment of primary biliary cholangitis. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2025 Aug 11;36(5):331-337. doi: 10.1515/jbcp-2024-0124. PMID: 40773752.
- Tang 2024** Tang G et al., Efficacy and safety of peroxisome proliferator-activated receptor agonists for the treatment of primary biliary cholangitis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* 2024 Jul 22;15:1432814. doi: 10.3389/fphar.2024.1432814. PMID: 39108746; PMCID: PMC11301641. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11301641/pdf/fphar-15-1432814.pdf> [data dostępu: 16.03.2026].
- Trivedi 2024a** Trivedi PJ et al., (2024) Long-term efficacy and safety of open-label seladelpar treatment in patients with primary biliary cholangitis: interim 2-year results from the ASSURE study (poster). *EASL Congress Milan, Italy* (22.7.2025).
- Trivedi 2024b** Trivedi PJ et al., (2024) Long-term safety of seladelpar 10 mg with up to 5 years of treatment in patients with primary biliary cholangitis.
- Vierling 2025** Vierling JM et al., Fracture events in patients with primary biliary cholangitis during treatment with seladelpar in the phase III RESPONSE trial. *Hepatol Commun.* 2025 Nov 20;9(12):e0845. doi: 10.1097/HC9.0000000000000845. PMID: 41325090; PMCID: PMC12614673. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12614673/pdf/hc9-9-e0845.pdf> [data dostępu: 12.02.2026].
- Villamil 2024** Villamil A et al., (2024) Efficacy and safety of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis and compensated cirrhosis in the phase 3 placebo controlled RESPONSE trial.
- Villamil 2025** Villamil A et al., (2025) Efficacy and safety of seladelpar in patients with primary biliary cholangitis previously treated with fibrates or obeticholic acid (poster). *EASL Amsterdam, the Netherlands.*
- Watkins 2022** Watkins E, et al., Seladelpar Treatment of Patients With Primary Biliary Cholangitis (PBC) For 2 Years Improves the GLOBE PBC Score and Predicts Improved Transplant-Free Survival. *Digestive Disease Week (DDW);* 24.05 2022; San Diego, CA.
- Xu 2022** Xu C, Yue R, Lv X, Wang S, Du M. Efficacy and safety of pharmacological interventions for pruritus in primary biliary cholangitis: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2022 Oct 20;13:835991. doi: 10.3389/fphar.2022.835991. PMID: 36339545; PMCID: PMC9631940. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9631940/pdf/fphar-13-835991.pdf> [data dostępu: 16.03.2026].
- Zaidi 2025** Zaidi MH et al., Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Agonists for Patients With Primary Biliary Cholangitis With Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid (UDCA): A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JGH Open.* 2025 Jun 6;9(6):e70196. doi: 10.1002/jgh3.70196. PMID: 40487374; PMCID: PMC12141920. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12141920/pdf/JGH3-9-e70196.pdf> [data dostępu: 16.03.2026].

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AASLD 2018** Lindor KD et al., Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375. https://journals.lww.com/hep/fulltext/2019/01000/primary_biliary_cholangitis__2018_practice.32.aspx [data dostępu: 13.03.2026].
- AASLD 2021** Lindor KD et al., Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2022 Apr;75(4):1012-1013. doi: 10.1002/hep.32117. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34431119. https://journals.lww.com/hep/fulltext/2022/04000/primary_biliary_cholangitis__2021_practice.24.aspx [data dostępu: 13.03.2026].
- ACG-CLDF 2019** Younossi ZM et al., Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol.* 2019 Jan;114(1):48-63. doi: 10.1038/s41395-018-0390-3. PMID: 30429590. https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2019/01000/diagnosis_and_management_of_primary_biliary.13.aspx [data dostępu: 13.03.2026].
- BSG 2018** Hirschfield GM et al., The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut.* 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6109281/pdf/gutjnl-2017-315259.pdf> [data dostępu: 13.03.2026].
- CDA-AMC 2026** Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada, Reimbursement Recommendation Seladelpar (Lyvdelzi), https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2026/SR0899-Lyvdelzi_FINAL.pdf [data dostępu: 12.03.2026].
- CUA Lyvdelzi 2025** Single Technology Appraisal Seladelpar for previously treated primary biliary cholangitis [ID6429] Committee Papers, NICE 2025, <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11540/documents/committee-papers> [data dostępu: 23.03.2026].

