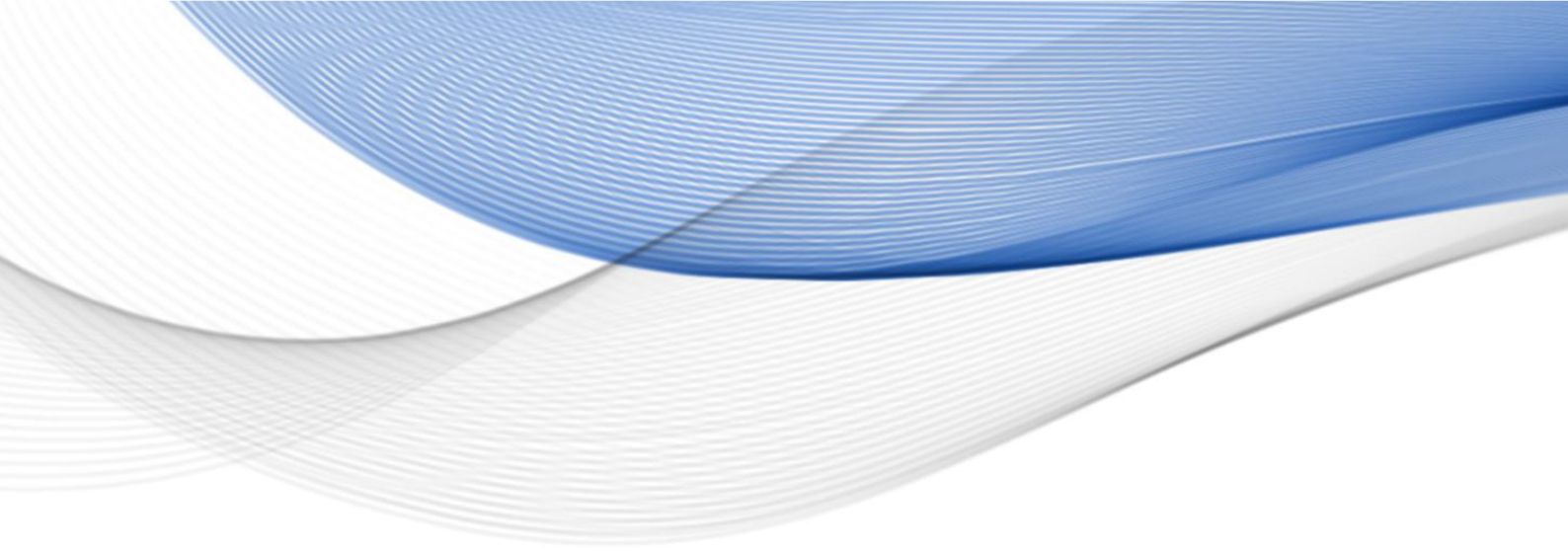




Elafibranor (Iqirvo[®]) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych

Analiza ekonomiczna

Warszawa, kwiecień 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lokal 2a
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Ipsen Poland sp. z o.o.
ul. Chmielna 73
00-801 Warszawa, Poland

Informacje dodatkowe

Opracowanie przygotowane na zlecenie i finansowane przez Ipsen Poland sp. z o.o.

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	5
Streszczenie	6
1 Wprowadzenie	8
1.1 Cel analizy.....	8
1.2 Komparatory	8
1.3 Populacja	10
1.4 Typ analizy ekonomicznej.....	10
1.5 Perspektywa.....	11
1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie	11
1.7 Cena przedmiotowej technologii.....	12
1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka	12
1.9 Ustalanie ceny progowej	13
2 Metodyka analizy	14
2.1 Ogólna charakterystyka.....	14
2.2 Opis modelu.....	14
2.3 Parametry kliniczne.....	16
2.3.1 Stany zdrowotne zdefiniowane na podstawie biomarkera PBC	16
2.3.2 Stany zdrowia związane z chorobami wątroby	19
2.3.3 Świąd.....	20
2.3.4 Przerwanie leczenia	21
2.3.5 Śmiertelność	23
2.3.6 Bezpieczeństwo.....	24
2.4 Użyteczności	24
2.4.1 Mapowanie	24
2.4.2 Wartości użyteczności stanu zdrowia.....	26
2.4.3 Dekrementy użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi	27
2.4.4 Dekrement użyteczności w związku ze świądem	27
2.4.5 Dekrement użyteczności dla opiekuna	28
2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty.....	28
2.5.1 Koszty nabycia leków	28
2.5.2 Koszty stanu zdrowia	31
2.5.3 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych	39
2.5.4 Koszty leczenia świądu	40
2.6 Zestawienie parametrów.....	44
2.7 Zakres analizy wrażliwości.....	44
2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości	44

2.7.2	Probabilistyczna analiza wrażliwości	47
2.8	Walidacja modelu	48
2.8.1	Walidacja wewnętrzna	48
2.8.2	Walidacja zewnętrzna	48
2.8.3	Walidacja konwergencji	50
3	Wyniki	51
3.1	Elafibranor vs SoC	51
3.1.1	Wyniki analizy podstawowej	51
3.1.2	Scenariuszowa analiza wrażliwości	52
3.1.3	Probabilistyczna analiza wrażliwości	60
3.2	Elafibranor vs fibraty	63
4	Ograniczenia	65
5	Dyskusja.....	66
6	Wnioski końcowe	68
Aneks 1. Przegląd użyteczności		69
Wartości użyteczności związane z PBC.....		69
Metodyka przeglądu		69
Wyniki przeglądu		69
Omówienie włączonych badań		71
Wartości użyteczności związane z DCC		73
Metodyka przeglądu		73
Wyniki przeglądu		74
Omówienie włączonych badań		76
Wartości użyteczności związane z HCC		78
Metodyka przeglądu		78
Wyniki przeglądu		78
Omówienie włączonych badań		81
Wartości użyteczności związane z LT		83
Metodyka przeglądu		83
Wyniki przeglądu		83
Omówienie włączonych badań		86
Dekrementy użyteczności związane ze zmęczeniem.....		89
Metodyka przeglądu		89
Wyniki przeglądu		90
Omówienie włączonych badań		92
Dekrementy użyteczności związane z zakażeniem układu moczowego		92
Metodyka przeglądu		92
Wyniki przeglądu		93

Dekrementy użyteczności związane ze świadem	94
Metodyka przeglądu	94
Wyniki przeglądu	95
Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych.....	97
Metodyka przeglądu	97
Wyniki przeglądu	98
Omówienie włączonych badań i wnioski	99
Aneks 3. Zestawienie parametrów	101
Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel	105
Spis rysunków	106
Spis tabel	107
Bibliografia	109

Wykaz skrótów i akronimów

AE	działanie niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AEK	Analiza Efektywności Klinicznej
AIC	Akaike Information Criterion
ALP	Fosfataza alkaliczna (ang. <i>alkaline phosphatase</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWA	Analiza Weryfikacyjna Agencji
BIC	Bayesian Information Criterion
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
DCC	Zdekompensowana marskość wątroby (ang. <i>Decompensated cirrosis</i>)
ELA	elafibranor
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HCC	Rak wątrobowokomórkowy (ang. <i>Hepatocellular carcinoma</i>)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
LOCF	metoda ostatniej zaobserwowanej wartości (ang. <i>Last Observation Carried Forward</i>)
LT	Przeszczep wątroby (ang. <i>Liver transplant</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OCA	kwas obetycholowy (ang. <i>obeticholic acid</i>)
OIOM	oddział intensywnej opieki medycznej
PBC	pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. <i>Primary biliary cholangitis</i>)
PFIC	postępująca rodzinna cholestaza wewnątrzwątrobowa (ang. <i>progressive familiar intrahepatic holestasis</i>)
PLN	Polski Złoty
Post-LT	Stan po przeszczepie wątroby (ang. <i>Post Liver transplant</i>)
Pre-LT	Stan przed przeszczepem wątroby (ang. <i>Pre Liver transplant</i>)
RSS	mechanizm dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SE	błąd standardowy (ang. <i>standard error</i>)
SoC	Standardowe leczenie (ang. <i>standard of care</i>)
TB	Bilirubina całkowita (ang. <i>total bilirubin</i>)
TIPSS	Przezszyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe (ang. <i>transjugular intrahepatic portosystemic shunt</i>)
TISS	System Punktowej Oceny Interwencji Terapeutycznych (ang. <i>Therapeutic Intervention Scoring System</i>)
UDCA	Kwas ursodeoksycholowy (ang. <i>ursodeoxycholic acid</i>)

Streszczenie

Cel

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia Iqirvo® (elafibranor) finansowaniem w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację produktu leczniczego Iqirvo®:

- 80 mg x 30 tabletek.

Metody i dane wejściowe

W analizie założono finansowanie leku Iqirvo® w katalogu B – leki dostępne w ramach programu lekowego, przy wysokości limitu finansowania 19 690,56 PLN. Preparat wydawany ma być pacjentom bezpłatnie (brak współpłacenia pacjenta).

W ramach niniejszej analizy ekonomicznej uwzględniono SoC (standardowe leczenie) oraz fibraty jako technologię opcjonalną.

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej w porównaniu z fibratami, jakości danych dla fibratów oraz braku refundacji nie jest zasadne przeprowadzanie analizy efektywności kosztowej ani szacowania ceny wynikającej z art. 13,3, a jedynie oszacowanie różnicy w kosztach terapii. Parametryzacja skuteczności fibratów opiera się na wynikach skuteczności elafibranoru (założono brak różnic w zakresie skuteczności co częściowo uzasadniają wyniki analizy klinicznej).

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej (wykazanie wyższości terapii elafibranorem względem SoC), przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, której wynikiem jest inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR).

W niniejszej analizie wykorzystano model użyteczności kosztowej zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez wnioskodawcę. Opracowano strukturę kohortowego modelu Markowa w celu opisanego progresji PBC w horyzoncie całego życia. W modelu wyróżniono 10 stanów zdrowia podzielonych na dwa komponenty: komponent biomarkerów PBC oraz komponent choroby wątroby. Model adaptowano do warunków polskich poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych, prawdopodobieństw zgonu dla polskiej populacji oraz dekrementy użyteczności związane z wiekiem dla polskiej populacji.

W analizie uwzględniono lokalne koszty związane z nabyciem leków, stanu zdrowia, leczeniem świadu oraz leczeniem zdarzeń niepożądanych. Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ i dane z aktualnego obwieszczenia MZ. Jako podstawę konstrukcji, w zakresie zużycia zasobów i kosztów przyjęto dane literaturowe oraz dane przekazane przez ekspertów klinicznych. Analizę przeprowadzono dla perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej (pacjenta i płatnika publicznego).

W analizie podstawowej wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu - 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów.

W celu sprawdzenia stabilności wyników uzyskanych w analizie podstawowej, przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości.

W niniejszym streszczeniu ograniczono opis wyników do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka, ze względu na fakt, że dla płatnika publicznego są to najistotniejsze i najbardziej informatywne wyniki.

Wyniki

Analiza użyteczności kosztowej wykazała, że leczenie preparatem Iqirvo® we wnioskowanej populacji pacjentów przyniosłoby dodatkowe korzyści w postaci wzrostu QALY o 3,32 w porównaniu ze

standardową terapią (SoC). W perspektywie dożywotniej, w porównaniu ze standardową terapią, koszt terapii elafibranorem jest wyższy [REDACTED].

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim, oszacowano na poziomie [REDACTED] w przypadku perspektywy wspólnej. We wszystkich przypadkach uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Cena zbytu netto obliczona dla leku Iqirvo®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi [REDACTED].

Jednokierunkowa oraz probabilistyczna analiza wrażliwości, nie zmieniły wnioskowania analizy podstawowej.

Z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, koszty terapii preparatem Iqirvo® były wyższe od kosztów terapii fibratami. Zwracamy uwagę, że fibraty nie są zarejestrowane w danym wskazaniu i stosowane są off-label. W świetle aktualnych wytycznych klinicznych, fibraty, (szczególnie niedostępny w Polsce bezafibrat), mogą być stosowane jako alternatywa off-label w drugiej linii, jeśli nowe agonisty PPAR (seladelpar, elafibranor) są niedostępne. Jakość dowodów klinicznych dla fibratów, szczególnie fenofibratu, jedyne dostępne w Polsce fibratu, jest znacznie niższa niż w przypadku wnioskowanej technologii. Dodatkowo, fibraty nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu, stąd nie zachodzą przesłanki wynikające z art. 13.3 ustawy refundacyjnej.

Podsumowanie

W porównaniu ze standardem opieki (SoC), koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) uzyskanego dzięki leczeniu elafibranorem przekracza ustawowy próg opłacalności obecnie stosowany w przypadku technologii medycznych w Polsce. Nie jest to rzadkością w przypadku wysoce innowacyjnych terapii, szczególnie tych ukierunkowanych na choroby rzadkie, gdzie wartość kliniczna może być znacząca pomimo wyższych kosztów.

W związku z cofnięciem pozwolenia na dopuszczenie OCA do obrotu w Unii Europejskiej oraz stosowaniem pochodnych kwasu fibrynowego poza rejestracją i bez dostępu do refundacji, w tej grupie chorych istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna, ponieważ opcje terapeutyczne dostępne dla chorych na PBC są bardzo ograniczone.

1 Wprowadzenie

1.1 Cel analizy

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia Iqirvo® (elafibranor) finansowaniem w ramach programu lekowego w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy, obejmuje jedną prezentację produktu leczniczego Iqirvo®:

- 80 mg x 30 tabletek.

1.2 Komparatory

Wybór komparatora dla leku Iqirvo® wraz z uzasadnieniem został szczegółowo opisany w Analizie Problemu Decyzyjnego [APD Iqirvo]. W Polsce dostępne leczenie obejmuje głównie stosowanie kwasu ursodeoksycholowego. Nie mniej należy podkreślić, że leczenie kwasem ursodeoksycholowym w praktyce medycznej nie zostanie zastąpione przez ocenianą technologię, ale uzupełnione. Według ekspertów klinicznych z AWA dla leku Ocaliva® (kwas obetycholowy), 92,5% pacjentów stosuje UDCA. Pozostałe 7,5% nie toleruje terapii UDCA i przyjmuje jedynie leczenie objawowe.

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami MZ [Rozporządzenie MZ 2023] wnioskowaną technologię należy porównać z refundowanymi technologiami opcjonalnymi. W związku z powyższym, w celu odzwierciedlenia aktualnej praktyki lekarskiej w Polsce, wyniki przedstawiono uwzględniając porównanie z SoC, fibratami i seladelparem.

W praktyce klinicznej leczenie objawowe dotyczy przede wszystkim terapii świądu, który jest jednym z najczęstszych i najbardziej uciążliwych objawów PBC. Z uwagi na brak publicznie dostępnych danych opisujących rzeczywistą strukturę farmakoterapii świądu w przebiegu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w Polsce, przyjęto założenia eksperckie oparte na rekomendowanej sekwencji leczenia oraz na danych pośrednich dotyczących dostępności poszczególnych leków w polskiej praktyce klinicznej. W wytycznych klinicznych cholestyramina jest wskazywana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu świądu cholestatycznego, natomiast ryfampicyna jako opcja kolejnego rzutu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją leczenia pierwszoliniowego; w dalszej kolejności rozważane są m.in. antagoniści opioidowi, tacy jak naltrekson, oraz sertralina. Gabapentyna jest wymieniana w piśmiennictwie i opracowaniach przeglądowych jako możliwa opcja wspomagająca lub stosowana w przypadkach opornych, jednak jej pozycja w formalnych algorytmach jest słabiej ugruntowana [AWA Ocaliva, PTG-E 2018].

W odniesieniu do warunków polskich przyjęto, że udział cholestyraminy będzie bardzo ograniczony, mimo jej pozycji leku pierwszego rzutu w wytycznych, ponieważ preparaty zawierające cholestyraminę nie są rutynowo dostępne na rynku polskim i wymagają sprowadzania w ramach importu docelowego. Okoliczność ta istotnie ogranicza praktyczną

dostępność tej technologii i uzasadnia przyjęcie, że jedynie niewielka część pacjentów będzie otrzymywać ten lek. W analizie założono zatem udział cholestyraminy na poziomie 5% [Zlecenia MZ 2024].

Jednocześnie przyjęto, że ryfampicyna, jako lek rekomendowany w drugiej linii i jednocześnie dostępny w Polsce, będzie stanowiła główną opcję terapeutyczną w krajowej praktyce klinicznej. W brytyjskiej opinii eksperckiej łączny udział cholestyraminy i ryfampicyny wynosił 70%. Przy założeniu, że w Polsce udział cholestyraminy jest ograniczony do 5% z powodów dostępnościowych, pozostałą część tej puli przypisano ryfampicynie. W konsekwencji udział ryfampicyny oszacowano na 65%. Takie podejście odzwierciedla zarówno miejsce ryfampicyny w sekwencji terapeutycznej rekomendowanej w wytycznych, jak i większą wykonalność jej stosowania w porównaniu z cholestyraminą w realiach polskiego systemu ochrony zdrowia [AWA Ocaliva, PTG-E 2018].

Dla pozostałych opcji terapeutycznych, tj. naltreksonu, gabapentyny i sertraliny, przyjęto udział po 10% każda. Założenie to oparto na brytyjskiej opinii ekspertów, zgodnie z którą łączny udział gabapentyny i naltreksonu wynosił 30%, przy jednoczesnym uwzględnieniu, że w analizie polskiej dodatkowo ujęto sertralinę jako lek wymieniany w wytycznych i piśmiennictwie jako jedna z późniejszych opcji leczenia świądu cholestatycznego. Równy podział pozostałego segmentu rynku pomiędzy naltrekson, gabapentynę i sertralinę uznano za konserwatywne i pragmatyczne założenie modelowe, pozwalające odzwierciedlić rolę tych terapii jako opcji stosowanych po nieskuteczności lub ograniczonej dostępności leczenia wcześniejszych linii [AWA Ocaliva, PTG-E 2018].

Ostatecznie w analizie przyjęto następującą strukturę wykorzystania leków w leczeniu świądu w przebiegu PBC w Polsce: cholestyramina - 5%, ryfampicyna - 65%, naltrekson - 10%, gabapentyna - 10%, sertralina - 10%. Należy podkreślić, że są to założenia mające na celu możliwie realistyczne odwzorowanie polskiej praktyki klinicznej przy jednoczesnym uwzględnieniu wzorca preferencji terapeutycznych obserwowanego w opinii ekspertów z Wielkiej Brytanii oraz ograniczeń dostępności leków charakterystycznych dla rynku polskiego.

Kolejną opcją terapeutyczną II linii, którą można rozważyć u chorych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA, są pochodne kwasu fibrynowego, stosowane najczęściej w skojarzeniu z UDCA. Jest to zastosowanie pozarejestracyjne, jednak mające realne zastosowanie w praktyce klinicznej w Polsce, dlatego może stanowić technologię opcjonalną dla elafibranoru.

Dodatkowo, na etapie uzupełniania wymagań minimalnych jako komparator uwzględniono seladelpar, ponieważ w tym czasie technologia ta (produkt leczniczy Lyvdelzi®) była równolegle oceniana przez Agencję we wskazaniu zbliżonym do ocenianego. Seladelpar stanowi bezpośrednią alternatywę terapeutyczną dla elafibranoru, zarówno pod względem mechanizmu działania (agonista PPAR), jak i populacji docelowej – pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub nietolerancją tego leczenia. Jednak ze względu na brak danych kosztowych dla tego produktu odstąpiono od porównania go z wnioskowaną interwencją w niniejszej analizie.

Wybór powyższego komparatora jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet).

1.3 Populacja

Zgodnie z zatwierdzonym wskazaniem oraz z ChPL populacja zawarta w AE obejmuje dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC), u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub nietolerancję UDCA. Charakterystyka grupy pacjentów w momencie włączenia do modelu jest oparta na wyjściowej charakterystyce populacji w badaniu ELATIVE [ELATIVE]. Wyjątkiem jest odsetek pacjentów stosujących elafibranor w połączeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) - w tym wypadku dane pochodzą od ekspertów klinicznych z AWA dla leku Ocaliva® (kwas obetycholowy) [AWA OCA].

Wybór takiej populacji jest zgodny z PICOS i spójny w obrębie wszystkich przygotowanych analiz (APD, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej i analizy wpływu na budżet). Charakterystykę pacjentów podsumowano w poniższej tabeli.

Tab. 1. Wyjściowe dane demograficzne.

Cecha	Dane wejściowe modelu
Początkowy wiek [lata]	57,10
Masa ciała [kg]	70,8
Odsetek mężczyzn [%]	4,3
Przestrzeganie zaleceń lekarskich [%]	98,39
Odsetek pacjentów używających elafibranor w połączeniu z UDCA [%]	92,5
Stan zdrowia o łagodnym ryzyku [%]	11,0
Stan zdrowia umiarkowanego ryzyka [%]	74,8
Stan zdrowia wysokiego ryzyka [%]	14,2
Brak świądu [%]	6,5
Łagodny świąd [%]	56,5
Klinicznie istotny świąd [%]	37,0

UDCA - Kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*)

1.4 Typ analizy ekonomicznej

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono analizę użyteczności kosztów w porównaniu z SoC. Wynikiem skuteczności będącym przedmiotem zainteresowania są lata życia skorygowane o jakość (QALY), przy czym ostateczne wyniki wyraża się w postaci kosztu przyrostowego na QALY uzyskanego w horyzoncie czasowym modelu; tj. inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ICER, ang. *incremental cost-effectiveness ratio*).

Wybrany typ analizy ekonomicznej wynika przede wszystkim z populacji, w której przedmiotowy lek jest stosowany. Pierwotne zapalenie dróg żółciowych nie tylko wpływa na

długość życia chorych, doprowadzając np. do marskości wątroby, ale równocześnie znacznie upośledza jakość życia.

Przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności uzasadnione jest również ze względu na wykazane w ramach analizy klinicznej istotne statystycznie różnice na korzyść leku elafibranor vs SoC pod względem ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktów końcowych [AEK Iqirvo].

W świetle uzyskanych wyników analizy klinicznej porównujących wnioskowaną interwencję z fibratami oraz fakt braku refundacji dla fibratów, nie jest zasadne przeprowadzanie analizy efektywności kosztowej, a jedynie oszacowanie różnicy między kosztem leczenia wnioskowaną technologią a terapią fibratami [AEK Iqirvo].

1.5 Perspektywa

Analizę, zgodnie z obowiązującymi przepisami [Rozporządzenie MZ 2023] wykonano z perspektywy podmiotu finansującego świadczenia ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz z perspektywy wspólnej tego podmiotu i świadczeniobiorcy (pacjenta).

1.6 Horyzont czasowy i dyskontowanie

Z uwagi na charakter choroby, przyjęto dożywotni horyzont analizy. Jest to podejście zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA), wg których w przypadku technologii medycznych, których wyniki ujawniają się w ciągu całego życia chorego, horyzont czasowy powinien zamykać się w momencie zgonu pacjenta. Biorąc pod uwagę przeżywalność pacjentów oraz wejściowy wiek pacjentów (tj. 57,1 lat), horyzont ten został ograniczony ze względów technicznych do 43 lat, co pozwala na odzwierciedlenie wszystkich istotnych różnic pod względem kosztów i efektów zdrowotnych między porównywanymi interwencjami [AOTMiT 2016]. W ramach analizy wrażliwości testowano 16 letni horyzont czasowy, ponieważ średnie przeżycie od rozpoznania do zgonu wśród bezobjawowych chorych z PBC wynosi 16 lat [AWA OCA] .

Długość cyklu wynosi 3 miesiące. Dlatego rok (12 miesięcy) to w modelu 4 cykle.

Wszystkie koszty i efekty podlegały dyskontowaniu zgodnie z zaleceniami AOTMiT. W analizie podstawowej wykorzystano stopy dyskontowe równe 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów, zaś w analizie wrażliwości wykorzystano dodatkowo stopy [AOTMiT 2016]:

- 0,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych;
- 5,0% dla kosztów i 0,0% dla efektów zdrowotnych.

Jako bieżącą (przypadającą na początek analizowanego okresu, oznaczany $t=0$) wartość (PV, ang. *present value*) kosztu c_T poniesionego w momencie T przy stopie dyskontowania r (np. $r=5\%$) przyjęto:

$$PV=c_T \times (1+r)^{-T}.$$

Analogiczny wzór zastosowano do efektów i do innych stóp dyskontowych.

1.7 Cena przedmiotowej technologii

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy dotyczy produktu leczniczego Iqirvo®, 80 mg, 30 tabletek powlekanych.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 17.03.2026, produkt leczniczy Iqirvo® nie jest obecnie refundowany.

Analiza kliniczna wykazała wyższość elafibranoru względem standardowego postępowania. Nie zachodzą zatem okoliczności art. 13 ust. 3.

Ze względu na fakt, że fibraty nie są refundowane oraz zarejestrowane w danym wskazaniu i stosowane są off-label, stąd nie zachodzą przesłanki wynikające z art. 13.3 ustawy refundacyjnej. [Ustawa refundacyjna 2011].

Wnioskowana jest refundacja elafibranoru w ramach programu lekowego. Zgodnie z ustawą refundacyjną, leki stosowane w ramach programów lekowych kwalifikują się do leków wydawanych bezpłatnie [Ustawa refundacyjna 2011]. Wnioskowane jest objęcie preparatu Iqirvo® (elafibranor) stosowanego w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii w przypadku nietolerancji UDCA, refundacją w zakresie populacji dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do nowej grupy limitowej.

Zestawienie cen wnioskowanych prezentacji preparatu Iqirvo® przedstawiono w Tab. 2.

Tab. 2. Ceny Iqirvo®.

Kategoria	Nazwa handlowa®
Cena zbytu netto (PLN)	
Urzędowa cena zbytu (PLN)	
Cena hurtowa brutto (PLN)	
Wysokość limitu finansowania (PLN)	
Odpłatność (%)	
Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy (PLN)	
Koszt NFZ (PLN)	

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

1.8 Mechanizm dzielenia ryzyka

Tab. 3 Koszt preparatu Iqirvo® z RSS.

Nazwa leku	Cena hurtowa brutto [PLN]
Iqirvo®	

1.9 Ustalanie ceny progowej

Dla porównania z SoC przeprowadzono w oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii (Iqirvo®), przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej, jest równy wysokości progu określonego w art. 12 pkt 13 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (3-krotna wartość produktu krajowego brutto), tj.: 244 821 PLN/QALY.

Dla porównania z fibratami, mając na uwadze, że wykazano terapeutyczną równorzędność efektów zdrowotnych między technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną oszacowano różnicę między kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej oraz cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, jest równa zero.

2 Metodyka analizy

2.1 Ogólna charakterystyka

W niniejszej analizie wykorzystano model użyteczności kosztowej zaimplementowany w programie MS Excel, dostarczony przez Wnioskodawcę. Model dostosowano do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych.

Model farmakoekonomiczny jest symulacją modelu Markowa. Model szacuje efektywność kosztową elafibranoru + UDCA w porównaniu z SoC. Struktura modelu składa się z komponentu biomarkera PBC oraz komponentu choroby wątroby. Pacjenci wchodzi do modelu w stanach zdrowia o niskim, umiarkowanym lub wysokim ryzyku i mogą przechodzić między tymi stanami lub przechodzić do komponentu choroby wątroby z poziomów umiarkowanego i wysokiego ryzyka. W komponencie biomarkera PBC pacjenci są na leczeniu lub poza leczeniem (a zatem otrzymują jedynie UDCA). Komponent choroby wątroby obejmuje stany: zdekompensowana marskość wątroby (DCC), rak wątrobowokomórkowy (HCC), stan przed przeszczepieniem wątroby (Pre-LT), przeszczep wątroby (LT), stan po przeszczepieniu (Post-LT) oraz ponowne pojawienie się stanu PBC, z absorbującym stanem śmierci. Ponadto u pacjentów mogą wystąpić zdarzenia niepożądane takie jak świąd, zmęczenie czy zakażenie dróg moczowych.

Jako źródło danych klinicznych w modelu wykorzystano dane pochodzące z badania ELATIVE, opinie ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii oraz materiały komitetu NICE dotyczące kwasu obeticholowego w leczeniu PBC. Głównymi źródłami wartości użyteczności było badanie Wright 2006 i Younossi 2001 oraz opublikowane wartości w dokumentacji NICE dotyczącej sofosbuwiru (wykorzystano wartości użyteczności uzyskane na podstawie kwestionariusza EQ-5D-5L). Koszty szacowano w oparciu o dane NFZ (Zarządzenia Prezesa, Sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia) i dane z obwieszczenia MZ.

W niniejszej analizie przeprowadzono analizę CUA, której wyniki pozwalają również na wyliczenie wskaźników dla porównania z fibratami, o których mowa w § 5 ust 6 rozporządzenia w sprawie minimalnych wymagań.

2.2 Opis modelu

Opracowano strukturę kohortowego modelu Markowa w celu opisanie progresji PBC w horyzoncie całego życia.

Główne zdarzenia oraz zmiany w stanie zdrowia pacjenta z PBC, a także związane z nimi koszty, są uwzględnione poprzez różne stany zdrowia. Struktura modelu jest zgodna z modelem zastosowanym w ocenie technologii medycznej NICE dotyczącej kwasu obeticholowego i obejmuje 10 stanów zdrowia podzielonych na dwa komponenty: komponent biomarkerów PBC oraz komponent choroby wątroby.

- Komponent biomarkerów PBC

Stratyfikuje pacjentów zgodnie z ryzykiem progresji choroby wątroby:

- Niskie ryzyko: $ALP \leq 200 \text{ U/L}$ i $TB \leq 20 \mu\text{mol/L}$;

- Umiarkowane ryzyko: ALP > 200 U/L i TB ≤ 20 μmol/L;
- Wysokie ryzyko: TB > 20 μmol/L lub wyrównana marskość wątroby [zdefiniowana jako stopień włóknienia wątroby określony elastografią (w jednostkach kPa), tj. kPa > 15].

Takie podejście jest zgodne z modelem zastosowanym w ocenie technologii medycznej NICE dotyczącej kwasu obeticholowego, który uwzględnia ograniczoną ilość danych dotyczących progresji histologicznej PBC oraz ograniczoną liczbę uczestników z wyrównaną marskością wątroby (stopień włóknienia wątroby określony elastografią, tj. kPa > 15) w badaniu ELATIVE.

- Komponent choroby wątroby

Obejmuje następujące stany zdrowia:

- Zdekompensowana marskość wątroby (DCC);
- Rak wątrobowokomórkowy (HCC);
- Stan przed przeszczepem wątroby (Pre-LT);
- Przeszczep wątroby (LT);
- Stan po przeszczepie wątroby (Post-LT);
- Nawrót PBC.

Przebieg modelu

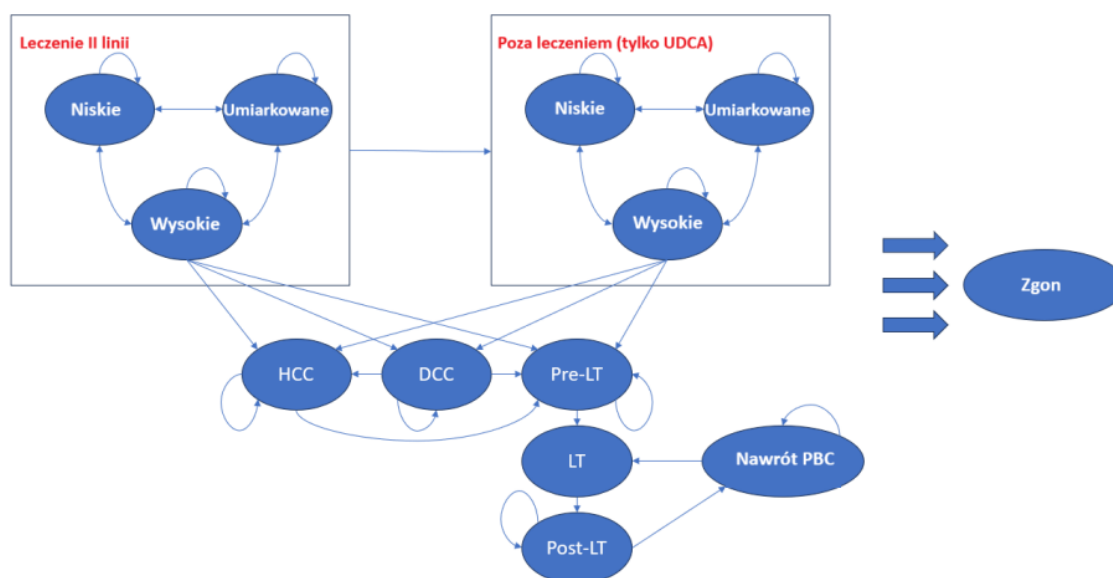
Pacjenci wchodzą do modelu w komponencie biomarkerów PBC i są na leczeniu. W tym komponencie klasyfikowani są jako pacjenci o niskim, umiarkowanym lub wysokim ryzyku progresji choroby i mogą przechodzić między tymi trzema stanami.

