



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

DWOK.4131.2.2026

Data ukończenia: 20.05.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (IPSEN POLAND sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem IPSEN POLAND sp. z o. o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: IPSEN POLAND sp. z o. o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

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

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2026 r., poz. 253)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2026 r., poz. 253)²⁾.

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

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

¹ podstawa prawna zakreślenia danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2026 r., poz. 253).

² podstawa prawna zakreślenia w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

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

MD	różnica średnich (mean difference)
MDS	Ministerio de Sanidad
MELD	Model Schyłkowej Choroby Wątroby (Model for End-Stage Liver Disease)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba osób, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie (number needed to harm)
NNT	liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich (number needed to treat)
NRS	skala numeryczna (numerical rating scale)
OCA	kwas obetycholowy (<i>obeticholic acid</i>)
OI	okres interwencji
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBC	pierwotne zapalenie dróg żółciowych (primary biliary cholangitis)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTG-E	Polskie Towarzystwo Gastroenterologii
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QD	raz dziennie (quaque die)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	różnica ryzyka (risk difference)
RMP	plan zarządzania ryzykiem (risk management plan)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne, współczynnik ryzyka (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWE	dane pochodzące z rzeczywistej praktyki (real world evidence)
SE	błąd standardowy (standard error)
SEL	seladelpar
SGB	kodeks ubezpieczeń społecznych (Sozialgesetzbuch)
SLR	przegląd systematyczny (systematic literature review)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SOC	terapia standardowa (standard of care)
TB	bilirubina całkowita (total bilirubin)
TEAE	zdarzenie niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia (treatment emergent adverse event)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
TRAE	zdarzenie niepożądane związane z leczeniem (treatment related adverse event)
UCZ	urzędowa cena zbytu
UDCA	kwas ursodeoksycholowy (ursodeoxycholic acid)
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2026 r., poz. 253)
VAS	wizualna skala analogowa (visual analog scale)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

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

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	3
1. Informacje o wniosku	8
2. Kluczowe informacje i wnioski	9
3. Problem decyzyjny	17
3.1. Technologia wnioskowana	17
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	24
4. Ocena analizy klinicznej	25
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	25
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	25
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	26
4.1.1.2. Ocena badań	33
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	35
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	45
5. Ocena analizy ekonomicznej	49
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	49
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	49
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	50
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	53
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	53
5.2.2. Wyniki analizy progowej	54
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	55
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	55
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	56
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	58
6. Ocena analizy wpływu na budżet	59
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	59
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	59
6.1.2. Dane wejściowe do modelu	59
6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet	61
6.2.1. Wyniki analizy podstawowej	61
6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości	62
6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet	64
6.3.2. Obliczenia własne Agencji	65

7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	66
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	68
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach.....	72
10.	Źródła	73

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 20.02.2026
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.2430.2025.15.DWI

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Iqirvo (elafibranor), tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabl., GTIN: 03582180003141
- Wnioskowane wskazanie:
Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Ipsen Pharma
70 rue Balard
75015 Paris
Francja

Wnioskodawca

IPSEN POLAND sp. z o. o.
Polska, 00-801, Warszawa,
Chmielna, 73

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Iqirvo (elafibranor) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC, ang. *primary biliary cholangitis*) 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, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Iqirvo jest zgodne ze wskazaniem zarejestrowanym.

Wnioskodawca uzasadnił utworzenie nowej grupy limitowej. Zaproponowane warunki są zgodne z zapisami art. 15 ustawy o refundacji.

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

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Iqirvo (elafibranor)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	80 mg x 30 tabletek powlekanych						
Z RSS		-	-				

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

Problem zdrowotny

Definicja

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

Etiologia i patofizjologia

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

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

Do czynników środowiskowych zwiększających ryzyko PBC zalicza się m.in. palenie tytoniu, przebyte infekcje dróg moczowych, ekspozycję na toksyny (np. rozpuszczalniki, halogenowane węglowodory) oraz stosowanie niektórych kosmetyków, takich jak lakiery do paznokci czy farby do włosów.

Obraz kliniczny

Choroba zwykle rozwija się powoli. U większości pacjentów pierwszym sygnałem choroby są nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych, wykrywane przypadkowo podczas rutynowych kontroli. Na początku choroby najczęściej zgłaszane są przewlekłe zmęczenie oraz uporczywy świąd skóry, występujące niezależnie od stopnia zaawansowania zmian wątrobowych. W miarę postępu PBC mogą pojawiać się dodatkowe dolegliwości, m.in. suchość oczu i jamy ustnej, bóle i sztywność stawów, a także zmiany skórne. Najpoważniejszym następstwem PBC jest marskość i niewydolność wątroby, wynikające z przewlekłego zapalenia i postępującego włóknienia miększy. Stan ten stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i często wymaga przeszczepienia wątroby.

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

Epidemiologia

PBC może występować niezależnie od płci, jednak zdecydowanie częściej rozpoznawane jest u kobiet, które stanowią około 90% wszystkich przypadków. Proporcja ta ulega jednak stopniowym zmianom wraz ze wzrostem liczby diagnoz stawianych u mężczyzn. Najczęściej PBC rozpoznaje się między 40. a 60. rokiem życia. Choroba nie występuje u dzieci.

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

Źródło: AWA Lyvdelzi (DOWM.4131.2.2026)

Diagnostyka i monitorowanie

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

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

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

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

Źródło: AWA Lyvdelzi (DOWM.4131.2.2026)

Rokowanie

U chorych bez objawów klinicznych oraz u tych, u których chorobę rozpoznano we wczesnej fazie rozwoju i równocześnie wdrożono leczenie, średni okres przeżycia jest zbliżony do przeżycia w populacji ogólnej. Szacuje się, że przeżycie wolne od przeszczepienia wątroby u pacjentów nieleczonych wynosi odpowiednio 79%, 59% i 32% po 5, 10 i 15 latach od rozpoznania, podczas gdy w grupie leczonej UDCA odsetki te są wyraźnie wyższe i wynoszą odpowiednio 90%, 78% i 66%.

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

Źródło: AWA Lyvdelzi (DOWM.4131.2.2026)

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako komparatory wskazał: standardowe postępowanie (SoC) uwzględniające leczenie objawowe w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) lub w monoterapii; pochodne kwasu fibrynowego w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii oraz seladelpar (SEL) w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii. Wybór komparatorów przedstawiony przez wnioskodawcę Agencja uznała za zasadny.

Przedstawione przez wnioskodawcę analizy nie są spójne w zakresie doboru komparatorów. Pełny zakres komparatorów został uwzględniony jedynie w analizie klinicznej. W analizie ekonomicznej nie przeprowadzono oszacowań dla porównania ELA vs SEL ze względu na brak danych kosztowych dla seladelparu, natomiast w analizie wpływu na budżet nie uwzględniono przejęcia rynku fibratów.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie trzech ekspertów: prof. dr hab. n. med. Jarosława Reguły (Konsultanta Krajowego w dziedzinie gastroenterologii), prof. dr hab. n. med. Piotra Milkiewicza (Prezesa Rady Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii), prof. dr hab. med. Roberta Flisiaka (Kierownika Kliniki Chorób Zakaźnych i Hepatologii UMB).

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

Prof. Jarosław Reguła wskazał, że obecnie dostępne opcje leczenia PBC mają głównie charakter objawowy i w ograniczonym stopniu hamują progresję choroby, przez co objawy pozostają często niewystarczająco kontrolowane. Istotną poprawę mogłaby przynieść dostępność agonistów receptorów PARP, które potencjalnie działają przyczynowo i redukują zarówno postęp choroby, jak i jej uciążliwe objawy. Największe korzyści z ich stosowania mogą odnieść pacjenci z postępującą chorobą oraz utrzymującymi się dolegliwościami mimo terapii standardowej.

Prof. Piotr Milkiewicz podkreślił, że w Polsce jedyną dostępną opcją terapeutyczną mogącą potencjalnie wpływać na rokowanie u pacjentów z PBC niereagujących na UDCA jest fenofibrat stosowany poza wskazaniami rejestracyjnymi, co wiąże się z ograniczeniami stosowania oraz ryzykiem działań niepożądanych. Poprawa sytuacji pacjentów wymaga zarówno zwiększenia dostępności skutecznych terapii (np. agonistów PPAR), jak i rozwoju wyspecjalizowanych ośrodków leczenia PBC. Oceniana technologia może przynieść szczególne korzyści pacjentom we wcześniejszych stadiach choroby nieskutecznie leczonym UDCA, jednak jej stosowanie może wiązać się z aspektami organizacyjnymi programu lekowego, natomiast w zaawansowanych stadiach choroby jej skuteczność pozostaje niepewna.

Prof. Robert Flisiak wskazał, że główne wyzwania w leczeniu PBC w Polsce wynikają z ograniczonej skuteczności terapii UDCA, która jest nieskuteczna u około 2/3 pacjentów, co w konsekwencji prowadzi do wysokiego odsetka marskości wątroby. Problem ten pogłębia brak programów badań przesiewowych, skutkujący późnym rozpoznawaniem choroby, mimo że wczesne wdrożenie leczenia UDCA pozwala skuteczniej hamować jej progresję oraz ograniczać przyszłe koszty leczenia (w tym terapii drugiej linii czy przeszczepień wątroby). Potencjalnym rozwiązaniem byłoby wprowadzenie badań przesiewowych (np. oznaczania ALP u kobiet >40 r.ż.), co umożliwiłoby wcześniejszą diagnostykę i wdrożenie leczenia. Szczególne korzyści z takiego podejścia mogłaby odnieść młodsza populacja pacjentek, u których wczesne zastosowanie UDCA, a w razie potrzeby rozszerzenie terapii o leki drugiej linii, mogłoby istotnie poprawić rokowanie, wydłużyć życie oraz zmniejszyć ryzyko konieczności przeszczepu wątroby.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Wnioskodawca przedstawił trzy porównania w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ELA:

- porównanie bezpośrednie - ELA vs SoC,
- porównanie pośrednie ELA vs pochodne kwasu fibrynowego,
- porównanie pośrednie ELA vs seladelpar.

Porównanie bezpośrednie - ELA vs SoC

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania pierwotne w zakresie ocenianej interwencji:

- RCT ELATIVE (Kowdley 2024) bezpośrednio porównujące ELA+SOC z SOC+PLC w ocenianej populacji – okres obserwacji 52 tyg.:
- RCT Schattenberg 2021 bezpośrednio porównujące ELA+SOC z SOC+PLC w ocenianej populacji – okres obserwacji 12 tyg.

Przedstawiono również dodatkowe wyniki raportowane w 11 abstraktach konferencyjnych: Schattenberg 2020 - abstrakt konferencyjny do badania Schattenberg 2021; Bowlus 2024, Kowdleya 2024, Costanza 2025, Jones 2025b, Mayo 2025, Schattenberg 2025, Shamseddine 2025, Tranter 2025 - abstrakty konferencyjne do badania ELATIVE raportujące wyniki do 52 tyg. Wyniki z otwartej fazy przedłużonej badania ELATIVE przedstawiono na podstawie abstraktów Levy 2025 (okres obserwacji 156 tyg.), Prendergast 2025 (okres obserwacji 182 tyg.).

Porównania pośrednie

Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ELA+SOC względem pozostałych komparatorów tj. pochodnych kwasu fibrynowego stosowanego z UDCA oraz SEL+SOC. Na potrzeby porównania pośredniego do przeglądu włączono:

jedno badanie pierwotne w zakresie komparatora SEL+SOC:

- RCT RESPONSE bezpośrednio porównujące SEL+SOC z SOC+PLC (Hirschfield 2024);

dwa badania dla kwasu fibrynowego stosowanego z kwasem ursodeoksycholowym:

- BEZURSO (Corpechot 2018) bezpośrednio porównujące bezofibrat + UDCA vs PLC + UDCA w ocenianej populacji - okres obserwacji 24 miesiące.
- ChiCTR1800020160 (Li 2022) bezpośrednio porównujące fenofibrat + UDCA vs UDCA w ocenianej populacji - okres obserwacji 52 tyg.

Porównanie przeprowadzono metodą Buchera.

Pozostałe publikacje

Do opracowania włączono również 3 badania efektywności praktycznej dotyczące zastosowania ELA w analizowanej populacji, które spełniały kryteria włączenia do analizy: Jones 2025a, Kamiri-ngugi 2025, Viganò 2025 (abstrakty konferencyjne).

W wyniku przeglądu opracowań wtórnych do analizy włączono 8 przeglądów systematycznych (Cumpian 2024, Dar 2025, Gadour 2025, Giannini 2025, Liao 2025, Lin 2024, Martins 2026, Zaidi 2025).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (elafibranor) i wnioskowanego wskazania tj. pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC). W wyniku wyszukiwania, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli jedną metaanalizę sieciową (NMA), spełniającą kryteria włączenia opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego – Jones 2026. Jest to analiza pośrednio porównująca skuteczność i bezpieczeństwo elafibranoru oraz seladelparu jako terapii drugiej linii w PBC. Dodatkowo, jeden abstrakt Jones 2025c opisujący porównanie pośrednie, ELA vs SEL, metodą MAIC. Analitycy Agencji odnaleźli i przedstawili również badanie Levy 2026, opisujące wpływ wyjściowego ALP na wyniki leczenia ELA, na podstawie badania ELATIVE.