EASL 2017	European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. J Hepatol. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765. https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2817%2930186-1 [data dostępu: 13.03.2026].
G-BA 2025	Gemeinsame Bundesausschuss, https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1192/ [data dostępu: 12.03.2026], https://www.g-ba.de/downloads/39-261-7422/2025-09-04_AM-RL-XII_Seladelpar_D-1170_BAnz.pdf [data dostępu: 12.03.2026].
HAS 2025	Haute Autorité de Santé, Séladelpar Lyvdelzi 10 mg, gélule Inscription Adopté par la Commission de la transparence le 16 juillet 2025, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3636962/fr/lyvdelzi-seladelpar-cholangite-biliaire-primitive-cbp [data dostępu: 12.03.2026], https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-21339_LYVDELZI_SELADELPAR_GILEAD_CBP_PIC_INS_AvisDef_CT21339.pdf [data dostępu: 12.03.2026].
IQWiG 2025	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Seladelpar (primär biliäre Cholangitis), https://www.iqwig.de/download/g25-13_seladelpar_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf [data dostępu: 12.03.2026].
Konsensus Ekspertów 2021	Hirschfield GM et al., A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2021 Aug;15(8):929-939. doi: 10.1080/17474124.2021.1945919. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34233565., https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/17474124.2021.1945919?needAccess=true [data dostępu: 13.03.2026].
MDS 2025	Ministerio de Sanidad, https://www.sanidad.gob.es/areas/farmacia/precios/comisionInterministerial/informesPublicos/docs/InformePublicoLyvdelzi.pdf [data dostępu: 12.03.2026].
NCPE 2026	National Centre for Pharmacoeconomics, https://www.ncpe.ie/seladelpar-lyvdelzi-hta-id-26003/ [data dostępu: 12.03.2026].
NICE 2025	National Institute for Health and Care Excellence, Seladelpar for previously treated primary biliary cholangitis [ID6429], https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11540 [data dostępu: 12.03.2026], https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11540/documents/draft-guidance [data dostępu: 12.03.2026].
PTG-E 2018	Hartleb M et al., Choroby cholestacyjne u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E), Gastroenterologia Praktyczna 2/2018, https://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2022/03/Cholestaza.pdf [data dostępu: 13.03.2026].
PTG-E – PTMR 2017	Hartleb M et al., Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ. Lekarz POZ. 2017;3(4):225-248., https://www.termedia.pl/Czasopismo/-98/pdf-30711-10?filename=rekomendacje.pdf [data dostępu: 13.03.2026].
SMC 2026	Scottish Medicines Consortium, https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/seladelpar-livdelzi-ft-resub-smc2899/ [data dostępu: 12.03.2026], https://scottishmedicines.org.uk/media/9885/seladelpar-livdelzi-resub-final-feb-2026-for-website.pdf [data dostępu: 12.03.2026].
TLV 2026	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket, https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2026-01-27-lyvdelzi-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-generell-subvention.html?query=seladelpar [data dostępu: 12.03.2026], https://www.tlv.se/download/18.66595f0a19bc0d5e36a50d1d/1769511788336/bes260122_lyvdelzi_1932-2025.pdf [data dostępu: 12.03.2026].

Pozostałe publikacje

AEMS	FDA Adverse Event Monitoring System (AEMS), https://www.fda.gov/drugs/fda-adverse-event-monitoring-system-aems/fda-adverse-event-monitoring-system-aems-public-dashboard [data dostępu: 17.03.2026].
ChPL Lyvdelzi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Lyvdelzi (data ostatniej aktualizacji: 20.02.2026), https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/lyvdelzi-epar-product-information_pl.pdf [data dostępu: 23.03.2026].
EPAR Iqirvo	EMA, Assessment report, Iqirvo 2024, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/iqirvo-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 23.03.2026].
EPAR Seladelpar	EMA, Assessment report, Seladelpar Gilead, 2024, https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/seladelpar-gilead-epar-public-assessment-report_en.pdf [data dostępu: 23.03.2026].
EudraVigilance	European database of suspected adverse drug reaction reports, https://www.adrreports.eu/ [data dostępu: 17.03.2026].

- Gajewski 2025** Gajewski P. (red.). Interna Szczeklika. Duży podręcznik [online]. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2025 [dostęp: 13.03.2026]. Dostępny w: <https://www.mp.pl>
- Golicki 2021** Golicki D. General population reference values for the EQ-5D-5L index in Poland: estimations using a Polish directly measured value set. Pol Arch Intern Med. 2021; 131: 484-486. doi:10.20452/pamw.15943, <https://pamw.pl/en/node/15943/pdf> [data dostępu: 23.03.2026].
- VigiAccess** <https://vigiaccess.org/> [data dostępu: 17.03.2026].