- Pacjenci z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem progresji mogą przejść do komponentu choroby wątroby do stanów DCC, HCC lub Pre-LT lub mogą przerwać leczenie.
- Pacjenci w stanie DCC mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanów HCC i Pre-LT.
- Pacjenci w stanie HCC mogą pozostać w tym stanie lub przejść do stanu Pre-LT.
- W stanie Pre-LT pacjenci mogą pozostać w oczekiwaniu na LT lub przejść do stanu LT.
- W stanie LT pacjenci przechodzą przeszczep wątroby i w kolejnym cyklu przechodzą do stanu Post-LT.
- Pacjenci w stanie Post-LT mogą pozostać w tym stanie lub przejść do nawrotu PBC.
- W stanie nawrotu PBC pacjenci mogą pozostać lub powrócić do stanu LT w celu ponownego przeszczepu.
- Pacjenci mogą przejść do stanu śmierci z dowolnego innego stanu zdrowia i pozostają w nim do końca horyzontu czasowego modelu.

Jeśli pacjent przerywa leczenie drugiej linii w którymkolwiek ze stanów komponentu biomarkerów PBC, zakłada się, że pozostaje w tym komponencie „poza leczeniem”, czyli otrzymuje jedynie UDCA. W takim przypadku nadal ponosi koszty i osiąga wyniki zdrowotne

związane z terapią UDCA. Podobnie jak pacjenci na leczeniu, osoby poza leczeniem mogą przechodzić do stanów choroby wątroby, jeśli znajdują się w umiarkowanym lub wysokim ryzyku progresji choroby.

Rys. 1. Schematyczna struktura modelu.



W modelu zastosowano cykl o długości trzech miesięcy. Taka długość cyklu jest zgodna z odstępem czasu między wizytami w badaniu ELATIVE i wystarczająco odzwierciedla istotne różnice w progresji choroby w czasie. Zastosowano korektę połowy cyklu, aby uwzględnić niepewność co do momentu przejścia w okresie cyklu.

2.3 Parametry kliniczne

2.3.1 Stany zdrowotne zdefiniowane na podstawie biomarkera PBC

Model analizy stratyfikuje pacjentów zgodnie z ryzykiem progresji choroby wątroby: niskie ryzyko: $ALP \leq 200 \text{ U/L}$ i $TB \leq 20 \mu\text{mol/L}$; umiarkowane ryzyko: $ALP > 200 \text{ U/L}$ i $TB \leq 20 \mu\text{mol/L}$; wysokie ryzyko: $TB > 20 \mu\text{mol/L}$ lub wyrównana marskość wątroby (zdefiniowana jako $kPa > 15$). Przyjęte w modelu progi biochemiczne posługują się odmiennymi wartościami granicznymi parametrów biochemicznych w porównaniu do progów zdefiniowanych w kryteriach kwalifikacji i oceny skuteczności do programu lekowego. Ma to głównie znacznie w kontekście wyjściowej charakterystyki populacji oraz kryterium przerwania leczenia po 12 miesiącach co stanowi ograniczenie modelu. Pierwsze z tych ograniczeń jest częściowo uwzględnione i testowane w ramach analizy wrażliwości - scenariusze U, V, W analizy scenariuszowej zakładają testowanie odpowiedzi związanej z cholestazą wg odmiennych kryteriów, które wykluczają stan niskiego ryzyka w populacji wejściowej (podobnie jak w programie lekowym). Odnosnie drugiego z ograniczeń, jest ono częściowo uwzględnione w fakcie, że pacjenci po 4 cyklu leczenia nie zmieniają swojego stanu zdrowia oraz testowane

w scenariuszu X, który zakłada przerwanie leczenia po 4 cyklu leczenia u pacjentów z wysokim ryzykiem.

Prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia w komponencie biomarkerów PBC dla elafibranoru i SoC zostały obliczone poprzez identyfikację pacjentów przechodzących między stanami zdrowia o niskim, umiarkowanym i wysokim ryzyku w ramach badania ELATIVE dla pacjentów otrzymujących odpowiednio elafibranor i placebo.

Zgodnie z długością cyklu modelu, przejścia między stanami zdrowia były rejestrowane w pięciu punktach czasowych:

- Wizyta 1 (punkt wyjściowy) - początek cyklu 1;
- Wizyta 3 - koniec cyklu 1;
- Wizyta 4 - koniec cyklu 2;
- Wizyta 5 - koniec cyklu 3;
- Wizyta 6 - koniec cyklu 4.

W każdym z tych punktów oceniano aktywność ALP, poziom TB i stopień włóknienia wątroby określony elastografią (wyrażony w jednostkach kPa), aby przypisać ich do odpowiedniego stanu zdrowia. Ponieważ stopień włóknienia wątroby określony elastografią był mierzony tylko podczas wizyty 1, wizyty 4 i wizyty 6, brakujące wartości dla wizyt 3 i 5 zostały uzupełnione metodą ostatniej zaobserwowanej wartości (LOCF - *Last Observation Carried Forward*).

Dla każdego cyklu i stanu zdrowia prawdopodobieństwa przejścia zostały obliczone jako proporcja pacjentów pozostających w tym samym stanie zdrowia lub przechodzących do jednego z innych stanów zdrowia zdefiniowanych na podstawie biomarkerów PBC.

Po cyklu 4 założono, że pacjenci otrzymujący elafibranor pozostaną w swoim stanie zdrowia przez resztę horyzontu czasowego modelu.

Dla każdego cyklu rozkład pacjentów, którzy przerywają leczenie elafibranorem, został dostosowany do wyjściowego rozkładu pacjentów w stanach zdrowia o niskim, umiarkowanym i wysokim ryzyku, co odzwierciedla powrót do wartości początkowych po przerwaniu leczenia.

Tymczasowe dane z 78. tygodnia badania ELATIVE, choć oparte na niewielkiej liczbie pacjentów, wspierają założenia dotyczące przebiegu choroby u pacjentów leczonych elafibranorem i SoC.

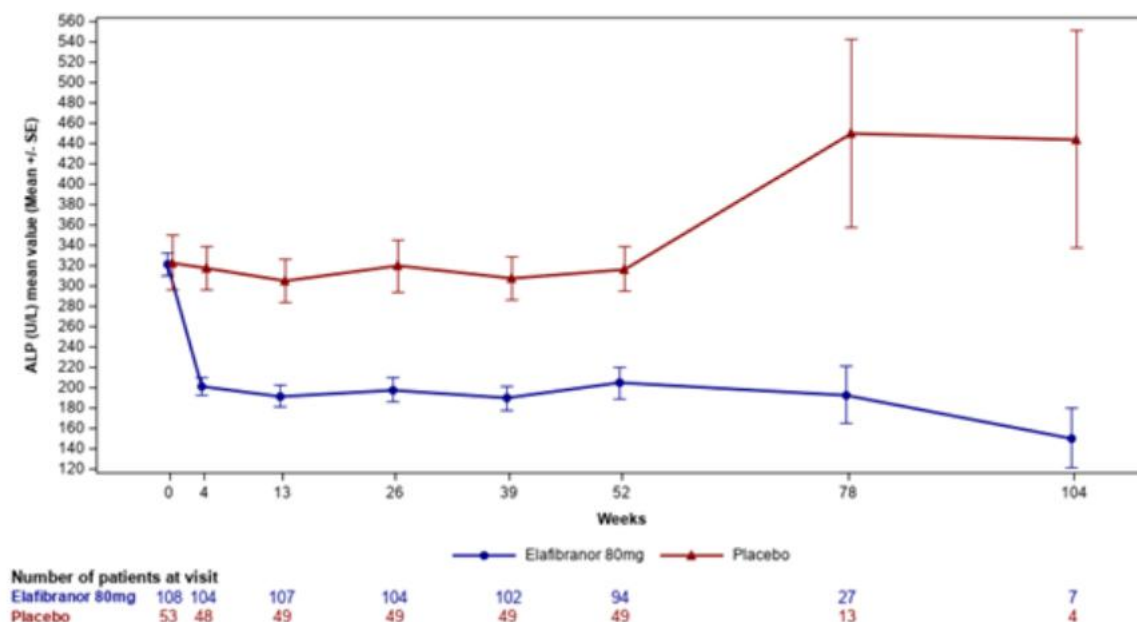
W szczególności wykazano, że aktywność ALP i poziom TB rosły u pacjentów otrzymujących placebo, podczas gdy u pacjentów leczonych elafibranorem następowała ich stabilizacja lub dalsza redukcja (patrz Rys. 2 i Rys. 3).

Aby uchwycić pogarszający się stan pacjentów leczonych SoC, zastosowano założenie LOCF, kontynuując stosowanie prawdopodobieństw przejścia z cyklu 3 do cyklu 4 przez resztę horyzontu czasowego modelu.

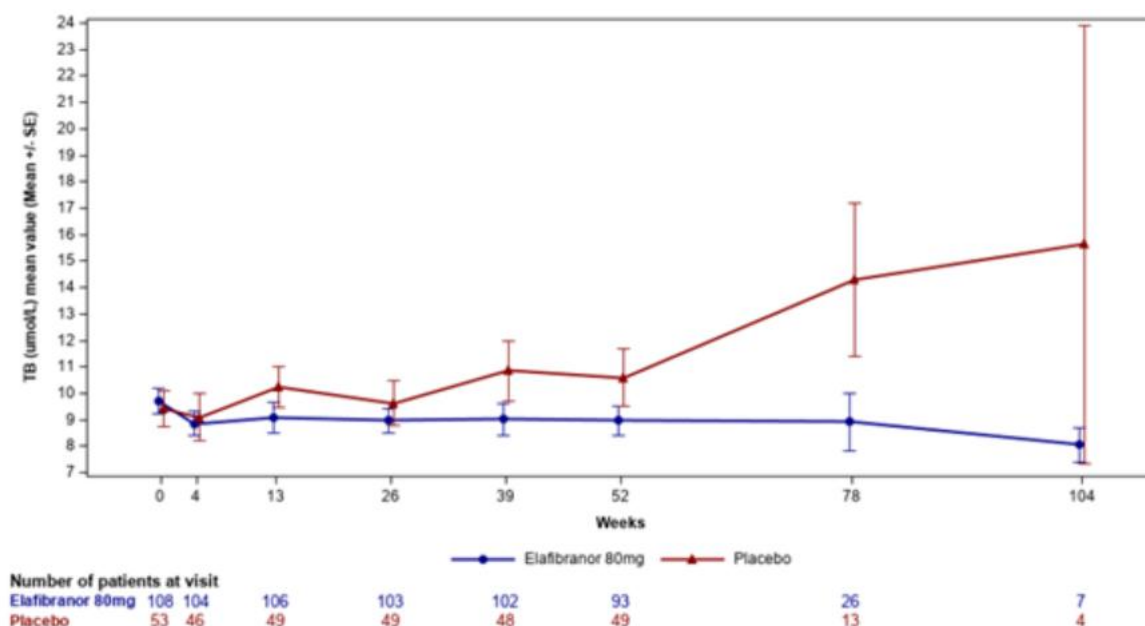
Dodatkowo model zakłada, że pacjenci leczeni SoC nie mogą poprawić swojego statusu ryzyka biomarkerów PBC przez resztę horyzontu czasowego. Oznacza to, że:

- Pacjenci w stanie zdrowia o umiarkowanym ryzyku nie mogą przejść do stanu o niskim ryzyku;
- Pacjenci w stanie zdrowia o wysokim ryzyku nie mogą przejść do stanów o umiarkowanym lub niskim ryzyku.

Rys. 2. Średnia aktywność ALP w czasie w badaniu ELATIVE, w tym OLE.



Rys. 3. Średnie poziomy TB w czasie w badaniu ELATIVE, w tym OLE.



Tab. 4. Przyjęte prawdopodobieństwa przejść pomiędzy analizowanymi stanami zdrowia.

Terapia	Stan	Niski	Umiarkowany	Wysoki
Baseline -> Cykl 1				
Elafibranor	Niski	100,0%	0,0%	0,0%
	Umiarkowany	74,7%	25,3%	0,0%
	Wysoki	0,0%	0,0%	100,0%
SoC	Niski	87,5%	12,5%	0,0%
	Umiarkowany	9,1%	84,8%	6,1%
	Wysoki	12,5%	0,0%	87,5%
Cykl 1 -> Cykl 2				
Elafibranor	Niski	91,4%	8,6%	0,0%
	Umiarkowany	20,0%	70,0%	10,0%
	Wysoki	7,7%	7,7%	84,6%
SoC	Niski	72,7%	27,3%	0,0%
	Umiarkowany	3,7%	92,6%	3,7%
	Wysoki	0,0%	22,2%	77,8%
Cykl 2 -> Cykl 3				
Elafibranor	Niski	92,6%	7,4%	0,0%
	Umiarkowany	15,0%	85,0%	0,0%
	Wysoki	0,0%	0,0%	100,0%
SoC	Niski	80,0%	20,0%	0,0%
	Umiarkowany	6,9%	89,7%	3,4%
	Wysoki	0,0%	0,0%	100,0%
Cykl 3 -> Cykl 4				
Elafibranor	Niski	95,2%	4,8%	0,0%
	Umiarkowany	10,5%	89,5%	0,0%
	Wysoki	0,0%	8,3%	91,7%
SoC	Niski	80,0%	20,0%	0,0%
	Umiarkowany	7,1%	85,7%	7,1%
	Wysoki	0,0%	0,0%	100,0%
Cykl 4+				
Elafibranor	Niski	100%	0%	0,0%
	Umiarkowany	0%	100%	0,0%
	Wysoki	0,0%	0%	100%
SoC	Niski	100,0%	0,0%	0,0%
	Umiarkowany	0,0%	90,9%	9,1%
	Wysoki	0,0%	0,0%	100,0%

2.3.2 Stany zdrowia związane z chorobami wątroby

Aby określić prawdopodobieństwa przejścia w komponencie choroby wątroby, wykorzystano prawdopodobieństwa przejścia zgłoszone w dokumentacji NICE dotyczącej OCA [NICE OCA].

Prawdopodobieństwa te pierwotnie pochodziły z opublikowanej literatury. Zostały one przedstawione ekspertom ds. analiz ekonomicznych w ochronie zdrowia oraz ekspertom klinicznym z Wielkiej Brytanii, którzy uznali je za odpowiednie do zastosowania w modelu dla elafibranoru.

W ramach walidacji prawdopodobieństw przejścia eksperci kliniczni dodatkowo wskazali prawdopodobieństwa przejścia pacjentów ze stanu umiarkowanego ryzyka do komponentu choroby wątroby.

Ze względu na niezidentyfikowanie adekwatnych danych dla polskiej populacji w ramach niniejszej analizy, za autorami modelu przyjęto dane oszacowane dla populacji z Wielkiej Brytanii.

Tab. 5. Prawdopodobieństwa przejścia w komponentcie choroby wątroby.

Z (stan zdrowia)	Do (stan zdrowia)	Prawdopodobieństwo przejścia na cykl	Źródło
Umiarkowane ryzyko postępu PBC	DCC	0,02%	Opinia ekspertów
	HCC	0,02%	
	Pre-LT	0,06%	
Wysokie ryzyko postępu PBC	DCC	0,25%	Dokumentacja NICE dotycząca OCA
	HCC	0,25%	
	Pre-LT	1,02%	
DCC	HCC	0,25%	
	Pre-LT	1,53%	
HCC	Pre-LT	1,02%	
Pre-LT	LT	10,21%	
Post-LT	LT	0,02%	
	Nawrót PBC	0,58%	
Nawrót PBC	LT	0,02%	

DCC - Zdekompensowana marskość wątroby (ang. *Decompensated cirrosis*); HCC - Rak wątrobowokomórkowy (ang. *Hepatocellular carcinoma*); Pre-LT - Stan przed przeszczepem wątroby (ang. *Pre Liver transplant*); LT - Przeszczep wątroby (ang. *Liver transplant*); Post-LT - Stan po przeszczepie wątroby (ang. *Post Liver transplant*); PBC - pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *Primary biliary cholangitis*); OCA - kwas obetycholowy (ang. *obeticholic acid*).

2.3.3 Świąd

Świąd jest powszechnym problemem związanym z tolerancją leczenia - zgłaszało go u 41% pacjentów na początku badania ELATIVE. W związku z tym świąd jest uznawany za istotny punkt końcowy w modelu. Model uwzględnia wpływ świądu poprzez modelowanie jego nasilenia w czasie.

Populacja pacjentów została podzielona na trzy kategorie nasilenia świądu:

- Brak świądu: wynik w domenie PBC-40 Itch = 0;
- Łagodny świąd: wynik w domenie PBC-40 Itch ≥ 1 do < 7 ;
- Klinicznie istotny świąd: wynik w domenie PBC-40 Itch ≥ 7

Progi nasilenia świądu zostały opracowane przez twórców narzędzia PBC-40 Itch (zakres: 0-15) [Mayo 2023].

Dla elafibranoru i SoC zmiana rozkładu nasilenia świądu w czasie została określona na podstawie danych pacjentów z badania ELATIVE, wykorzystując wyniki PBC-40 Itch.

Rozkład nasilenia świądu został określony na podstawie wyników PBC-40 Itch z:

- Punktu wyjściowego (Baseline);
- Wizyty 1;
- Wizyt 3-6 badania ELATIVE.

Od 12. miesiąca przyjęto założenie konserwatywnej ekstrapolacji, według którego rozkład nasilenia świądu pozostaje stały - patrz Tab. 6.

Tab. 6. Dystrybucja świądu według PBC-40 w czasie.

Czas	Elafibranor			SoC		
	Brak świądu	Łagodny świąd	Klinicznie istotny świąd	Brak świądu	Łagodny świąd	Klinicznie istotny świąd
Miesiąc 3	16,2%	56,2%	27,6%	8,2%	61,2%	30,6%
Miesiąc 6	19,0%	56,2%	24,8%	14,6%	54,2%	31,3%
Miesiąc 9	14,7%	62,7%	22,5%	10,4%	62,5%	27,1%
Miesiąc 12+	16,8%	58,9%	24,2%	14,3%	57,1%	28,6%

SoC - Standardowe leczenie (ang. *standard of care*)

2.3.4 Przerwanie leczenia

Model uwzględnia przerwanie leczenia, aby określić liczbę pacjentów pozostających na terapii w każdym cyklu.

Do ekstrapolacji czasu do przerywania leczenia elafibranoru podczas trwania badania ELATIVE oraz po jego zakończeniu zastosowano rozkłady parametryczne.

Szacunki z ekstrapolacji poza okres badania ELATIVE zostały wykorzystane do modelowania przejścia pacjentów ze stanów zdrowia zdefiniowanych na podstawie biomarkerów PBC podczas leczenia do stanów zdrowia zdefiniowanych na podstawie biomarkerów PBC po przerwaniu leczenia.

Dla pacjentów otrzymujących elafibranor, rozkłady parametryczne zostały dopasowane do danych Kaplana-Meiera dotyczących czasu do przerywania leczenia z wszystkich przyczyn, zgodnie z wytycznymi NICE [NICE 2011].

W Tab. 7 przedstawione są rozkłady wraz z odpowiadającymi im wartościami Akaike Information Criterion (AIC) oraz Bayesian Information Criterion (BIC) dla obu ramion leczenia.

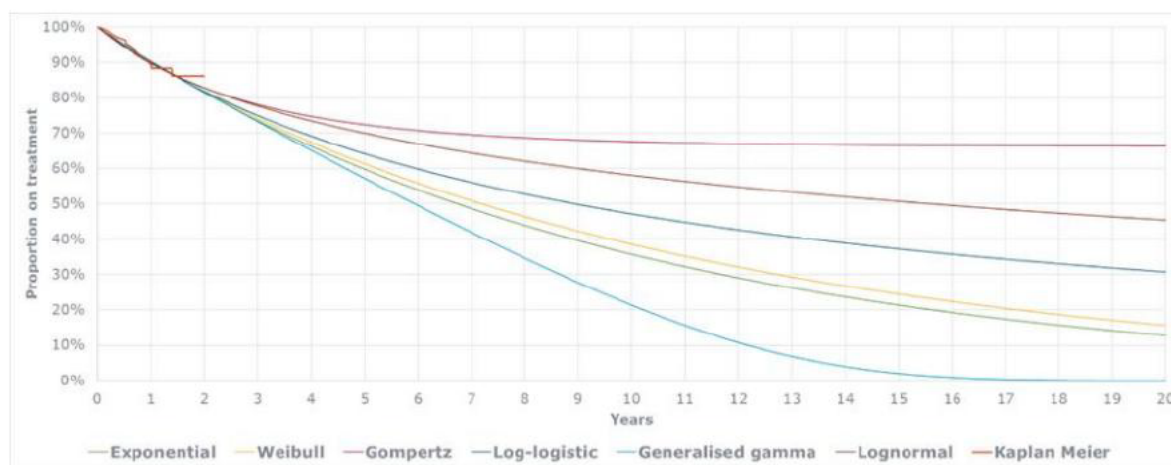
Niższe wartości AIC i BIC wskazują na lepsze statystyczne dopasowanie krzywych do danych Kaplana-Meiera.

Tab. 7. Statystyki AIC i BIC dla parametrycznych rozkładów czasu do przerwania leczenia ze wszystkich przyczyn.

Dystrybucja	AIC	BIC
Wykładnicza	258,84	261,51
Weibull	260,81	266,16
Gompertz	260,56	265,90
Log-logistic	260,69	266,04
Lognormal	260,88	266,23
Generalised Gamma	262,96	270,98

Rys. 4 przedstawia wszystkie rozkłady parametryczne oraz krzywą Kaplana-Meiera.

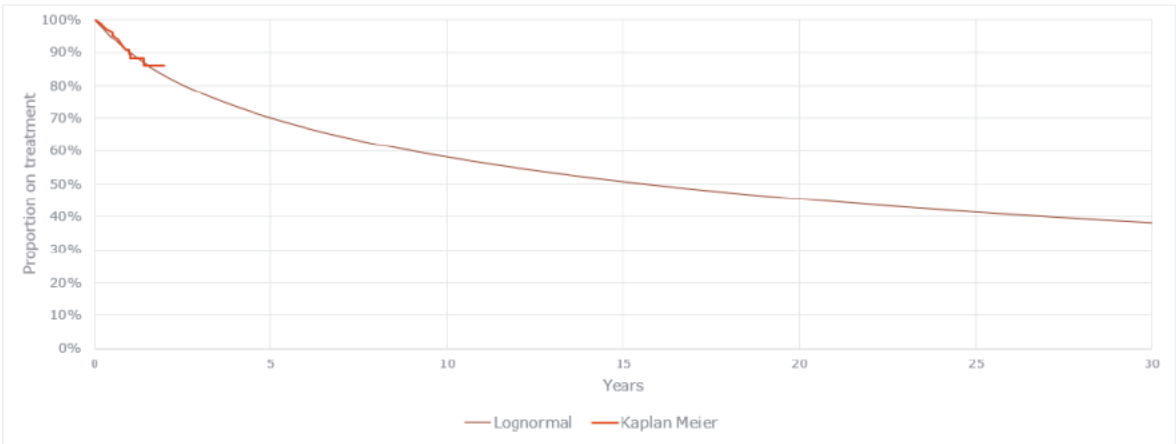
Rys. 4. Czas do przerwania leczenia ze wszystkich przyczyn - wszystkie rozkłady.



Na podstawie wartości AIC i BIC, rozkład wykładniczy zostałby uznany za najlepiej dopasowany, jednak według opinii ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii bardziej odpowiedni rozkład parametryczny powinien mieć spłaszczoną krzywą, lepiej odzwierciedlającą czas trwania leczenia elafibranorem w praktyce klinicznej.

Ze względu na brak długoterminowych danych dla elafibranoru, w analizie bazowej zastosowano krzywą log-normalną.

Rys. 5. Czas do przerwania leczenia ze wszystkich przyczyn - rozkład Lognormal.



2.3.5 Śmiertelność

Podstawowe dane dotyczące śmiertelności w modelu pochodzą z Tablic trwania życia dla społeczeństwa polskiego w roku 2024 opracowanych przez Główny Urząd Statystyczny [GUS 2024]. Z wyjątkiem stanu zdrowia wysokiego ryzyka, dla którego współczynniki śmiertelności były określane przez ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii, stany zdrowia związane z biomarkerami miały współczynniki śmiertelności równe współczynnikom w populacji ogólnej. Śmiertelność dla stanów zdrowia w komponentcie chorób wątroby pochodziła z dokumentu NICE dla OCA [NICE OCA].

Ze względu na niezidentyfikowanie adekwatnych danych dla polskiej populacji w ramach niniejszej analizy, za autorami modelu przyjęto dane oszacowane dla populacji z Wielkiej Brytanii.

Śmiertelność zastosowana w modelu przedstawiona jest w Tab. 8.

Tab. 8. Roczna śmiertelność.

Stan zdrowia	Roczna śmiertelność	Źródło
Niskie ryzyko	0,0%	GUS 2024
Umiarkowane ryzyko	0,0%	
Wysokie ryzyko	1,2%	Opinia ekspertów
DCC	4,2%	Dokumentacja NICE dotycząca OCA
HCC	10,2%	
Pre-LT	2,2%	
LT	18,9%	
Post-LT	1,5%	
Nawrót PBC	2,2%	

DCC - Zdekompensowana marskość wątroby (ang. *Decompensated cirrhosis*); HCC - Rak wątrobowokomórkowy (ang. *Hepatocellular carcinoma*); Pre-LT - Stan przed przeszczepem wątroby (ang. *Pre Liver transplant*); LT - Przeszczep wątroby (ang. *Liver transplant*);

2.3.6 Bezpieczeństwo

Standardową praktyką w analizach efektywności kosztowej oraz w istniejących ocenach NICE jest uwzględnianie działań niepożądanych (AE) stopnia 3+ zgłoszonych u $\geq 5\%$ populacji w jednej z grup badania. Jednakże, ponieważ w badaniu ELATIVE żadne działania niepożądane stopnia 3+ nie wystąpiły u $\geq 5\%$ populacji w jednej z grup, próg ten został obniżony, tak aby uwzględnić wszystkie działania niepożądane stopnia 2+ zgłoszone u $\geq 5\%$ populacji w jednej z grup. Mimo że działanie niepożądane w postaci COVID-19 stopnia 2+ wystąpiło u $\geq 5\%$ populacji w jednej z grup, zostało ono wykluczone na podstawie opinii ekspertów klinicznych z Wielkiej Brytanii, ponieważ nie oczekuje się, aby występowało z taką częstotliwością w praktyce klinicznej. Ostateczna lista działań niepożądanych uwzględnionych w modelu została przedstawiona poniżej w Tab. 9.

Tab. 9. Zdarzenia niepożądane stopnia 2+.

Zdarzenie niepożądane	Elafibranor	Placebo
Świąd	12,8%	14,2%
Zakażenia układu moczowego	5,8%	1,9%
Zmęczenie	4,7%	5,9%

Związane z leczeniem działania niepożądane stopnia 2+ uwzględniono jako zdarzenia jednorazowe, a ich wpływ przypisano pierwszemu cyklowi leczenia pacjentów rozpoczynających terapię, zakładając, że działania niepożądane prawdopodobnie wystąpią blisko rozpoczęcia leczenia i będą wymagały opieki doraźnej.

2.4 Użyteczności

2.4.1 Mapowanie

Analiza mapowania użyteczności została przeprowadzona na danych z badania ELATIVE w celu zidentyfikowania różnic w wartościach użyteczności w zależności od ryzyka progresji do stanów zdrowia związanych z chorobą wątroby oraz nasilenia świądu.

Aby określić dane zebrane dla pacjentów w każdej kategorii biomarkerów PBC, aktywność ALP i poziom TB dla każdego pacjenta zostały wybrane z zestawu danych badania ELATIVE na następujących wizytach: w punkcie wyjściowym (Wizyta 0), w 13. tygodniu (Wizyta 3), w 26. tygodniu (Wizyta 4), w 39. tygodniu (Wizyta 5) oraz w 52. tygodniu (Wizyta 6). Ponieważ sztywność wątroby była mierzona tylko w punkcie wyjściowym, w 26. tygodniu i w 52. tygodniu, brakujące wartości dla Wizyt 3 i 5 zostały uzupełnione metodą LOCF (*Last Observation Carried Forward*).

Mapowanie metodą Hernandez-Alava zostało następnie przeprowadzone na odpowiedziach w domenach EQ-5D-5L w programie R, wykorzystując kod dostarczony przez jednostkę wsparcia decyzji NICE. Świąd został również uwzględniony jako współzmienna w analizach użyteczności, aby określić, czy jego nasilenie wpływa na jakość życia związaną ze zdrowiem w połączeniu z ryzykiem progresji choroby.

Aby określić dane zebrane dla pacjentów w każdej kategorii świądu, jego nasilenie dla każdego pacjenta zostało zidentyfikowane na podstawie danych z badania ELATIVE. W celu oszacowania wartości użyteczności dla każdego stanu zdrowia PBC i nasilenia świądu zastosowano liniowy mieszany model efektów dla pomiarów powtarzanych, aby uwzględnić korelacje między powtórzonymi pomiarami u każdego pacjenta. Model ten zawierał zarówno efekty stałe, jak i losowe; identyfikator pacjenta został dopasowany jako składnik efektu losowego, natomiast status progresji i nasilenie świądu jako efekty stałe.

Następnie oszacowano średnią wartość użyteczności dla każdego stanu zdrowia. Analizę przeprowadzono przy użyciu pakietu lme4 w programie R.

Wyniki analizy regresji mieszanych efektów dla użyteczności EQ-5D-3L uzyskanej za pomocą algorytmu mapowania [Hernandez-Alava 2020] zostały przedstawione w Tab. 10.

Tab. 10. Wyniki analizy regresji dla całej populacji.

	Szacunek	SE	Wartość p
Punkt przecięcia	0,808	0,021	< 0,001
Umiarkowane ryzyko	-0,018	0,012	0,146
Wysokie ryzyko	-0,020	0,026	0,449
Łagodny świąd	-0,009	0,016	0,582
Klinicznie istotny świąd	-0,079	0,021	< 0,001

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*)

Z końcowych modeli regresji efektów mieszanych wyprowadzono końcowe wartości użyteczności stanu zdrowia. W Tab. 11 przedstawione są wartości użyteczności stanu zdrowia uzyskane z analizy regresji na podstawie EQ-5D-5L z badania ELATIVE, wykorzystując algorytm [Hernández-Alava 2020]. Wartość użyteczności dla stanu łagodnego ryzyka jest wyższa niż dla stanów umiarkowanego i wysokiego ryzyka, a wartość użyteczności dla stanu umiarkowanego ryzyka jest wyższa niż dla stanu wysokiego ryzyka. Dekrement użyteczności dla łagodnego i klinicznie istotnego świądu, uzyskane z analiz regresji, są również przedstawione w Tab. 11. Wartości te wykazują większe obniżenie użyteczności u pacjentów z klinicznie istotnym świądem w porównaniu do łagodnego świądu, w odniesieniu do pacjentów bez świądu.