Analiza skuteczności

Porównanie bezpośrednie - ELA vs SoC

W większości analizowanych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie, na podstawie parametrów biochemicznych, wykazano statystycznie istotne różnice między elafibranorem a placebo. Wyjątek stanowił odsetek pacjentów z odpowiedzią terapeutyczną definiowaną jako normalizacja ALP w badaniu Schattenberg 2021, dla którego nie uzyskano istotności statystycznej.

W badaniu ELATIVE odnotowano statystycznie istotne różnice między grupami w zakresie zmian poziomu immunoglobulin M i G, przy większym spadku wartości w grupie elafibranoru.

W badaniu ELATIVE w zakresie zmiany wyniku kwestionariusza PBC-40 – świąd oraz wyniku w skali 5-D-Itch odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść elafibranoru. Punkt końcowy na podstawie skali WI-NRS był nieistotny statystycznie. W badaniu Schattenberg 2021 w zakresie procentowej zmiany świądu ocenianego za pomocą łącznej punktacji w wizualnej skali analogowej nie odnotowano wyniku istotnego statystycznie.

Łączna analiza danych przedstawionych w abstraktach Prendergast 2025 i Levy 2025 wskazuje, że w otwartej fazie przedłużonej badania ELATIVE elafibranor utrzymywał korzystny efekt terapeutyczny w długim okresie obserwacji. Obserwowano trwałą odpowiedź biochemiczną, poprawę parametrów cholestazy oraz zmniejszenie nasilenia świądu, a w dłuższej obserwacji również poprawę zmęczenia. Wyniki dotyczące markerów włóknienia sugerują stabilizację przebiegu choroby. Bezpieczeństwo leczenia pozostawało akceptowalne.

Porównanie pośrednie ELA vs pochodne kwasu fibrynowego

W porównaniu z pochodnymi kwasu fibrynowego możliwe było porównanie wnioskowanej interwencji jedynie w jednym punkcie skuteczności. W analizie pośredniej w zakresie odsetka uczestników z odpowiedzią na leczenie ocenianej na podstawie normalizacji ALP ($ALP \leq 1,0 \times GGN$ wg. badań ELATIVE i Schattenberg 2021, brak dokładnej definicji w BEZURSO i Li 2022) wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi technologiami na niekorzyść ELA dla miary RD, natomiast dla OR różnica nie była istotna statystycznie.

Porównanie pośrednie ELA vs seladelpar

W przypadku obu punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie tj. odsetka uczestników z odpowiedzią na leczenie cholestazy oraz odsetka uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP nie odnotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania ELA vs SEL. W przypadku ciągłych punktów końcowych, jedyny istotnie statystycznie wynik odnotowano dla zmiany poziomu gamma-glutamylotransferazy (GGT), wykazał on korzyść dla seladelparu. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic

w zakresie zmiany wyników w zakresie świądu, marskości wątroby oraz ogólnej oceny jakości życia mierzonej z wykorzystaniem kwestionariusza PBC-40.

Analiza bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie ELA vs SoC

Dane z badania ELATIVE wykazały, że w zakresie większości ocenianych parametrów bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyjątek stanowią zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, zaparcia), nieprawidłowa utrata masy ciała oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych raportowane w badaniu ELATIVE, w przypadku których w zakresie miary RD odnotowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść elafibranoru (w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych odnotowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść elafibranoru również w zakresie miary OR).

Porównania pośrednie

W zakresie wszystkich ocenianych parametrów z zakresu bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ELA a pochodnymi kwasu fibrynowego.

W zakresie większości ocenianych parametrów z zakresu bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ELA a SEL. Wyjątek stanowią następujące punkty końcowe: zakażenie górnych dróg oddechowych, które jest istotne statystycznie na niekorzyść elafibranoru oraz ból pleców, który jest istotny statystycznie na korzyść elafibranoru.

Główne ograniczenia analizy:

- Nie zidentyfikowano badania z randomizacją dla ELA, w którym oceniano twarde, klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak zgon, rozwój zdekompensowanej marskości wątroby czy konieczność transplantacji wątroby. Skuteczność elafibranoru oceniano przede wszystkim na podstawie punktów zastępczych, w szczególności zmian aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych.
- Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z nietolerancją UDCA są ograniczone. Mała grupa pacjentów w badaniu ELATIVE stosująca ELA w monoterapii, tj. 6 pts. (5%) i brak wyodrębnienia wyników dla tej podgrupy, uniemożliwia ocenę potencjalnych korzyści związanych ze stosowaniem ELA w monoterapii. Dodatkowo w badaniu Schattenberg 2021, nie włączono żadnych pacjentów stosujących monoterapię ELA.
- Kryterium włączenia do programu lekowego jest podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej $>1,0 \times$ górna granica normy (GGN). Natomiast, kryterium włączenia do badań dla ELA (ELATIVE i Schattenberg 2021) była aktywność fosfatazy alkalicznej co najmniej 1,67-krotnie przekraczający górną granicę normy. Jako konsekwencja brak jest danych potwierdzających skuteczność ELA w populacji pacjentów, u których aktywność ALP wynosi pomiędzy 1 a 1,67-krotność GGN.
- Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z pochodnymi kwasu fibrynowego oraz z seladelparem. W związku z tym wnioskodawca zastosował metodę porównania pośredniego metodą Buchera. Wnioskodawca nie uzasadnił wyboru tej metody oraz oparł porównanie o badania o umiarkowanej heterogeniczności.

Analiza ekonomiczna

Wnioskodawca dla porównania ELA vs SoC³ przeprowadził analizę kosztów-użyteczności (CUA), natomiast dla porównania ELA z pochodnymi kwasu fibrynowego, wykorzystując model CUA przeprowadzono oszacowanie różnicy w kosztach terapii.

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

Wyniki analizy kosztów użyteczności (ELA vs SoC)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie schematu ELA w miejsce schematu SoC jest [redacted] [redacted] Oszacowane wartości parametru ICUR w wariancie z RSS z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniosły odpowiednio [redacted] oraz [redacted] i znajdują się powyżej progu opłacalności⁴, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Natomiast oszacowana wartość

³ w obu ramionach założono że 92,5% pacjentów stosuje UDCA;

⁴ 244 821 PLN/QALY

parametru ICUR w wariancie bez RSS znajduje się powyżej progu opłacalności zarówno w perspektywie NFZ jak i perspektywie wspólnej, wynosząc odpowiednio 590 788,76 PLN/QALY oraz 591 924,72 PLN/QALY.

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej CZN i wynosi [REDACTED].

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

W ramach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości, wartości ICUR oszacowane z perspektywy NFZ oraz wspólnej w ramach wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości, podobnie jak w analizie podstawowej znajdują się powyżej progu opłacalności w wariancie bez / z RSS. Prawdopodobieństwo, że terapia elafibranorem jest efektywna kosztowo względem terapii SoC wynosi 0% w wariancie bez i z RSS.

Zestawienie różnicy w kosztach leczenia (ELA vs fibraty)

Zgodnie z przeprowadzonym przez Wnioskodawcę zestawieniem różnicy w kosztach leczenia ELA vs fibraty, w wariancie uwzględniającym RSS koszty terapii lekiem ELA są [REDACTED] od kosztów terapii pochodnymi kwasu fibrynowego zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. W wariancie bez RSS, koszty leczenia ELA vs fibraty są wyższe o ok. 2,0 mln PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Cena zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe oszacowano w perspektywie NFZ i wspólnej na 0,00 PLN (z RSS) oraz 79,82 PLN (bez RSS).

Pochodne kwasu fibrynowego nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu, w związku z tym nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca nie przedstawił oszacowania dla porównania dla ELA vs SEL ze względu na brak danych kosztowych dla seladelparu, przeprowadzono obliczenia własne, w których uwzględniono cenę za opakowanie leku Iqirvo (tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabl.) wynoszącą [REDACTED], a w przypadku leku Lyvdelzi (kapsułki twarde, 10 mg, 30 szt.) cenę wynoszącą [REDACTED]. W celu wyznaczenia różnicy w kosztach leczenia posłużono się obliczeniami i założeniami przedstawionymi w AWA Lyvdelzi⁵. Przyjęto, że 93,78% pacjentów ramieniu ELA oraz SEL przyjmuje leczenie skojarzone z UDCA.

Wyniki przeprowadzonego oszacowania wskazują, że roczne koszty terapii elafibranorem są [REDACTED]. Wartość ceny zbytu netto dla opakowania produktu leczniczego Iqirvo, przy której koszt leczenia z zastosowaniem ELA jest taki sam jak koszt leczenia z zastosowaniem SEL, wynosi [REDACTED].

Wśród ograniczeń AE należy wskazać, że model wymagał ekstrapolacji wyników klinicznych poza okres obserwacji badania ELATIVE, co stanowi źródło niepewności, szczególnie w kontekście długoterminowej progresji choroby i utrzymania efektu leczenia. W analizie wykorzystano w znacznym stopniu dane pochodzące z literatury zagranicznej (w tym NICE) oraz opinie ekspertów, co wynikało z braku danych krajowych i może ograniczać możliwość pełnego odwzorowania warunków polskiej praktyki klinicznej. Model nie uwzględnia pełnej heterogeniczności populacji pacjentów (np. odrębnie pacjentów z nietolerancją UDCA), co może wpływać na dokładność estymacji efektów zdrowotnych. Ponadto nie jest jednoznaczne, w jakim zakresie świad został uwzględniony w wartościach użyteczności stanów zdrowia; jednocześnie zastosowano dodatkowe dekrementy użyteczności związane ze świadem, co może wskazywać na możliwość jego częściowego wielokrotnego uwzględnienia i tym samym zwiększać niepewność oszacowań.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy było oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego, wydania pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Iqirvo (elafibranor) 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.

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, objęcie refundacją produktu leczniczego Iqirvo w wariancie podstawowym spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. [REDACTED] PLN w I roku i o ok. [REDACTED] PLN w II roku

⁵ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2026/1125-materialy-2026/9421-6-2026-zlc>

refundacji w wariancie z RSS oraz o ok. 37,50 mln PLN w I roku i o ok. 102,33 mln PLN w II roku refundacji w wariancie bez RSS.

Przedstawiony w ramach AWA dla seladelparu, prognozowany wzrost wydatków całkowitych płatnika publicznego związany z jego finansowaniem w leczeniu chorych z PBC w populacji docelowej oraz przy uwzględnieniu RSS, wyniesie [REDAKTOWANE] PLN w roku 2026 oraz [REDAKTOWANE] PLN w roku 2027 (odpowiednio 125 i 357 pacjentów).

Głównym ograniczeniami analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji docelowej, w tym oparcie oszacowań o dane NFZ. Jednocześnie brak jest odpowiednich danych epidemiologicznych dot. analizowanej populacji. Ponadto, w odniesieniu do oszacowania liczby pacjentów już leczonych, którzy rozpoczną terapię Iqirvo w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, w oszacowaniach wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości przejęcia rynku fibratów.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Profesor Robert Flisiak oraz prof. Piotr Milkiewicz zgłosili uwagi do zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego.

Prof. Robert Flisiak wskazuje na niewłaściwe wskazanie przeciwciał ANA jako kryterium rozpoznania oraz proponuje uwzględnienie skorygowanej treści, zgodnie z którą kryterium to powinno obejmować obecność przeciwciał przeciwmitochondrialnych (AMA) lub w przypadku ich niewykrywalności, przeciwciał anty-sp100 lub anty-gp210, swoistych dla PBC.

Zgłoszono również uwagę dot. niespójnego kryterium ALP uwzględnionego w ramach kryteriów włączenia. W pkt 3 błędnie wskazano $ALP \geq 1,67 \times GGN$, podczas gdy pkt 1a wymaga $ALP > 1,0 \times GGN$ zgodnie z rekomendacjami EASL. Ekspert zaznacza zasadność ujednolicenia zapisu do $ALP > 1,0 \times GGN$, aby uniknąć niejednoznacznej interpretacji i problemów w nadzorze programu.

Prof. Piotr Milkiewicz zaleca rozważenie skrócenia wymaganego okresu udokumentowanego braku skuteczności UDCA do minimum 6 miesięcy. Dodatkowo w ramach badań kwalifikacyjnych sugeruje rozważenie dodania oceny nasilenia świądu skóry, np. z wykorzystaniem skali VAS.

Uwagi analityków Agencji

Zapisy programu lekowego nie wskazują w jaki sposób należy udokumentować brak skuteczności UDCA lub jego nietolerancję.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Zidentyfikowano siedem dokumentów dotyczących oceny elafibranoru w PBC: trzy pozytywne (HAS 2025, TLV 2025, SMC 2025), dwie pozytywne warunkowe (NICE 2025, CDA-AMC 2025), jedną ocenę wskazującą na niewielką dodatkową korzyść terapeutyczną (G-BA 2025) oraz brak oceny przy jednoczesnym zaleceniu pełnej analizy HTA (NCPE 2025).

Rekomendacje dotyczące stosowania Iqirvo w PBC odnosiły się głównie do pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub jego nietolerancją. NICE wskazał ogólne zastosowanie w PBC, a SMC dodatkowo uwzględnił świąd; żadna z ocen nie dotyczyła populacji z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów.