Tab. 11. Wartości oraz dekrementy użyteczności uzyskane z analizy regresji.

Wartości użyteczności	
Niskie ryzyko	0,808
Umiarkowane ryzyko	0,790
Wysokie ryzyko	0,788
Dekrementy użyteczności	
Brak świądu	0,000
Łagodny świąd	-0,009
Klinicznie istotny świąd	-0,079

Różnica przyrostowa w użyteczności między stanami umiarkowanego i wysokiego ryzyka jest niższa, niż oczekiwano na podstawie analizy regresji. Przypuszcza się, że wynika to z małej liczby próbek w stanie wysokiego ryzyka, co obniża wiarygodność oszacowań użyteczności, ponieważ mniejsze próby zmniejszają moc statystyczną analiz. W związku z tym wartości

użyteczności uzyskane z analizy regresji przy użyciu algorytmu mapowania nie zostały wykorzystane w modelu [Hernández-Alava 2020]. Ponieważ analiza miała wystarczającą moc, aby wykryć dekrementy użyteczności w zależności od nasilenia świądu, dane te zostały wykorzystane w modelu.

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych oczekuje się spadku użyteczności od stanu umiarkowanego do stanu wysokiego ryzyka, który obejmuje wyrównaną marskość wątroby. Jednak w badaniu ELATIVE stwierdzono jedynie niewielki spadek w różnicy przyrostowej użyteczności między stanami umiarkowanego i wysokiego ryzyka. W związku z tym oszacowanie użyteczności dla stanu wysokiego ryzyka z badania ELATIVE uznano za nieprawdopodobne. Ostatecznie wartości użyteczności dla stanów łagodnego, umiarkowanego i wysokiego ryzyka zaczerpnięto z badań Younossi 2000 i Wright 2006.

2.4.2 Wartości użyteczności stanu zdrowia

W toku przeszukiwania baz danych (patrz aneks 1), nie zidentyfikowano wartości oraz dekrementów użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w ramach niniejszej analizy. W związku z informacjami przedstawionymi powyżej, w ramach niniejszej analizy, wartości oraz dekrementy użyteczności przyjęto za autorami modelu.

Wartości użyteczności zdrowotnej stosowane w modelu zostały głównie zaczerpnięte z dokumentacji NICE dotyczącej OCA, które pierwotnie pochodziły z badań Wright 2006 i Younossi 2001 oraz opublikowanych wartości w dokumentacji NICE dotyczącej sofosbuviru (patrz Tab. 12). Wartości te zostały wykorzystane w dokumentacji NICE dotyczącej OCA i zostały również zweryfikowane przez brytyjskiego eksperta klinicznego.

Zauważono, że wartości użyteczności związane z DCC, Pre-LT, LT i Post-LT zostały poddane nieujawnionej korekcie w dół, aby odzwierciedlały stan zdrowia osoby z PBC. Dodatkowo zwrócono uwagę, że źródło wartości użyteczności dla DCC nie koncentrowało się na chorobie cholestatycznej i było zbyt wysokie. Rozważone zostaną alternatywne wartości użyteczności dla DCC, w tym wartości z badania McPhail 2021, które wskazuje wartość użyteczności na poziomie 0,62, opartą na badaniu HRQoL wśród australijskich pacjentów z marskością wątroby.

Tab. 12. Podsumowanie wartości użyteczności.

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności (SE)	95% przedział ufności	Źródło
Niskie ryzyko postępu PBC	0,84 (0,17)	0,39 - 1,00	Wartość dla choroby cholestatycznej opisana w Younossi 2001
Umiarkowane ryzyko postępu PBC	0,84 (0,17)	0,39 - 1,00	Wartość dla choroby cholestatycznej opisana w Younossi 2001
Wysokie ryzyko postępu PBC	0,55 (0,11)	0,33 - 0,76	Wartość dla skompensowanej marskości wątroby opisana w dokumentacji NICE dotyczącej sofosbuviru
DCC	0,38 (0,08)	0,24 - 0,53	Wartość dla DCC opisana w dokumentacji NICE dotyczącej sofosbuviru; zastosowano nieujawnioną redukcję użyteczności

Stan zdrowia	Średnia wartość użyteczności (SE)	95% przedział ufności	Źródło
HCC	0,45 (0,09)	0,28 - 0,63	Wartość dla HCC opisana w dokumentacji NICE dotyczącej sofosbuviru
Pre-LT	0,38 (0,08)	0,24 - 0,53	Wartość dla Pre-LT opisana w dokumentacji NICE dotyczącej sofosbuviru; zastosowano nieujawnioną redukcję użyteczności
LT	0,57 (0,11)	0,34 - 0,78	Wartość dla LT opisana w dokumentacji NICE dotyczącej sofosbuviru; zastosowano nieujawnioną redukcję użyteczności
Post-LT	0,67 (0,13)	0,39 - 0,90	Wartość dla Post-LT opisana w dokumentacji NICE dotyczącej sofosbuviru; zastosowano nieujawnioną redukcję użyteczności
Navrót PBC	0,67 (0,13)	0,39 - 0,90	Przyjęto równoważną wartość jak dla Post LT, bez zmniejszenia użyteczności zgodnie z opinią eksperta klinicznego.

SE - błąd standardowy (ang. *standard error*); DCC - Zdekompensowana marskość wątroby (ang. *Decompensated cirrhosis*); HCC - Rak wątrobowokomórkowy (ang. *Hepatocellular carcinoma*); Pre-LT - Stan przed przeszczepem wątroby (ang. *Pre Liver transplant*); LT - Przeszczep wątroby (ang. *Liver transplant*); Post-LT - Stan po przeszczepie wątroby (ang. *Post Liver transplant*); PBC - pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *Primary biliary cholangitis*).

2.4.3 Dekrementy użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi

Świąd, zakażenia układu moczowego oraz zmęczenie były zdarzeniami niepożądanymi uwzględnionymi w modelu. Dekrement użyteczności związany ze świądem jako zdarzeniem niepożądanym został określony na podstawie opinii brytyjskich ekspertów klinicznych podczas opracowywania modelu. Natomiast niepożądany wpływ zakażeń układu moczowego i zmęczenia został zaczerpnięty z literatury. Ponieważ zakłada się, że zdarzenia niepożądane występują w pierwszym cyklu, ich niepożądany wpływ trwał tylko przez jeden miesiąc. Podsumowanie zastosowanych wartości niepożądanego wpływu oraz ich źródeł znajduje się w Tab. 13.

Tab. 13. Dekrementy użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi.

Zdarzenie niepożądane	Dekrement użyteczności	Źródło
Świąd	0,11	Opinia ekspertów
Zakażenia układu moczowego	0,06	Abrahamian 2011
Zmęczenie	0,07	NICE Dostartimab

2.4.4 Dekrement użyteczności w związku ze świądem

Świąd został uznany za istotny wynik w modelu. Z tego powodu dekrement użyteczności w związku ze świądem został rozpatrzony oddzielnie od świądu jako zdarzenia niepożądanego

oraz od wartości użyteczności stanu zdrowia. Świąd został uwzględniony w regresji danych EQ-5D zebranych w badaniu ELATIVE. Niepożądany wpływ świądu, zależny od jego nasilenia, został zaczerpnięty z tej regresji i zastosowany w modelu. Pacjenci bez świądu nie mają przypisanego żadnego wpływu na jakość życia. Ponieważ rozkład nasilenia świądu jest uwzględniany przez cały czas w modelu, wpływ ten również jest stosowany w czasie. Wartości wpływu zastosowane w modelu są przedstawione w Tab. 14.

Tab. 14. Dekrementy użyteczności w związku ze świądem.

Nasilenie świądu	Dekrement użyteczności
Lagodny świąd	0,009
Klinicznie istotny świąd	0,079

2.4.5 Dekrement użyteczności dla opiekuna

W modelu nie zastosowano kosztów związanych z opiekunem ze względu na brak opublikowanej literatury informującej o wpływie na jakość życia opiekunów pacjentów z PBC i chorobą wątroby. Opcja dotycząca kosztów opieki jest jednak obecna w modelu.

2.5 Struktura zużycia zasobów i koszty

Model obejmuje następujące kategorie kosztów bezpośrednich:

- Koszty leczenia;
- Koszty stanu zdrowia;
- Koszty zdarzeń niepożądanych;
- Koszty świądu.

2.5.1 Koszty nabycia leków

Koszt elafibranoru ustalono na [REDAKOWANE], odpowiednio bez oraz z RSS [Dane przekazane przez Wnioskodawcę]. Koszt UDCA uzyskano z najnowszego Obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych za styczeń 2026 roku. Za pomocą danych sprzedażowych możliwe było oszacowanie średniego kosztu za tabletkę oraz średniej dawki w tabletkę.

Tab. 15. Koszt leków za tabletkę.

Lek	Dawka w tabletkę [mg]	Koszt za tabletkę [PLN]	Źródło
Bez RSS			
Perspektywa NFZ			
Elafibranor	80	[REDAKOWANE]	Dane przekazane przez Wnioskodawcę

Lek	Dawka w tabletkę [mg]	Koszt za tabletkę [PLN]	Źródło
UDCA	260,28	0,94	Obwieszczenie MZ; Dane sprzedażowe I 2026
Perspektywa wspólna			
Elafibranor	80	■	Dane przekazane przez Wnioskodawcę
UDCA	260,28	1,10	Obwieszczenie MZ; Dane sprzedażowe I 2026
Z RSS			
Perspektywa NFZ			
Elafibranor	80	■	Dane przekazane przez Wnioskodawcę
UDCA	260,28	0,94	Obwieszczenie MZ; Dane sprzedażowe I 2026
Perspektywa wspólna			
Elafibranor	80	■	Dane przekazane przez Wnioskodawcę
UDCA	260,28	1,10	Obwieszczenie MZ; Dane sprzedażowe I 2026

UDCA - Kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*)

Schemat dawkowania elafibranoru został dostosowany do schematu dawkowania określonego w badaniu ELATIVE: pacjenci otrzymują doustnie jedną tabletkę 80 mg leku elafibranor raz na dobę. Schemat dawkowania jest również dostosowany do projektu charakterystyki produktu leczniczego.

Schemat dawkowania dla UDCA opierał się na całkowitej dawce dobowej otrzymywanej na początku badania ELATIVE. Schemat dawkowania jest również dostosowany do charakterystyki produktu leczniczego, $14 \pm \text{mg}$ na kg masy ciała. Średnia waga w badaniu ELATIVE to 70,8 kg.

Tab. 16. Schemat dawkowania.

Lek	Schemat dawkowania	Źródło
Elafibranor	Pojedyncza tabletka - 80 mg/dobę	ChPL Iqirvo, ELATIVE
UDCA	991,2 mg/dobę	ChPL Poursan, ELATIVE

UDCA - Kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*)

Koszty leczenia na cykl dla wszystkich metod leczenia przedstawiono w Tab. 17. Liczbę tabletek na cykl pomnożono przez cenę za tabletkę, aby wyprowadzić koszt nabycia leczenia na cykl. Ponieważ wszystkie metody leczenia są podawane doustnie, w modelu nie zastosowano żadnych kosztów podawania. Koszty strat nie zostały zastosowane w analizie ekonomicznej, ponieważ założono, że pacjenci otrzymają lek w pełnych tabletkach.

Tab. 17. Koszt leczenia na cykl.

Lek	Cykle	Dawka [mg]	Koszt za tabletkę [PLN]	Tabletki na cykl	Koszt za cykl [PLN]
Bez RSS					
Perspektywa NFZ					
Elafibranor	Wszystkie	80	■	91,31	■
UDCA	Wszystkie	991,2	0,94	347,74	326,34
Perspektywa wspólna					
Elafibranor	Wszystkie	80	■	91,31	■
UDCA	Wszystkie	991,2	1,10	347,74	381,33
Z RSS					
Perspektywa NFZ					
Elafibranor	Wszystkie	80	■	91,31	■
UDCA	Wszystkie	991,2	0,94	347,74	326,34
Perspektywa wspólna					
Elafibranor	Wszystkie	80	■	91,31	■
UDCA	Wszystkie	991,2	1,10	347,74	381,33

UDCA - Kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*)

Wskaźnik przestrzegania wszystkich metod leczenia jest równy wskaźnikowi przestrzegania zaleceń dotyczących elafibranoru w badaniu ELATIVE i wynosi 98,39%.

Na podstawie opinii ekspertów z AWA dla leku Ocaliva określono odsetek pacjentów otrzymujących jednocześnie UDCA na cykl, który wynosi 92,5%.

2.5.2 Koszty stanu zdrowia

Koszty związane z zarządzaniem i monitorowaniem pacjentów z PBC zostały uwzględnione w horyzoncie czasowym całego życia w modelu. Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej dla stanów zdrowotnych o niskim, umiarkowanym i wysokim ryzyku w komponencie biomarkerów PBC zostało zaczerpnięte z dokumentacji NICE dotyczącej OCA oraz publikacji Younossi 2019. Podobnie, wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej dla stanów zdrowotnych związanych z chorobą wątroby (z wyjątkiem stanów przed- i po przeszczepie wątroby - Pre-LT i Post-LT) pochodziło z badania Wright 2006. Opinie kliniczne zawarte w dokumentacji NICE dotyczącej OCA sugerowały, że koszty związane z pacjentami w stanie wysokiego ryzyka wynosiłyby 50% kosztów ponoszonych w każdym cyklu w stanie zdrowotnym DCC. W związku z tym wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej dla pacjentów w stanie wysokiego ryzyka zostało założone jako 50% wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej związanego z DCC.

Aby oszacować koszty związane z określonym wykorzystaniem zasobów opieki zdrowotnej, jednostkowe koszty zostały zaczerpnięte z Zarządzeń Prezesa NFZ, danych literaturowych, Obwieszczenia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, statystyk NFZ czy bazy wiedzy medycznej UpToDate. Poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej świadczeń w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.

Wszystkie koszty związane z przeszczepem zostały uwzględnione jako jednorazowy koszt w cyklu, w którym LT miało miejsce, ponieważ pacjenci przebywają w stanie LT tylko przez jeden cykl. Wykorzystanie zasobów w stanie dwa lata po przeszczepie zostało przeliczone na koszt per cykl poprzez podzielenie przez 8.

Zasoby związane z immunosupresją po przeszczepie wątroby (Mykofenolan mofetylu, takrolimus i prednizon/metyloprednizolon) są stosowane u pacjentów w stanach LT i Post-LT przez pierwszy rok, a następnie we wszystkich kolejnych latach po LT (patrz Tab. 18). Leki immunosupresyjne stosowane po LT zostały zaczerpnięte z zaleceń dotyczących leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych [PTT 2024]. Koszty pochodziły z najnowszego Obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych za styczeń 2026 roku. Za pomocą danych sprzedażowych możliwe było oszacowanie średniego kosztu za tabletkę.

Tab. 18. Koszty immunosupresji po przeszczepie wątroby.

Lek	Czas	Schemat dawkowania	Dawka dobową [mg]	Średni koszt za mg - NFZ [PLN]	Średni koszt za mg - wspólna [PLN]	Koszt na cykl -NFZ [PLN]	Koszt na cykl - wspólna [PLN]
Mykofenolan mofetylu	Wszystkie cykle	2x 500 mg	1000	0,0033	0,0038	301,19	343,56
Takrolimus	Wszystkie cykle	2x 0,15 mg/kg m.c. - I rok* 2x 0,15 mg/kg m.c. - II rok*	21,24 - I rok 14,16- II rok	3,8871	3,9957	7 538,88 - I rok 5 025,92 - II rok	7 749,50 - I rok 5 166,33- II rok
Prednizon	Dwa cykle	6,3 mg	12,5	0,0784	0,1033	22,56	29,72
Metyloprednizolon		uśredniona dawka					

Lek	Czas	Schemat dawkowania	Dawka dobową [mg]	Średni koszt za mg - NFZ [PLN]	Średni koszt za mg - wspólna [PLN]	Koszt na cykl -NFZ [PLN]	Koszt na cykl - wspólna [PLN]
Suma - 1 rok						7 862,63	8 122,77
Suma - kolejne lata^						5 025,92	5 166,33

*Średnia waga w badaniu ELATIVE to 70,8 kg.

^Odstawienie Mykofenolanu mofetylu oraz sterydów.

Ze względu na ograniczone dane dotyczące kosztów związanych z ponownym wystąpieniem PBC, przyjęto założenie, że wykorzystanie zasobów w przypadku nawrotu PBC jest takie samo jak u pacjentów w stanie wysokiego ryzyka.

Koszt endoskopii został obliczony przy użyciu danych dotyczących kosztu świadczenia „Średnie i endoskopowe zabiegi górnego odcinka przewodu pokarmowego” pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia, koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt.

Koszt wizyty ambulatoryjnej u lekarza został obliczony przy użyciu danych dotyczących kosztu świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” pochodzących z zarządzenia nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia, koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,82 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia w zakresie hepatologii w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.

Koszt monitorowania leczenia w Programie Lekowym został obliczony na podstawie danych dotyczących kosztu świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC) - 1 rok terapii” pochodzących z zarządzenia nr 9/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Obie jednostki chorobowe, PFIC oraz PBC to choroby wątroby związane z cholestazą. Na podstawie tych zgodności posłużono się danymi kosztowymi w programie B.152.FM Leczenie pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC). Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia, koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,87 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia w zakresie programu lekowego - leczenie pacjentów z postępującą rodzinną

cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC) w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r. Model nie rozróżnia monitorowania leczenia w ramach i poza Programem Lekowym. Wnioskowana terapia będzie objęta Programem Lekowym, natomiast terapia opcjonalna podlega refundacji aptecznej. Przyjęto, że koszty monitorowania leczenia są zbliżone, niezależnie od jego finansowania.

W publikacji Shawcross 2012 pacjenci z marskością wątroby spędzili średnio 5 dni na OIOM'ie, a średnia ocena w Systemie Punktowej Oceny Interwencji Terapeutycznych (TISS) wyniosła 158 punktów na cały pobyt. Daje to średnio 32 punkty w skali TISS na jeden dzień hospitalizacji. Koszt hospitalizacji na OIOM'ie został obliczony na podstawie danych dotyczących kosztu świadczenia „Leczenie w OAiT dla dorosłych - ocena według skali TISS-28 - 32 pkt” pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt.

Zdekompensowana marskość wątroby oraz rak wątrobowokomórkowy kwalifikują się do grupy JGP G17 przewlekłe choroby wątroby z pw >5 dni. Według statystyk NFZ za 2024 rok dominanta dni hospitalizacji pacjentów w tej kategorii wynosiła 6 dni. Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnego monitorowania został obliczony na podstawie danych dotyczących kosztu świadczenia „G17 Przewlekłe choroby wątroby z pw > 5 dni” pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt. Następnie koszt ten podzielono przez dominantę dni hospitalizacji.

Zdekompensowana marskość wątroby oraz rak wątrobowokomórkowy kwalifikują się do grupy JGP G18 przewlekłe choroby wątroby bez pw. Według statystyk NFZ za 2024 rok mediana dni hospitalizacji na oddziale chorób wewnętrznych oraz gastroenterologii pacjentów w tej kategorii wynosiła odpowiednio 4 i 3 dni. Koszt hospitalizacji na oddziale chorób wewnętrznych oraz koszt hospitalizacji na oddziale gastroenterologii został obliczony na podstawie danych dotyczących kosztu świadczenia „G18 przewlekłe choroby wątroby bez pw” pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt. Następnie koszt ten podzielono przez medianę dni hospitalizacji na wybranym oddziale.

Koszt przetoki wrotno-systemowej (TIPS) został obliczony przy użyciu danych dotyczących kosztu świadczenia „Zabiegi naczyniowe w obszarze brzuszny z pw i reoperacje*” pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt.

Koszt angiografii wątrobowej został obliczony przy użyciu średniej dotyczącej kosztu świadczenia „TK: angiografia (z wyłączeniem angiografii tt. wieńcowych)” oraz „Angiografia ze wzmocnieniem kontrastowym - MR” pochodzących z zarządzenia nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,82 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia w zakresie hepatologii w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.

Koszt biopsji wątroby został obliczony przy użyciu danych dotyczących kosztu świadczenia „Małe zabiegi wątroby*” pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt.

Koszt przed przeszczepem wątroby został obliczony przy użyciu danych dotyczących kosztu świadczenia „Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca*” pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt.

Koszt przeszczepu wątroby został obliczony przy użyciu średniej z kosztów świadczeń „wariant 1 - przeszczepienie wątroby < 18 lat ze zwłok”, „wariant 2 - przeszczepienie wątroby < 18 lat od żywego dawcy”, „wariant 3 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat ze zwłok” oraz „wariant 4 - przeszczepienie wątroby ≥ 18 lat od żywego dawcy*” pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia i zważonych liczbą przeszczepów wątroby w danym wariancie w 2024 roku. Dane na temat przeszczepów

pochodzą ze statystyk Poltransplant, artykułu na stronie PAP oraz publikacji Broniszczak-Czyszczek 2023. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,76 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia w zakresie przeszczepów wątroby w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.

Koszt kontroli po przeszczepie w pierwszych 2 latach został obliczony przy użyciu danych dotyczących kosztu świadczenia „Hospitalizacja związana z kwalifikacją do przeszczepu wątroby, trzustki, serca, płuca, serca i płuca*” pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt.

Informacje jak wygląda opieka po przeszczepie po 2 latach zostały zaczerpnięte z bazy wiedzy medycznej UpToDate. Sugerowane były coroczne, profilaktyczne badania u takich specjalistów jak laryngolog, dermatolog, urolog, ginekolog czy stomatolog. Pacjenci po przeszczepie wątroby powinni mieć również wykonaną kolonoskopię oraz rezonans magnetyczny jamy brzusznej. Koszty wizyt u powyższych specjalistów pochodzą z zarządzenia nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,82 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia w zakresie otolaryngologii, dermatologii i wenerologii, urologii, położnictwa i ginekologii, ogólnostomatologicznego, hepatologii i proktologii w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r. Pozostałe procedury takie jak wizyty u lekarza POZ, szczepienia profilaktyczne, monitorowanie ciśnienia, glukozy czy profilu lipidowego to koszty zryczałtowane.

W Tab. 19 przedstawiono listę kosztów związanych z każdym stanem zdrowotnym w modelu ekonomicznym.

Tab. 19. Lista stanów zdrowia i powiązanych kosztów w modelu ekonomicznym.

Stan zdrowia	Zasób	Koszt [PLN]	Zużycie zasobu na cykl	Źródło kosztów	Źródło zużycia zasobów
Niskie ryzyko	Endoskopia	7 004,88	0,20	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Younossi 2019
	Wizyty ambulatoryjne - Lekarz	80,08	1,00	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie hepatologii	NICE OCA
	Monitorowanie w Programie Lekowym	1 319,47	0,25	Zarządzenie nr 9/2025/DGL; współczynnik korygujący - świadczenia w program lekowy - leczenie pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC)	NICE OCA
	Suma	1 831,94			
Umiarkowane ryzyko	Endoskopia	7 004,88	0,20	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Younossi 2019
	Wizyty ambulatoryjne - Lekarz	80,08	1,00	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie hepatologii	NICE OCA
	Monitorowanie w Programie Lekowym	1 319,47	0,25	Zarządzenie nr 9/2025/DGL; współczynnik korygujący - świadczenia w program lekowy - leczenie pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC)	NICE OCA
	Suma	1 831,94			
Wysokie ryzyko/ Nawrót PBC	Dni hospitalizacji - OIOM	3 372,54	0,03	Shawcross 2012; Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Wright 2006; NICE OCA
	Dni hospitalizacji - oddział intensywnego monitorowania	2 319,01	0,03	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT; Statystyki NFZ	Wright 2006; NICE OCA
	Dni hospitalizacji - Oddział gastroenterologiczny	2 168,75	1,68	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT; Statystyki NFZ	Wright 2006; NICE OCA
	Dni hospitalizacji - Choroby wewnętrzne	1 626,56	0,39	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT; Statystyki NFZ	Wright 2006; NICE OCA
	TIPSS (przeszyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe)	28 816,24	0,02	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Wright 2006; NICE OCA
	Angiografie wątrobowe (przed i po podaniu kontrastu)	1 040,13	0,02	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie hepatologii	Wright 2006; NICE OCA

Stan zdrowia	Zasób	Koszt [PLN]	Zużycie zasobu na cykl	Źródło kosztów	Źródło zużycia zasobów
	Endoskopie	7 004,88	0,28	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Wright 2006; NICE OCA
	Biopsja wątroby	3 111,44	0,01	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Wright 2006; NICE OCA
	Wizyty ambulatoryjne - Lekarz	80,08	2,68	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie hepatologii	Wright 2006; NICE OCA
	Monitorowanie w Programie Lekowym	1 319,47	0,25	Zarządzenie nr 9/2025/DGL; współczynnik korygujący - świadczenia w program lekowy - leczenie pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC)	Wright 2006; NICE OCA
	Suma	7 584,14			
DCC	Dni hospitalizacji - OIOM	3 372,54	0,06	Shawcross 2012; Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Wright 2006
	Dni hospitalizacji - oddział intensywnego monitorowania	2 319,01	0,06	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT; Statystyki NFZ	Wright 2006
	Dni hospitalizacji - Oddział gastroenterologiczny	2 168,75	3,35	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT; Statystyki NFZ	Wright 2006
	Dni hospitalizacji - Choroby wewnętrzne	1 626,56	0,78	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT; Statystyki NFZ	Wright 2006
	TIPSS (przełazowe wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe)	28 816,24	0,04	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Wright 2006
	Angiografie wątrobowe (przed i po podaniu kontrastu)	1 040,13	0,05	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie hepatologii	Wright 2006
	Endoskopie	7 004,88	0,57	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Wright 2006
	Biopsja wątroby	3 111,44	0,02	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Wright 2006
	Wizyty ambulatoryjne - Lekarz	80,08	5,36	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie hepatologii	Wright 2006
	Suma	14 508,54			

Stan zdrowia	Zasób	Koszt [PLN]	Zużycie zasobu na cykl	Źródło kosztów	Źródło zużycia zasobów
HCC	Dni hospitalizacji - Oddział gastroenterologiczny	2 168,75	2,72	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT; Statystyki NFZ	Wright 2006
	Dni hospitalizacji - Choroby wewnętrzne	1 626,56	0,93	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT; Statystyki NFZ	Wright 2006
	TIPSS (przeszyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe)	28 816,24	0,00	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Wright 2006
	Angiografie wątrobowe (przed i po podaniu kontrastu)	1 040,13	0,16	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie hepatologii	Wright 2006
	Endoskopia	7 004,88	0,12	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Wright 2006
	Biopsja wątroby	3 111,44	0,08	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Wright 2006
	Wizyty ambulatoryjne - Lekarz (prowadzone przez konsultanta)	80,08	5,36	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie hepatologii	Wright 2006
	Suma	9 046,15			
Pre-LT	Przed przeszczepem wątroby	9 006,12	1,00	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	-
LT	Przeszczep wątroby	366 371,95	1,00	ZARZĄDZENIE NR 101/2025/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie przeszczepienia wątroby; Poltransplant 2024; PAP 2024; Broniszczak-Czyszek 2023	-
	Kontrola po przeszczepie (2 lata)	757,68	1,00	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie przeszczepienia wątroby; Milkiewicz 2019	-
	Koszt immunosupresji po przeszczepie (pierwszy rok)	NFZ - 4 088,52 Wspólna - 4 243,41	1,00	Patrz Tab. 18	-
	Suma	371 218,15 - perspektywa NFZ 371 373,04 - perspektywa wspólna			
Post-LT	Koszt immunosupresji po przeszczepie (kolejne lata)	NFZ - 4 066,29 Wspólna - 4 213,89	1,00	Patrz Tab. 18	-

Stan zdrowia	Zasób	Koszt [PLN]	Zużycie zasobu na cykl	Źródło kosztów	Źródło zużycia zasobów
	Opieka po przeszczepie (po 2 latach)	625,55	1,00	UpToDate; ZARZĄDZENIE NR 132/2024/DSOZ; współczynniki korygujące	-
	Suma	4 691,84- perspektywa NFZ 4 839,44 - perspektywa wspólna			

DCC - Zdekompensowana marskość wątroby (ang. *Decompensated cirrosis*); HCC - Rak wątrobowokomórkowy (ang. *Hepatocellular carcinoma*); Pre-LT - Stan przed przeszczepem wątroby (ang. *Pre Liver transplant*); LT - Przeszczep wątroby (ang. *Liver transplant*); Post-LT - Stan po przeszczepie wątroby (ang. *Post Liver transplant*); PBC - pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *Primary biliary cholangitis*); OCA - kwas obetycholowy (ang. *obeticholic acid*); OIOM - oddział intensywnej opieki medycznej; TIPSS - Przeszyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-układowe (ang. *transjugular intrahepatic portosystemic shunt*); AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

W zależności od stanu zdrowia wzięto pod uwagę koszty końca życia. Dla większości stanów koszt ten jest wyzerowany. Wyjątek stanowi DCC oraz w HCC, w których koszt ten wynosi 13 914,08 PLN. Zdekompensowana marskość wątroby oraz rak wątrobowokomórkowy kwalifikują się do grupy JGP G17 przewlekłe choroby wątroby z pw >5 dni. Koszt końca życia został obliczony na podstawie danych dotyczących kosztu świadczenia „G17 Przewlekłe choroby wątroby z pw > 5 dni” pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt.

2.5.3 Koszty leczenia zdarzeń niepożądanych

Koszty związane z AE zostały zaczerpnięte z Zarządzenia Prezesa NFZ NR 101/2025/DSOZ i skorygowane o cenę jednostki rozliczeniowej z Obwieszczenia Prezesa AOTMiT.

Zgodnie z oceną NICE dla OCA założono, że każdy pacjent doświadczył działań niepożądanych tylko raz, a koszt każdego AE został uwzględniony w pierwszym cyklu modelu dla elafibranoru oraz SoC. Koszty zostały pomnożone przez częstość występowania AE w celu oszacowania całkowitych kosztów związanych z działaniami niepożądanymi dla każdego schematu leczenia (Tab. 20).

Świąd kwalifikuje się do grupy J39 duże choroby dermatologiczne. Koszt hospitalizacji został obliczony na podstawie danych dotyczących kosztu tego świadczenia pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt.

Zakażenie układu moczowego kwalifikuje się do grupy L07 Zakażenia nerek lub dróg moczowych. Koszt hospitalizacji został obliczony na podstawie danych dotyczących kosztu tego świadczenia pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii

Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt.

Zmęczenie kwalifikuje się do grupy A87 inne choroby układu nerwowego. Koszt hospitalizacji został obliczony na podstawie danych dotyczących kosztu tego świadczenia pochodzących z zarządzenia nr 101/2025/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia poszczególne koszty zostały skorygowane o współczynnik korygujący wynoszący 1,84 zł/pkt.

Tab. 20. Koszty zdarzeń niepożądanych.

Zdarzenie niepożądane	Koszt [PLN]	Źródło
Świąd	3 659,76	Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ; Obwieszczenie Prezesa AOTMiT; Statystyki NFZ
Zakażenia układu moczowego	2 704,80	
Zmęczenie	6 651,60	

2.5.4 Koszty leczenia świądu

Z uwagi na brak publicznie dostępnych danych opisujących rzeczywistą strukturę farmakoterapii świądu w przebiegu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w Polsce, przyjęto założenia eksperckie oparte na rekomendowanej sekwencji leczenia oraz na danych pośrednich dotyczących dostępności poszczególnych leków w polskiej praktyce klinicznej. W wytycznych klinicznych cholestyramina jest wskazywana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu świądu cholestatycznego, natomiast ryfampicyna jako opcja kolejnego rzutu u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią lub nietolerancją leczenia pierwszoliniowego; w dalszej kolejności rozważane są m.in. antagoniści opioidowi, tacy jak naltrekson, oraz sertralina. Gabapentyna jest wymieniana w piśmiennictwie i opracowaniach przeglądowych jako możliwa opcja wspomagająca lub stosowana w przypadkach opornych, jednak jej pozycja w formalnych algorytmach jest słabiej ugruntowana [AWA Ocaliva, PTG-E 2018].