W pozytywnych rekomendacjach zwrócono głównie uwagę na umiarkowaną korzyść kliniczną leku (HAS 2025), korzystne wyniki raportowane w badaniu ELATIVE (NICE 2025, SMC 2025) bądź porównywalną istotną korzyść kliniczną z technologią alternatywną (TLV 2025, CDA-MC 2025, PBAC 2025 – ELA vs kwas obetycholowy) oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów (CDA-AMC 2025, NICE 2025, SMC 2025).

W kanadyjskiej rekomendacji (CDA-AMC 2025) wskazano warunki refundacji w dużej mierze zgodne z proponowanym programem lekowym w Polsce, z wyjątkiem odmiennej definicji niewystarczającej odpowiedzi na UDCA (Kanada: $ALP \geq 1,67 \times GGN$; Polska: brak definicji).

Uwagi dodatkowe

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego. Podmiot odpowiedzialny musi przedstawić wyniki badania III fazy oceniającego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania elafibranoru w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) w odniesieniu do długoterminowych wyników klinicznych i bezpieczeństwa stosowania u dorosłych pacjentów z PBC z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA. Termin: maj 2030 r.

W kwietniu bieżącego roku w Agencji oceniany był produkt leczniczy Lyvdelzi (seladelpar) (nr BIP AOTMiT 6/2026)⁶ we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego, w populacji zawężonej do pacjentów z nietolerancją lub przeciwwskazaniami do fibratów. Seledelpar uzyskał negatywną opinię Rady Przejrzystości oraz rekomendację Prezesa Agencji. Decyzję oparto na niepewności dotyczącej skuteczności klinicznej oraz wpływu terapii na przeżycie pacjentów z PBC, ograniczeniach dostępnych dowodów, a także potencjalnie wysokim koszcie terapii, przy jednocześnie ograniczonej jej refundacji w krajach UE i EFTA.

⁶ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2026/1125-materialy-2026/9421-6-2026-zlc>

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 2. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Iqirvo (elafibranor), tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabl., GTIN: 03582180003141
Kod ATC	Grupa terapeutyczna: leki stosowane w chorobach dróg żółciowych i wątroby, inne leki stosowane w chorobach dróg żółciowych. Kod ATC: A05AX06
Droga podania	Podanie doustne
Dawkowanie	Zalecana dawka: 80 mg raz na dobę.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Elafibranor i jego główny aktywny metabolit GFT1007 to podwójni agoniści receptora aktywowanego przez proliferatory peroksisomów (ang. peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR) typu α/δ . Uważa się, że PPAR α/δ są głównymi regulatorami homeostazy kwasów żółciowych (ang. bile acid, BA), stanu zapalnego i procesu włóknienia. Aktywacja PPAR α i PPAR δ obniża toksyczność kwasów żółciowych i zwiększa poprawę cholestazy poprzez regulację syntezy, detoksykacji i transporterów kwasów żółciowych. Aktywacja PPAR α i PPAR δ wykazuje również działanie przeciwzapalne poprzez oddziaływanie na różne szlaki.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Iqirvo (elafibranor) w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych w ramach programu lekowego: „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)” W programie finansuje się leczenie następującymi substancjami: 1) <u>elafibranor, zgodnie ze wskazanymi w opisie programu warunkami i kryteriami.</u> 1. Kryteria kwalifikacji: - wiek 18 lat i powyżej; - rozpoznanie PBC na podstawie obecności co najmniej 2. spośród 3. wymienionych kryteriów diagnostycznych: - podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP $>1,0 \times$ górna granica normy (GGN)) - obecność przeciwciał przeciwmitchondrialnych (AMA) lub przeciwciał przeciwnuklearnych (ANA) swoistych dla PBC, - cechy uszkodzenia dróg żółciowych w obrazie histopatologicznym wątroby (biopsja); - bilirubina całkowita $\leq 2 \times$ GGN oraz ALP $\geq 1,67 \times$ GGN przy kwalifikacji do leczenia; - AIAT i AspAT $< 5 \times$ GGN przy kwalifikacji do leczenia; - kinaza kreatynowa $< 5 \times$ GGN przy kwalifikacji do leczenia; - udokumentowany brak skuteczności kwasu ursodeoksycholowego (UDCA) po minimum dwunastu miesiącach leczenia; jeśli nie stwierdzono jednocześnie jego nietolerancji - elafibranor powinien być podawany w skojarzeniu z UDCA; jeśli nieskuteczności UDCA towarzyszy też nietolerancja UDCA - wówczas elafibranor powinien być stosowany w monoterapii; - brak historii przeszczepienia wątroby; - zgoda pacjenta na prowadzenie antykoncepcji zgodnie z aktualną ChPL – dotyczy pacjentów w wieku prokreacyjnym; - brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z aktualną ChPL. <u>Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</u> Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni seladelparem w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tego leku, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenia do obrotu: 19 września 2024 r. EU/1/24/1855/001
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Iqirvo jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis, PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (ang. ursodeoxycholic acid, UDCA) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA.
Status leku sierociego	Tak: Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych EMA: 25.07.2017 r., UE/3/19/2182
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt oznaczony znakiem czarnego trójkąta. Produkt leczniczy Iqirvo podlega: - okresowym raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs, ang. <i>periodic safety update reports</i>)

	- planowi zarządzania ryzykiem (RMP, ang. <i>Risk Management Plan</i>) Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności: Aby potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania elafibranoru (...), podmiot odpowiedzialny przeprowadzi i przedstawi ostateczne wyniki randomizowanego, dwuramiennego badania III fazy, prowadzonego w grupach równoległych, z podwójnie ślełą próbą, kontrolowanego placebo (ELFIDENCE) w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania elafibranoru w długoterminowych wynikach klinicznych u dorosłych z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (termin: maj 2030).
--	---

Źródło: ChPL Iqirvo (data aktualizacji: 28.07.2025 r.), Projekt PL „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”.

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 13.03.2026 r.

Odnaleziono siedem opracowań rekomendacji: polskie wytyczne Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) z 2018 r., rekomendacje Polskiego Towarzystwa Gastroenterologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej (PTG-E – PTMR) z 2017 r., greckie zalecenia - moHellenic Autoimmune Liver Diseases Study Group (HALDSG 2026); ogólnoeuropejskie wytyczne European AsSoCiation for the Study of the Liver (EASL) z 2017 r., konsensus ekspertów z Europy i Kanady, oparty o wytyczne EASL z 2021 r., zalecenia American AsSoCiation for the Study of Liver Diseases (AASLD) z 2018 r. i z 2021 r. (aktualizacja), wytyczne British SoCiety of Gastroenterology (BSG) z 2018 r. oraz wytyczne panelu ekspertów i American College of Gastroenterology (ACG) Institute for Clinical Research & Education i the Chronic Liver Disease Foundation (CLDF) z 2019 r.

Najnowsze wytyczne HALDSG 2026 podkreślają obowiązek wczesnego wdrożenia UDCA u wszystkich pacjentów z PBC, w tym z marskością wyrównaną i niewyrównaną, oraz jednoznacznie wykluczają stosowanie OCA (kwas obetycholowy)⁷, zgodnie z decyzjami EMA i FDA. Jako preferowane leczenie drugiej linii HALDSG wskazuje agonistów PPAR (elafibranor, seladelpar) stosowanych w terapii skojarzonej z UDCA, jak i w monoterapii, z uwzględnieniem ograniczeń stosowania w bardziej zaawansowanej marskości. Fibraty (np. bezafibrat, fenofibrat) zostały wskazane jako alternatywa off-label, szczególnie w sytuacjach braku dostępu do nowych agonistów PPAR. Wśród agonistów PPAR wskazano seladelpar jako opcję do rozważenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie UDCA oraz umiarkowanym-ciężkim świądem, ze względu na bardziej spójne wyniki w zakresie redukcji nasilenia świądu raportowane w dostępnych badaniach randomizowanych w porównaniu z elafibranorem.

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

W powyższych dokumentach terapię pierwszego rzutu zalecaną w PBC jest kwas ursodeoksycholowy (UDCA) w dawce 13-15 mg/kg na dobę. Po roku leczenia należy dokonać oceny odpowiedzi biochemicznej na terapię i w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leczenie dołączyć terapię drugiego rzutu – kwas

⁷ Wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej 30.08.2024 r.

obetycholowy(OCA) (PTG-E 2018, Konsensus 2021, AASLD 2021, BSG 2018, ACG-CLDF 2019) lub zastosować go w monoterapii u osób, które nie tolerują UDCA (EASL 2017, ACG-CLDF 2019).

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

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie	
PTG-E 2018 (Polskie Towarzystwo Gastroenterologii) Polska Konflikt interesów: Brak informacji Źródło finansowania: Brak informacji	Choroby cholestazy u dorosłych - wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E) - Leczenie w PBC ma na celu zapobieganie progresji do marskości i schyłkowej niewydolności wątroby. - Leczeniem pierwszej linii w PBC jest UDCA w dawce 13-15 mg/kg/dobę. - Po 6-12 miesiącach stosowania UDCA u każdego chorego z PBC ocenia się odpowiedź na leczenie oraz ryzyko progresji choroby. - Przewlekła hiperbilirubinemia >3 mg/dl oraz niewydolność wątroby z istotnym nadciśnieniem wrotnym nakazują rozważenie transplantacji wątroby. W wytycznych odniesiono się także do pozawątrobowych objawów przewlekłej cholestazy i metod ich leczenia. Wskazano, że ich obecność i nasilenie nie mają związku z zaawansowaniem niewydolności wątroby. Metody leczenia świądu od pierwszego do czwartego rzutu: żywice jonowymiennie – cholestyramina, kolesewalam, ryfampicyna, doustne lub dożylnie leki z grupy antagonistów receptorów opioidowych – naltrekson lub nalmefen, selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego receptora serotoniny lub analog GABA – gabapentyna. Nieskuteczność dostępnych metod leczenia intensywnego świądu skóry może stanowić wskazanie do transplantacji wątroby. Metody leczenia zmęczenia: Jak dotąd nie ma metod skutecznego leczenia przewlekłego zmęczenia. Nie ustępuje ono w trakcie stosowania UDCA ani OCA*. Przewlekłe zmęczenie nie ustępuje po transplantacji wątroby, dlatego nie stanowi niezależnego kryterium kwalifikacyjnego do tej metody leczenia. Zespół suchości błon śluzowych: sztuczne łyż i preparaty nawilżające, agoniści receptora muskarynowego – pilokarpiny lub cewimeliny. Ostatnie badania wskazują, że bezafibrat lub OCA* mogą być rozważane w terapii skojarzonej z UDCA, ponieważ u części pacjentów taka terapia prowadzi do normalizacji parametrów laboratoryjnych PBC. <i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i>
PTG-E – PTMR 2017 (Polskie Towarzystwo Gastroenterologii oraz Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej) Polska Konflikt interesów: Brak informacji Źródło finansowania: Brak informacji	Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamicą dróg żółciowych dla lekarzy POZ Lekami pierwszego wyboru w terapii pierwotnego zapalenia dróg żółciowych jest UDCA, hamujący progresję choroby i zmniejszający towarzyszący świąd skóry. W rekomendacjach nie odniesiono się do innych leków. <i>W wytycznych nie dokonano oceny siły rekomendacji i poziomu dowodów naukowych.</i>
Zagraniczne i międzynarodowe	
HALDSG 2026 (Grecja) Konflikt interesów: brak konfliktu Źródło finansowania: brak informacji	Leczenie pierwszej linii - Wszyscy pacjenci z dobrze udokumentowanym PBC, w tym z marskością (zarówno wyrównaną, jak i zdekompensowaną), powinni być leczeni jak najszybciej po rozpoznaniu, aby zapobiec progresji choroby, oraz w celu zmniejszenia chorobowości i śmiertelności oraz poprawy jakości życia (LoE 1, silna rekomendacja). - UDCA jest leczeniem pierwszego wyboru i powinien być wdrożony w momencie rozpoznania w dawce 13–15 mg/kg/dobę (najlepiej w 2 dawkach podzielonych) i stosowany bezterminowo (LoE 1, silna rekomendacja).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Władze publiczne i prywatne oraz wszyscy interesariusze powinni zapewnić pacjentom szeroki dostęp do UDCA, ponieważ poprawia on parametry biochemiczne wątroby, spowalnia progresję histologiczną, wydłuża przeżycie bez przeszczepu i poprawia długoterminowe rokowanie (LoE 1, silna rekomendacja). Postępowanie u pacjentów z PBC bez odpowiedzi na leczenie pierwszej linii lub z jego nietolerancją • Pacjenci z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub jego nietolerancją powinni być kwalifikowani do leczenia drugiej linii (LoE 1, silna rekomendacja). • Kwas obetycholowy (OCA) nie powinien być już rozważany jako opcja leczenia (dodana do UDCA lub alternatywna), ponieważ EMA i FDA wycofały dostęp do tego leku (LoE 2, silna rekomendacja). • U pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub jego nietolerancją zaleca się stosowanie agonistów PPAR: elafibranor 80 mg/dobę lub seladelpar 10 mg/dobę jako leczenie dodane do UDCA lub w monoterapii; nie są one wskazane w marskości Child-Pugh C, a w Child-Pugh B należy stosować je ostrożnie (LoE 2, silna rekomendacja). • Fibraty, szczególnie bezafibrat 400 mg/dobę, mogą być stosowane jako alternatywa off-label w drugiej linii, jeśli nowe agonisty PPAR są niedostępne; nie zaleca się ich stosowania w marskości Child-Pugh C (LoE 2, silna rekomendacja). • Należy zapewnić pacjentom dostęp do bezafibratu lub przynajmniej fenofibratu, jeśli nowe agonisty PPAR nie są dostępne lub refundowane, ponieważ poprawiają one parametry biochemiczne i przeżycie bez przeszczepu (LoE 2, silna rekomendacja). Leczenie objawów i pozawątrobowych manifestacji PBC • Świąd należy leczyć etapowo: od metod zachowawczych, przez cholestyraminę (I linia), po ryfampicynę (II linia) (LoE 2, silna rekomendacja). • Jeśli dostępny, linerixibat (inhibitor transportera kwasów żółciowych IBAT) powinien być stosowany w dawce 40 mg, 2 × dziennie u pacjentów z opornym świądem (LoE 2, silna rekomendacja). • Inne inhibitory IBAT mogą być stosowane indywidualnie u pacjentów z opornym świądem, gdy inne metody zawiodą (LoE 3, słaba rekomendacja). • <u>Seladelpar może być rozważany jako lek drugiej linii u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA i umiarkowanym lub ciężkim świądem</u> (LoE 2, słaba rekomendacja). • Należy identyfikować i leczyć inne przyczyny zmęczenia, zwłaszcza niedokrwistość, niedoczynność tarczycy i depresję (LoE 2, silna rekomendacja). • W leczeniu zmęczenia należy stosować także metody nefarmakologiczne, w tym strategię radzenia sobie i aktywność fizyczną (LoE 2, silna rekomendacja). • Należy zwracać uwagę na zaburzenia poznawcze; postępowanie powinno obejmować edukację pacjenta, opiekę wspierającą i leczenie chorób współistniejących (LoE 5, silna rekomendacja). • Pomocny może być algorytm ASK–MEASURE–TREAT (ERN RARE-LIVER) do rozpoznawania objawów choroby (LoE 3, słaba rekomendacja). U pacjentów z objawami sicca lub objawem Raynauda zaleca się odpowiednie leczenie, początkowo zachowawcze oraz w razie potrzeby, skierowanie do specjalisty (LoE 4, silna rekomendacja). <i>W wytycznych zastosowano skalę Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)</i> <i>Poziomy dowodów (ang. Levels of Evidence, LoE)</i> ○ LoE 1 - przeglądy systematyczne (SR) (o jednorodnych wynikach) randomizowanych badań kontrolowanych (RCT); ○ LoE 2 - randomizowane badania kontrolowane (RCT) lub badania obserwacyjne o wyraźnych efektach; przeglądy systematyczne badań niższej jakości (tj. nierandomizowanych, retrospektywnych) ○ LoE 3 - przeglądy systematyczne badań niższej jakości (tj. nierandomizowanych, retrospektywnych) ○ LoE 4 - serie przypadków (case series), badania kliniczno-kontrolne lub badania z historyczną grupą kontrolną ○ LoE 5 – opinie ekspertów <i>Siła rekomendacji:</i> ○ Silna (ang. strong) – „must/should/is recommended/ shall not/ should not/ is not recommended” ○ Słaba (ang. weak/open) - may/can/is suggested/ may not, is not suggested <i>Proces formułowania zaleceń oparto na konsensusie eksperckim (≥75% głosów → konsensus; ≥90% głosów → silny konsensus)</i>
Konsensus Ekspertów 2021 Europa-Kanada Konflikt interesów: Podano informacje o braku powiązań	Zintegrowana ścieżka opieki dla pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych: podejście oparte na wytycznych klinicznych • Po rozpoznaniu PBC rozpoczyna się dożywotnie leczenie UDCA w dawce 13–15 mg/kg/dobę, w ramach którego przeprowadza się również wstępne badania kliniczne. Należy określić ryzyko progresji choroby przed leczeniem i zidentyfikować pacjentów z największym ryzykiem progresji w celu ścisłego monitorowania i/lub wczesnego skierowania do specjalistycznej oceny.