W odniesieniu do warunków polskich przyjęto, że udział cholestyraminy będzie bardzo ograniczony, mimo jej pozycji leku pierwszego rzutu w wytycznych, ponieważ preparaty zawierające cholestyraminę nie są rutynowo dostępne na rynku polskim i wymagają sprowadzania w ramach importu docelowego. Okoliczność ta istotnie ogranicza praktyczną dostępność tej technologii i uzasadnia przyjęcie, że jedynie niewielka część pacjentów będzie otrzymywać ten lek. W analizie założono zatem udział cholestyraminy na poziomie 5% [Zlecenia MZ 2024].

Jednocześnie przyjęto, że ryfampicyna, jako lek rekomendowany w drugiej linii i jednocześnie dostępny w Polsce, będzie stanowiła główną opcję terapeutyczną w krajowej praktyce klinicznej. W brytyjskiej opinii eksperckiej łączny udział cholestyraminy i

ryfampicyny wynosił 70%. Przy założeniu, że w Polsce udział cholestyraminy jest ograniczony do 5% z powodów dostępnościowych, pozostałą część tej puli przypisano ryfampicynie. W konsekwencji udział ryfampicyny oszacowano na 65%. Takie podejście odzwierciedla zarówno miejsce ryfampicyny w sekwencji terapeutycznej rekomendowanej w wytycznych, jak i większą wykonalność jej stosowania w porównaniu z cholestyraminą w realiach polskiego systemu ochrony zdrowia [AWA Ocaliva, PTG-E 2018].

Dla pozostałych opcji terapeutycznych, tj. naltreksonu, gabapentyny i sertraliny, przyjęto udział po 10% każda. Założenie to oparto na brytyjskiej opinii ekspertów, zgodnie z którą łączny udział gabapentyny i naltreksonu wynosił 30%, przy jednoczesnym uwzględnieniu, że w analizie polskiej dodatkowo ujęto sertralinę jako lek wymieniany w wytycznych i piśmiennictwie jako jedna z późniejszych opcji leczenia świądu cholestatycznego. Równy podział pozostałego segmentu rynku pomiędzy naltrekson, gabapentynę i sertralinę uznano za konserwatywne i pragmatyczne założenie modelowe, pozwalające odzwierciedlić rolę tych terapii jako opcji stosowanych po nieskuteczności lub ograniczonej dostępności leczenia wcześniejszych linii [AWA Ocaliva, PTG-E 2018].

Ostatecznie w analizie przyjęto następującą strukturę wykorzystania leków w leczeniu świądu w przebiegu PBC w Polsce: cholestyramina - 5%, ryfampicyna - 65%, naltrekson - 10%, gabapentyna - 10%, sertralina - 10%. Należy podkreślić, że są to założenia mające na celu możliwie realistyczne odwzorowanie polskiej praktyki klinicznej przy jednoczesnym uwzględnieniu wzorca preferencji terapeutycznych obserwowanego w opinii ekspertów z Wielkiej Brytanii oraz ograniczeń dostępności leków charakterystycznych dla rynku polskiego.

Tab. 21. Odsetek pacjentów otrzymujących leki na świąd.

Lek	Odsetek pacjentów
Cholestyramina	5,0%
Ryfampicyna	65,0%
Sertralina	10,0%
Gabapentyna	10,0%
Naltrekson	10,0%

Zasoby związane z monitorowaniem świądu zostały zaczerpnięte z dokumentacji NICE dotyczącej OCA i zatwierdzone przez brytyjskiego eksperta klinicznego. Wykorzystane zasoby przedstawiono w Tab. 22.

Tab. 22 Wykorzystanie zasobów związanych ze świądem.

Zasoby			Roczne wykorzystanie zasobów / częstotliwość	Wykorzystanie zasobów (na cykl): wszystkie cykle	Źródło
Monitorowanie	Łagodny świąd	Wizyty ambulatoryjne	1	0,25	Opinia ekspertów
		Wizyty ambulatoryjne z badaniem krwi	2	0,50	Dokumentacja NICE dotycząca OCA

Zasoby			Roczne wykorzystanie zasobów / częstotliwość	Wykorzystanie zasobów (na cykl): wszystkie cykle	Źródło
	Klinicznie znaczący świąd	Wizyty ambulatoryjne	2	0,50	Opinia ekspertów
		Wizyty ambulatoryjne z badaniem krwi	4	1,00	Dokumentacja NICE dotycząca OCA
Lek (łagodnie świąd i klinicznie znaczący świąd)	Cholestyramina		Raz dziennie	91,31	WHO DDD
	Ryfampicyna		Dwa razy dziennie	182,63	PTG-E 2018
	Sertralina		Raz dziennie	91,31	PTG-E 2018
	Gabapentyna		Trzy razy dziennie	273,94	WHO DDD, Opinia ekspertów
	Naltrekson		Raz dziennie	91,31	PTG-E 2018

OCA - kwas obetycholowy (ang. *obeticholic acid*).

Koszt wizyty ambulatoryjnej u lekarza został obliczony przy użyciu danych dotyczących kosztu świadczenia „W11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu” pochodzących z zarządzenia nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,82 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia w zakresie dermatologii i wenerologii w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.

W ramach diagnostyki świądu powinno się wykonać badania czynności wątroby (zwłaszcza aktywność fosfatazy zasadowej i γ -glutamylotransferazy). Należy rozważyć oznaczenie stężenia kwasów żółciowych i przeciwciał przeciwmityochondrialnych w surowicy [BAD 2020]. Koszt wizyty ambulatoryjnej z badaniem krwi obliczony przy użyciu danych dotyczących kosztu świadczenia „W13 Świadczenie specjalistyczne 3-go typu” pochodzących z zarządzenia nr 132/2024/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Dodatkowo zgodnie z Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej, którego postanowienia zostały również zaakceptowane przez Ministra Zdrowia koszt został skorygowany o współczynnik korygujący wynoszący 1,82 zł/pkt. Współczynnik został obliczony na podstawie wyceny punktowej dla świadczenia w zakresie dermatologii i wenerologii w każdym województwie biorąc pod uwagę po jednej umowie o największej wartości z każdego województwa za 2026 r.

Koszty leków na świąd uzyskano z najnowszego Obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych za styczeń 2026 roku. Za pomocą danych sprzedażowych możliwe było oszacowanie średniego kosztu za tabletkę oraz średniej dawki w tabletkę. Z perspektywy NFZ te koszty są wyzerowane, ponieważ żadne z leków nie jest refundowane we świądzie. Jedynie koszty cholestyraminy oszacowano w oparciu o Raport AOTMiT Cholestyramina 2025,

oraz naltreksonu, który nie jest refundowany w żadnym wskazaniu, uzyskano z bazy leków na portalu Medycyna Praktyczna [MP 2025].

Tab. 23. Koszty świądu.

Zasoby		Koszt [PLN]	Koszt na cykl - łagodny świąd [PLN]	Koszt na cykl - klinicznie istotny świąd [PLN]	Źródło
Perspektywa NFZ					
Monitorowanie	Wizyty ambulatoryjne	80,08	20,02	40,04	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie dermatologii i wenerologii
	Wizyty ambulatoryjne z badaniem krwi	242,06	121,03	242,06	BAD 2020; Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie dermatologii i wenerologii
Lek (łagodny świąd i klinicznie znaczący świąd)	Cholestyramina	7,93	39,64	39,64	AOTMiT 2025
	Ryfampicyna	0,00	0,00	0,00	Obwieszczenie MZ
	Sertralina	0,00	0,00	0,00	Obwieszczenie MZ
	Gabapentyna	0,00	0,00	0,00	Obwieszczenie MZ
	Naltrekson	0,00	0,00	0,00	Obwieszczenie MZ
Suma			180,69	321,74	
Perspektywa wspólna					
Monitorowanie	Wizyty ambulatoryjne	80,08	20,02	40,04	Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie dermatologii i wenerologii
	Wizyty ambulatoryjne z badaniem krwi	242,06	121,03	242,06	BAD 2020; Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ; współczynnik korygujący - świadczenia w zakresie hepatologii
Lek (łagodny świąd i klinicznie znaczący świąd)	Cholestyramina	8,06	40,31	40,31	AOTMiT 2025
	Ryfampicyna	2,63	338,75	338,75	Obwieszczenie MZ; Dane sprzedażowe I 2026
	Sertralina	0,68	9,49	9,49	Obwieszczenie MZ; Dane sprzedażowe I 2026

Zasoby		Koszt [PLN]	Koszt na cykl - łagodny świąd [PLN]	Koszt na cykl - klinicznie istotny świąd [PLN]	Źródło
	Gabapentyna	0,58	28,48	28,48	Obwieszczenie MZ; Dane sprzedażowe I 2026
	Naltrekson	6,23	62,27	62,27	MP 2025
Suma			620,31	761,36	

2.6 Zestawienie parametrów

Zestawienie parametrów wykorzystanych w modelu omówiono szczegółowo w aneksie 3.

2.7 Zakres analizy wrażliwości

Poniżej zdefiniowano warianty analizy wrażliwości, które wykorzystano aby zbadać odporność uzyskiwanych wyników na przyjęte założenia, wartości parametrów, itd.

2.7.1 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych, analiza wrażliwości jest niezbędna ze względu na niepewność wyników analizy ekonomicznej.

Stabilność wyników scenariusza podstawowego testowano poprzez jednokierunkowe analizy wrażliwości podstawowych parametrów wejściowych w celu oceny, które parametry miały krytyczny wpływ na stabilność wyników. Zidentyfikowano następujące elementy obciążone największą niepewnością:

- horyzont czasowy analizy;
- dyskontowanie;
- przerwanie leczenia;
- występowanie zdarzeń niepożądanych;
- występowanie świądu;
- uzyskanie poprawy przez pacjentów leczonych SoC;
- przejście między stanami wśród pacjentów leczonych SoC;
- wykluczenie przejścia z umiarkowanego ryzyka do choroby wątroby;
- wartości użyteczności;
- przestrzeganie zaleceń terapeutycznych dotyczących elafibranoru;
- prawdopodobieństwo nadmiernej śmiertelności w cyklu;

- definicja odpowiedzi na leczenie;
- brak kosztów monitorowania;
- przerwanie leczenia elafibranorem po 4 cyklu u pacjentów z wysokim ryzykiem.

W jednokierunkowych analizach wrażliwości, poza parametrem zmienionym zgodnie z opisem w Tab. 24 pozostałe parametry były takie, jak w przypadku scenariusza podstawowego.

Tab. 24. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
A	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	Koszty i efekty: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMIT 2016, rozdział 1.6
B	Dyskontowanie	5,0% dla kosztów 3,5% dla efektów zdrowotnych	Efekty: 0%	Zakres zmienności zgodny z Wytycznymi AOTMIT 2016, rozdział 1.6
C	Horyzont analizy	Dożywotni horyzont czasowy (43 lat)	16 lat	Horyzont czasowy przyjęty w modelu wykracza poza horyzont czasowy badania, na podstawie którego szacowano wartości parametrów skuteczności, dlatego też w ramach analizy wrażliwości testowano krótszy horyzont czasowy, rozdział 1.6
D	AEs	Włączenie AEs	Wykluczenie AEs	Alternatywne założenie w zakresie zdarzeń niepożądanych, rozdział 2.3.6
E	Zrównanie kosztów świadczenia	Rozróżnienie kosztów dla łagodnego świadczenia i klinicznie znaczącego świadczenia	Zrównanie kosztów dla łagodnego świadczenia i klinicznie znaczącego świadczenia	Alternatywne założenie w zakresie kosztów świadczenia, rozdział 2.5.4
F	Poprawa stanu zdrowia	Pacjenci leczenia SoC nie mogą poprawić swojego statusu ryzyka biomarkerów PBC przez resztę horyzontu czasowego	Pacjenci leczenia SoC mogą poprawić swój status ryzyka biomarkerów PBC przez resztę horyzontu czasowego	Alternatywne założenie w zakresie poprawy stanu zdrowia wśród pacjentów leczonych SoC, rozdział 2.3.1
G	Prawdopodobieństwo przejścia	Aby uchwycić pogarszający się stan pacjentów leczonych wyłącznie SoC, zastosowano założenie LOCF, kontynuując stosowanie prawdopodobieństwa w przejściu z cyklu 3 do cyklu 4 przez resztę horyzontu czasowego modelu	Zastosowano średnią wszystkich macierzy przejściowych dla pacjentów leczonych SoC.	Alternatywne założenie w zakresie przejścia między stanami wśród pacjentów leczonych SoC, rozdział 2.3.1
H	Prawdopodobieństwo przejścia	Możliwość przejścia z umiarkowanego ryzyka postępu PBC do choroby wątroby	Wykluczenie przejścia z umiarkowanego ryzyka postępu PBC do choroby wątroby	Alternatywne założenie w zakresie przejścia z umiarkowanego ryzyka postępu PBC do choroby wątroby, rozdział 2.3.1

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
I	Przerwanie leczenia	Krzywa log-normalna	Rozkład wykładniczy	Ze względu na brak długoterminowych danych dla elafibranoru, w analizie bazowej zastosowano krzywą log-normalną. Na podstawie wartości AIC i BIC, rozkład wykładniczy jest najlepiej dopasowany, rozdział 2.3.4
J	Wyzerowane koszty świadczenia	Uwzględnienie kosztów dla łącznego świadczenia i klinicznie znaczącego świadczenia	Wykluczenie kosztów łącznego świadczenia i klinicznie znaczącego świadczenia	Alternatywne założenie w zakresie kosztów świadczenia, rozdział 2.5.4
K	Minimalne wartości użyteczności	Średnie wartości użyteczności zdrowotnej	Dolna wartość 95% przedziału ufności	Wartości użyteczności zdrowotnej zostały głównie zaczerpnięte z dokumentacji NICE dotyczącej OCA, które pierwotnie pochodziły z badań Wright 2006 i Younossi 2001 oraz opublikowanych wartości w dokumentacji NICE dotyczącej sofosbuviru, Zastosowano 20% wartość błędu standardowego, rozdział 2.4.2
L	Maksymalne wartości użyteczności		Górna wartość 95% przedziału ufności	
M	Prawdopodobieństwo przejścia	Aby uchwycić pogarszający się stan pacjentów leczonych wyłącznie SoC, zastosowano założenie LOCF, kontynuując stosowanie prawdopodobieństw w przejściu z cyklu 3 do cyklu 4 przez resztę horyzontu czasowego modelu	Zastosowano pozostanie w ostatnim stanie zdrowia dla pacjentów leczonych SoC.	Alternatywne założenie w zakresie przejścia między stanami wśród pacjentów leczonych SoC, rozdział 2.3.1
N	Minimalne przestrzeganie przyjmowania elafibranoru	Średni wskaźnik przestrzegania zaleceń dotyczących elafibranoru	Dolna wartość 95% przedziału ufności	Wskaźnik przestrzegania zaleceń dotyczących elafibranoru pochodzi z badania ELATIVE, rozdział 1.3
O	Maksymalne przestrzeganie przyjmowania elafibranoru		Górna wartość 95% przedziału ufności	
P	Minimalne prawdopodobieństwo nadmiernej śmiertelności w cyklu	Średnia roczna śmiertelność	Dolna wartość 95% przedziału ufności	Alternatywne założenie w zakresie rocznej śmiertelności. Zastosowano 20% wartość błędu standardowego, rozdział 2.3.5
R	Maksymalne prawdopodobieństwo nadmiernej śmiertelności w cyklu		Górna wartość 95% przedziału ufności	
S	Minimalna zmiana nasilenia świadczenia wśród pacjentów leczonych elafibranorem	Średnia zmiana nasilenia świadczenia w czasie wśród pacjentów leczonych elafibranorem	Dolna wartość 95% przedziału ufności	Alternatywne założenie w zakresie zmiany nasilenia świadczenia wśród pacjentów leczonych elafibranorem. Zastosowano 20% wartość błędu standardowego, rozdział 2.3.3
T	Maksymalna zmiana nasilenia świadczenia wśród pacjentów leczonych elafibranorem		Górna wartość 95% przedziału ufności	

Scenariusz	Parametr	Analiza podstawowa	Wartość/zakres w analizie wrażliwości	Źródło danych, uzasadnienie zakresu
U	Definicja odpowiedzi: normalizacja ALP	Definicja odpowiedzi: leczenie cholestazy	Odpowiedź na podstawie normalizacji ALP	Alternatywne założenie w zakresie odpowiedzi na leczenie oraz rozkładu pacjentów na początku leczenia, rozdział 2.3.1
V	Definicja odpowiedzi: redukcja ALP o $\geq 40\%$		Odpowiedź na podstawie redukcji ALP o $\geq 40\%$	
W	Definicja odpowiedzi: PARIS II		Odpowiedź na podstawie wyniku ryzyka PARIS II	
X	Koszty monitorowania	Patrz tabela 19	Brak kosztów monitorowania	Założenie pozwalające na ocenę wpływu tego parametru na wyniki analizy
Y	Przerwanie leczenia po 4 cyklu u pacjentów z wysokim ryzykiem	Brak przerwania leczenia	Przerwanie leczenia	Założenia programu lekowego

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); LOCF - metoda ostatniej zaobserwowanej wartości (ang. *Last Observation Carried Forward*); OCA - kwas obietycholowy (ang. *obeticholic acid*); SoC - Standardowe leczenie (ang. *standard of care*); PBC - pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *Primary biliary cholangitis*).

2.7.2 Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wiele parametrów wykorzystanych w obliczeniach szacowano na podstawie prób losowych, zatem ich wartość obarczona jest błędem statystycznym. Wpływ tych błędów (występujących jednocześnie dla wszystkich szacowanych parametrów modelu) zbadano przy wykorzystaniu probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA, ang. *probabilistic sensitivity analysis*). W analizie tej wykorzystano podejście symulacji Monte Carlo: wartości szacowanych parametrów generowano z określonych rozkładów prawdopodobieństwa i dla tak wygenerowanych zestawów parametrów szacowano parametry wynikowe (koszty, efekty zdrowotne, itd.). W ten sposób otrzymano rozkład prawdopodobieństwa parametrów wynikowych odpowiadających szumowi związanemu z oszacowaniami parametrów wejściowych.

Wyniki PSA zilustrowano przy pomocy wykresu rozrzutu (ang. *scatter plot*) w tzw. przestrzeni koszty-efekty (ang. *CE-plane*) w wersji inkrementalnej, przedstawiając na jednym wykresie rozkład różnic między analizowaną interwencją a komparatorem dla kosztów i efektów zdrowotnych. O ile było to możliwe obliczono przedziały ufności dla ICER/ICUR (o ile rozkład w znaczącej części znajdował się w 1. ćwiartce wykresu). Dodatkowo wykreślono krzywe akceptowalności (CEAC, ang. *cost-effectiveness acceptability curve*), tj. krzywe wskazujące prawdopodobieństwo tego analizowana technologia jest kosztowo efektywna w zależności od wartości progu opłacalności (progu, do którego porównywane są wartości ICER/ICUR).

Tab. 25. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.

Parametr	Rozkład
Macierze przejść	Dirichleta
Koszty	gamma

Parametr	Rozkład
Prawdopodobieństwa i użyteczności	beta
Ilorazy szans	logarytmiczno-normalny

2.8 Walidacja modelu

2.8.1 Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, wykorzystując następujące podejście:

1. podstawiono zerowe wartości dla składowych kosztowych/cen, aby upewnić się, że otrzymujemy oczekiwane wyniki (brak kosztów w danej kategorii),
2. zrównywano wartości parametrów wejściowych dla analizowanej technologii i komparatorów, aby upewnić się, że nie występują różnice dla wartości wynikowych,

Walidacja wewnętrzna potwierdziła poprawność modelu.

2.8.2 Walidacja zewnętrzna

W toku przeszukiwania baz danych w ramach analizy klinicznej, zidentyfikowano 3 badania z zakresu efektywności praktycznej (abstrakty), w których oceniano stosowanie elafibranoru w populacji pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC), które umożliwiły przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu [AK Iqirvo]. Analiza zidentyfikowanych badań efektywności praktycznej potwierdza efektywność stosowania elafibranoru w leczeniu PBC u wnioskowanej populacji.

Tab. 26. Walidacja zewnętrzna.

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski																																
Jones 2025	Typ badania: Retrospektywne, wieloośrodkowe (5 ośrodków w Wielkiej Brytanii) Pacjenci:	W tabeli poniżej przedstawiono wyniki badań laboratoryjnych po średnio 6,1 tygodniach leczenia elafibranorem. <table> <tr> <th>Parametr</th><th>Wartość wyjściowa (n=27)</th><th>Po rozpoczęciu leczenia elafibranorem (n=16)</th><th>Zmiana (%)</th></tr> <tr> <td>Płytki krwi ($10^9/l$)</td><td>274,9 (± 115)</td><td>295,8 ($\pm 139,3$)</td><td>+7,6%</td></tr> <tr> <td>ALT (j./l)</td><td>58,2 ($\pm 39,3$)</td><td>43,7 (± 30)</td><td>-24,9%</td></tr> <tr> <td>AST (j./l)</td><td>59,0 ($\pm 25,8$)</td><td>52,7 ($\pm 15,3$)</td><td>-10,7%</td></tr> <tr> <td>ALP (j./l)</td><td>372,6 ($\pm 228,3$)</td><td>297,5 ($\pm 117,7$)</td><td>-20,2%</td></tr> <tr> <td>Albumina (g/l)</td><td>38,9 ($\pm 4,3$)</td><td>37,6 ($\pm 5,3$)</td><td>-3,3%</td></tr> <tr> <td>Bilirubina ($\mu\text{mol/l}$)</td><td>12,1 ($\pm 7,4$)</td><td>14,5 ($\pm 9,4$)</td><td>+23,9%</td></tr> <tr> <td>Kreatynina ($\mu\text{mol/l}$)</td><td>65,7 ($\pm 17,2$)</td><td>63,2 ($\pm 17,7$)</td><td>-3,8%</td></tr> </table> Poprawę w zakresie świądu oraz zmęczenia odnotowano u pojedynczych pacjentów.	Parametr	Wartość wyjściowa (n=27)	Po rozpoczęciu leczenia elafibranorem (n=16)	Zmiana (%)	Płytki krwi ($10^9/l$)	274,9 (± 115)	295,8 ($\pm 139,3$)	+7,6%	ALT (j./l)	58,2 ($\pm 39,3$)	43,7 (± 30)	-24,9%	AST (j./l)	59,0 ($\pm 25,8$)	52,7 ($\pm 15,3$)	-10,7%	ALP (j./l)	372,6 ($\pm 228,3$)	297,5 ($\pm 117,7$)	-20,2%	Albumina (g/l)	38,9 ($\pm 4,3$)	37,6 ($\pm 5,3$)	-3,3%	Bilirubina ($\mu\text{mol/l}$)	12,1 ($\pm 7,4$)	14,5 ($\pm 9,4$)	+23,9%	Kreatynina ($\mu\text{mol/l}$)	65,7 ($\pm 17,2$)	63,2 ($\pm 17,7$)	-3,8%	Odpowiedź biochemiczna na leczenie wykazała obiecujące wyniki. Autorzy podkreślają potrzebę dalszych danych dla oceny skuteczności długoterminowej.
Parametr	Wartość wyjściowa (n=27)	Po rozpoczęciu leczenia elafibranorem (n=16)	Zmiana (%)																																
Płytki krwi ($10^9/l$)	274,9 (± 115)	295,8 ($\pm 139,3$)	+7,6%																																
ALT (j./l)	58,2 ($\pm 39,3$)	43,7 (± 30)	-24,9%																																
AST (j./l)	59,0 ($\pm 25,8$)	52,7 ($\pm 15,3$)	-10,7%																																
ALP (j./l)	372,6 ($\pm 228,3$)	297,5 ($\pm 117,7$)	-20,2%																																
Albumina (g/l)	38,9 ($\pm 4,3$)	37,6 ($\pm 5,3$)	-3,3%																																
Bilirubina ($\mu\text{mol/l}$)	12,1 ($\pm 7,4$)	14,5 ($\pm 9,4$)	+23,9%																																
Kreatynina ($\mu\text{mol/l}$)	65,7 ($\pm 17,2$)	63,2 ($\pm 17,7$)	-3,8%																																

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski
	Włączono 27 pacjentów. Włączono 27 pacjentów z PBC, z czego 77,8% miało AMA-dodatnią postać choroby; 96,2% stanowiły kobiety, a średni wiek wynosił 59 lat. Marskość wątroby stwierdzono u 22% chorych. Przed rozpoczęciem leczenia elafibranorem 85,1% pacjentów stosowało UDCA i kontynuowało terapię skojarzoną. Łącznie 22 pacjentów (81,5%) było wcześniej leczonych terapiami II linii. Wśród nich 16 (59,3%) otrzymywało wcześniej OCA, przy czym 2 pacjentów (7,4%) kontynuowało OCA równolegle z elafibranorem. Bezafibrat stosowano wcześniej u 19 pacjentów (70,4%), a 13 (48,2%) było leczonych zarówno OCA, jak i bezafibratem. Sposób oceny: Analizowano cechy kliniczne, wcześniejsze terapie PBC, LSM, wyniki badań laboratoryjnych oraz bezpieczeństwo i tolerancję leczenia.	Działania niepożądane zgłosiło 14 pacjentów (51,9%), a 10 (37%) przerwało leczenie z ich powodu. Najczęściej obserwowano objawy ze strony przewodu pokarmowego (n=10), następnie bóle głowy (n=4), bóle mięśni (n=3) oraz wysypkę (n=1). U jednego pacjenta odnotowano nasilenie świądu, a u jednego rozwój zdekompensowanej marskości z wodobrzuszem.	
Kamir- ngugi 2025	Typ badania: Retrospektywne, wieloośrodkowe (brytyjska sieć ośrodków PBC) Pacjenci: Włączono 12 pacjentów (11 kobiet), u których elafibranor wdrożono z powodu braku odpowiedzi biochemicznej na UDCA lub nietolerancji UDCA. Średni wiek wynosił 59,8 lat. U 2 pacjentów rozpoznano marskość wątroby w klasie Child-Pugh A. Część chorych była wcześniej leczona OCA, przerwany z powodu nietolerancji lub niewystarczającej odpowiedzi biochemicznej. Sposób oceny: Zbierano dane demograficzne, stopień włóknienia, wcześniejsze leczenie, choroby współistniejące, leki towarzyszące, czas terapii i wyniki badań po 1 miesiącu.	Po 1 miesiącu terapii zmniejszenie ALP zaobserwowano u 9 chorych (81%). Średnia wartość ALP obniżyła się z 352 j./l do 248 j./l (redukcja o 16%). Leczenie było ogólnie dobrze tolerowane: jeden pacjent przerwał leczenie z powodu nasilonego zmęczenia i splątania, u jednego pacjenta wystąpiła biegunka, a w jednym przypadku odnotowano wzrost aktywności ALT. Pięciu pacjentów było wcześniej leczonych OCA; u czterech z nich obserwowano spadek ALP, a średnia redukcja ALT wyniosła 31,84%.	Elafibranor może poprawiać biochemię wątroby już we wczesnej fazie leczenia i wydaje się dobrze tolerowany w warunkach codziennej praktyki. Autorzy wskazują na potencjalną rolę leku w sekwencji terapeutycznej u pacjentów trudnych do leczenia, ale zaznaczają konieczność dalszej obserwacji długoterminowej.

Badanie	Metodyka	Wyniki	Wnioski
Viganò 2025	Typ badania: Wieloośrodkowe, obserwacyjne badanie rzeczywistej praktyki klinicznej w ramach <i>Italian Elafibranor Early Access Program/ Italian PBC Registry</i>. Pacjenci: Włączono 80 pacjentów, wcześniej leczonych OCA i następnie leczonych elafibranorem 80 mg/dobę. Mediana wieku wynosiła 60 lat, 87% stanowiły kobiety, a marskość wątroby występowała u 16% pacjentów. Sposób oceny: Głównym punktem końcowym była zmiana ALP od rozpoczęcia leczenia do ostatniej obserwacji; oceniano też odsetek pacjentów z ALP $<1,67 \times \text{GGN}$, ALP $\leq 1 \times \text{GGN}$, zmianę świądu (WI-NRS) oraz działania niepożądane.	Mediana czasu leczenia elafibranorem wynosiła 6 miesięcy. W tym okresie wykazano istotne statystycznie zmniejszenie mediany ALP ze 170 j./l. do 119 j./l. Odsetek pacjentów z ALP $<1,67 \times \text{GGN}$ wyniósł 77%, natomiast ALP $\leq 1 \times \text{ULN}$ osiągnęło 46% chorych. W podgrupie pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim świądem poprawę uzyskano u 91% chorych. Przedwczesne zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego dotyczyło 6% pacjentów.	Badanie sugeruje, że elafibranor jest skuteczną i względnie bezpieczną alternatywą II linii u pacjentów z PBC wcześniej eksponowanych na OCA. Ze względu na krótki czas obserwacji autorzy zalecają dalszą ocenę w dłuższym horyzoncie.

2.8.3 Walidacja konwergencji

W wyniku przeglądu systematycznego opublikowanych analiz ekonomicznych, zidentyfikowano 1 analizę ekonomiczną, w której oceniano elafibranor stosowany w populacji pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych. Populację analizowaną w analizie NICE stanowili dorośli z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, których choroba wykazuje niewystarczającą odpowiedź na kwas ursodeoksycholowy lub którzy nie są w stanie go tolerować. W NICE 2024 autorzy porównali elafibranor w monoterapii lub w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym vs kwas obeticholowy w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym/monoterapia kwasem ursodeoksycholowym/monoterapia kwasem obeticholowym/najlepsze leczenie wspomagające. Analiza opłacalności wykazała, że leczenie interwencją nie będzie kosztowo efektywniejsze niż komparatorem. Leczenie elafibranorem będzie wiązać się z wyższymi kosztami i będzie generować więcej lat życia i QALY w ciągu całego życia pacjenta – wnioski tożsame jak w ramach niniejszej analizy.

3 Wyniki

3.1 Elafibranor vs SoC

3.1.1 Wyniki analizy podstawowej

Przeprowadzona analiza wykazała, że objęcie refundacją terapii Iqirvo® we wnioskowanej populacji pacjentów przyniesie dodatkowe korzyści w postaci wzrostu współczynnika QALY o 3,32. W porównaniu do SoC, w perspektywie dożywotniej, przy braku uwzględnienia RSS, koszt ocenianej terapii jest wyższy o [REDACTED].

[REDACTED] W porównaniu do SoC, w perspektywie dożywotniej, przy uwzględnieniu RSS, koszt ocenianej terapii jest wyższy [REDACTED].

Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim, przy braku uwzględnienia RSS, oszacowano na poziomie 590 788,76 PLN/QALY w przypadku perspektywy NFZ i 591 924,72 PLN/QALY w przypadku perspektywy wspólnej. Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ICUR) w horyzoncie dożywotnim, przy uwzględnieniu RSS, oszacowano na poziomie [REDACTED].

[REDACTED] We wszystkich przypadkach uzyskany ICUR znajduje się powyżej obowiązującego w Polsce progu opłacalności (244 821 PLN/QALY).

Cena zbytu netto obliczona dla leku Iqirvo®, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (wynikającego z zastąpienia refundowanej technologii opcjonalnej) jest równy wysokości progu (244 821 PLN/QALY), wynosi [REDACTED].

W tabeli poniżej przedstawiono uzyskane wyniki dla analizy podstawowej.

Tab. 27. Wyniki analizy podstawowej.

Kategoria	ELA	SoC	Różnica
QALY	9,79	6,46	3,32
LY	14,10	10,85	3,25
Bez RSS			
NFZ			
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt Elafibranoru [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt UDCA [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt stanu zdrowia [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt leczenia świądu [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	590 788,76
Progowa CZN dla ICUR [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Wspólna			
Koszty całkowite [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt Elafibranoru [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria	ELA	SoC	Różnica
Koszt UDCA [PLN]			
Koszt stanu zdrowia [PLN]			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]			
Koszt leczenia świądu [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]	n.d.	n.d.	591 924,72
Progowa CZN dla ICUR [PLN]			
Z RSS			
NFZ			
Koszty całkowite [PLN]			
Koszt Elafibranoru [PLN]			
Koszt UDCA [PLN]			
Koszt stanu zdrowia [PLN]			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]			
Koszt leczenia świądu [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			
Progowa CZN dla ICUR [PLN]			
Wspólna			
Koszty całkowite [PLN]			
Koszt Elafibranoru [PLN]			
Koszt UDCA [PLN]			
Koszt stanu zdrowia [PLN]			
Koszt leczenia zdarzeń niepożądanych [PLN]			
Koszt leczenia świądu [PLN]			
ICUR [PLN/QALY]			
Progowa CZN dla ICUR [PLN]			

ICER - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*); ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; QALY - wskaźnik długości życia skorygowaną o jego jakość (ang. *quality-adjusted life year*); LY - Lata życia zyskane (ang. *Life Years gained*); ELA - elafibranor; UDCA - Kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*); SoC - Standardowe leczenie (ang. *standard of care*).

3.1.2 Scenariuszowa analiza wrażliwości

Analiza wykazała dużą stabilność uzyskiwanych wyników niezależnie od założeń testowanych scenariuszy. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie Iqirvo® zawsze wiąże się z przyrostem QALY od 0,69 (scenariusze M) do 5,66 (scenariusze A i B) i jest jednocześnie droższe od SoC.

Zarówno w przypadku wariantu z perspektywy NFZ bez oraz z RSS, jak i wspólnej bez i z RSS, oszacowana wartość ICUR znajdowała się powyżej obowiązującego progu opłacalności w przypadku wszystkich analizowanych scenariuszy.

Dla perspektywy NFZ najniższą wartość współczynnika ICUR: 347 236,39 PLN/QALY oraz [REDACTED] otrzymano przy założeniach scenariusza B (dyskontowanie wyłącznie kosztów), odpowiednio przy braku uwzględnienia oraz przy uwzględnieniu RSS. Najwyższą wartość współczynnika ICUR: 2 923 851,76 PLN/QALY oraz [REDACTED] otrzymano

przy założeniach scenariusza M (pozostanie w stanie pacjentów leczonych SoC), odpowiednio przy braku uwzględnienia oraz przy uwzględnieniu RSS.

Dla perspektywy wspólnej najniższą wartość współczynnika ICUR: 347 904,05 PLN/QALY oraz [REDACTED] otrzymano przy założeniach scenariusza B (dyskontowanie wyłącznie kosztów), odpowiednio przy braku uwzględnienia oraz przy uwzględnieniu RSS. Najwyższą wartość współczynnika ICUR: 2 926 534,44 PLN/QALY oraz [REDACTED] otrzymano przy założeniach scenariusza M (pozostanie w stanie zdrowia przez pacjentów leczonych SoC), odpowiednio przy braku uwzględnienia oraz przy uwzględnieniu RSS.

W obydwu analizowanych perspektywach, w przypadku 5 spośród 19 testowanych scenariuszy (scenariusze: B, C, K, M, P) otrzymano wartości współczynnika ICUR różniące się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego o co najmniej 10%, a w 4 z nich (scenariusze: B, C, K, M) otrzymano wartości współczynnika ICUR różniące się od wyniku otrzymanego przy założeniach scenariusza podstawowego o co najmniej 30%. Podsumowując, do czynników najbardziej wpływających na wyniki analizy należą: dyskontowanie wyłącznie kosztów, krótszy horyzont czasowy, uwzględnienie minimalnych wartości użyteczności oraz pozostanie w stanie zdrowia przez pacjentów leczonych SoC.

Wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w Tab. 28.

Tab. 28. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	ELA	SoC	Różnica	ELA	SoC	Różnica			
Bez RSS									
NFZ									
Podstawowy				9,79	6,46	3,32	590 788,76	0%	
Scenariusz A (brak dyskontowania)				14,06	8,41	5,66	566 767,54	-4%	
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)				14,06	8,41	5,66	347 236,39	-41%	
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 16 lat)				7,79	5,75	2,04	790 790,31	34%	
Scenariusz D (wykluczenie AEs)				9,79	6,47	3,32	590 945,35	0%	
Scenariusz E (zrównanie kosztów świadczeń)				9,79	6,46	3,32	590 693,73	0%	
Scenariusz F (pacjenci leczeni SoC mogą uzyskać poprawę)				9,93	6,79	3,14	626 658,08	6%	
Scenariusz G (średnia wszystkich macierzy przejściowych - SoC)				9,95	6,84	3,11	632 981,83	7%	
Scenariusz H (wykluczenie przejścia z umiarkowanego ryzyka do choroby wątroby)				9,85	6,49	3,36	589 832,56	0%	
Scenariusz I (wykładnicza dystrybucja przerwania leczenia)				8,77	6,46	2,31	623 497,22	6%	
Scenariusz J (wyzerowane koszty świadczeń)				9,79	6,46	3,32	590 705,88	0%	
Scenariusz K (minimalne wartości użyteczności)				4,63	3,38	1,24	1 579 780,20	167%	
Scenariusz L (maksymalne wartości użyteczności)				12,09	8,46	3,62	541 870,39	-8%	
Scenariusz M (pozostanie w stanie - SoC)				11,59	10,90	0,69	2 923 851,76	395%	
Scenariusz N (minimalne przestrzeganie przyjmowania elafibranoru)				9,79	6,46	3,32	539 907,03	-9%	
Scenariusz O (maksymalne przestrzeganie przyjmowania elafibranoru)				9,79	6,46	3,32	641 670,50	9%	
Scenariusz P (minimalne prawdopodobieństwo nadmiernej śmiertelności w cyklu)				10,14	7,18	2,97	658 304,77	11%	

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	ELA	SoC	Różnica	ELA	SoC	Różnica			
Scenariusz R (maksymalne prawdopodobieństwo nadmiernej śmiertelności w cyklu)				9,47	5,84	3,63	543 015,21	-8%	
Scenariusz S (minimalna zmiana nasilenia świadu - elafibranor)				9,88	6,46	3,42	574 667,02	-3%	
Scenariusz T (maksymalna zmiana nasilenia świadu - elafibranor)				9,69	6,46	3,22	609 352,27	3%	
Scenariusz U (Definicja odpowiedzi: normalizacja ALP)				9,82	6,73	3,10	625 747,82	6%	
Scenariusz V (Definicja odpowiedzi: redukcja ALP o ≥40%)				9,91	6,73	3,18	617 273,51	4%	
Scenariusz W (Definicja odpowiedzi: PARIS II)				9,56	6,35	3,21	606 419,00	3%	
Scenariusz X (brak kosztów monitorowania)				9,79	6,46	3,32	589 461,21	0%	
Scenariusz Y (przerwanie leczenia po 4 cyklu)				9,79	6,46	3,32	563 526,51	-5%	
Wspólna									
Podstawowy				9,79	6,46	3,32	591 924,72	0%	
Scenariusz A (brak dyskontowania)				14,06	8,41	5,66	568 031,56	-4%	
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)				14,06	8,41	5,66	347 904,05	-41%	
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 16 lat)				7,79	5,75	2,04	792 110,56	34%	
Scenariusz D (wykluczenie AEs)				9,79	6,47	3,32	592 081,60	0%	
Scenariusz E (zrównanie kosztów świadu)				9,79	6,46	3,32	591 829,69	0%	
Scenariusz F (pacjenci leczeni SoC mogą uzyskać poprawę)				9,93	6,79	3,14	627 812,20	6%	
Scenariusz G (średnia wszystkich macierzy przejściowych - SoC)				9,95	6,84	3,11	634 139,95	7%	
Scenariusz H (wykluczenie przejścia z umiarkowanego ryzyka do choroby wątroby)				9,85	6,49	3,36	590 965,78	0%	
Scenariusz I (wykładnicza dystrybucja przerwania leczenia)				8,77	6,46	2,31	624 351,74	5%	
Scenariusz J (wyzerowane koszty świadu)				9,79	6,46	3,32	590 851,98	0%	
Scenariusz K (minimalne wartości użyteczności)				4,63	3,38	1,24	1 582 817,78	167%	
Scenariusz L (maksymalne wartości użyteczności)				12,09	8,46	3,62	542 912,29	-8%	
Scenariusz M (pozostanie w stanie - SoC)				11,59	10,90	0,69	2 926 534,44	394%	

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	ELA	SoC	Różnica	ELA	SoC	Różnica			
Scenariusz N (minimalne przestrzeganie przyjmowania elafibranoru)				9,79	6,46	3,32	541 042,99	-9%	
Scenariusz O (maksymalne przestrzeganie przyjmowania elafibranoru)				9,79	6,46	3,32	642 806,46	9%	
Scenariusz P (minimalne prawdopodobieństwo nadmiernej śmiertelności w cyklu)				10,14	7,18	2,97	659 473,96	11%	
Scenariusz R (maksymalne prawdopodobieństwo nadmiernej śmiertelności w cyklu)				9,47	5,84	3,63	544 134,75	-8%	
Scenariusz S (minimalna zmiana nasilenia świądu - elafibranor)				9,88	6,46	3,42	575 416,02	-3%	
Scenariusz T (maksymalna zmiana nasilenia świądu - elafibranor)				9,69	6,46	3,22	610 892,86	3%	
Scenariusz U (Definicja odpowiedzi: normalizacja ALP)				9,82	6,73	3,10	626 894,84	6%	
Scenariusz V (Definicja odpowiedzi: redukcja ALP o $\geq 40\%$)				9,91	6,73	3,18	618 420,06	4%	
Scenariusz W (Definicja odpowiedzi: PARIS II)				9,56	6,35	3,21	607 585,34	3%	
Scenariusz X (brak kosztów monitorowania)				9,79	6,46	3,32	590 597,17	0%	
Scenariusz Y (przerwanie leczenia po 4 cyklu)				9,79	6,46	3,32	564 662,47	-5%	
Z RSS									
NFZ									
Podstawowy				9,79	6,46	3,32		0%	
Scenariusz A (brak dyskontowania)				14,06	8,41	5,66		-4%	
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)				14,06	8,41	5,66		-41%	
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 16 lat)				7,79	5,75	2,04		33%	
Scenariusz D (wykluczenie AEs)				9,79	6,47	3,32		0%	
Scenariusz E (zrównanie kosztów świądu)				9,79	6,46	3,32		0%	
Scenariusz F (pacjenci leczeni SoC mogą uzyskać poprawę)				9,93	6,79	3,14		6%	
Scenariusz G (średnia wszystkich macierzy przejściowych - SoC)				9,95	6,84	3,11		7%	

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	ELA	SoC	Różnica	ELA	SoC	Różnica			
Scenariusz H (wykluczenie przejścia z umiarkowanego ryzyka do choroby wątroby)				9,85	6,49	3,36		0%	
Scenariusz I (wykładnicza dystrybucja przerwania leczenia)				8,77	6,46	2,31		6%	
Scenariusz J (wyzerowane koszty świadczeń)				9,79	6,46	3,32		0%	
Scenariusz K (minimalne wartości użyteczności)				4,63	3,38	1,24		167%	
Scenariusz L (maksymalne wartości użyteczności)				12,09	8,46	3,62		-8%	
Scenariusz M (pozostanie w stanie - SoC)				11,59	10,90	0,69		399%	
Scenariusz N (minimalne przestrzeganie przyjmowania elafibranoru)				9,79	6,46	3,32		-9%	
Scenariusz O (maksymalne przestrzeganie przyjmowania elafibranoru)				9,79	6,46	3,32		9%	
Scenariusz P (minimalne prawdopodobieństwo nadmiernej śmiertelności w cyklu)				10,14	7,18	2,97		11%	
Scenariusz R (maksymalne prawdopodobieństwo nadmiernej śmiertelności w cyklu)				9,47	5,84	3,63		-8%	
Scenariusz S (minimalna zmiana nasilenia świadczeń - elafibranor)				9,88	6,46	3,42		-3%	
Scenariusz T (maksymalna zmiana nasilenia świadczeń - elafibranor)				9,69	6,46	3,22		3%	
Scenariusz U (Definicja odpowiedzi: normalizacja ALP)				9,82	6,73	3,10		6%	
Scenariusz V (Definicja odpowiedzi: redukcja ALP o ≥40%)				9,91	6,73	3,18		5%	
Scenariusz W (Definicja odpowiedzi: PARIS II)				9,56	6,35	3,21		3%	
Scenariusz X (brak kosztów monitorowania)				9,79	6,46	3,32		0%	
Scenariusz Y (przerwanie leczenia po 4 cyklu)				9,79	6,46	3,32		-5%	
Wspólna									
Podstawowy				9,79	6,46	3,32		0%	
Scenariusz A (brak dyskontowania)				14,06	8,41	5,66		-4%	
Scenariusz B (dyskontowanie wyłącznie kosztów)				14,06	8,41	5,66		-41%	
Scenariusz C (krótszy horyzont czasowy: 16 lat)				7,79	5,75	2,04		33%	

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	ELA	SoC	Różnica	ELA	SoC	Różnica			
Scenariusz D (wykluczenie AEs)	██████	██████	██████	9,79	6,47	3,32	██████	0%	██████
Scenariusz E (zrównanie kosztów świadczenia)	██████	██████	██████	9,79	6,46	3,32	██████	0%	██████
Scenariusz F (pacjenci leczeni SoC mogą uzyskać poprawę)	██████	██████	██████	9,93	6,79	3,14	██████	6%	██████
Scenariusz G (średnia wszystkich macierzy przejściowych - SoC)	██████	██████	██████	9,95	6,84	3,11	██████	7%	██████
Scenariusz H (wykluczenie przejścia z umiarkowanego ryzyka do choroby wątroby)	██████	██████	██████	9,85	6,49	3,36	██████	0%	██████
Scenariusz I (wykładnicza dystrybucja przetrwania leczenia)	██████	██████	██████	8,77	6,46	2,31	██████	6%	██████
Scenariusz J (wyzerowane koszty świadczenia)	██████	██████	██████	9,79	6,46	3,32	██████	0%	██████
Scenariusz K (minimalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	4,63	3,38	1,24	██████	167%	██████
Scenariusz L (maksymalne wartości użyteczności)	██████	██████	██████	12,09	8,46	3,62	██████	-8%	██████
Scenariusz M (pozostanie w stanie - SoC)	██████	██████	██████	11,59	10,90	0,69	██████	398%	██████
Scenariusz N (minimalne przestrzeganie przyjmowania elafibranoru)	██████	██████	██████	9,79	6,46	3,32	██████	-9%	██████
Scenariusz O (maksymalne przestrzeganie przyjmowania elafibranoru)	██████	██████	██████	9,79	6,46	3,32	██████	9%	██████
Scenariusz P (minimalne prawdopodobieństwo nadmiernej śmiertelności w cyklu)	██████	██████	██████	10,14	7,18	2,97	██████	11%	██████
Scenariusz R (maksymalne prawdopodobieństwo nadmiernej śmiertelności w cyklu)	██████	██████	██████	9,47	5,84	3,63	██████	-8%	██████
Scenariusz S (minimalna zmiana nasilenia świadczenia - elafibranor)	██████	██████	██████	9,88	6,46	3,42	██████	-3%	██████
Scenariusz T (maksymalna zmiana nasilenia świadczenia - elafibranor)	██████	██████	██████	9,69	6,46	3,22	██████	3%	██████
Scenariusz U (Definicja odpowiedzi: normalizacja ALP)	██████	██████	██████	9,82	6,73	3,10	██████	6%	██████
Scenariusz V (Definicja odpowiedzi: redukcja ALP o ≥40%)	██████	██████	██████	9,91	6,73	3,18	██████	5%	██████
Scenariusz W (Definicja odpowiedzi: PARIS II)	██████	██████	██████	9,56	6,35	3,21	██████	3%	██████
Scenariusz X (brak kosztów monitorowania)	██████	██████	██████	9,79	6,46	3,32	██████	0%	██████
Scenariusz Y (przerwanie leczenia po 4 cyklu)	██████	██████	██████	9,79	6,46	3,32	██████	-5%	██████

Scenariusz	Koszt całkowity [PLN]			QALY			ICUR [PLN/QALY]	Zmiana ICUR vs scenariusz podstawowy	Progowa cena zbytu netto [PLN]
	ELA	SoC	Różnica	ELA	SoC	Różnica			

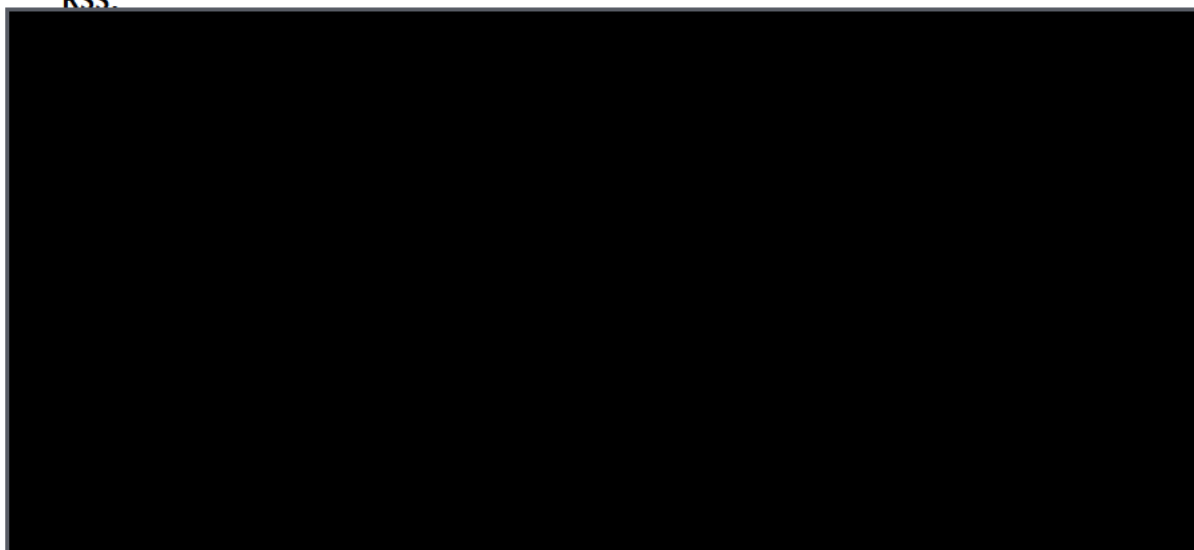
ICUR - inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. *incremental cost-utility ratio*); CZN - cena zbytu netto; QALY - wskaźnik długości życia skorygowaną o jego jakość (ang. *quality-adjusted life year*); ELA - elafibranor; SoC - Standardowe leczenie (ang. *standard of care*).

3.1.3 Probabilistyczna analiza wrażliwości

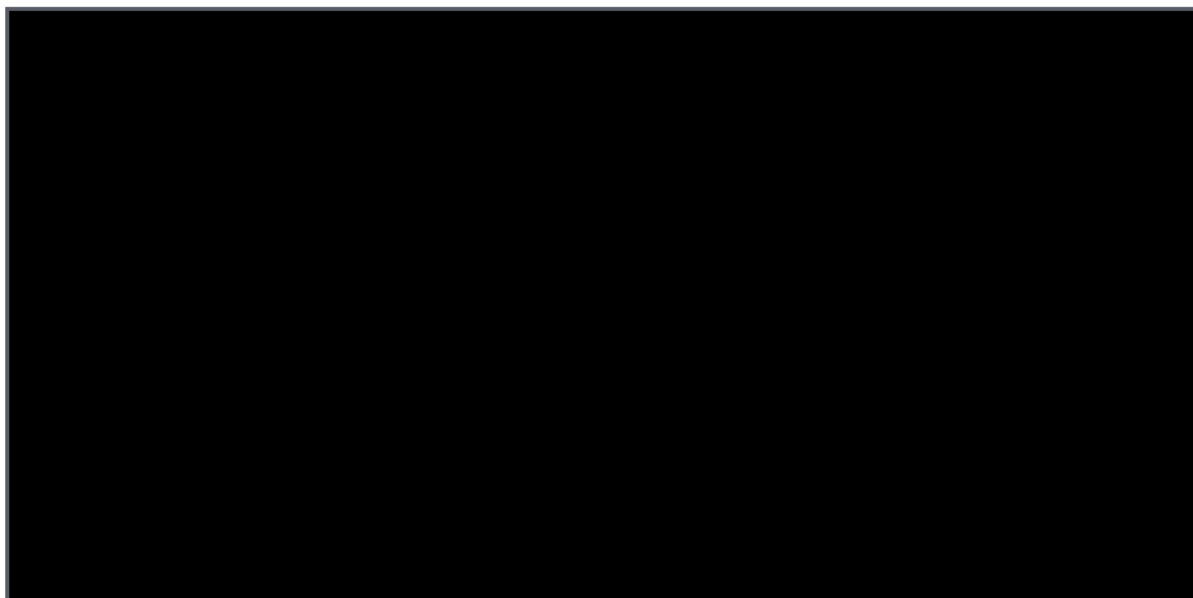
Wyniki PSA zilustrowano na Rys. 6, Rys. 7, Rys. 8, Rys. 9, Rys. 10, Rys. 11, Rys. 12, Rys. 13. Analiza wykazała, że leczenie elafibranorem w każdym przypadku wiąże się z przyrostem QALY i jest droższe od SoC. Prawdopodobieństwo, że leczenie elafibranorem w porównaniu z komparatorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku perspektywy NFZ bez i z RSS;
- 0% w przypadku perspektywy wspólnej bez i z RSS.

Rys. 6. Wykres rozrzutu dla porównania ELA vs SoC, perspektywa NFZ, bez RSS.



Rys. 7. Krzywa akceptowalności dla ELA vs SoC, perspektywa NFZ, bez RSS.



Rys. 8. Wykres rozrzutu dla porównania ELA vs SoC, perspektywa wspólna, bez RSS.



Rys. 9. Krzywa akceptowalności dla ELA vs SoC, perspektywa wspólna, bez RSS.



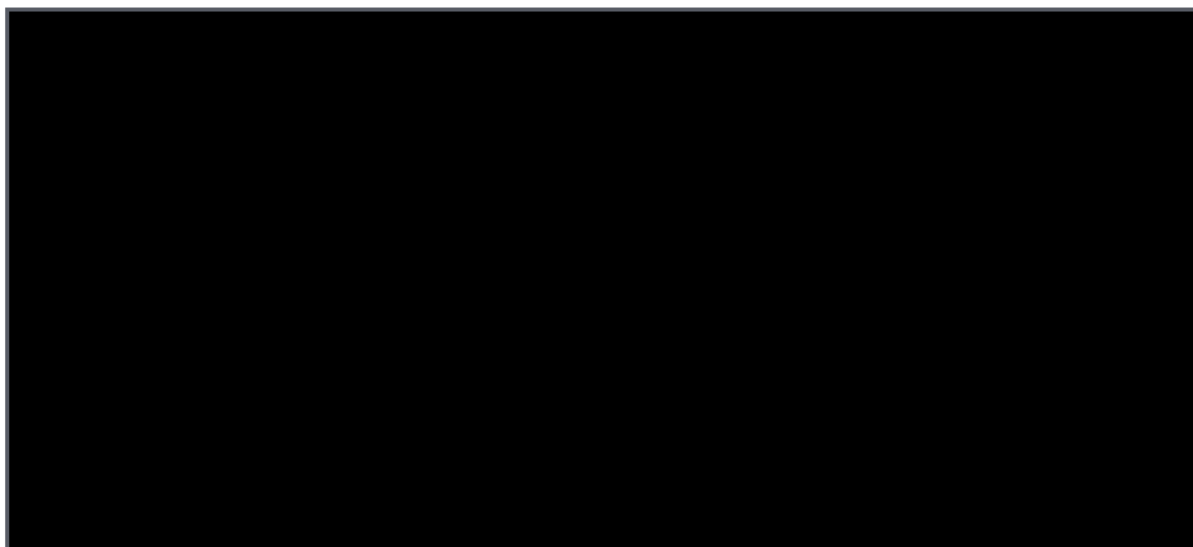
Rys. 10. Wykres rozrzutu dla porównania ELA vs SoC, perspektywa NFZ, z RSS.



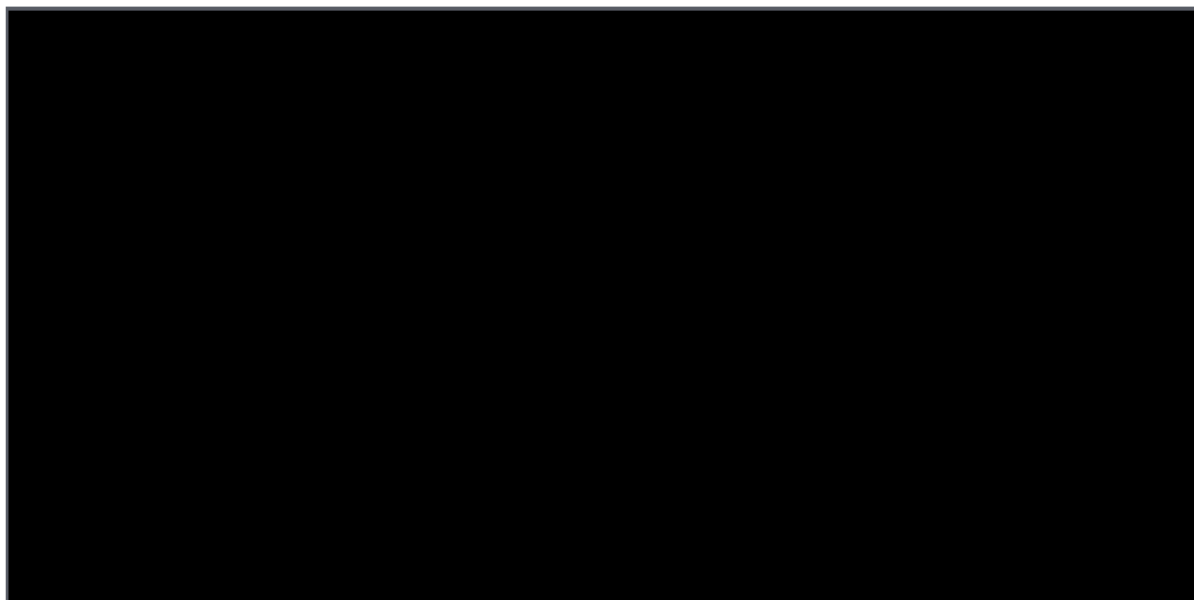
Rys. 11. Krzywa akceptowalności dla ELA vs SoC, perspektywa NFZ, z RSS.



Rys. 12. Wykres rozrzutu dla porównania ELA vs SoC, perspektywa wspólna, z RSS.



Rys. 13. Krzywa akceptowalności dla ELA vs SoC, perspektywa wspólna, z RSS.



3.2 Elafibranor vs fibraty

Mimo że analiza kliniczna, nie zawiera randomizowanych badań klinicznych, dowodzących wyższości leku nad fibratami, to ze względu na fakt, że **fibraty nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu**, nie zachodzi art. 13.3 ustawy refundacyjnej. Przy założeniu, że skuteczność tych terapii jest porównywalna (patrz analiza kliniczna), dla wariantu bez RSS różnica w kosztach terapii wynosi 2 041 728,92 PLN i 2 039 009,56 PLN odpowiednio dla perspektywy NFZ i wspólnej. Dla wariantu z RSS różnica w kosztach terapii [REDACTED] [REDACTED] odpowiednio dla perspektywy NFZ i wspólnej. Ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnice, o których mowa powyżej, jest równa zero

wynosi (niezależnie od wariantu RSS) 0,00 PLN i 79,82 PLN odpowiednio dla perspektywy NFZ i wspólnej.

Tab. 29. Wyniki analizy elafibranor vs fibraty.

Kategoria	ELA	Fibraty	Różnica
QALY	9,79	9,79	0,00
Bez RSS			
NFZ			
Koszty całkowite [PLN]	2 258 792,05	217 063,13	2 041 728,92
Cena progowa [PLN]			0,00
Wspólna			
Koszty całkowite [PLN]	2 267 749,01	228 739,45	2 039 009,56
Cena progowa [PLN]			79,82
Z RSS			
NFZ			
Koszty całkowite [PLN]			
Cena progowa [PLN]			0,00
Wspólna			
Koszty całkowite [PLN]			
Cena progowa [PLN]			79,82

QALY - wskaźnik długości życia skorygowaną o jego jakość (ang. *quality-adjusted life year*); ELA - elafibranor.

4 Ograniczenia

Wśród ograniczeń analizy należy wymienić następujące kwestie:

- Horyzont analizy ekonomicznej wykracza poza horyzont czasowy badania ELATIVE, w związku z czym niezbędna była ekstrapolacja przerwania leczenia. Niepewność oszacowania parametrów uzyskanych w wyniku ekstrapolacji testowano w ramach analizy wrażliwości, tj. testowano inny model parametryczny oraz krótszy horyzont czasowy analizy.
- Model nie rozróżnia monitorowania leczenia w ramach i poza Programem Lekowym. Wnioskowana terapia będzie objęta Programem Lekowym, natomiast terapia opcjonalna podlega refundacji aptecznej. Przyjęto, że koszty monitorowania leczenia są zbliżone, niezależnie od jego finansowania.
- Brak parametrów zmienności. W przypadku braku parametrów zmienności, na potrzeby probabilistycznej analizy wrażliwości założono, że SE stanowi 20% wartości podstawowej. Przyjęte szerokie zakresy zmienności parametrów pozwalają jednocześnie na możliwie pełne oszacowanie wpływu poszczególnych czynników na wyniki analizy.
- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z leczeniem fibratami oraz brak wykazania w analizie klinicznej wyższości którejkolwiek z ww. terapii założono, że skuteczność fibratów jest tożsama ze skutecznością elafibranoru.

5 Dyskusja

Celem niniejszej analizy było określenie ekonomicznej zasadności objęcia finansowaniem w ramach programu lekowego Iqirvo® (elafibranor) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA, tj. zasadności uwzględniającej zarówno koszt stosowania, jak i uzyskiwane efekty zdrowotne.

Wniosek refundacyjny, złożony przez zleceniodawcę analizy obejmuje jedną prezentację preparatu Iqirvo®:

- 80 mg x 30 tabletek.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej. Dla porównania vs SoC uzyskano wartość ICUR powyżej obowiązującego progu opłacalności.

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 opublikowaną analizę ekonomiczną, która spełniałaby kryteria włączenia do niniejszej analizy. Nie zidentyfikowano również badań obserwacyjnych, które umożliwiłyby przeprowadzenie walidacji konwergencji. Wynika to najprawdopodobniej z faktu, iż dopiero niedawno, tj. w 2024 roku opublikowano wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym oceniono wnioskowaną interwencję (na podstawie wyników tego badania, we wrześniu 2024 Europejska Komisja zatwierdziła elafibranor do stosowania we wnioskowanej populacji). Fakt ten pozwala wnioskować, iż jest jeszcze zbyt wcześnie, aby móc dysponować danymi z zakresu efektywności praktycznej.

Analiza wrażliwości potwierdziła wyniki analizy podstawowej oraz wykazała stabilność uzyskiwanych wartości. Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że niezależnie od przyjętych założeń, leczenie wnioskowanym schematem leczenia pozostaje droższe od uwzględnionej technologii opcjonalnej, ale zawsze wiąże się z przyrostem QALY. Parametrami w największym stopniu wpływającymi na wyniki analizy są dyskontowanie wyłącznie kosztów, krótszy horyzont czasowy oraz uwzględnienie minimalnych wartości użyteczności.