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

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

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

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

* Wycofany z obrotu na terenie Unii Europejskiej 30.08.2024 r.

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
- standardowe postępowanie (SoC) tj. leczenie objawowe w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub w monoterapii;	TAK	„Standardy postępowania w PBC obejmują stosowanie UDCA w pierwszej linii leczenia. We wnioskowanej populacji, czyli u pacjentów, którzy nie uzyskali wystarczającej odpowiedzi na UDCA lub u których występuje nietolerancja tego leku, dostępne możliwości farmakoterapii są ograniczone. W praktyce klinicznej dalsze postępowanie opiera się na kontynuacji UDCA, o ile jest tolerowany, pomimo jego suboptymalnej skuteczności, oraz na leczeniu objawowym, przede wszystkim terapii świądu”.	Wybór komparatora przez wnioskodawcę jest prawidłowy i zgodny z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów.
- pochodna kwasu fibrynowego w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub w monoterapii;	NIE [^]	„Dodanie pochodnych kwasu fibrynowego jest niezarejestrowaną opcją terapeutyczną w II linii leczenia wśród pacjentów, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA”*	Wybór komparatora przez wnioskodawcę jest prawidłowy. W ramach prac nad AWA dwóch ekspertów wskazało stosowanie fibratów jak potencjalną opcję dla ELA. Wytyczne PTG-E 2018 oraz AASLD 2019 wskazują, że fibraty, zwłaszcza bezafibrat (niedostępny w Polsce), mogą być rozważane u pacjentów, u których odpowiedź na UDCA jest niewystarczająca. Również nowsze rekomendacje HALDSG 2026 podkreślają ich znaczenie jako alternatywy terapeutycznej w sytuacji ograniczonej dostępności nowszych agonistów PPAR. Należy zaznaczyć, iż zastosowanie fenofibratów w leczeniu PBC odbywa się poza zakresem zarejestrowanych wskazań (off-label).
- seladelpar w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub w monoterapii.	NIE**	„Seladelpar stanowi najbliższą alternatywę terapeutyczną wobec elafibranoru pod względem mechanizmu działania oraz populacji docelowej. Przeznaczony dla pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją tego leczenia. Rekomendowany w wytycznych HALDSG 2026 jako preferowana terapia drugiej linii, stosowana w monoterapii lub w skojarzeniu z UDCA.”	W najnowszych wytycznych klinicznych HALDSG 2026 seladelpar, obok elafibranoru, został wskazany jako preferowana opcja leczenia drugiej linii w PBC. W ramach prac nad AWA dla seladelparu dwóch ekspertów wskazało stosowanie ELA jako potencjalną opcję dla SEL o zbliżonej skuteczności. Jednak jak wskazują wszyscy eksperci, dla ocenianej populacji w warunkach polskich jedyną opcją pozostaje leczenie objawowe. Biorąc pod uwagę równolegle prowadzone procesy refundacyjne dla SEL i ELA (w zbliżonych wskazaniach), a co za tym idzie potencjalną zmianę praktyki refundacyjnej w najbliższym czasie przeprowadzenie dodatkowego porównania względem SEL należy uznać za zasadne dla pełnego wnioskowania na rzecz wydania decyzji refundacyjnej.

*w odp. wnioskodawcy na pismo ws. wymagań minimalnych wskazano: (...) Jednocześnie autorzy podtrzymują stanowisko, że wybór pochodnych kwasu fibrynowego jako pełnowartościowej technologii opcjonalnej jest dyskusyjny mając na uwadze pozycjonowanie fibratów w wytycznych klinicznych oraz fakt, że leki te są stosowane poza zarejestrowanymi wskazaniami a w przypadku części pacjentów (pacjenci z marskością żółciową wątroby) wręcz wbrew przeciwwskazaniom. Warto również podkreślić, że przeciwwskazaniem do fenofibratu (głównie dostępnego w Polsce fibratu) jest „marskość żółciowa wątroby” co jest historyczną nazwą PBC (zmiana nomenklatury nastąpiła w 2015 roku).

**brak uwzględnienia w ramach AE wnioskodawcy ze względu na brak danych kosztowych dla SEL

[^]brak uwzględnienia w ramach AWB wnioskodawcy

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania produktu leczniczego Iqirvo (elafibranor, ELA) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC, ang. *primary biliary cholangitis*) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA, ang. *ursodeoxycholic acid*) u osób dorosłych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub w monoterapii u pacjentów, u których stwierdzono nietolerancję UDCA.

Kryteria selekcji badań dla elafibranoru przedstawiono w tabeli poniżej. Szczegółowy opis metodyki przeglądu systematycznego przedstawiono w rozdziale 2. AKL wnioskodawcy.

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

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych	- Pacjenci z innym wskazaniem niż zawarte we wniosku. - Badania na zdrowych ochotnikach	–
Interwencja	ELA w skojarzeniu UDCA lub monoterapia ELA w przypadku nietolerancji UDCA	ELA podawany w innych dawkach niż zarejestrowana.	–
Komparatory	- Standardowe postępowanie tj. leczenie objawowe w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii; - Pochodna kwasu fibrynowego w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii; - SEL w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii	Stosowanie innych niż wymienione w kryteriach włączenia schematów leczenia.	W zaktualizowanym wniosku, wnioskodawca uwzględnił wszystkie oczekiwane komparatory.
Punkty końcowe	Skuteczność: - Ocena cholestazy; - Ocena uszkodzenia wątroby na podstawie parametrów biochemicznych; - Ocena marskości wątroby; - Zmiana w zakresie świądu; - Parametry jakości życia; Bezpieczeństwo: - jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, w tym poważne zdarzenia niepożądane.	Brak danych dotyczących jakiegokolwiek punktu końcowego wymienionego w kryteriach włączenia.	Skuteczność elafibranoru oceniano głównie na podstawie punktów zastępczych, zwłaszcza zmian aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz poziomu bilirubiny całkowitej w porównaniu z wartościami początkowymi.
Typ badań	- Badania randomizowane z grupą kontrolną. - Badania z grupą kontrolną (jeśli brak jest badań randomizowanych). - Badania jednoramienne (tylko w zakresie poszerzenia analizy skuteczności i bezpieczeństwa). - Analizy post hoc badań włączonych do przeglądu.	- Opisy przypadków. - Odpowiedzi/komentarze na badania. - Badania poglądowe. - Badania retrospektywne. - Abstrakty konferencyjne badań, które nie zostały włączone do niniejszego przeglądu. - Abstrakty konferencyjne badań, włączonych do niniejszego przeglądu, które nie niosą informacji innych niż uwzględnione w publikacjach pełno tekstowych (dane z publikacji pełno tekstowe traktowano jako nadrzędne).	–

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
		Analizy post hoc badań niewłączonych do niniejszego przeglądu/subpopulacji.	

Wnioskodawca przeprowadził trzy oddzielne przeszukania. Pierwsza strategia została zaprojektowana celem odnalezienia dowodów naukowych dla ocenianej interwencji. Dwie pozostałe strategie, zostały ukierunkowane na identyfikację badań dla komparatorów - pochodnych kwasu fibrynowego w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) lub w monoterapii oraz dla seladelparu (SEL) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym lub w monoterapii. Wszystkie trzy strategie zostały przeprowadzone w każdej z trzech baz: Embase, Medline (PubMed), Cochrane Library. Ostatnią aktualizację przeszukania przeprowadzono 30-31.03.2026 r.

Dodatkowo, Wnioskodawca przeprowadził przeszukanie, którego celem było znalezienie badań efektywności praktycznej i opracowań wtórnych dla interwencji. Jako kryterium włączenia dla badań wtórnych przyjęto:

- Opracowania, w których dokonano przeglądu co najmniej 2 baz danych, w tym przynajmniej jednej bazy spośród następujących: Medline/PubMed, Cochrane, Embase.
- Opracowania, w których przegląd prac został przeprowadzony przez co najmniej 2 badaczy.

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Porównanie bezpośrednie

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- dwa badania pierwotne w zakresie ocenianej interwencji:
 - RCT ELATIVE (Kowdley 2024) bezpośrednio porównujące ELA+SOC z SOC+PLC w ocenianej populacji – okres obserwacji 52 tyg.;
 - RCT Schattenberg 2021 bezpośrednio porównujące ELA+SOC z SOC+PLC w ocenianej populacji – okres obserwacji 12 tyg.

Przedstawiono również dodatkowo wyniki raportowane w 11 abstraktach konferencyjnych: Schattenberg 2020 - abstrakt konferencyjny do badania Schattenberg 2021; Bowlus 2024, Kowdleya 2024a, Costanza 2025, Jones 2025b, Mayo 2025, Schattenberg 2025, Shamseddine 2025, Tranter 2025 - abstrakty konferencyjne do badania ELATIVE raportujące wyniki do 52 tyg. Wyniki z otwartej fazy przedłużonej badania ELATIVE przedstawiono na podstawie abstraktów Levy 2025 (okres obserwacji 156 tyg.), Prendergast 2025 (okres obserwacji 182 tyg.).