Analiza probabilistyczna potwierdziła wcześniejsze wnioski. Analiza PSA wykazała, że leczenie elafibranorem jest droższe od SoC i wiąże się również z przyrostem QALY. Prawdopodobieństwo, że leczenie elafibranorem jest kosztowo efektywne (dla progu 244 821 PLN/QALY) wynosi:

- 0% w przypadku perspektywy NFZ przy uwzględnieniu oraz braku uwzględnienia RSS;
- 0% w przypadku perspektywy wspólnej przy uwzględnieniu oraz braku uwzględnienia RSS.

Z perspektywy płatnika publicznego oraz wspólnej, koszty terapii preparatem Iqirvo® były wyższe od kosztów terapii fibratami. Zwracamy uwagę, że fibraty nie są refundowane oraz zarejestrowane w danym wskazaniu i stosowane są off-label. W świetle aktualnych wytycznych klinicznych, fibraty, (szczególnie bezafibrat), mogą być stosowane jako alternatywa off-label w drugiej linii, jeśli nowe agonisty PPAR (seladelpar, elafibranor) są

niedostępne. Jakość dowodów klinicznych dla fibratów, szczególnie fenofibratu, jedyne­go dostępnego w Polsce fibratu, jest znacznie niższa niż w przypadku wnioskowanej technologii. Dodatkowo, fibraty nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu, stąd nie zachodzą przesłanki wynikające z art. 13.3 ustawy refundacyjnej.

6 Wnioski końcowe

W porównaniu ze standardem opieki (SoC), koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) uzyskanego dzięki leczeniu elafibranorem przekracza ustawowy próg opłacalności obecnie stosowany w przypadku technologii medycznych w Polsce. Nie jest to rzadkością w przypadku wysoce innowacyjnych terapii, szczególnie tych ukierunkowanych na choroby rzadkie, gdzie wartość kliniczna może być znacząca pomimo wyższych kosztów.

W związku z cofnięciem pozwolenia na dopuszczenie OCA do obrotu w Unii Europejskiej oraz stosowaniem pochodnych kwasu fibrynowego poza rejestracją, w tej grupie chorych istnieje niezaspokojona potrzeba medyczna, ponieważ opcje terapeutyczne dostępne dla chorych na PBC są bardzo ograniczone.

PBC ma znaczący wpływ ekonomiczny na systemy opieki zdrowotnej i społeczeństwo ze względu na wysokie koszty, szczególnie w późniejszych stadiach choroby. Obecne opcje terapeutyczne nie zapobiegają w wystarczającym stopniu postępowi choroby i ciężkim objawom, co skutkuje wysokim odsetkiem hospitalizacji i znacznymi bezpośrednimi kosztami związanymi z opieką zdrowotną.

Ogólnie rzecz biorąc, PBC jest ważnym czynnikiem wpływającym na koszty opieki zdrowotnej ze względu na wczesny początek i przewlekłość choroby. W związku z tym istnieje niezaspokojona potrzeba skutecznych metod leczenia, które skutecznie zmniejszają obciążenie objawami PBC i postępem choroby do zaawansowanych stadiów, zmniejszając tym samym zapotrzebowanie na hospitalizację i dodatkowe koszty związane z leczeniem choroby.

Aneks 1. Przegląd użyteczności

Wartości użyteczności związane z PBC

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności, związane z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 30.

Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 08.07.2025 - PBC.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Liver Cirrhosis Biliary [MeSH Terms]	9 104
#2	Liver Cirrhosis Biliary [Text Word]	9 112
#3	Primary Biliary Cholangitis [Text Word]	2 556
#4	Primary Biliary Cholangitides [Text Word]	7
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	10 405
#6	Euroqol [Text Word]	9 881
#7	EQ-5D [Text Word]	15 497
#8	#6 OR #7	19 839
#9	#5 AND #8	7

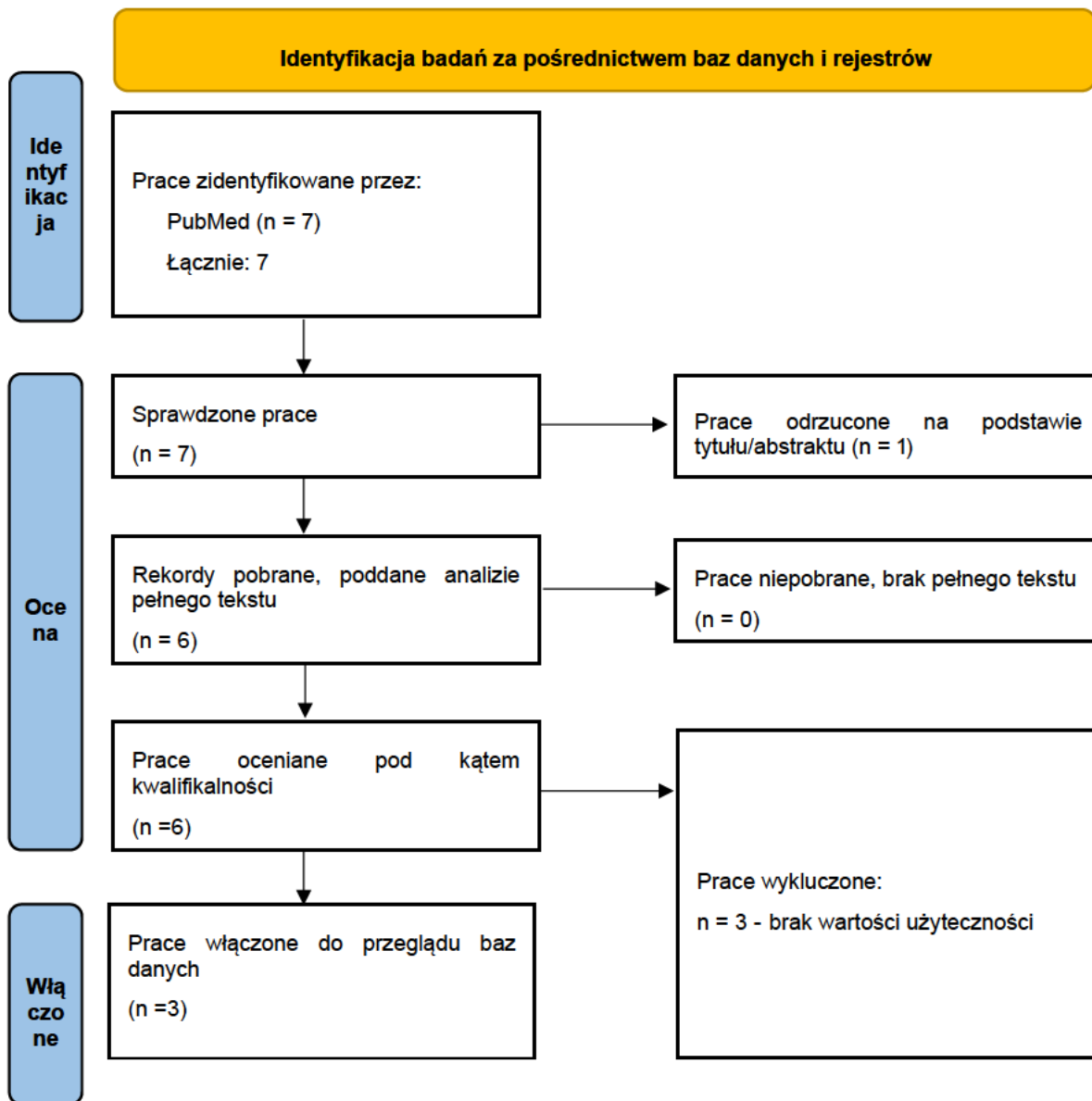
Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 7 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod

względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono 3 badania.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 14.

Rys. 14. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - PBC.



W Tab. 31 oraz Tab. 32 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wartości użyteczności.

Tab. 31. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności - PBC.

Kod badania	Publikacja
Skat-Rørdam 2024	Skat-Rørdam PA, Eliasson J, Skalhøi Kjær M, Bekker Jeppesen P, Ytting H. Health-related quality of life in patients with primary biliary cholangitis: a cross-sectional study from a single centre in Denmark. <i>Minerva Gastroenterol (Torino)</i> . 2024 Sep;70(3):281-290.
Smith 2025	Smith HT, Das S, Fettiplace J, von Maltzahn R, Troke PJF, McLaughlin MM, Jones DE, Kremer AE. Pervasive role of pruritus in impaired quality of life in patients with primary biliary cholangitis: Data from the GLIMMER study. <i>Hepatol Commun</i> . 2025 Feb 19;9(3):e0635.
Wunsch 2023	Wunsch E, Krause L, Gevers TJ, Schramm C, Janik MK, Krawczyk M, Willemse J, Uhlenbusch N, Löwe B, Lohse AW, Milkiewicz P. Confidence in treatment is contributing to quality of life in autoimmune liver diseases. The results of ERN RARE-LIVER online survey. <i>Liver Int</i> . 2023 Feb;43(2):381-392.

Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności - PBC.

Kod badania	Publikacja
Grønkjær 2021	Grønkjær LL, Lauridsen MM. Quality of life and unmet needs in patients with chronic liver disease: A mixed-method systematic review. <i>JHEP Rep</i> . 2021 Sep 28;3(6):100370.
Rice 2021	Rice S, Albani V, Minos D, Fattakhova G, Mells GF, Carbone M, Flack S, Varvaropoulou N, Badrock J, Spicer A, Sandford RN, Shirley MDF, Coughlan D, Hirschfield G, Taylor-Robinson SD; UK-PBC Consortium; Vale L, Jones DEJ. Effects of Primary Biliary Cholangitis on Quality of Life and Health Care Costs in the United Kingdom. <i>Clin Gastroenterol Hepatol</i> . 2021 Apr;19(4):768-776.e10.
Ratcliffe 2005	Ratcliffe J, Buxton M, Young T, Longworth L. Determining priority for liver transplantation: a comparison of cost per QALY and discrete choice experiment-generated public preferences. <i>Appl Health Econ Health Policy</i> . 2005;4(4):249-55.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 3 badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem raportowanych wartości użyteczności.

W Tab. 33 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Tab. 33. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach - PBC.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Skat-Rørdam 2024	Jednośrodkowe, przekrojowe badanie kwestionariuszowe u pacjentów z PBC, używając SF-36 i EQ-5D-5L. Dane kliniczne i parakliniczne uzyskano z dokumentacji medycznej pacjentów. Wyniki SF-36 porównano z wynikami duńskiej populacji ogólnej dopasowanej pod względem wieku i płci. Ogólny model liniowy został użyty do zbadania, które zmienne były powiązane z głównymi wynikami SF-36	Średnia wartość indeksu z EQ-5D-5L wynosiła 0,7945.
Smith 2025	Do badania kwalifikowano osoby dorosłe z potwierdzoną PBC i umiarkowanym do ciężkiego świądem cholestatycznym. Aby obiektywnie ocenić wpływ HRQoL, dane EQ-5D-5L z GLIMMER (skala 0-1; 0 = śmierć, 1 = doskonały stan zdrowia) zostały przeanalizowane post hoc w odniesieniu do stopnia nasilenia świądu. Zbadano wzajemne powiązania między stopniem nasilenia świądu (skala ocen numerycznych 0-10 [NRS]), depresją (Beck Depression Inventory-II, post hoc) i zaburzeniami snu (0-10 NRS) oraz ich wpływem na HRQoL.	Na początku badania 146 pacjentów udzieliło odpowiedzi EQ-5D-5L, przy czym średnie (SD) wartości użyteczności wyniosły 0,69 (0,23).

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Wunsch 2023	Przeprowadzono przekrojowe badanie online u pacjentów z autoimmunologicznym zapaleniem wątroby (AIH), pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) lub pierwotnym stwardniającym zapaleniem naczyń żółciowych z 15 krajów europejskich. Jakość życia (HrQoL) mierzono za pomocą EQ-5D-5L i wizualnej skali analogowej EQ (EQ-VAS) i analizowano w odniesieniu do czynników demograficznych, psychospołecznych, związanych z chorobą i leczeniem.	Zgłaszana jakość życia oceniana za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L u pacjentów z PBC (średnia EQ-5D-5L = 0,73 ± 0,20 SD)

Wartości użyteczności związane z DCC

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów ze zdekompensowaną marskością wątroby z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności, związane ze zdekompensowaną marskością wątroby;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 34

Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 08.07.2025 - DCC.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Liver Cirrhosis [MeSh Terms]	109 084
#2	Liver Cirrhosis [Text Word]	124 919
#3	Cirrhosis [Text Word]	163 035

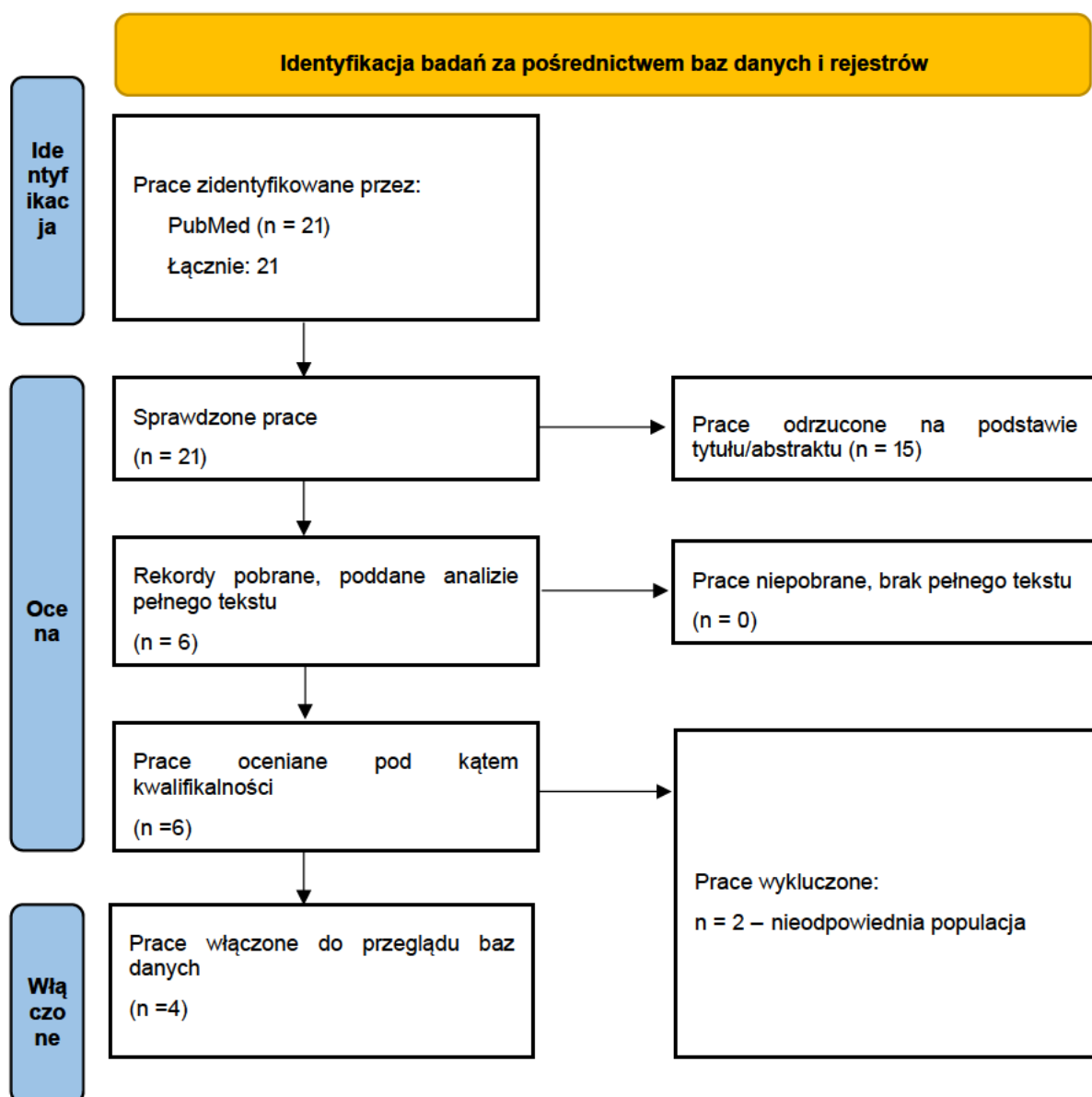
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#4	#1 OR #2 OR #3	163 035
#5	Decompensated [Text Word]	16 339
#6	#4 AND #5	6 188
#7	Euroqol [Text Word]	9 881
#8	EQ-5D [Text Word]	15 497
#9	#7 OR #8	19 839
#10	#6 AND #9	21

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 21 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono 4 prace.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 15.

Rys. 15. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - DCC.



W Tab. 35 i Tab. 36 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wartości użyteczności.

Tab. 35. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności - DCC.

Kod badania	Publikacja
McLernon 2008	McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Health-state utilities in liver disease: a systematic review. <i>Med Decis Making</i> . 2008 Jul-Aug;28(4):582-92.
Saeed 2020	Saeed YA, Phoon A, Bielecki JM, Mitsakakis N, Bremner KE, Abrahamyan L, Pechlivanoglou P, Feld JJ, Krahn M, Wong WWL. A Systematic Review and Meta-Analysis of Health Utilities in Patients With Chronic Hepatitis C. <i>Value Health</i> . 2020 Jan;23(1):127-137.

Kod badania	Publikacja
Björnsson 2009	Björnsson E, Verbaan H, Oksanen A, Frydén A, Johansson J, Friberg S, Dalgård O, Kalaitzakis E. Health-related quality of life in patients with different stages of liver disease induced by hepatitis C. <i>Scand J Gastroenterol.</i> 2009;44(7):878-87.
Buchanan-Hughes 2019	Buchanan-Hughes AM, Buti M, Hanman K, Langford B, Wright M, Eddowes LA. Health state utility values measured using the EuroQol 5-dimensions questionnaire in adults with chronic hepatitis C: a systematic literature review and meta-analysis. <i>Qual Life Res.</i> 2019 Feb;28(2):297-319.

Tab. 36. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności- DCC.

Kod badania	Publikacja
Chong 2003	Chong CA, Gulamhussein A, Heathcote EJ, Lilly L, Sherman M, Naglie G, Krahn M. Health-state utilities and quality of life in hepatitis C patients. <i>Am J Gastroenterol.</i> 2003 Mar;98(3):630-8.
Fu 2025	Fu MX, Lambert G, Cook A, Ndow G, Haddadin Y, Shimakawa Y, Hallett TB, Harvala H, Sicuri E, Lemoine M, Nayagam S. Quality of life in patients with HBV infection: A systematic review and meta-analysis. <i>JHEP Rep.</i> 2025 Jan 8;7(4):101312.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 4 badania, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem raportowanych wartości użyteczności.

W Tab. 37 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Tab. 37. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach - DCC.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
McLernon 2008	Przeprowadzono przeszukiwanie baz danych publikacji związanych z chorobami wątroby i narzędziami do pomiaru użyteczności. Artykuły uwzględniono, jeśli użyto narzędzi do pomiaru użyteczności stanu zdrowia lub opinii ekspertów. Oszacowania średniej użyteczności ważonej wariancją połączono, stosując metodę metaregresji dostosowującą stan choroby i ocenę użyteczności.	Wartość EQ-5D wynosiła 0,72 (0,03) wśród niemieckich pacjentów z dekompenowaną wątrobą.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Saeed 2020	Przeszukano bazy danych pod kątem badań mierzących użyteczność u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C. Użyteczność została zebrana według stanu zdrowia i narzędzia użyteczności przy użyciu metaanalizy. W dalszej analizie wykorzystano metaregresję w celu uwzględnienia wpływu stanu klinicznego i zmienności metodologicznej.	Wartość EQ-5D-5L wynosiła 0,460 (0,053) wśród irlandzkich pacjentów z dekompenowaną wątrobą.
Björnsson 2009	U pacjentów z zapaleniem wątroby typu C wykazano upośledzenie jakości życia związanej ze zdrowiem (HRQoL). Celem tego badania było określenie HRQoL u pacjentów w różnych stadiach wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV) i porównanie HRQoL w marskości wątroby wywołanej przez HCV z marskością wątroby nie wywołaną przez HCV.	Wartość EQ-5D wynosiła 0,656 (0,266) wśród szwedzkich pacjentów z dekompenowaną wątrobą.
Buchanan-Hughes 2019	Przeszukano bazy danych w celu kwalifikacji badań, w których raportowano wartości użyteczności stanu zdrowia uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.	Wartość EQ-5D wynosiła 0,656 (0,266) wśród szwedzkich pacjentów z dekompenowaną wątrobą. Wartość EQ-5D-5L wynosiła 0,460 (0,053) wśród irlandzkich pacjentów z dekompenowaną wątrobą. Wartość EQ-5D wynosiła 0,51 (0,07) wśród pacjentów z Francji, Niemiec oraz UK z dekompenowaną wątrobą. Wartość EQ-5D wynosiła 0,405 wśród francuskich pacjentów z dekompenowaną wątrobą.

Wartości użyteczności związane z HCC

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności, związane z rakiem wątrobowokomórkowym;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 38.

Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 09.07.2025 - HCC.

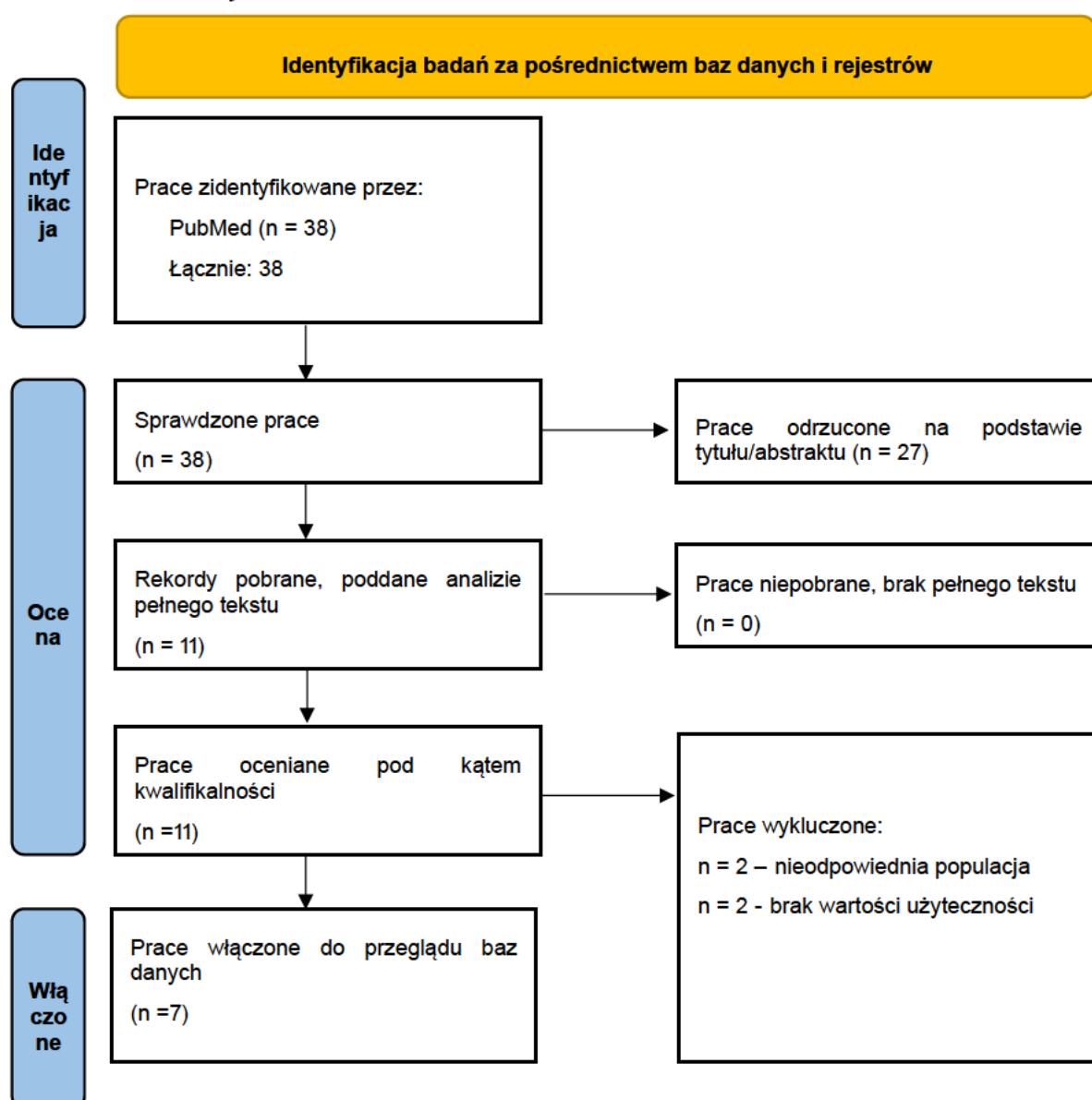
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Carcinoma, Hepatocellular [MeSH Terms]	115 425
#2	Carcinoma, Hepatocellular [Text Word]	115 730
#3	Hepatocellular Carcinoma* [Text Word]	138 055
#4	#1 OR #2 OR #3	167 662
#5	Euroqol [Text Word]	9 883
#6	EQ-5D [Text Word]	15 499
#7	#5 OR #6	19 843
#8	#4 AND #7	38

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 38 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono 7 prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 15.

Rys. 16. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - HCC.



W Tab. 39 i Tab. 40 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wartości użyteczności.

Tab. 39. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności - HCC.

Kod badania	Publikacja
Buchanan-Hughes 2019	Buchanan-Hughes AM, Buti M, Hanman K, Langford B, Wright M, Eddowes LA. Health state utility values measured using the EuroQol 5-dimensions questionnaire in adults with chronic hepatitis C: a systematic literature review and meta-analysis. Qual Life Res. 2019 Feb;28(2):297-319.

Kod badania	Publikacja
REACH	Chau I, Peck-Radosavljevic M, Borg C, Malfertheiner P, Seitz JF, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Kudo M, Poon R, Pastorelli D, Blanc JF, Chung HC, Baron AD, Okusaka T, Bowman L, Cui ZL, Girvan AC, Abada PB, Yang L, Zhu AX. Ramucirumab as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib: Patient-focused outcome results from the randomised phase III REACH study. <i>Eur J Cancer</i> . 2017 Aug;81:17-25.
Hofheinz 2021	Hofheinz RD, Bruix J, Demetri GD, Grothey A, Marian M, Bartsch J, Odom D. Effect of Regorafenib in Delaying Definitive Deterioration in Health-Related Quality of Life in Patients with Advanced Cancer of Three Different Tumor Types. <i>Cancer Manag Res</i> . 2021 Jul 12;13:5523-5533.
Cortesi 2020	Cortesi PA, Conti S, Scalone L, Jaffe A, Ciaccio A, Okolicsanyi S, Rota M, Fabris L, Colledan M, Fagioli S, Belli LS, Cesana G, Strazzabosco M, Mantovani LG. Health related quality of life in chronic liver diseases. <i>Liver Int</i> . 2020 Nov;40(11):2630-2642.
CELESTIAL	Freemantle N, Mollon P, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Kelley RK, Baron AD, Benzaghoul F, Mangeshkar M, Abou-Alfa GK. Quality of life assessment of cabozantinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma in the CELESTIAL trial. <i>Eur J Cancer</i> . 2022 Jun;168:91-98.
Gaugain 2023	Gaugain L, Cawston H, Dubois de Gennes C, Sanchez Alvares J, Nahon P, Mazaleyrat B, Le Dissez C. Cost-utility analysis of atezolizumab with bevacizumab in untreated unresectable or advanced hepatocellular carcinoma in France. <i>PLoS One</i> . 2023 Jan 18;18(1):e0280442.
De la Torre-Aláez 2025	De la Torre-Aláez M, Matilla A, Varela M, Iñarrairaegui M, Reig M, Lledó JL, Arenas JI, Lorente S, Testillano M, Márquez L, Iserle G, Argemí J, Gómez-Martin C, Rodríguez-Fraile M, Bilbao JI, Pollock RF, Pöhlmann J, Agirrezabal I, Sangro B. Health-related quality of life in patients with unresectable hepatocellular carcinoma treated with SIRT and nivolumab: a sub-analysis of the NASIR-HCC trial. <i>J Patient Rep Outcomes</i> . 2025 Apr 8;9(1):39.

Tab. 40. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności- HCC.

Kod badania	Publikacja
Méndez Romero 2008	Méndez Romero A, Wunderink W, van Os RM, Nowak PJ, Heijmen BJ, Nuyttens JJ, Brandwijk RP, Verhoef C, Ijzermans JN, Levendag PC. Quality of life after stereotactic body radiation therapy for primary and metastatic liver tumors. <i>Int J Radiat Oncol Biol Phys</i> . 2008 Apr 1;70(5):1447-52.
Mutsaers 2017	Mutsaers A, Greenspoon J, Walker-Dilks C, Swaminath A. Systematic review of patient reported quality of life following stereotactic ablative radiotherapy for primary and metastatic liver cancer. <i>Radiat Oncol</i> . 2017 Jun 29;12(1):110.
Grønkjær 2021	Grønkjær LL, Lauridsen MM. Quality of life and unmet needs in patients with chronic liver disease: A mixed-method systematic review. <i>JHEP Rep</i> . 2021 Sep 28;3(6):100370.
Saeed 2020	Saeed YA, Phoon A, Bielecki JM, Mitsakakis N, Bremner KE, Abrahamyan L, Pechlivanoglou P, Feld JJ, Krahn M, Wong WWL. A Systematic Review and Meta-Analysis of Health Utilities in Patients With Chronic Hepatitis C. <i>Value Health</i> . 2020 Jan;23(1):127-137.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 7 badań, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem raportowanych wartości użyteczności.

W Tab. 37 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Tab. 41. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach - HCC.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Buchanan-Hughes 2019	Przeszukano bazy danych w celu kwalifikacji badań, w których raportowano wartości użyteczności stanu zdrowia uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.	Wartość EQ-5D wynosiła 0,51 (0,07) wśród pacjentów z Francji, Niemiec oraz UK z rakiem wątrobowokomórkowym.
REACH	Wyniki jakości życia (QoL) i stanu sprawności w badaniu REACH, randomizowanym badaniu fazy III kontrolowanym placebo, oceniającym ramucirumab u pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym (HCC), którzy wcześniej otrzymywali sorafenib.	Baseline Ramucirumab Średnia wartość (SD) EQ-5D 0,783 (0,218) Placebo Średnia wartość (SD) EQ-5D 0,827 (0,191)
Hofheinz 2021	Skuteczność i bezpieczeństwo regorafenibu wykazano w badaniach fazy 3 dla wielu typów nowotworów, w tym przerzutowego raka jelita grubego, zaawansowanego nowotworu podścieliskowego przewodu pokarmowego i raka wątrobowokomórkowego. Celem tej analizy post hoc było zbadanie wpływu regorafenibu na opóźnienie pogorszenia jakości życia związanej ze zdrowiem w przypadku tych typów nowotworów.	Wartość EQ-5D wynosiła 0,8 (0,2) wśród pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Cortesi 2020	Wpływ przewlekłych chorób wątroby na jakość życia związaną ze zdrowiem jest istotny dla zrozumienia ciężaru tych schorzeń i poinformowania procesów decyzyjnych związanych z ich leczeniem. Korzystając z kwestionariusza EQ-5D-3L, przeanalizowano i porównano dane HRQoL od włoskich pacjentów dotkniętych przewlekłymi chorobami wątroby i stanowiących reprezentatywną próbkę ogólnej populacji Włoch.	Wartość EQ-5D-3L wynosiła 0,867 (0146) wśród włoskich pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym.
CELESTIAL	Badanie CELESTIAL wykazało ogólną korzyść w zakresie przeżycia dla kabozantynibu w porównaniu z placebo u pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy wcześniej otrzymywali leczenie sorafenibem. Ta analiza CELESTIAL porównała wpływ kabozantynibu w porównaniu z placebo na jakość życia związaną ze zdrowiem.	Baseline Kabozantynib Średnia wartość (SD) EQ-5D 0,77 (0,21) Placebo Średnia wartość (SD) EQ-5D 0,81 (0,17)
Gaugain 2023	Badanie kliniczne IMbrave150 oceniało skuteczność i bezpieczeństwo atezolizumabu w skojarzeniu z bevacizumabem w porównaniu z sorafenibem u dorosłych z zaawansowanym/nieoperacyjnym rakiem wątrobowokomórkowym, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia systemowego. Jakość życia w badaniu IMbrave150 oceniano za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L.	Średnia wartość (SE) EQ-5D 0,8933 (0,0059) przed progresją choroby. Średnia wartość (SE) EQ-5D 0,8634 (0,0064) po progresji choroby.
De la Torre-Aláez 2025	Badanie jednoramienne selektywnej radioterapii wewnętrznej z zastosowaniem mikrosfer żywicznych Y90, a następnie niwolumabu w przypadku nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego. Uczestnicy wypełnili kwestionariusze EQ-5D-3 L, EQ-VAS i FACT-Hep na początku badania i pierwszego dnia każdego cyklu niwolumabu.	Baseline Średnia wartość (SD) EQ-5D 0,864 (0,126)

Wartości użyteczności związane z LT

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących wartości użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów przed/po przeszczepie wątroby z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano wartości użyteczności, związane z przeszczepem wątroby;
- wartości użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 42.

Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 09.07.2025 - LT.

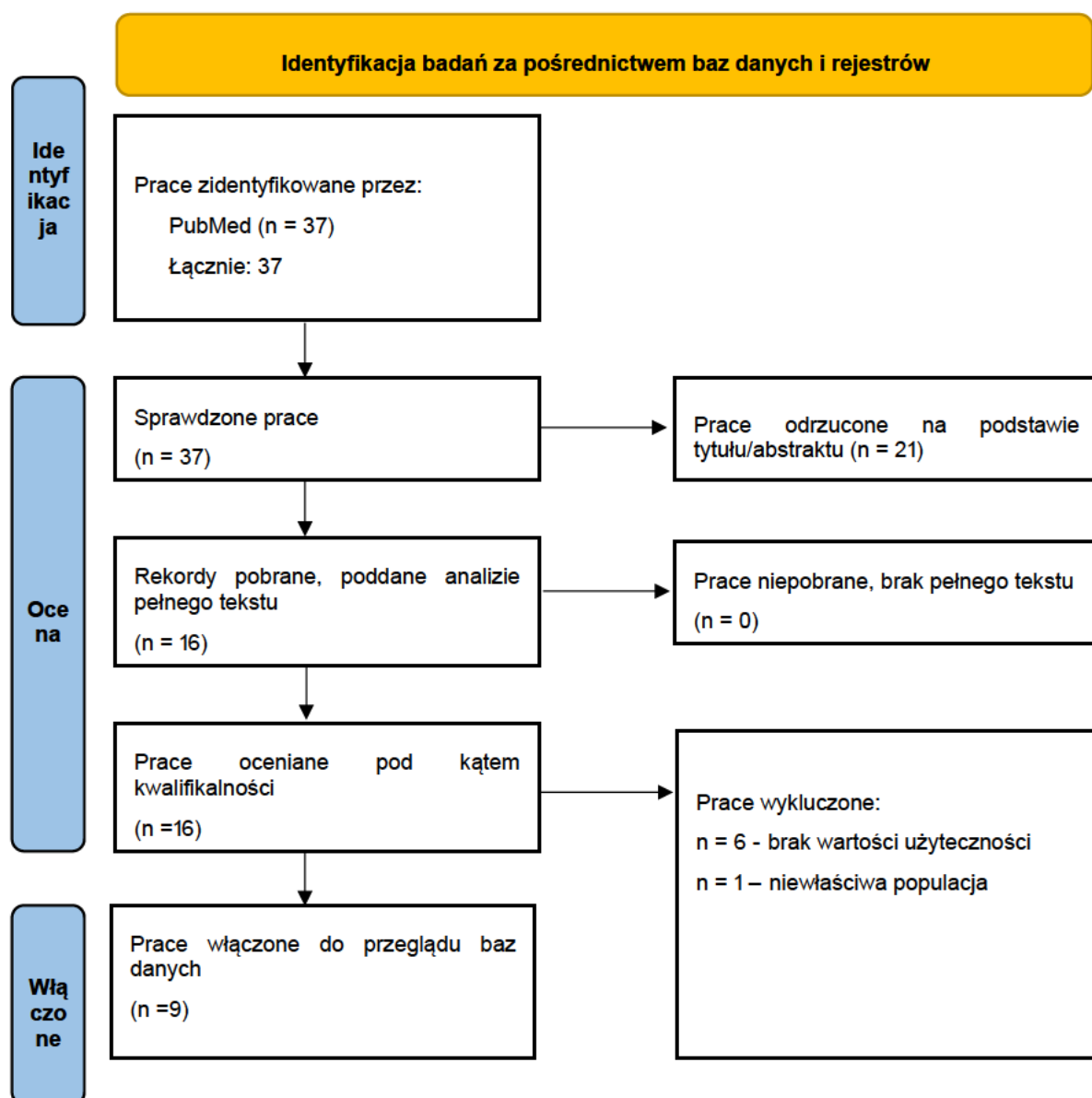
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Liver Transplantation [MeSH Terms]	68 044
#2	Liver Transplantation [Text Word]	88 252
#3	Hepatic Transplantation [Text Word]	926
#4	#1 OR #2 OR #3	88 479
#5	Euroqol [Text Word]	9 883
#6	EQ-5D [Text Word]	15 499
#7	#5 OR #6	19 843
#8	#4 AND #7	37

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 37 artykułów i abstraktów zostało wstępnie ocenionych pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono 9 prac.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 17.

Rys. 17. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - LT.



W Tab. 43 i Tab. 44 zestawiono prace włączone oraz prace wykluczone z przeglądu opracowań wartości użyteczności.

Tab. 43. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności - LT.

Kod badania	Publikacja
Buchanan-Hughes 2019	Buchanan-Hughes AM, Buti M, Hanman K, Langford B, Wright M, Eddowes LA. Health state utility values measured using the EuroQol 5-dimensions questionnaire in adults with chronic hepatitis C: a systematic literature review and meta-analysis. Qual Life Res. 2019 Feb;28(2):297-319.
Longworth 2003	Longworth L, Bryan S. An empirical comparison of EQ-5D and SF-6D in liver transplant patients. Health Econ. 2003 Dec;12(12):1061-7.

Kod badania	Publikacja
Mulder 2023	Mulder MB, Busschbach JV, van Hoek B, van den Berg AP, Polak WG, Alwayn IPJ, de Winter BCM, Verhey-Hart E, Erler NS, den Hoed CM, Metselaar HJ. Health-related Quality of Life and Fatigue in Liver Transplant Recipients Receiving Tacrolimus Versus Sirolimus-based Immunosuppression: Results From a Randomized Trial. Transplantation. 2023 Dec 1;107(12):2545-2553.
Ratcliffe 2002	Ratcliffe J, Longworth L, Young T, Bryan S, Burroughs A, Buxton M; Cost-Effectiveness of Liver Transplantation Team. Assessing health-related quality of life pre- and post-liver transplantation: a prospective multicenter study. Liver Transpl. 2002 Mar;8(3):263-70.
Martin 2020	Martin D, Koti R, Gurusamy K, Longworth L, Singh J, Froghi F, Soggiu F, Mallett S, Schofield N, Selves L, Thorburn D, Eastgate C, Filipe H, McNeil M, Anastasiou Z, Davidson B; COLT study group. The cardiac output optimisation following liver transplant (COLT) trial: a feasibility randomised controlled trial. HPB (Oxford). 2020 Aug;22(8):1112-1120.
Scalone 2013	Scalone L, Ciampichini R, Fagioli S, Gardini I, Fusco F, Gaeta L, Del Prete A, Cesana G, Mantovani LG. Comparing the performance of the standard EQ-5D 3L with the new version EQ-5D 5L in patients with chronic hepatic diseases. Qual Life Res. 2013 Sep;22(7):1707-16.
Ratcliffe 2005b	Ratcliffe J, Young T, Longworth L, Buxton M. An assessment of the impact of informative dropout and nonresponse in measuring health-related quality of life using the EuroQol (EQ-5D) descriptive system. Value Health. 2005 Jan-Feb;8(1):53-8.
Mulder 2025	Mulder MB, Busschbach JJ, van Hoek B, Polak WG, Alwayn IPJ, de Winter BCM, Murad SD, Verhey-Hart E, Elshove L, Erler NS, Hesselink DA, den Hoed CM, Metselaar HJ. Tremors and Health-Related Quality of Life in Liver Transplant Recipients: Post-hoc Analysis of a Multicenter, Randomized, Controlled Trial Comparing a Life Cycle Pharma-Tacrolimus Regimen and Extended-Release Tacrolimus Regimen. Transpl Int. 2025 Apr 28;38:14189.
Paglione 2025	Paglione HB, Escobosa DM, Pimenta BM, Della-Guardia B, Boteon APCDS, Boteon YL. Impact of liver transplantation on the quality of life of a cohort of high-risk recipients. Einstein (Sao Paulo). 2025 Apr 7;23:eA00565.

Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności- LT.

Kod badania	Publikacja
Díaz-Domínguez 2006	Díaz-Domínguez R, Pérez-Bernal J, Pérez-San-Gregorio MA, Martín-Rodríguez A. Quality of life in patients with kidney, liver or heart failure during the waiting list period. Transplant Proc. 2006 Oct;38(8):2459-61.
Roche 2022	Roche B, Bauhofer A, Gomez Bravo MA, Pageaux GP, Zoulim F, Otero A, Prieto M, Baliellas C, Samuel D. Long-Term Effectiveness, Safety, and Patient-Reported Outcomes of Self-Administered Subcutaneous Hepatitis B Immunoglobulin in Liver Post-Transplant Hepatitis B Prophylaxis: A Prospective Non-Interventional Study. Ann Transplant. 2022 May 10;27:e936162.
Martín-Rodríguez 2013	Martín-Rodríguez A, Fernández-Jiménez E, Pérez-San-Gregorio MA, Pérez-Bernal J, Gómez-Bravo MA. Longitudinal study of liver transplant recipients' quality of life as a function of their perception of general health: at waiting list and at 3, 6, and 12 months post-transplantation. Transplant Proc. 2013;45(10):3653-5.

Kod badania	Publikacja
Ratcliffe 2005	Ratcliffe J, Buxton M, Young T, Longworth L. Determining priority for liver transplantation: a comparison of cost per QALY and discrete choice experiment-generated public preferences. Appl Health Econ Health Policy. 2005;4(4):249-55.
Lobo 2013	Lobo E, Stiefel F, Söllner W, Santabarbara J, Lobo A, Huyse F, Marcos G, Michaud L, Hohenberger W, Ludwig G. Care complexity, mood, and quality of life in liver pre-transplant patients. Clin Transplant. 2013 May-Jun;27(3):417-25.
Pérez-San-Gregorio 2010	Pérez-San-Gregorio MA, Martín-Rodríguez A, Pérez-Bernal J, Maldonado MD. Quality of life in spanish patients with liver transplant. Clin Pract Epidemiol Ment Health. 2010 Aug 27;6:79-85.
Rice 2021	Rice S, Albani V, Minos D, Fattakhova G, Mells GF, Carbone M, Flack S, Varvaropoulou N, Badrock J, Spicer A, Sandford RN, Shirley MDF, Coughlan D, Hirschfield G, Taylor-Robinson SD; UK-PBC Consortium; Vale L, Jones DEJ. Effects of Primary Biliary Cholangitis on Quality of Life and Health Care Costs in the United Kingdom. Clin Gastroenterol Hepatol. 2021 Apr;19(4):768-776.e10.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 9 badań, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem raportowanych wartości użyteczności.

W Tab. 45 podsumowano wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Tab. 45. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach -LT.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Buchanan-Hughes 2019	Przeszukano bazy danych w celu kwalifikacji badań, w których raportowano wartości użyteczności stanu zdrowia uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D u dorosłych z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C.	Wartość EQ-5D-5L wynosiła 0,570 (0,175) wśród irlandzkich pacjentów po przeszczepie wątroby. Wartość EQ-5D wśród pacjentów z Francji, Niemiec oraz UK po przeszczepie wątroby wynosiła: Pierwszy rok: 0,46 (0,10) Kolejne lata : 0,80 (0,08).

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Longworth 2003	Dane dotyczące jakości życia związanej ze zdrowiem zostały zebrane od wszystkich dorosłych pacjentów, którzy zostali zakwalifikowani do przeszczepu wątroby od zmarłego w okresie 12 miesięcy w jednym z 6 ośrodków przeszczepów wątroby w Anglii i Walii. W ankiecie uwzględniono narzędzia EQ-5D i SF-36.	Wartość EQ-5D wynosiła 0,517 (0,469-0,566) wśród pacjentów przed przeszczepem wątroby. Wartość EQ-5D wynosiła 0,608 (0,556-0,651) wśród pacjentów po przeszczepie wątroby.
Mulder 2023	W tym wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu, 196 pacjentów zostało zrandomizowanych 90 dni po transplantacji do normalnej dawki takrolimusu lub do skojarzonej terapii niską dawką syrolimusu i takrolimusu. Jakość życia związana ze zdrowiem mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D-5L, skali EQ-wizualnie analogowej i kwestionariusza nasilenia zmęczenia Fatigue Severity Score.	Baseline Takrolimus Średnia wartość EQ-5D 0,85 (0,75-1,00) Syrolimus i takrolimus Średnia wartość (SD) EQ-5D 0,84 (0,75-1,00)
Ratcliffe 2002	Prospektywne badanie wieloośrodkowe w celu oceny jakości życia związanej ze zdrowiem przed i po przeszczepie wątroby u biorców przeszczepu. Oceny jakości życia związanej ze zdrowiem oceniano w kilku punktach czasowych przy użyciu kwestionariusza do samodzielnego wypełnienia, składającego się z narzędzia EuroQol (EQ-5D) i 36-elementowej skróconej ankiety zdrowotnej (SF-36)	Wartość EQ-5D wynosiła 0,53 wśród pacjentów przed przeszczepem wątroby. Wartość EQ-5D wynosiła 0,62 wśród pacjentów 3 miesiące po przeszczepie wątroby.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Martin 2020	Prospektywne badanie ukierunkowanej terapii płynami (GDFT) po przeszczepie wątroby, randomizujące pacjentów z marskością wątroby do 12-godzinnej ukierunkowanej terapii płynami z wykorzystaniem nieinwazyjnego monitorowania rzutu serca lub standardowej opieki. Pierwszorzędowym wynikiem była wykonalność. Drugorzędne wyniki obejmowały przeżycie, powikłania pooperacyjne (Clavien-Dindo), jakość życia (według EQ-5D-5L) i wykorzystanie zasobów. Konkretnie dla badania kontrolne przeprowadzono po 90 i 180 dniach od operacji.	Baseline GDFT Średnia wartość (SD) EQ-5D 0,8 (0,2) Standardowa opieka Średnia wartość (SD) EQ-5D 0,8 (0,1)
Scalone 2013	Ocena skuteczności wersji EQ-5D-5L w porównaniu ze standardową wersją EQ-5D-3L w warunkach klinicznych, skierowanych do pacjentów z przewlekłymi chorobami wątroby.	Wartość EQ-5D-3L wynosiła 0,767 (0,256) wśród pacjentów po przeszczepem wątroby. Wartość EQ-5D-5L wynosiła 0,802 (0,187) wśród pacjentów po przeszczepem wątroby.
Ratcliffe 2005b	Kwestionariusz EQ-5D podawano w określonych odstępach czasu przed i po przeszczepie wszystkim dorosłym, którzy zostali wpisani na listę osób mających otrzymać przeszczep wątroby.	Wartość EQ-5D wynosiła 0,462 (0,422-0,502) wśród pacjentów oczekujących na przeszczep wątroby. Wartość EQ-5D wynosiła 0,365 (0,274-0,456) wśród pacjentów oczekujących 3 miesiące na przeszczep wątroby. Wartość EQ-5D wynosiła 0,636 (0,605-0,667) wśród pacjentów 3 miesiące po przeszczepie wątroby. Wartość EQ-5D wynosiła 0,689 (0,657-0,721) wśród pacjentów 6 miesięcy po przeszczepie wątroby. Wartość EQ-5D wynosiła 0,725 (0,688-0,762) wśród pacjentów 24 miesiące po przeszczepie wątroby.

Źródło	Metodyka	Wartości użyteczności
Mulder 2025	W wielośrodkowym, otwartym, randomizowanym, kontrolowanym badaniu, 108 pacjentów zostało zrandomizowanych w stosunku 1:1 do schematu leczenia LCP-takrolimus lub schematu leczenia ER-takrolimus po przeszczepieniu wątroby. Jakość życia w stanie zdrowia oceniano za pomocą kwestionariuszy EQ-5D-5L i SF-36 oraz kwestionariusza jakości życia w drzeniu samoistnym (QUEST).	Wartości społeczne EQ-5D-5L na podstawie holenderskiego taryfikatora dla EQ-5D-5L [zakres referencyjny: -0,466-1] Baseline ER-takrolimus Mediana wartości (IQR) EQ-5D 0,53 (0,35-0,62) LCP-takrolimus Mediana wartości (IQR) EQ-5D 0,56 (0,37-0,67)
Paglione 2025	W tym retrospektywnym badaniu przeanalizowano jakość życia związaną ze zdrowiem za pomocą kwestionariusza EQ-5D przed oraz 3, 6 i 12 miesięcy po transplantacji wątroby.	Baseline Średnia wartość (SD) 95% CI EQ-5D 0,622 (0,22) 0,037 - 1

Dekrementy użyteczności związane ze zmęczeniem

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących dekrementów użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów ze zmęczeniem z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrementy użyteczności, związane ze zmęczeniem;
- dekrementy użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 46

Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 10.07.2025 - zmęczenie.

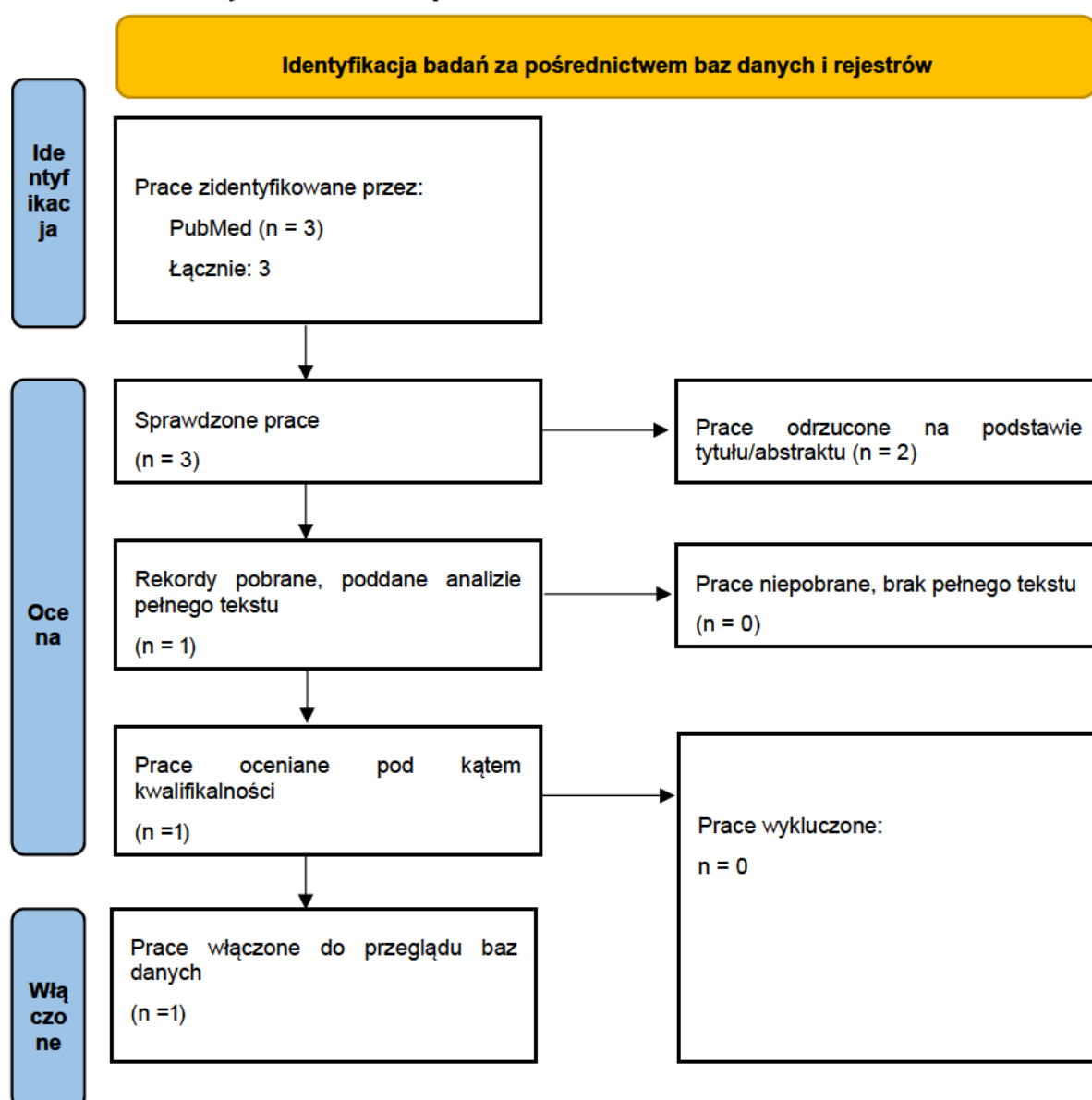
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Fatigue [MeSH Terms]	41 628
#2	Fatigue [Text Word]	159 506
#3	#1 OR #2	159 595
#4	Euroqol[Text Word]	9 888
#5	EQ-5D[Text Word]	15 507
#6	#4 OR #5	19 855
#7	disutility[Text Word]	606
#8	disutilities[Text Word]	211
#9	#7 OR #8	755
#10	#3 AND #6 AND #9	3

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych 3 artykuły i abstrakty zostały wstępnie ocenione pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy włączono 1 pracę.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 18.

Rys. 18. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - zmęczenie.



W Tab. 47 zestawiono prace włączone do przeglądu opracowań dekrementów użyteczności.

Tab. 47. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności - zmęczenie.

Kod badania	Publikacja
Falk Hvidberg 2015	Falk Hvidberg M, Brinth LS, Olesen AV, Petersen KD, Ehlers L. The Health-Related Quality of Life for Patients with Myalgic Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). PLoS One. 2015 Jul 6;10(7):e0132421.

Omówienie włączonych badań

W toku przeszukiwania bazy PubMed zidentyfikowano 1 badanie, które spełniło kryteria włączenia do niniejszej analizy pod względem raportowanych dekrementów użyteczności.

W Tab. 48 podsumowano dekrementy użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych pracach.

Tab. 48. Dekrementy użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach -zmęczenie.

Źródło	Metodyka	Dekrementy użyteczności
Falk Hvidberg 2015	W badaniu uczestniczyli pacjenci z zapaleniem mózgu i rdzenia kręgowego (ME)/zespołem przewlekłego zmęczenia (CFS). Pacjenci zostali poproszeni o wypełnienie kwestionariusza zawierającego EQ-5D-3L. Obliczono niekorygowane średnie EQ-5D-3L i porównano je ze średnią populacji, a także ze średnią 20 innych schorzeń. Ponadto skorygowane szacunki obliczono przy użyciu regresji najmniejszych kwadratów (OLS), dostosowując je do płci, wieku, wykształcenia i współchorobowości 18 samogłoszonych schorzeń. Dane z North Denmark Health Profile 2010 zostały wykorzystane jako odniesienie populacyjne w analizie regresji.	Regresja OLS oszacowała dekrement użyteczności na poziomie -0,29 [-0,21; -0,34].

Dekrementy użyteczności związane z zakażeniem układu moczowego

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących dekrementów użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów z zakażeniem układu moczowego z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrementy użyteczności, związane z zakażeniem układu moczowego;
- dekrementy użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 49

Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 10.07.2025 - zakażenie układu moczowego.

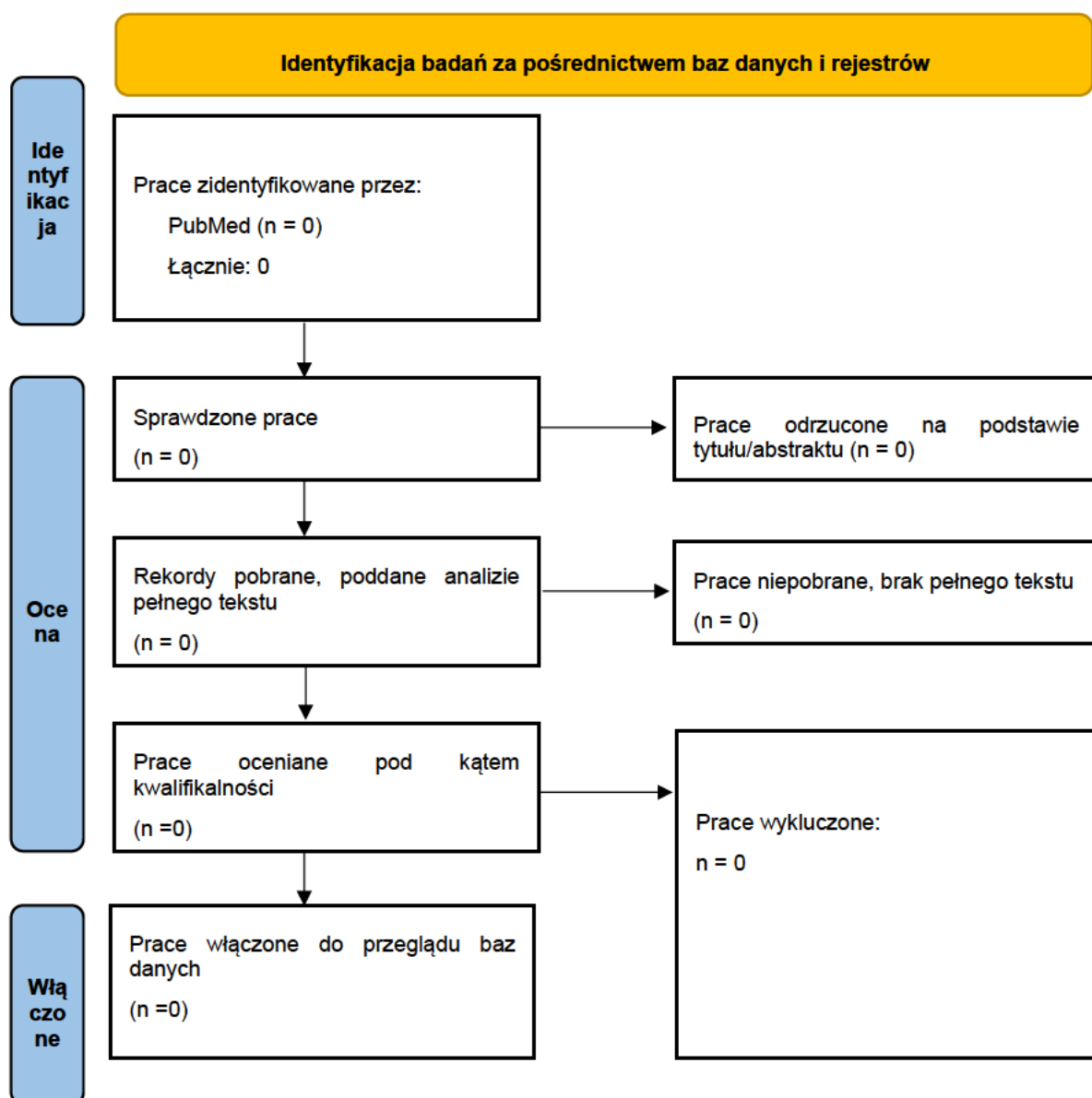
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Urinary Tract Infections [MeSH Terms]	53 184
#2	Urinary Tract Infection* [Text Word]	73 706
#3	#1 OR #2	81 055
#4	Euroqol[Text Word]	9 888
#5	EQ-5D[Text Word]	15 507
#6	#4 OR #5	19 855
#7	disutility[Text Word]	606
#8	disutilities[Text Word]	211
#9	#7 OR #8	755
#10	#3 AND #6 AND #9	0

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy (A.W., M.K.). W toku przeszukiwań baz danych nie zidentyfikowano artykułów i abstraktów.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 19.

Rys. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - zmęczenie.



Dekrementy użyteczności związane ze świadem

Metodyka przeglądu

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [AOTMiT 2016] wykonano przegląd piśmiennictwa (baza Medline [poprzez PubMed]) poszukując w pierwszym kroku badań pierwotnych oraz badań wtórnych, dotyczących dekrementów użyteczności stanów zdrowia zdefiniowanych w modelu, uzyskanych przy pomocy kwestionariusza EQ-5D.

Do analizy włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- populacja pacjentów ze świądem z krajów europejskich (poszukiwano wartości użyteczności oszacowanych w populacji jak najbardziej zbliżonej do populacji polskiej);
- badania, w których raportowano dekrementy użyteczności, związane ze świądem;
- dekrementy użyteczności uzyskane za pomocą kwestionariusza EQ-5D;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- publikacje pełnotekstowe, odrzucano abstrakty.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 50

Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 10.07.2025 - świąd.

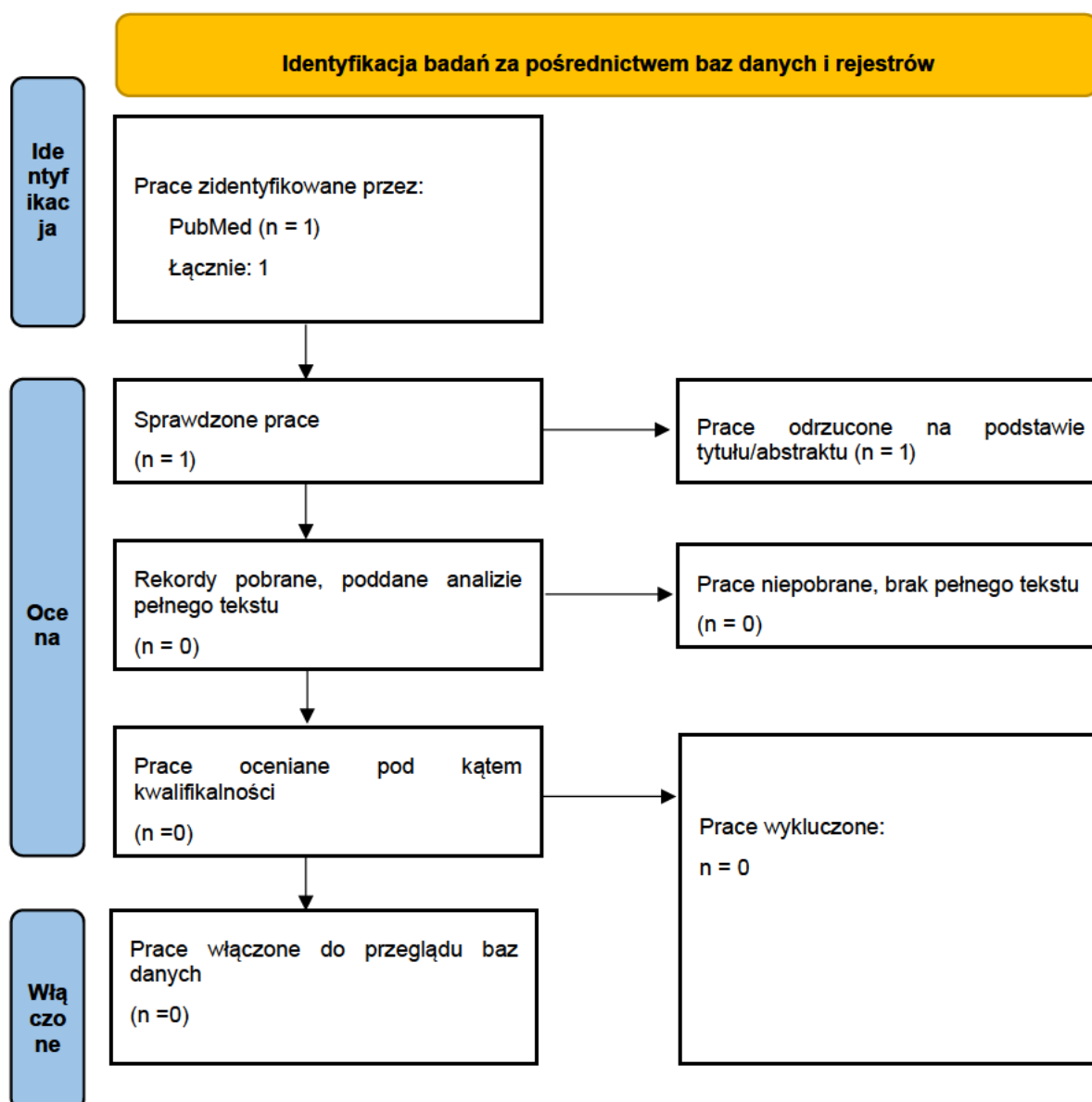
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	Pruritus [MeSH Terms]	16 927
#2	Pruritus [Text Word]	29 577
#3	Itching [Text Word]	11 940
#4	#1 OR #2 OR #3	40 125
#5	Euroqol[Text Word]	9 888
#6	EQ-5D[Text Word]	15 507
#7	#5 OR #6	19 855
#8	disutility[Text Word]	606
#9	disutilities[Text Word]	211
#10	#8 OR #9	755
#11	#4 AND #7 AND #10	1

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwoje badaczy [REDACTED]. W toku przeszukiwań baz danych 1 artykuł został wstępnie oceniony pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. Podsumowując, do analizy nie włączono żadnej pracy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 20.