Porównania pośrednie

Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ELA+SOC względem pozostałych komparatorów tj. pochodnych kwasu fibrynowego stosowanego z UDCA oraz SEL+SOC. Na potrzeby porównania pośredniego do przeglądu włączono:

- jedno badanie pierwotne w zakresie komparatora SEL+SOC:
 - RCT RESPONSE bezpośrednio porównujące SEL+SOC z SOC+PLC (Hirschfield 2024);
- dwa badania dla kwasu fibrynowego stosowanego z kwasem ursodeoksycholowym:
 - BEZURSO (Corpechot 2018) bezpośrednio porównujące bezofibrat + UDCA vs PLC + UDCA w ocenianej populacji - okres obserwacji 24 miesiące.
 - ChiCTR1800020160 (Li 2022) bezpośrednio porównujące fenofibrat + UDCA vs UDCA w ocenianej populacji - okres obserwacji 52 tyg.

Porównanie przeprowadzono metodą Buchera.

Pozostałe publikacje

Do opracowania włączono również 3 badania efektywności praktycznej dotyczące zastosowania ELA w analizowanej populacji, które spełniały kryteria włączenia do analizy: Jones 2025a, Kamiri-ngugi 2025, Viganò 2025 (abstrakty konferencyjne).

W wyniku przeglądu opracowań wtórnych do analizy włączono 8 przeglądów systematycznych (Cumpian 2024, Dar 2025, Gadour 2025, Giannini 2025, Liao 2025, Lin 2024, Martins 2026, Zaidi 2025).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (elafibranor) i wnioskowanego wskazania tj. pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 29.04.2026 r. W wyniku wyszukiwania, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli jedną publikację opisującą metaanalizę sieciową (NMA), spełniającą

kryteria włączenia opublikowaną po dacie złożenia wniosku refundacyjnego – Jones 2026. Jest to analiza pośrednio porównująca skuteczność i bezpieczeństwo elafibranoru oraz seladelparu jako terapii drugiej linii w PBC. Dodatkowo, jeden abstrakt Jones 2025c, opisujący porównanie pośrednie, ELA vs SEL, metodą MAIC. Analitycy Agencji odnaleźli i przedstawili również badanie Levy 2026, opisujące wpływ wyjściowego ALP na wyniki leczenia ELA, na podstawie badania ELATIVE.

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz pozostałych badań włączonych do przeglądu systematycznego znajduje się w rozdziale 3 AKL wnioskodawcy. Porównanie pośrednie zostało opisane w rozdziałach 4 i 5 AKL wnioskodawcy. Badania efektywności praktycznej włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy zostały opisane w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

Tabela 6 Skrótowa charakterystyka wybranych badań RCT włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wybrane punkty końcowe
Badania dla elfibranoru				
Schattenberg 2021 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę Genfit SA	Badanie 2 fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo Czas obserwacji: 12 tygodni Hipotez brak informacji (na podstawie tekstu publikacji – superiority)	Interwencja Elafibranor 80 mg (+UDCA) (Badano również ELA 120 mg, dawka niezgodna z ChPL) Komparator: placebo (+UDCA)	Kryteria włączenia - dorośli pacjenci (w wieku od 18 do 75 lat) z PBC; - co najmniej 2 z następujących 3 czynników diagnostycznych: - historia podwyższonej aktywności ALP przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją; - dodatknie miano przeciwciał przeciwmitchondrialnych (>1/40 w immunofluorescencji lub M2 dodatnie w teście ELISA) lub dodatnie przeciwciała przeciwjądrowe specyficzne dla PBC; - biopsja wątroby zgodna z PBC. - leczenie UDCA przez co najmniej 12 miesięcy i w tym stabilną dawką przez co najmniej 6 miesięcy przed randomizacją; - aktywność ALP $\geq 1,67 \times$ GGN (GGN = 104 U/l dla kobiet mężczyzn; 129 U/l dla mężczyzn). Kryteria wykluczenia - inne choroby wątroby, w tym wirusowe zapalenie wątroby (HBV i HCV), pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (PSC), alkoholowa choroba wątroby, autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub nakładanie się, niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (NASH) lub niedobór alfa 1-antytrypsyny w wywiadzie, Zespół Gilberta; - Badanie przesiewowe kinazy kreatynowej (CPK) powyżej górnej granicy normy (ULN) - alaninowa aminotransferaza (ALT) lub asparaginianowa aminotransferaza (AST) $>5 \times$ GGN, całkowita bilirubina $>2 \times$ GGN, liczba płytek krwi $<150 \times 10^3$ /l, albumina $<3,5$ g/dl; - umiarkowane lub ciężkie zaburzenie czynności wątroby (Child-Pugh B/C); - historia przeszczepu wątroby, obecne miejsce na liście przeszczepów wątroby, aktualny model końcowego stadium choroby wątroby (MELD) wynik ≥ 15, objawy marskości wątroby/nadciśnienia wrotnego, w tym wodobrzusze, żylaki przełyku, historia krwawienia z żylaków, encefalopatia wątrobowa, historia bakteryjnego zapalenia otrzewnej, rak wątrobowokomórkowy lub zespół wątrobowo-nerkowy; - Istotna choroba nerek, w tym zespół nerczycowy, przewlekła choroba nerek (zdefiniowana jako obecność markerów uszkodzenia nerek lub szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego [eGFR] < 60 mL/min/1,73 m²); - Choroby mogące prowadzić do niewątrobowego wzrostu ALP (np. choroba Pageta);	Pierwszorzędowy - Zmiana od wartości początkowej w aktywności fosfatazy alkalicznej w surowicy w tygodniu 12. Pozostałe m.in. - Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie w 12. tygodniu, wg definicji I - ALP $< 1,67 \times$ GGN, bilirubina całkowita $< \text{GGN}$ oraz redukcja ALP $> 15\%$; - Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie w 12. tygodniu – definicja II - ALP $< 1,5 \times$ GGN, bilirubina całkowita $< \text{GGN}$ oraz redukcja ALP $> 40\%$. - Odsetek odpowiedzi oceniano również na podstawie redukcji ALP $>10\%$, $>20\%$ oraz $>40\%$, a także zgodnie z kryteriami Paris I, Paris II, Toronto I, Toronto II oraz wynikiem GLOBE. - Zmiany nasilenia objawów oceniano przy użyciu kwestionariusza jakości życia PBC-40.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wybrane punkty końcowe
			przyjmowanie niedozwolonych leków. Liczba pacjentów N= 45 (ITT) Interwencja: n=15 (ELA 120 mg n=15) Komparator: n=15 - Liczba pacjentów stosujących elafibranor (80 mg) + UDCA Interwencja: n=15 - Liczba pacjentów stosujących elafibranor (80 mg) w monoterapii Interwencja: n=0	
ELATIVE Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez firmę GENFIT i Ipsen	Badanie 3 fazy: Randomizowane, międzynarodowe, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo Czas obserwacji: 52 tygodnie Hipoteza: superiority	Interwencja Elafibranor 80 mg Komparator Placebo	Kryteria włączenia - dorośli pacjenci (w wieku od 18 do 75 lat) z PBC; - niewystarczająca odpowiedź lub niedopuszczalne skutki uboczne kwasu ursodeoksycholowego; - poziom fosfatazy alkalicznej co najmniej 1,67 razy wyższy od górnej granicy normy (174 U na litr dla kobiet i 215 U na litr dla mężczyzn) oraz całkowity poziom bilirubiny nie większy niż 2 razy GGN (41 µmol na litr). Kryteria wykluczenia - autoimmunologiczne zapalenie wątroby lub nakładanie się pierwotnej marskości żółciowej i autoimmunologicznego zapalenia wątroby oraz dowody klinicznie istotnej dekompensacji wątroby. Liczba pacjentów N=161 (ITT) Interwencja: n=108 Komparator: n=53 Liczba pacjentów stosujących elafibranor (80 mg) + UDCA n=102 Liczba pacjentów stosujących elafibranor (80 mg) w monoterapii Interwencja: n=6	Pierwszorzędowy: - Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie cholestazy (ALP < 1,67 × GGN, bilirubina całkowita < GGN oraz redukcja ALP > 15%) w 52. tygodniu. Pozostałe - Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP w 52. tygodniu; - Zmiana w zakresie świądu na podstawie skali WI-NRS w 52. tygodniu.
Badania dla pochodnych kwasu fibrynowego				
BEZURSO Źródło finansowania	Badanie 3 fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo	Interwencja Bezafibrat 400mg (+UDCA) Komparator	Kryteria włączenia - dorośli pacjenci z PBC; - niewystarczająca odpowiedź na kwas ursodeoksycholowy; Kryteria wykluczenia	Pierwszorzędowy Odsetek uczestników z całkowitą odpowiedzią biochemiczną w 104. tygodniu.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wybrane punkty końcowe
Badanie sponsorowane przez Programme Hospitalier de Recherche Clinique and Arrow Générique	Czas obserwacji: 24 miesiące Hipoteza: superiority	Placebo (+UDCA)	- pacjenci z poziomem całkowitej bilirubiny powyżej 50 µmol na litr (3 mg na decylitr); - pacjenci z typowymi cechami autoimmunologicznego zapalenia wątroby. Liczba pacjentów N=100 (ITT) Interwencja: n=50 Komparator: n=50 Liczba pacjentów stosujących bezafibrat + UDCA n=50 Liczba pacjentów stosujących bezafibrat w monoterapii Interwencja: n=0	Pozostałe Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP w 104. tygodniu.
Li 2022 Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez Non-profit Central Research Institute Fund of Chinese Academy of Medical Science (numer grantu 2019XK320022), CAMS Innovation Fund for Medical Sciences (CIFMS) (numer grantu 2021-I2M-1-005), National Natural Science Fund (numery grantów 81771764, 81501414) oraz Capital Health development Research Special Fund (numer grantu 2016-4-14011)	Badanie: Randomizowane, kontrolowane, bez zaślepienia Czas obserwacji: 52 tygodnie Hipoteza: superiority	Interwencja UDCA 13–15 mg/dzień na kilogram masy ciała) + fenofibrat 200 mg Komparator UDCA 13–15 mg/dzień na kilogram masy ciała	Kryteria włączenia - dorośli pacjenci (w wieku od 18 do 65 lat) z PBC; - niewystarczająca odpowiedź na kwas ursodeoksycholowy; Kryteria wykluczenia - Pacjenci z marskością wątroby; - Pacjenci ze współwystępowaniem innych chorób wątroby; - Pacjenci z innymi układowymi chorobami autoimmunologicznymi; - Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności narządów; - Pacjenci z ciężkimi zakażeniami; - Pacjenci ze wskaźnikiem ryzyka Mayo większym niż 7,8; Liczba pacjentów N=48 (ITT) Interwencja: n=24 Komparator: n=24 Liczba pacjentów stosujących fenofibrat + UDCA n=24 Liczba pacjentów stosujących fenofibrat w monoterapii Interwencja: n=0	Pierwszorzędowy - Odsetek uczestników z całkowitą odpowiedzią biochemiczną w 52. tygodniu. Pozostałe - Odsetek pacjentów z pełną odpowiedzią w dowolnym punkcie czasowym; - Odsetek pacjentów z normalizacją stężenia ALP w dowolnym punkcie czasowym.

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wybrane punkty końcowe
Badania dla seladelparu				
RESPONSE Źródło finansowania Badanie sponsorowane przez CymaBay Therapeutics	Badanie III fazy: Randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo Czas obserwacji: 52 tygodnie Hipoteza: Superiority	Interwencja: Seldapar (+/- UDCA) W dawce 10 mg doustnie QD Komparator: Placebo w dawce odpowiadającej Seldepar (+ UDCA)	Kryteria włączenia - Wiek 18–75 lat; - rozpoznanie PBC na podstawie ≥ 2 z 3 kryteriów: - ALP $> 1 \times$ GGN, - AMA $> 1:40 / M2+$ w ELISA lub PBC-specyficzne ANA, - biopsja wątroby zgodna z PBC; - UDCA przez ostatnie 12 mies. (stabilna dawka > 3 mies.) lub nietolerancja UDCA (ostatnia dawka > 3 mies. przed screeningiem); - Badania laboratoryjne przy screeningu: - ALP $\geq 1,67 \times$ GGN, - AST $\leq 3 \times$ GGN, - ALT $\leq 3 \times$ GGN, - bilirubina całkowita $\leq 2 \times$ GGN, - eGFR > 45 ml/min/1,73 m², - INR $< 1,1 \times$ GGN, - przy leczeniu przeciwzakrzepowym: INR w zakresie terapeutycznym, - płytki $\geq 100 \times 10^9/\mu\text{l}$, Kryteria wykluczenia - Wcześniejsza ekspozycja na seladelpar; - Inna choroba niż PBC mogąca uniemożliwić udział lub zaburzyć wyniki (np. nowotwór, choroba Pageta, aktywne zakażenie); - Zaawansowane PBC wg kryteriów rotterdamkich: albumina $<$ DGN i bilirubina całkowita $> 1,0 \times$ GGN; - Klinicznie istotna dekompensacja wątroby; - Inne przewlekłe choroby wątroby; - Przyjmowanie niedozwolonych leków. Liczba pacjentów N=193 (ITT) Interwencja: n=128 Komparator: n=65 Liczba pacjentów stosujących seladelpar + UDCA n=120	Pierwszorzędowy - Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie cholestazy (ALP $< 1,67 \times$ GGN, z redukcją $\geq 15\%$, bilirubina całkowita $\leq 1,0 \times$ GGN) w 52. tygodniu. Drugorzędowe: Kluczowe: - Normalizacja poziomu ALP ($\leq 1,0 \times$ GGN); - Zmiana średniej wartości NRS świądu u osób z wyjściowym NRS ≥ 4 względem wartości wyjściowej; Pozostałe: - Odsetek pacjentów z odpowiedzią na podstawie złożonego punktu końcowego ALP i całkowitej bilirubiny; - Bezwzględne i względne zmiany ALPv; - Odsetek pacjentów z redukcją NRS ≥ 2, NRS ≥ 3 lub NRS ≥ 4 u osób z wyjściowym NRS ≥ 4; - Zmiana jakości życia ocenianej kwestionariuszem PBC-40 względem wartości wyjściowej; - Zmiana ryzyka według UK PBC i Global PBC względem wartości wyjściowej; - Wystąpienie klinicznych zdarzeń związanych z PBC w tym: zgon, przeszczepienie wątroby. - Bezpieczeństwo. Eksploracyjne: - Odpowiedź na leczenie na podstawie kryteriów: Barcelona, Paris I i II, Toronto I i II;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Wybrane punkty końcowe
			Liczba pacjentów stosujących seladelpar w monoterapii Interwencja: n=8	- Ocena świądu za pomocą skali NRS dla świądu; - Jakość życia (oceniana według skali PBC-40 oraz 5-D świądu).