Rys. 20. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - świąd.



Aneks 2. Przegląd analiz ekonomicznych

Metodyka przeglądu

Wykonano przegląd systematyczny analiz ekonomicznych dotyczących stosowania elafibranoru w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA. Przeglądem objęto bazy Medline (poprzez PubMed) oraz The Cochrane Library.

Włączano opracowania spełniające następujące kryteria:

- analizy ekonomiczne, w których oszacowano wartość współczynnika ICUR/ICER;
- populacja wskazana we wniosku oraz w przypadku braku analiz zidentyfikowanych dla populacji wskazanej we wniosku, pod uwagę brano analizy w populacji szerszej niż wskazana we wniosku;
- publikacje w języku polskim lub angielskim;
- poszukiwano jedynie publikacji pełnotekstowych, odrzucano abstrakty.

Ekstrahowano dane dotyczące:

- wskazania;
- uwzględnionych stanów zdrowia;
- źródeł danych klinicznych;
- interwencji i komparatora;
- horyzontu czasowego;
- długości cyklu;
- źródeł wartości użyteczności;
- uzyskanych wyników.

Strategię wyszukiwania przedstawiono w Tab. 51 i Tab. 52.

Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 08.07.2025.

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	lqirvo [Text Word]	7
#2	Elafibranor [Text Word]	132
#3	GFT505 [Text Word]	22
#4	#1 OR #2 OR #3	154
#5	Economics [MeSH Terms]	757 311

Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#6	Economic* [Text Word]	873 552
#7	cost [Text Word]	756 601
#8	#5 OR #6 OR #7	1 672 862
#9	#4 AND #8	1

Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 08.07.2025.

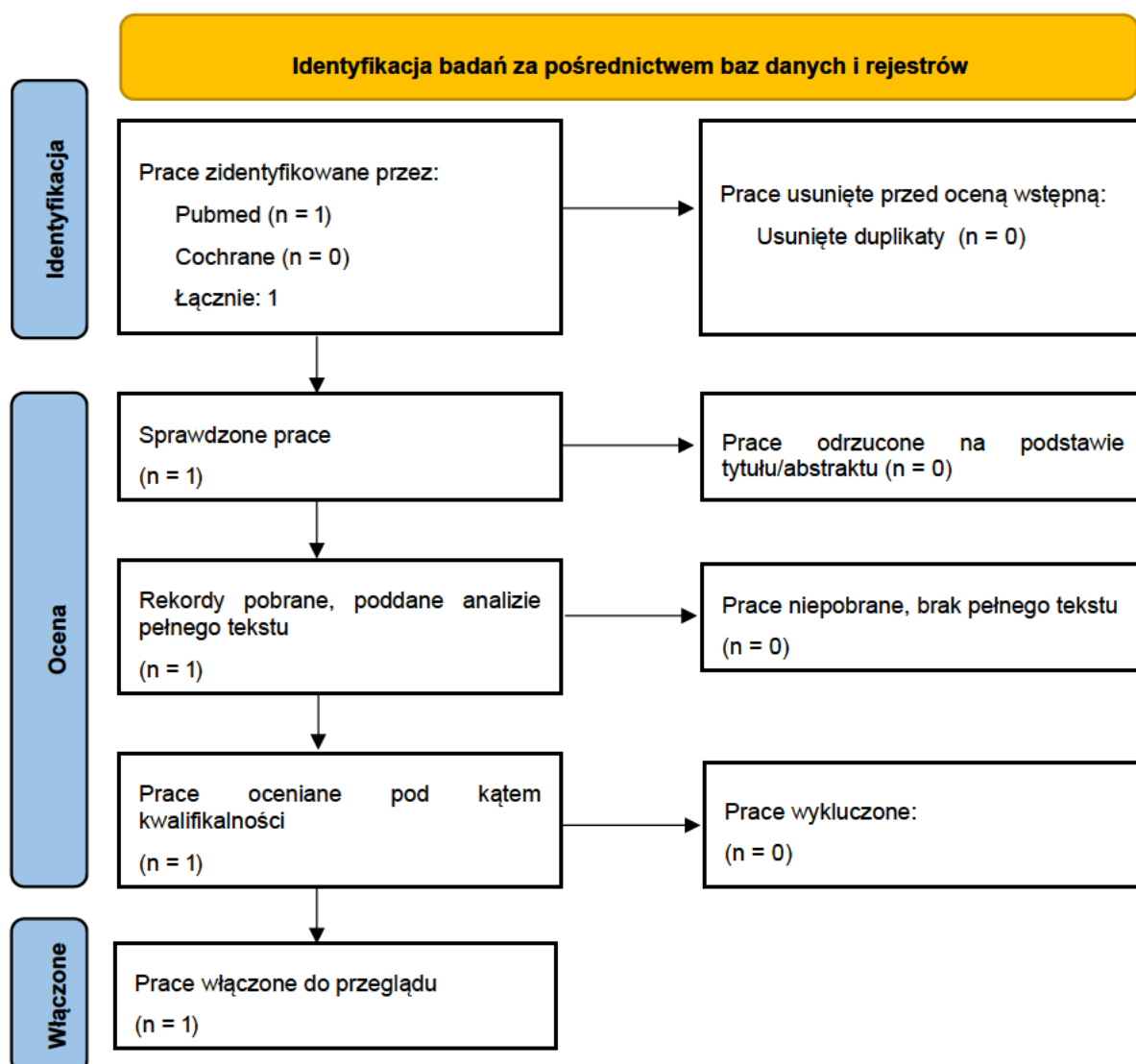
Identyfikator zapytania	Słowa kluczowe	Wynik
#1	lqirvo	0
#2	Elafibranor	50
#3	GFT505	28
#4	#1 OR #2 OR #3	73
#5	MeSH descriptor: [Economics] explode all trees	21 272
#6	Economic*	45 178
#7	cost	83 351
#8	#5 OR #6 OR #7	106 430
#9	#4 AND #8	0

Wyniki przeglądu

Selekcji badań dokonywało niezależnie od siebie dwóch badaczy ██████████. W toku przeszukiwań baz danych 1 artykuł został wstępnie oceniony pod względem zgodności z tematem opracowania. Nie było niezgodności między analitykami dokonującymi selekcji prac. W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano 1 badanie, które spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Diagram selekcji prac przedstawiono na Rys. 21.

Rys. 21. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.



W Tab. 53 zestawiono prace włączone przeglądu analiz ekonomicznych.

Tab. 53. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.

Kod badania	Publikacja
NICE 2024	Elafibranor for previously treated primary biliary cholangitis Technology appraisal guidance Published: 14 November 2024

Omówienie włączonych badań i wnioski

W toku przeszukiwania baz danych zidentyfikowano jedną analizę ekonomiczną, która spełniła kryteria włączenia do niniejszej analizy - NICE 2024. Dotyczyła ona pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, których choroba wykazuje niewystarczającą odpowiedź na kwas ursodeoksycholowy lub którzy nie są w stanie go tolerować. Brytyjscy pacjenci leczeni byli elafibranorem w monoterapii lub w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub kwasem obeticholowym w skojarzeniu z kwasem

ursodeoksycholowm/monoterapią kwasem ursodeoksycholowm/monoterapią kwasem obeticholowym/najlepszym leczeniem wspomagającym. Analiza opłacalności wykazała, że leczenie interwencją nie będzie kosztowo efektywniejsze niż OCA oraz ICER przekracza standardowy próg NICE w przypadku UDCA.

W poniższej tabeli podsumowano dane ze zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Tab. 54. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.

Parametr	NICE 2024
Wskazanie	Dorośli z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, których choroba wykazuje niewystarczającą odpowiedź na kwas ursodeoksycholowy lub którzy nie są w stanie go tolerować.
Kraj	Wielka Brytania
Porównanie	Elafibranor w monoterapii lub w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowm vs kwas obeticholowy w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowm/monoterapia kwasem ursodeoksycholowm/monoterapia kwasem obeticholowym/najlepsze leczenie wspomagające
Perspektywa	Płatnika publicznego w Wielkiej Brytanii
Źródło danych klinicznych	Badanie ELATIVE, opinie ekspertów, raporty HTA
Stany wyróżnione w modelu	- Niskie ryzyko: ALP $\leq$ 200 U/L i TB $\leq$ 20 μmol/L; - Umiarkowane ryzyko: ALP > 200 U/L i TB $\leq$ 20 μmol/L; - Wysokie ryzyko: TB > 20 μmol/L lub wyrównana marskość wątroby (zdefiniowana jako stopień włóknienia wątroby określony elastografią, tj. kPa > 15); - Zdekompensowana marskość wątroby; - Rak wątrobowokomórkowy; - Stan przed przeszczepem wątroby; - Przeszczep wątroby; - Stan po przeszczepie wątroby; - Nawrót PBC.
Źródło wartości użyteczności	Badanie ELATIVE, Badanie POISE, wartości EQ-5D dla populacji Wielkiej Brytanii, opinie ekspertów, Younossi 200, raporty HTA, Abrahamian 2011
Horyzont obserwacji	Dożywotni
Długość cyklu	3 miesiące
Wyniki (ICER)	Próg opłacalności w UK: 20 000 - 30 000 £/QALY Analiza podstawowa ICER: OCA Dominacja UDCA 31 762 £/QALY Analiza wrażliwości ICER: OCA Dominacja UDCA 32 628 £/QALY

Aneks 3. Zestawienie parametrów

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
Konfiguracja modelu			
Perspektywa analizy	Perspektywa NFZ oraz perspektywa wspólna	Nie	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.5
Horyzont czasowy analizy	Horyzont dożywotni	Tak	Horyzont wynikający z charakteru choroby, rozdział 1.6
Dyskontowanie kosztów i efektów	Dyskontowanie kosztów: 5% Dyskontowanie efektów zdrowotnych: 3,5%	Tak	Wytyczne AOTMiT 2016, rozdział 1.6
Populacja	Dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA	Nie	Populacja zgodna z zapisami wnioskowanego produktu, rozdział 1.3
Komparator	SoC, fibraty	Nie	Komparator zgodny z zapisami wnioskowanego produktu, rozdział 1.2
Dane demograficzne pacjentów			
Początkowy wiek [lata]	57,10	Nie	Badanie ELATIVE, rozdział 1.3
Masa ciała [kg]	70,8	Nie	
Odsetek mężczyzn [%]	4,3	Nie	
Przestrzeganie zaleceń lekarskich [%]	98,39	Tak	
Odsetek pacjentów używających elafibranor w połączeniu z UDCA [%]	92,5	Nie	AWA OCA
Stan zdrowia o łagodnym ryzyku [%]	11,0	Nie	Badanie ELATIVE, rozdział 1.3
Stan zdrowia umiarkowanego ryzyka [%]	74,8	Nie	
Stan zdrowia wysokiego ryzyka [%]	14,2	Nie	
Brak świądu [%]	6,5	Nie	
Łagodny świąd [%]	56,5	Tak	
Klinicznie istotny świąd [%]	37,0	Tak	
Parametry dotyczące skuteczności leczenia			
Typ modelu	Model Markowa	Nie	Model przekazany przez Wnioskodawcę, rozdział 2.1
Parametry dotyczące bezpieczeństwa leczenia			
Zdarzenia niepożądane	Odsetek pacjentów doświadczających określonych AE: Ramię elafibranoru: • świąd 12,8% • zakażenie układu moczowego 5,8% • zmęczenie 4,7% Ramię SoC: • świąd 14,2% • zakażenie układu moczowego 1,9% • zmęczenie 5,9%	Tak	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.3.6

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
Wartości użyteczności			
Wartości użyteczności stanu zdrowia	Niskie ryzyko postępu PBC 0,84 Umiarkowane ryzyko postępu PBC 0,84 Wysokie ryzyko postępu PBC 0,55 DCC 0,38 HCC 0,45 Pre-LT 0,38 LT 0,57 Post-LT 0,67 Nawrót PBC 0,67	Tak	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.4.2
Dekrementy użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi	Świąd 0,11 Zakażenia układu moczowego 0,06 Zmęczenie 0,07	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.4.3
Dekrementy użyteczności w związku ze świadczeniem	Łagodny świąd 0,009 Klinicznie istotny świąd 0,079	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.4.4
Zużycie zasobów i koszty			
Koszty leku	Koszt za tabletkę substancji czynnej: [REDAKTOWANE] [REDAKTOWANE] • UDCA 0,94 PLN NFZ • UDCA 1,10 PLN wspólna	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.1
Koszty immunosupresji po przeszczepie wątroby	Perspektywa NFZ: Koszt za mg substancji czynnej: • Mykofenolan mofetylu 0,0033 PLN • Takrolimus 3,8871 PLN • Prednizon/Metyloprednizon 0,0784 PLN Perspektywa wspólna: Koszt za mg substancji czynnej: • Mykofenolan mofetylu 0,0038 PLN • Takrolimus 3,9957 PLN • Prednizon/Metyloprednizon 0,1033 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt endoskopii	7 004,88 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt wizyty ambulatoryjnej	80,08 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt monitorowania w Programie Lekowym	1 319,47 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt dni hospitalizacji - OIOM	3 372,54 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
Koszt dni hospitalizacji - oddział intensywnego monitorowania	2 319,01 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt dni hospitalizacji - Oddział gastroenterologiczny	2 168,75 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt dni hospitalizacji - Choroby wewnętrzne	1 626,56 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt TIPSS (przeszyjne wewnątrzwątrobowe zespolenie wrotno-systemowe)	28 816,24 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt angiografii wątrobowej (przed i po podaniu kontrastu)	1 040,13 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt biopsji wątroby	3 111,44 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt przed przeszczepem wątroby	9 006,12 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt przeszczepu wątroby	366 371,95 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt kontroli po przeszczepie (2 lata)	757,68 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt opieki po przeszczepie (po 2 latach)	625,55 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.2
Koszt świadczenia	3 659,76 PLN	Tak	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.3
Koszt zakażenia układu moczowego	2 704,80 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.3
Koszt zmęczenia	6 651,60 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.3
Koszt wizyty ambulatoryjnej z powodu świadczenia	80,08 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.4
Koszt wizyty ambulatoryjnej z badaniem krwi z powodu świadczenia	242,06 PLN	Nie	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.4
Koszty leczenia świadczenia	Perspektywa NFZ: Koszt za tabletkę substancji czynnej: • Cholestyramina 7,93 PLN • Ryfampicyna 0,00 PLN • Sertralina 0,00 PLN • Gabapentyna 0,00 PLN • Naltrekson 0,00 PLN Perspektywa wspólna: Koszt za tabletkę substancji czynnej: • Cholestyramina 8,06 PLN • Ryfampicyna 2,63 PLN	Tak	Szczegółowy opis przedstawiono w rozdziale 2.5.4

Parametr	Wartość w analizie podstawowej	Czy modyfikowany w analizie wrażliwości?	Źródło danych
	- Sertralina 0,68 PLN - Gabapentyna 0,58 PLN - Naltrekson 6,23 PLN		

AEs – zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*); ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; MZ – Minister Zdrowia; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; AOTMiT - Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji; JGP - Jednorodne Grupy Pacjentów.

Aneks 4. Omówienie załączonych plików MS Excel

Analizę ekonomiczną przeprowadzono z wykorzystaniem modelu zaimplementowanego w programie MS Excel, dostarczonego przez Wnioskodawcę. Analizowany model umożliwia przeprowadzenie analizy kosztów-użyteczności. W modelu możliwe jest porównanie elafibranoru + UDCA względem SoC. Model wymagał dostosowania do warunków polskich, poprzez wprowadzenie polskich danych kosztowych. Wszystkie składowe kosztów wykorzystane w modelu przedstawiono w arkuszu „Dane kosztowe”, a następnie podpięto w arkuszach „Data Store”.

Model zawiera arkusze podzielone na 3 główne grupy:

- arkusze główne, zawierające dane wejściowe, obliczeniowe modelu i dodatkowe (oznaczone kolorem białym i szarym):
 - *Cover Page, Introduction* – arkusze wejściowe, zawierające opis modelu, informacje dotyczące poruszania się po modelu;
 - *Settings, Clinical Inputs, Cost Inputs, Quality of Life Inputs* – arkusze, w których podsumowano główne dane wejściowe oraz parametry modelu;
 - *Data store, Model Parameters* – arkusze, w których podsumowano główne dane wejściowe oraz parametry modelu;
 - *Markov Trace (Elafibranor), Markov Trace (UDCA), Koszt Elafibranor* – arkusze zawierające obliczenia;
 - *Mechanizm* – arkusz kontrolny ze wszystkimi definicjami opcji modelu do przeprowadzenia analizy w celu wprowadzenia do selektorów rozwijanych;
 - *References* – arkusz z listą referencji do modelu;
- arkusze podsumowujące wyniki (oznaczone kolorem żółtym):
 - *Results, OWSA, PSA, ICEP, CEAC, CEAF* – arkusze wynikowe, podsumowujące wyniki deterministycznej, probabilistycznej analizy wrażliwości oraz jednoczynnikowej analizy wrażliwości;
- arkusze z danymi polskimi (oznaczone kolorem różowym):
 - *Dane kosztowe* – kalkulacja danych kosztowych ponoszonych z perspektywy płatnika publicznego oraz z perspektywy wspólnej w Polsce;
 - *Dane DGL IV 2025, Dane DGL V 2025* – dane sprzedażowe NFZ dotyczące leków refundowanych w wykazie aptecznym.

Spis rysunków

Rys. 1. Schematyczna struktura modelu.	16
Rys. 2. Średnia aktywność ALP w czasie w badaniu ELATIVE, w tym OLE.	18
Rys. 3. Średnie poziomy TB w czasie w badaniu ELATIVE, w tym OLE.	18
Rys. 4. Czas do przerwania leczenia ze wszystkich przyczyn - wszystkie rozkłady.	22
Rys. 5. Czas do przerwania leczenia ze wszystkich przyczyn - rozkład Lognormal.	23
Rys. 6. Wykres rozrzutu dla porównania ELA vs SoC, perspektywa NFZ, bez RSS.	60
Rys. 7. Krzywa akceptowalności dla ELA vs SoC, perspektywa NFZ, bez RSS.	60
Rys. 8. Wykres rozrzutu dla porównania ELA vs SoC, perspektywa wspólna, bez RSS.	61
Rys. 9. Krzywa akceptowalności dla ELA vs SoC, perspektywa wspólna, bez RSS.	61
Rys. 10. Wykres rozrzutu dla porównania ELA vs SoC, perspektywa NFZ, z RSS.	62
Rys. 11. Krzywa akceptowalności dla ELA vs SoC, perspektywa NFZ, z RSS.	62
Rys. 12. Wykres rozrzutu dla porównania ELA vs SoC, perspektywa wspólna, z RSS.	63
Rys. 13. Krzywa akceptowalności dla ELA vs SoC, perspektywa wspólna, z RSS.	63
Rys. 14. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - PBC.	70
Rys. 15. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - DCC.	75
Rys. 16. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - HCC.	79
Rys. 17. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - LT.	84
Rys. 18. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - zmęczenie.	91
Rys. 19. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - zmęczenie.	94
Rys. 20. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu wartości użyteczności - świad.	96
Rys. 21. Selekcja badań włączonych do opracowania w ramach przeglądu analiz ekonomicznych.	99

Spis tabel

Tab. 1. Wyjściowe dane demograficzne.	10
Tab. 2. Ceny Iqirvo®.	12
Tab. 3 Koszt preparatu Iqirvo® z RSS.	13
Tab. 4. Przyjęte prawdopodobieństwa przejść pomiędzy analizowanymi stanami zdrowia.	19
Tab. 5. Prawdopodobieństwa przejścia w komponencie choroby wątroby.	20
Tab. 6. Dystrybucja świądu według PBC-40 w czasie.	21
Tab. 7. Statystyki AIC i BIC dla parametrycznych rozkładów czasu do przerwania leczenia ze wszystkich przyczyn.	22
Tab. 8. Roczna śmiertelność.	23
Tab. 9. Zdarzenia niepożądane stopnia 2+.	24
Tab. 10. Wyniki analizy regresji dla całej populacji.	25
Tab. 11. Wartości oraz dekrementy użyteczności uzyskane z analizy regresji.	25
Tab. 12. Podsumowanie wartości użyteczności.	26
Tab. 13. Dekrementy użyteczności w związku ze zdarzeniami niepożądanymi.	27
Tab. 14. Dekrementy użyteczności w związku ze świądem.	28
Tab. 15. Koszt leków za tabletkę.	28
Tab. 16. Schemat dawkowania.	30
Tab. 17. Koszt leczenia na cykl.	30
Tab. 18. Koszty immunosupresji po przeszczepie wątroby.	31
Tab. 19. Lista stanów zdrowia i powiązanych kosztów w modelu ekonomicznym.	36
Tab. 20. Koszty zdarzeń niepożądanych.	40
Tab. 21. Odsetek pacjentów otrzymujących leki na świąd.	41
Tab. 22 Wykorzystanie zasobów związanych ze świądem.	41
Tab. 23. Koszty świądu.	43
Tab. 24. Zestawienie parametrów wykorzystanych w scenariuszowej analizie wrażliwości.	45
Tab. 25. Parametry randomizowane w probabilistycznej analizie wrażliwości wraz z typem i parametrami wykorzystanych rozkładów.	47
Tab. 26. Walidacja zewnętrzna.	48
Tab. 27. Wyniki analizy podstawowej.	51
Tab. 28. Wyniki scenariuszowej analizy wrażliwości.	54
Tab. 29. Wyniki analizy elafibranor vs fibraty.	64
Tab. 30. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 08.07.2025 - PBC.	69

Tab. 31. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności - PBC.	71
Tab. 32. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności - PBC.	71
Tab. 33. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach - PBC.	72
Tab. 34. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 08.07.2025 - DCC.	73
Tab. 35. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności - DCC.	75
Tab. 36. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności- DCC.	76
Tab. 37. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach - DCC.	76
Tab. 38. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 09.07.2025 - HCC.	78
Tab. 39. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności - HCC.	79
Tab. 40. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności- HCC.	80
Tab. 41. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach - HCC.	81
Tab. 42. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 09.07.2025 - LT.	83
Tab. 43. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności - LT.	84
Tab. 44. Prace wykluczone z przeglądu badań użyteczności- LT.	85
Tab. 45. Wartości użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach -LT.	86
Tab. 46. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 10.07.2025 - zmęczenie.	90
Tab. 47. Prace włączone do przeglądu badań użyteczności - zmęczenie.	91
Tab. 48. Dekrementy użyteczności przedstawione w zidentyfikowanych publikacjach - zmęczenie.	92
Tab. 49. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 10.07.2025 - zakażenie układu moczowego.	93
Tab. 50. Strategia wyszukiwania badań użyteczności (opracowania pierwotne i wtórne) w bazie MEDLINE (PubMed), 10.07.2025 - świąd.	95
Tab. 51. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie MEDLINE (PubMed), 08.07.2025.	97
Tab. 52. Strategia wyszukiwania analiz ekonomicznych w bazie Cochrane Library, 08.07.2025.	98
Tab. 53. Prace włączone do przeglądu analiz ekonomicznych.	99
Tab. 54. Omówienie zidentyfikowanych analiz ekonomicznych.	100

Bibliografia

- AEK Iqirvo** Analiza Efektywności Klinicznej Iqirvo. Warszawa 2025.
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 2, 2016 https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf [Dostęp: 02.04.2026]
- AOTMiT 2025** Produkty lecznicze zawierające cholestyraminę we wskazaniach: biegunka przewlekła; choroba Hirschsprunga; choroba Leśniowskiego-Crohna; ciężkie zaburzenia wchłaniania jelitowego spowodowane: resekcją odcinka jelita cienkiego, enterostomią; dyslipidemia, w tym hipercholesterolemia u osób, które nie mogą otrzymywać statyn; pierwotna żółciowa marskość wątroby; pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych; świąd skóry w przebiegu: zespołu Alagille’a, cholestatycznego polekowego zapalenia wątroby, cholestazy wewnątrzwątrobowej, resekcji części jelita grubego; wtórna marskość wątroby z cechami cholestazy, będąca następstwem zakażenia wirusem HCV Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego wydawania zgody na refundację. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. 2025.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/122/RPT/OT.4211.22.2024%20cholestyramina_BIP.pdf [Dostęp: 02.04.2026]
- APD Iqirvo** Analiza Problemu Decyzyjnego Iqirvo. Warszawa 2025.
- AWA OCA** Wniosek o objęcie refundacją leku Ocaliva (kwas obetycholowy) w ramach programu lekowego: „Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (ICD-10: K74.3)” Analiza weryfikacyjna.
https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/031/AWA/OT.4231.20.2022_Ocaliva_15092022_BIP_REOPTR.pdf [Dostęp: 02.04.2026]
- ChPL Iqirvo** Charakterystyka Produktu Leczniczego Iqirvo.
https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/iqirvo-epar-product-information_pl.pdf [Dostęp: 02.04.2026]
- Dane sprzedażowe I 2026** Raport refundacyjny styczeń 2026 r.
<https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/raport-refundacyjny,8903.html> [Dostęp: 03.04.2026]
- ELATIVE** Kowdley KV, Bowlus CL, Levy C, Akarca US, Alvares-da-Silva MR, Andreone P, Arrese M, Corpechot C, Francque SM, Heneghan MA, Invernizzi P, Jones D, Kruger FC, Lawitz E, Mayo MJ, Shiffman ML, Swain MG, Valera JM, Vargas V, Vierling JM, Villamil A, Addy C, Dietrich J, Germain JM, Mazain S, Rafailovic D, Taddé B, Miller B, Shu J, Zein CO, Schattenberg JM; ELATIVE Study Investigators' Group; ELATIVE Study Investigators' Group. Efficacy and Safety of Elafibranor in Primary Biliary Cholangitis. N Engl J Med. 2024 Feb 29;390(9):795-805.
- GUS 2024** Główny Urząd Statystyczny. Trwanie życia w 2024 roku.
<https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/ludnosc/trwanie-zycia/trwanie-zycia-w-2024-r-,2,19.html> [Dostęp: 02.04.2026]
- PTT 2024** Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządówunaczynionych https://p-t-t.org/sites/scm/files/2025-01/Zalecenia_Immunosupresja_2024_%C5%9Brodek.pdf [Dostęp: 02.04.2026]
- Hernandez-Alava 2020** Hernández Alava M, Wailoo A, Pudney S, Gray L, Manca A. Mapping clinical outcomes to generic preference-based outcome measures: development and comparison of methods. Health Technol Assess. 2020 Jun;24(34):1-68.

Zlecenia MZ 2024	Cholestyramina. https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8598-122-2024-zlc [Dostęp: 02.04.2026]
NICE 2011	Nicholas Latimer. NICE DSU TECHNICAL SUPPORT DOCUMENT 14: SURVIVAL ANALYSIS FOR ECONOMIC EVALUATIONS ALONGSIDE CLINICAL TRIALS - EXTRAPOLATION WITH PATIENT-LEVEL DATA. REPORT BY THE DECISION SUPPORT UNIT. 2011 https://www.sheffield.ac.uk/nice-dsu/tsds/survival-analysis [Dostęp: 02.04.2026]
NICE OCA	NICE. Obeticholic acid for treating primary biliary cholangitis [ID785] - Committee papers. 2017. https://www.nice.org.uk/guidance/ta443/documents/committee-papers [Dostęp: 02.04.2026]
NICE sofosbuvir	NICE. Sofosbuvir for treating chronic hepatitis C. NICE technology appraisal guidance [TA330]. 2015. https://www.nice.org.uk/guidance/ta330 [Dostęp: 02.04.2026]
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r.
Obwieszczenie Prezesa AOTMiT	Obwieszczeniem Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 25 czerwca 2025 r. w sprawie rekomendacji nr 72/2025 z dnia 24 czerwca 2025 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej
PTG-E 2018	Choroby cholestatyczne u dorosłych - wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E). Gastroenterologia Praktyczna 2/2018.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu
Shawcross 2012	Shawcross DL, Austin MJ, Abeles RD, McPhail MJW, Yeoman AD, Taylor NJ, Portal AJ, Jamil K, Auzinger G, Sizer E, Bernal W, Wendon JA. The impact of organ dysfunction in cirrhosis: survival at a cost? J Hepatol. 2012 May;56(5):1054-1062.
Statystyka NFZ	https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a [Dostęp: 02.04.2026]
Świadczenia NFZ	https://aplikacje.nfz.gov.pl/umowy/Provider/Search [Dostęp: 02.04.2026]
UpToDate	https://www.uptodate.com/login [Dostęp: 02.04.2026]
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696)
WHO DDD	ATC/DDD Index 2025 https://atcddd.fhi.no/atc_ddd_index/ [Dostęp: 02.04.2026]
Wright 2006	Wright M, Grieve R, Roberts J, et al. Health benefits of antiviral therapy for mild chronic hepatitis C: randomised control trial and economic evaluation. Health Technology Assessment 2006.
Younossi 2000	Younossi ZM, Kiwi ML, Boparai N, et al. Cholestatic liver diseases and health-related quality of life. Am J Gastroenterol 2000. 95: 497-502.
Younossi 2019	Younossi ZM, Stepanova M, Golabi P, Epstein RS, Strauss ME, Nader F, Racila A. Factors Associated With Potential Progressive Course of Primary Biliary Cholangitis: Data From Real-world US Database. J Clin Gastroenterol. 2019 Oct;53(9):693-698.

Zarządzenie nr 132/2024/DSOZ Prezesa NFZ	ZARZĄDZENIE NR 132/2024/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna
Zarządzenie nr 101/2025/DSOZ Prezesa NFZ	ZARZĄDZENIE NR 101/2025/DSOZ PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 23 grudnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne - świadczenia wysokospecjalistyczne
Zarządzenie nr 9/2025/DGL Prezesa NFZ	ZARZĄDZENIE NR 9/2025/DGL PREZESA NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 30 stycznia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy lekowe