Wykaz skrótów: ALP, fosfataza zasadowa (ang. alkaline phosphatase); ALT, aminotransferaza alaninowa (ang. alanine aminotransferase); AMA, przeciwciało przeciwmitochondrialne (ang. antimitochondrial antibody); ANA, przeciwciała przeciwjądrowe (ang. antinuclear antibody); AST, aminotransferaza asparaginianowa (ang. aspartate transaminase); eGFR, wskaźnik przesączania kłębuszkowego; ELISA - Test immunoenzymatyczny (ang. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay); GGN, górna granica normy; INR, międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. International Normalized Ratio); ITT, populacja z intencją leczenia (ang. intention-to-treat); MELD - Model oceny krańcowej choroby wątroby (ang. Model for End-Stage Liver Disease); NASH - Niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. Non-Alcoholic Steatohepatitis); N, liczba pacjentów; HBV – Wirus zapalenia wątroby typu B (ang. Hepatitis B virus); HCV - Wirus zapalenia wątroby typu C (ang. Hepatitis C virus); PBC, pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. primary biliary cholangitis); PSC - Pierwotne stwardniające zapalenie dróg żółciowych (ang. primary sclerosing cholangitis); QD, raz dziennie (łac. quaque die); UDCA, kwas ursodeoksycholowy (ang. Ursodeoxycholic acid); WI-NRS - Skala numeryczna oceny najgorszego świądu (ang. Worst Itch Numeric Rating Scale).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w Aneksach 5-9. w AKL Wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocenę wiarygodności RCT ELATIVE, BEZURSO, Li 2022, RESPONSE wnioskodawca przeprowadził zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, *Risk of Bias version 2*) zaproponowaną przez Cochrane Collaboration. Dokonano oceny ryzyka błędu systematycznego w zakresie poniższych punktów końcowych:

- Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie cholestazy;
- Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP;
- Zmiana poziomu trójglicerydów (mmol/l);
- Zmiana wyniku sztywności wątroby;
- Zmiana wyniku kwestionariusza PBC-40 – świąd;
- Zmiana w zakresie świądu na podstawie skali WI-NRS;
- Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane;
- Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane.

W badaniach ELATIVE i BEZURSO, wnioskodawca ocenił ryzyko wystąpienia błędu systematycznego dla ocenianych punktów końcowych, jako niskie we wszystkich analizowanych domenach.

Dla badania RESPONSE, w przypadku trzech punktów końcowych oceny ryzyka błędu wskazano pewne zastrzeżenia w domenie brakujące dane. To przełożyło się na umiarkowane ogólne ryzyko błędu.

Dla badania Li 2022, w przypadku jedyne ocenionego punktu końcowego (odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP) ocena ryzyka wskazała pewne zastrzeżenia w domenie odchylenie od zaplanowanych interwencji oraz wysokie ryzyko w domenie pomiar efektu. To przełożyło się na wysokie ogólne ryzyko błędu.

Opracowania wtórne oceniano za pomocą skali AMSTAR 2. Badania Cumpian 2024 i Giannini 2025 oceniono jako krytycznie niskiej jakości. Ocena ta wynikała z obniżenia punktacji więcej niż 2 krytycznych domenach m.in. autorzy przeglądu nie przedstawili listy wykluczonych badań i nie uzasadnili ich wykluczenia oraz nie zastosowali odpowiednich metod statystycznych zestawienia wyników. Resztę przeglądów oceniono jako niskiej jakości, która wynika z obniżenia punktacji w 1 krytycznej domenie dotyczącej braku listy badań wykluczonych z przeglądu.

Szczegółowe wyniki przeprowadzonej oceny podsumowano w aneksie 11 AKL wnioskodawcy.

Ocena heterogeniczności:

Zgodnie z oceną Wnioskodawcy występuje umiarkowana heterogeniczność metodyczna:

- *Badanie BEZURSO jest w znacznej mierze niespójne z badaniem ELATIVE - ma odmienny czas trwania i inne punkty końcowe,*
- *Li 2022 najbardziej odbiega w zakresie metodyki od badania ELATIVE – badanie open-label, jeden ośrodek, inna definicja odpowiedzi,*
- *leczenie tła w analizowanych badaniach było zasadniczo porównywalne, ponieważ opierało się na UDCA, natomiast leczenie objawowe i współtowarzyszące było niejednorodnie dopuszczane i niejednakowo raportowane.*

W zakresie heterogeniczności statystycznej wnioskodawca wskazuje, że (...) ze względu na brak bezpośredniego porównania oraz zastosowanie odmiennych miar efektu, formalna ocena heterogeniczności statystycznej nie była możliwa. Niemniej jednak kierunek obserwowanych efektów w badaniach był spójny i wskazywał na korzystny wpływ ocenianych interwencji na parametry biochemiczne. Badania BEZURSO, ELATIVE i RESPONSE wykazywały heterogeniczność kliniczną, głównie ze względu na zaawansowanie choroby. Dodatkowo, badanie BEZURSO analizowało jedynie populację francuską, a badanie Li 2022 jedynie populację chińską.

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

- *W dostępnych badaniach klinicznych dotyczących elafibranoru nie zidentyfikowano randomizowanego badania, w którym oceniano twarde, klinicznie istotne punkty końcowe, takie jak zgon, rozwój zdekompensowanej marskości wątroby czy konieczność transplantacji wątroby. Skuteczność elafibranoru oceniano przede wszystkim na podstawie punktów zastępczych, w szczególności zmian aktywności fosfatazy alkalicznej (ALP) oraz stężenia bilirubiny całkowitej względem wartości wyjściowych.*

Zastosowane punkty końcowe mają istotne i dobrze udokumentowane znaczenie prognostyczne w pierwotnym zapaleniu dróg żółciowych (PBC) i są uznawane za wiarygodną miarę efektywności leczenia. W międzynarodowej metaanalizie indywidualnych danych pacjentów obejmującej 4 845 chorych z PBC wykazano, że zarówno aktywność ALP, jak i stężenie bilirubiny – oceniane wyjściowo oraz po 12 miesiącach obserwacji – są niezależnie i istotnie związane z ryzykiem zgonu lub transplantacji wątroby, a ich niższe wartości korelują z dłuższym przeżyciem wolnym od transplantacji wątroby [Lammers 2014]. Autorzy jednoznacznie wskazują, że parametry te mogą być stosowane jako punkty surogatowe w badaniach terapeutycznych w PBC.

Znaczenie ALP i bilirubiny dla rokowania w PBC zostało dodatkowo potwierdzone w zwalidowanych modelach prognostycznych, takich jak GLOBE score oraz UK-PBC Risk Score, które uwzględniają oba te parametry w ocenie ryzyka długoterminowych niekorzystnych następstw choroby, w tym zgonu i transplantacji wątroby. Modele te są szeroko stosowane w praktyce klinicznej i uwzględniane w europejskich oraz międzynarodowych wytycznych jako narzędzia wspomagające ocenę rokowania.

Zgodnie ze stanowiskiem Europejskiej Agencji Leków przedstawionym w dokumencie dotyczącym wymogów regulacyjnych w zakresie rozwoju produktów leczniczych, redukcja ALP oraz bilirubiny stanowi akceptowalny pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniach klinicznych leków stosowanych w terapii drugiej linii PBC [EMA 2023]. Jednocześnie EMA podkreśla, że bezpośrednie przełożenie poprawy tych parametrów na zmniejszenie ryzyka niewydolności wątroby, transplantacji oraz zgonu zostało jak dotąd najlepiej udokumentowane głównie na podstawie badań dotyczących naturalnej historii choroby oraz efektów leczenia kwasem ursodeoksycholowym (UDCA). W odniesieniu do nowych terapii zależność ta pozostaje pośrednia i obciążona pewnym stopniem niepewności.

Dostępne dane wskazują jednak, że im większa i trwalsza poprawa parametrów biochemicznych – w szczególności osiągnięcie pełnej lub bliskiej normalizacji ALP i bilirubiny – tym silniejsza korelacja z korzystnym rokowaniem długoterminowym, wolniejszą progresją choroby oraz niższym ryzykiem ciężkich zdarzeń klinicznych w przebiegu PBC. Z tego względu długoterminowa, stabilna poprawa tych parametrów stanowi kluczowy, choć pośredni element oceny potencjalnego wpływu leczenia na ryzyko wystąpienia twardych punktów końcowych, przy jednoczesnym uwzględnieniu opisanych ograniczeń dowodowych.

- Ze względu na odmienne okresy obserwacji (Badanie ELATIVE - 52 tygodnie vs badanie Schattenberg 2021 - 12 tygodni) odstąpiono od metaanalizy wyników.
- W badaniu Schattenberg 2021 liczebność grup wynosiła 15 pacjentów.
- W badaniu Schattenberg 2021 nie zdefiniowano hipotezy.
- Pochodne kwasu fibrynowego nie są zarejestrowane we wnioskowanym wskazaniu, dlatego nie ma określonej dawki jaką należy przyjmować w PBC.
- W badaniu BEZURSO horyzont obserwacji wynosi 104. tygodnie, natomiast w badaniach ELATIVE oraz Li 2022 – 52. tygodnie.
- Badanie Li 2022 było badaniem otwartym. Pacjenci przyjmowali sam UDCA lub UDCA w skojarzeniu z fenofibratem.
- W porównaniu z pochodnymi kwasu fibrynowego możliwe było porównanie wnioskowanej interwencji jedynie w jednym punkcie skuteczności.
- W badaniach w różny sposób definiowano niekompletną odpowiedź na UDCA.
 - Li 2022 – brak normalizacji ALP, γ -GT i TB po standardowym leczeniu kwasem ursodeoksycholowym (13–15 mg/kg/dzień) przez co najmniej 6 miesięcy;
 - BEZURSO - ALP lub AST w surowicy > 1,5-krotnie przekraczający górną granicę normy lub nieprawidłowy poziom bilirubiny całkowitej po standardowym leczeniu kwasem ursodeoksycholowym (13–15 mg/kg/dzień) przez co najmniej 6 miesięcy;
 - Schattenberg 2021 - ALP $\geq 1,67 \times$ GGN (GGN = 104 U/l dla kobiet; 129 U/l dla mężczyzn);
- ELATIVE - ALP co najmniej 1,67-krotności górnej granicy normy (174 U na litr dla kobiet i 215 U na litr dla mężczyzn) oraz poziom bilirubiny całkowitej nie większy niż 2-krotność GGN (41 μ mol na litr);
- RESPONSE - poziom fosfatazy alkalicznej co najmniej 1,67-krotnie przekraczający górną granicę normy, poziomy aminotransferazy asparaginianowej i aminotransferazy alaninowej do 3-krotności GGN, poziom bilirubiny całkowitej do 2-krotności GGN.
- Dodatkowym ograniczeniem analizy jest heterogeniczność badań w zakresie dopuszczalnego leczenia towarzyszącego/objawowego oraz stopnia jego raportowania. Chociaż we wszystkich badaniach stosowano porównywalne leczenie tła oparte głównie na UDCA, różnice w zakresie dopuszczonych

terapii współistniejących oraz brak pełnych danych o faktycznie stosowanym leczeniu objawowym mogą ograniczać bezpośrednią porównywalność wyników, zwłaszcza dotyczących świądu, jakości życia i bezpieczeństwa.

- Do analizy porównawczej względem fibratów włączono badanie BEZURSO, w którym oceniano bezafibrat, mimo że substancja ta nie jest dostępna w Polsce. Badanie to uwzględniono w celu poszerzenia bazy danych dla fibratów jako klasy terapeutycznej. Ograniczenie to jest częściowo łagodzone przez fakt, że do analizy włączono również badanie Li 2022, oceniające fenofibrat w skojarzeniu z UDCA, czyli lek należący do tej samej grupy i dostępny w Polsce. Należy jednak zachować ostrożność przy interpretacji wyników dla całej klasy fibratów, ponieważ baza dowodowa obejmuje różne substancje czynne, a w Polsce dostępność dotyczy fenofibratu i ciprofibratu, przy czym dla ciprofibratu nie zidentyfikowano bezpośrednich danych z randomizowanych badań w analizowanym wskazaniu.
- Ekstrakcja danych z wykresów. W części analiz konieczne było odczytanie wartości z wykresów (WebPlotDigitizer), co wprowadza dodatkowy błąd pomiaru nieuwzględniony w obliczonych przedziałach ufności.

Komentarz analityków Agencji:

- Dane dotyczące skuteczności u pacjentów z nietolerancją UDCA są ograniczone. Mała grupa pacjentów w badaniu ELATIVE stosująca ELA w monoterapii, tj. 6 pts. (5%) i brak wyodrębnienia wyników dla tej podgrupy, uniemożliwia ocenę potencjalnych korzyści związanych ze stosowaniem ELA w monoterapii. Dodatkowo w badaniu Schattenberg 2021, nie włączono żadnych pacjentów stosujących monoterapię ELA.
- W przypadku komparatorów, reprezentacja pacjentów stosujących monoterapię również była znikoma. W badaniu RESPONSE, było tylko 8 pacjentów stosujących SEL w monoterapii.
- Kryterium włączenia do programu lekowego jest podwyższona aktywność fosfatazy alkalicznej $>1,0 \times$ górna granica normy (GGN). Natomiast, kryterium włączenia do badań dla ELA (ELATIVE i Schattenberg 2021) była aktywność fosfatazy alkalicznej co najmniej 1,67-krotnie przekraczający górną granicę normy. Także dla komparatorów kryterium to wynosiło 1,67-krotność w badaniu RESPONSE (SEL), 1,5-krotność w badaniu BEZURSO (bezofibrat), a w badaniu Li 2022 próg ten nie był określony. Jako konsekwencja, brak jest danych potwierdzających skuteczność ELA w populacji pacjentów, których aktywność ALP wynosi pomiędzy 1 a 1,67-krotność GGN.
- Dodatkowe zastrzeżenia względem badania RESPONSE można odnaleźć w AWA dla Lydelzi.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia analizy klinicznej wnioskodawcy (AKL rozdział 8):

- Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną interwencję z pochodnymi kwasu fibrynowego oraz z seladelparem. W związku z tym konieczne było zastosowanie metod porównania pośredniego, które z definicji obarczone jest ryzykiem niepewności wynikającej z heterogeniczności pomiędzy porównywanymi badaniami.
- Ograniczenia związane z porównaniem pośrednim z fibratami wynika z szeregu rozbieżności między badaniami dla elafibranoru i fibratów, które mogą wpływać na wyniki porównania, w tym między innymi: okres i miejsce badań, wymagania laboratoryjne, kryteria diagnostyczne dla PBC, a także definicje i czas oceny wyników. Idealnie byłoby, gdyby tego typu różnice były rozwiązane lub harmonizowane poprzez dostosowany ITC, taki jak MAIC. Jednak istnieje wiele różnic między badaniami, których nie da się rozwiązać ani ujednolicić metodologią ITC. Istnieje wysokie ryzyko stronniczości i krytyki potencjalnego skorygowanego ITC z następujących powodów:
 - Różnice w populacjach pacjentów między BEZURSO i ELATIVE, odpowiednio, w tym różnice w kraju/krajach badania (Francja vs. 14 krajów), okresach czasowych reprezentowanych (różniące się o 4-11 lat) oraz różnicach w kryteriach diagnostycznych PBC (np. podwyższony ALP, AST i ALT w porównaniu tylko z podwyższonym ALP);
 - Brak możliwości obserwacji lub korekty do kluczowych wyjściowych miar ciężkości choroby, które nie zostały zgłoszone w żadnym z badań (np. świąd, stadium choroby, zmęczenie, jakość życia);
 - Potencjalny brak nakładania się cech wyjściowych – w szczególności ALP i sztywności wątroby (a także brak wartości zakresu dla cech wyjściowych w BEZURSO, co prowadzi do niemożności pełnej oceny nakładania się);

- *Różnice i niepewność dotyczące definicji normalnych wartości laboratoryjnych w kryteriach włączenia/wykluczenia i wynikach badań, w tym:*
 - *Potencjalne różnice w definicjach ULN wynikające z podstawowej zmienności populacji referencyjnych w różnych laboratoriach i krajach;*
 - *Brak jasnych definicji "normalizacji ALP" w obu badaniach;*
 - *Brak jasnej definicji "normalnych" wartości laboratoryjnych w BEZURSO, wpływający na definicje wyników normalizacji ALP i odpowiedzi na leczenie;*
- *Różnice w miarach wyników, w tym*
 - *Różne definicje i narzędzia oceny kluczowych wyników, w tym reakcja na leczenie, świąd, zmęczenie i jakość życia;*
- *Różne punkty czasowe dla kluczowych wyników, w tym normalizacja ALP;*
- *Niemożliwość porównania wyników bezpieczeństwa (AE, SAE) w połączeniu z wynikami skuteczności.*

Komentarz Agencji dotyczący heterogeniczności badań:

- *Badanie Li 2022 wykazuje znaczną heterogeniczność kliniczną względem innych badań pierwotnych włączonych do analizy. Szczególnie wynikająca z różnic w aktywności ALP, bilirubiny, stadium choroby, objawach (szczególnie świąd), strukturze etnicznej oraz mechanizmach działania leków. Szczegóły w AKL wnioskodawcy, str. 46-47*
- *W zakresie porównania pośredniego z seladelparem również należy wymienić szereg czynników zakłócających, w tym m.in.:*
 - *Badania RESPONSE i ELATIVE wykazały różnice w istotnych parametrach wyjściowych, w tym wyjściowej bilirubinie oraz odsetku pacjentów z marskością.*
 - *Dodatkowo wzory różniły się wartościami progowymi dla górnej granicy normalnej (ULN) dla ALP i bilirubiny.*
 - *Efekty placebo różniły się istotnie dla złożonego pierwotnego punktu końcowego (ALP<1,67xGGN, >=15% spadek względem wartości wyjściowej, oraz bilirubina <GGN), przy czym placebo ELATIVE wykazało najniższy wskaźnik odpowiedzi złożonej (3,8%) w porównaniu do RESPONSE (20%) co komplikuje ITC w tym wyniku.*

Zaobserwowane różnice w czynnikach wpływających na efekt leczenia oraz w projektach badań RCT sugerują, że założenie iż badania można sensownie traktować jako wzajemnie porównywalne, może być naruszone, dlatego standardowe porównanie pośrednie może nie być odpowiednie. W takiej sytuacji lepszym rozwiązaniem do uzyskania wiarygodnych porównań są metody pośrednich porównań korygowane względem populacji, takie jak MAIC.

Komentarz Analityków Agencji:

Poza ograniczeniami porównań pośrednich dla ELA vs pochodne kwasu fibrynowego oraz ELA vs SEL, wymienionymi przez wnioskodawcę, warto podkreślić, że większość wyników otrzymanych w ramach tych porównań była nieistotna statystycznie.

Ograniczenia dotyczące syntezy wyników zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- *Badania włączone do analizy charakteryzują się krótkim okresem obserwacji, nie pozwalającym na długoterminową ocenę skuteczności i bezpieczeństwa. Najkrótsze badanie – Schattenberg 2021 - trwało 12 tyg. Warto jednak dodać, że zostało opublikowanych kilka abstraktów przedstawiających długoterminowe dane dla badania ELATIVE (Bowlus 2024, Mayo 2025) oraz dla przedłużonej otwartej fazy badania ELATIVE OLE (Prendergast 2025, Levy 2025).*
- *Ilość pacjentów włączonych do badań przedstawionych w AKL wnioskodawcy jest niska co wpływa na wiarygodność wyników. Największe włączone badanie pierwotne, RESPONSE, było przeprowadzone na 193 pacjentach.*
- *W badaniu ELATIVE zaobserwowano trend wskazujący na poprawę świądu (ocenianego z wykorzystaniem skal WI-NRS, PBC-40 oraz 5-D Itch), jednak w analizie pierwotnej dla skali WI-NRS nie wykazano istotnych statystycznie różnic względem placebo. Należy podkreślić, że NRS jest główną skalą wykorzystywaną do oceny świądu i to w zakresie tej skali wyniki były nieistotne statystycznie. W przeciwieństwie do tego, w badaniu RESPONSE seladelpar (SEL) w populacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądu w momencie wyjściowym wykazał istotną statystycznie większą redukcję wyniku w skali WI-NRS po 6 miesiącach w porównaniu z placebo (zmiana względem wartości wyjściowej: -3,2 vs -1,7 punktu; różnica średnich najmniejszych kwadratów: -1,5 punktu; 95% CI: -2,5*

do -0,5; $p = 0,005$). W całej populacji badania RESPONSE zmiana wyniku WI-NRS od wartości wyjściowej do 6. miesiąca wyniosła -1,3 punktu w grupie seladelparu oraz -0,4 punktu w grupie placebo (różnica średnich najmniejszych kwadratów: -0,9 punktu; 95% CI: -1,4 do -0,5).

- W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono pośrednie porównanie skuteczności elafibranoru względem pochodnej kwasu fibrynowego oraz SEL z wykorzystaniem metody Buchera, jednak nie przedstawiono uzasadnienia dla wyboru tej metody.

Jednocześnie wnioskodawca, w części dotyczącej ograniczeń porównań pośrednich, wskazuje, „zaobserwowane różnice w czynnikach wpływających na efekt leczenia oraz w projektach badań RCT sugerują, że założenie iż badania można sensownie traktować jako wzajemnie porównywalne, może być naruszone, dlatego standardowe porównanie pośrednie może nie być odpowiednie. W takiej sytuacji lepszym rozwiązaniem do uzyskania wiarygodnych porównań są metody pośrednich porównań korygowane względem populacji, takie jak MAIC.”

Powyższe wskazuje na niespójność metodologiczną i ograniczoną wiarygodność przeprowadzonych analiz.

- Wnioskodawca błędnie podsumował łączną liczbę pojedynczych przypadków zidentyfikowanych w bazie EduraVigilance (tabela 38 AKL wnioskodawcy).

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przedmiotowej AWA prezentację wyników badań RCT dla ELA ograniczono do badania ELATIVE (okres obserwacji 52 tyg.). Wyniki RCT Schattenberg 2021 raportujące wyniki dla 12. tyg. okresu obserwacji zaprezentowane są w rozdz. 5 AKL wnioskodawcy.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

- Porównanie bezpośrednie - ELA vs SoC – badanie ELATIVE, 52 tyg. okres obserwacji**

Ocena parametrów biochemicznych

Wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść ELA+SoC względem SoC+PLC w zakresie zmiany aktywności ALP, albuminy, GGT i trójglicerydów. Wyniki dla pozostałych punktów końcowych były nieistotne statystycznie.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Zmiana wartości parametrów biochemicznych vs wartość wyjściowa – elafibranor vs placebo, badanie ELATIVE (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Okres obs.	ELA			PLB			Różnica efektu	
		N	Średnia	(95% CI)/SD	N	Średnia	(95% CI)/SD	MD (95% CI)	Wartość p
Badanie ELATIVE									
Zmiana aktywności ALP (U/l)	52 tyg.	94	-117,0	-134,4; -99,6	47	-5,3	-30,4; 19,7	-111,7 (-142,2; -81,2)	<0,0001
Zmiana poziomu całkowitej bilirubiny (μmol/l)		93	-0,10	-1,0; 0,7	47	1,10	-0,1; 2,4	-1,20 (-2,71; 0,31)	0,1220
Zmiana poziomu albuminy (g/l)		94	0,70	0,1; 1,2	47	-0,90	-1,7; -0,1	160 (0,63; 2,57)	0,0015
Zmiana wskaźnika INR		95	0,04	0,01; 0,06	46	0,02	-0,02; 0,06	0,02 (-0,03; 0,07)	0,4074
Zmiana poziomu GGT (U/l)		94	-47,60	-67,5; -27,7	47	-17,40	-26,3; 11,5	-30,20 (-57,64; -2,76)	0,0327
Zmiana poziomu ALT (U/l)		94	-9,30	-13,4; -5,1	47	-5,40	-11,4; 0,5	-3,90 (-11,15; 3,35)	0,2938
Zmiana poziomu AST (U/l)		84	-1,30	-5,1; 2,5	47	-3,20	-8,6; 2,2	1,90 (-4,70; 8,50)	0,5737
Zmiana poziomu C4 (μg/ml)		61	-7,20	-10,1; -4,3	30	-2,00	-6,2; 2,3	-5,20 (-10,35; -0,05)	0,0507

Punkt końcowy	Okres obs.	ELA			PLB			Różnica efektu	
		N	Średnia	(95% CI)/SD	N	Średnia	(95% CI)/SD	MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana poziomu czynnika wzrostu fibroblastów-19 (pg/m)		74	-22,80	-70,8; 25,2	36	64,20	-4,3; 132,6	-87,00 (-170,60; -3,40)	0,0438
Zmiana procentowa aktywności ALP		94	-	-	49	-	-	-40,60 (-50,99; -30,21)*	<0,0001
Zmiana poziomu trójglicerydów (mmol/l)		92	-0,24**	-0,308; -0,178**	47	0,01**	-0,082; 0,102**	-0,25 (-0,36; -0,14)	<0,0001
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego (mmol/l)		94	-0,53**	-0,712; -0,358**	47	-0,29**	-0,529; -0,021**	-0,25 (-0,56; 0,06)	0,1216
Zmiana poziomu cholesterolu LDL (mmol/l)		91	-0,41**	-0,546; -0,267**	47	-0,24**	-0,446; -0,037**	-0,17 (-0,42; 0,08)	0,1780
Zmiana poziomu cholesterolu VLDL (mmol/l)		91	-0,11**	-0,14; -0,8**	47	0,01**	-0,031; 0,053**	-0,12 (-0,45; 0,21)	0,4881
Zmiana poziomu cholesterolu HDL (mmol/l)		95	0,00**	-0,072; 0,076**	47	-0,04**	-0,145; 0,07**	0,04 (-0,09; 0,17)	0,5391

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); ELA – elaifbranor; PLB – placebo; ALP – Fosfataza alkaliczna (ang. *Alkaline phosphatase*); INR – Międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *International Normalized Ratio*); GGT – gamma-glutamylotransferaza; ALT – Aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); AST – Aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); C4 – 7a-hydroksy-4-cholesten-3-on; LDL – Lipoproteina o niskiej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein*); HDL – Lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein*); VLDL – Lipoproteina o bardzo niskiej gęstości (ang. *Very Low-Density Lipoprotein*); hsCRP – wysoko czułe białko C-reaktywne (ang. *High-Sensitivity C-Reactive Protein*).

* Brak możliwości policzenia własnych statystyk, wykorzystano statystyki raportowane przez autorów publikacji.

** Dane odczytane z wykresu, przy wykorzystaniu programu WebPlotDigitizer.

W odniesieniu do odpowiedzi na leczenie, w badaniu ELATIVE odnotowano istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów uzyskujących odpowiedź w zakresie leczenia cholestazy oraz normalizacji ALP w grupie elaifbranoru w porównaniu z placebo.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Pacjenci osiągnęli odpowiedzi na leczenie na podstawie parametrów biochemicznych, badanie ELATIVE – elaifbranor vs placebo (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Okres obs.	ELA n/N (%)	PLB n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie cholestazy*	52 tyg.	55/108 (50,9%)	2/53 (3,8%)	26,46 (6,13; 114,21)	<0,0001	0,47 (0,36; 0,58)	<0,0001	2,12 (1,73; 2,75)
Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP*		16/108 (14,8%)	0/53 (0,0%)	19,09 (1,12; 324,60)	0,0414	0,15 (0,08; 0,22)	<0,0001	6,75 (4,54; 13,13)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); ELA – elaifbranor; PLB – placebo; ALP – Fosfataza alkaliczna (ang. *Alkaline phosphatase*).

*Odpowiedź na leczenie cholestazy zdefiniowano jako aktywność fosfatazy alkalicznej (ALP) < 1,67 x górna granica normy i stężenie bilirubiny całkowitej (TB) ≤ GGN oraz spadek aktywności ALP w stosunku do wartości wyjściowej ≥ 15% w 52. Tygodniu.

*ALP ≤ 1,0 x GGN;

~ALP GGN 105 jednostek na litr [U/L] dla kobiet, 129 U/L dla mężczyzn;

^ALP < 1,67 * GGN, całkowita bilirubina w granicach normy i redukcja ALP większa niż 15%;

#ALP < 1,5 * GGN, całkowita bilirubina w granicach normy i redukcja ALP większa niż 40%.

Ocena parametrów immunologicznych

W badaniu ELATIVE odnotowano statystycznie istotne różnice między grupami w zakresie zmian poziomu immunoglobulin M i G, przy większym spadku wartości w grupie elaifbranoru.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zmiana poziomu parametrów immunologicznych vs wartość wyjściowa — elafibranor vs placebo, badanie ELATIVE (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Okres obs.	ELA			PLB			Różnica efektu	
		N	Średnia	(95% CI)/SD	N	Średnia	(95% CI)/SD	MD (95% CI)	Wartość p
Zmiana poziomu immunoglobuliny M (g/l)	52 tyg.	95	-0,40	-0,7; -0,1	46	0,30	-0,1; 0,8	-0,70 (-1,24; -0,16)	0,0123
Zmiana poziomu immunoglobuliny G (g/l)		95	-0,60	-0,7; -0,4	46	0,03	-0,2; 0,3	-0,63 (-0,92; -0,34)	<0,0001

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); ELA – elafibranor; PLB – placebo.

Ocena marskości wątroby

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie w zakresie zmiany wyników oceny marskości wątroby ocenianej poprzez zmianę wyniku zwłóknienia wątroby oraz zmianę wyniku sztywności wątroby. Szczegóły w AKL wnioskodawcy, str. 55.

Ocena świądu

Stosowanie ELA+SOC wiązało się z IS poprawą jakości życia ocenioną za pomocą kwestionariuszy 5-D Itch. Wykazano również istotną statystycznie różnicę na korzyść ELA+SOC w odniesieniu do jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza PBC-40 w domenie świądu.

Nie odnotowano IS różnic w zakresie zmniejszenie nasilenia świądu ocenianego w skali WI-NRS w grupie ELA w porównaniu do grupy SOC w 12. miesiącu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zmiana wyników w zakresie świądu vs wartość wyjściowa — elafibranor vs placebo, badanie ELATIVE (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Okres obs.	ELA			PLB			Różnica efektu		MCID
		N	Średnia	(95% CI)/SD	N	Średnia	(95% CI)/SD	MD(95% CI)	Wartość p	
Zmiana w zakresie świądu na podstawie skali WI-NRS*	52 tyg.	32	-1,93	-	12	-1,15	-	-0,78 (-1,99; 0,42)^	0,2115	-
Zmiana wyniku w skali 5-D-Itch		42	-4,20	-	16	-1,20	-	-3,00 (-5,50; -0,50)^	0,0222	Brak dla PBC (≥5 w PCHN)⁸
Zmiana wyniku kwestionariusza PBC-40 - świąd	52 tyg.	42	-2,50	-	16	-0,10	-	-2,30 (-4,00; -0,70)^	0,0084	≥1,5^{9/210}

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); ELA – elafibranor; PLB – placebo; WI-NRS - Numeryczna skala intensywności świądu (ang. *Worst Itch Numeric Rating Scale*); BC-40 – Primary Biliary Cholangitis-40 questionnaire

* świąd umiarkowany do ciężkiego.

^ Brak możliwości policzenia własnych statystyk, wykorzystano statystyki raportowane przez autorów publikacji.

Jakość życia

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy między ramionami badania ELATIVE w zakresie jakości życia ocenionej za pomocą kwestionariusza PBC-40 dla domen: funkcje poznawcze, społeczne, emocjonalne, zmęczenie, inne objawy. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ELA+SOC odnotowano w domenie świądu. Szczegółowe wyniki zawierają się AKL wnioskodawcy, str. 56.

⁸ Vernon MK, Munera C, Spencer RH, Wen W, Menzaghi F. Psychometric validation and meaningful change thresholds of the Skindex-10 questionnaire and 5-D Itch scale for assessing itch in patients with chronic kidney disease-associated pruritus. J Patient Rep Outcomes. 2025 Nov 27;10(1):2. doi: 10.1186/s41687-025-00973-3. PMID: 41307595; PMCID: PMC12764711.

⁹ Sustained and Clinically Meaningful Improvements in Moderate to Severe Pruritus Patients With PBC Treated With Seladelpar: Results From the ASSURE Study Up to 30 Months. Gastroenterol Hepatol (N Y). 2025 Dec;21(12 Suppl 10):4-5. PMID: 41657883; PMCID: PMC12879049.

¹⁰ Shamseddine, N., et al. (2025). Determining clinically meaningful thresholds for patient-reported outcomes of pruritus in primary biliary cholangitis. Gastroenterology 169(1): S-1820.

• Wyniki obserwacji długoterminowej – badanie ELATIVE

Abstrakt Bowlus 2024

W ramach abstraktu Bowlus 2024 przedstawiono wyniki skuteczności po 52. tygodniu, podczas zmiennego okresu podwójnie ślepej próby, ze szczególnym uwzględnieniem 78. tygodnia.

Średnia zmiana aktywności ALP od wartości wyjściowej do tygodnia 78. wyniosła -135,3U/L u pacjentów otrzymujących ELA (n=26) w porównaniu do 31,0U/L u pacjentów otrzymujących PLC (n=12). Średnia zmiana TB od wartości wyjściowej do 78. tygodnia wynosiła -1,2 µmol/l u pacjentów otrzymujących ELA (n=25), a u pacjentów otrzymujących placebo nastąpiło pogorszenie średniego poziomu TB ze wzrostem o 3,1 µmol/l (n=12). Średnia zmiana poziomu GGT od wartości wyjściowej do 78. tygodnia wynosiła -56,3U/L u pacjentów otrzymujących ELA (n=26) w porównaniu do -10,3U/L u pacjentów otrzymujących PLC (n=12).

W przypadku odsetka uczestników z odpowiedzią na leczenie cholestazy oraz odsetka uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść ELA (w przypadku odsetka uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP istotność tylko w przypadku RD). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11 Pacjenci osiągający odpowiedzi na leczenie na podstawie parametrów biochemicznych w 78. tygodniu – elafibranor vs placebo.

Punkt końcowy	Horyzont	ELA n/N (%)	PLB n/N (%)	OR		RD		NNTB (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie cholestazy*	78 tyg.	19/27 (70,4%)	0/13 (0,0%)	61,94 (3,29; 1166,32)	0,0059	0,70 (0,51; 0,90)	<0,0001	1,42 (1,11; 1,97)
Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP*		5/27 (18,5%)	0/13 (0,0%)	6,60 (0,34; 129,00)	0,2134	0,19 (0,01; 0,36)	0,040	5,40 (2,77; 113,44)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNTB – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional beneficial endpoint*); **ELA** – elafibranor; **PLB** – placebo; ALP – Fosfataza alkaliczna (ang. *Alkaline phosphatase*).

*Odpowiedź na leczenie cholestazy zdefiniowano jako stężenie fosfatazy alkalicznej (ALP) < 1,67 x górna granica normy i stężenie bilirubiny całkowitej (TB) ≤ GGN oraz spadek ALP w stosunku do wartości wyjściowej ≥ 15% w 52. tygodniu.

*ALP ≤ 1,0× GGN.

Abstrakt Mayo 2025

W abstrakcie przedstawiono wynik wpływu leczenia elafibranorem na nieinwazyjne markery włóknienia wątroby oraz markery biochemiczne po 104 tygodniach leczenia. Parametry nieinwazyjnej oceny włóknienia, takie jak LSM (pomiar sztywności wątroby) i ELF (nasilenie włóknienia wątroby) po 104 tygodniach leczenia pozostawały zasadniczo stabilne, także u chorych z bardziej zaawansowaną chorobą. Równolegle utrzymywała się poprawa lub stabilność kluczowych markerów biochemicznych, w tym ALP i GGT, a leczenie było dobrze tolerowane.

• ELATIVE OLE – otwarta faza przedłużona badania ELATIVE (OLE, ang. *open-label extension*).

Do fazy OLE mogli wejść pacjenci, którzy ukończyli podwójnie zaślepiiony okres badania ELATIVE. Wszyscy uczestnicy otrzymywali elafibranor w dawce 80 mg/dobę. Wyniki raportowano w abstraktach Levy 2025 i Prendergast 2025.

Prendergast 2025.

W abstrakcie Prendergast 2025 przedstawione zostały pośrednie wyniki do 3 lat obserwacji (moment odcięcia danych: czerwiec 2024 r.). W analizie uwzględniono pacjentów kontynuujących leczenie elafibranorem oraz chorych przechodzących z placebo na elafibranor.

Do momentu odcięcia danych elafibranor otrzymało 153 pacjentów (108 wcześniej leczonych elafibranorem oraz 45 otrzymujących placebo), z czego 138 weszło do fazy OLE. W grupie pacjentów kontynuujących leczenie elafibranorem dostępne były dane do 156. tygodnia obserwacji.

Wśród pacjentów kontynuujących terapię elafibranorem:

- odpowiedź biochemiczną uzyskano u 56% chorych (34/61) w 104. tygodniu oraz u 85% (11/13) w 156. tygodniu
- normalizację ALP stwierdzono odpowiednio u 13% (8/61) w 104. tyg. i 39% (5/13) w 156. tyg.

W grupie pacjentów przechodzących z placebo:

- odpowiedź biochemiczną po 52 tygodniach leczenia osiągnięto u 51% chorych (21/41)
- normalizację ALP u 22% (9/41).

Ocena markerów włóknienia wskazywała na trend stabilizacji choroby u pacjentów leczonych elafibranorem przez co najmniej 104 tygodnie. Mediana zmiany sztywności wątroby (LSM) wynosiła 0,2 kPa w 104. tygodniu oraz 0,5 kPa w 156. tygodniu, natomiast dla wskaźnika ELF (nasilenia włóknienia wątroby) odpowiednio 0,0 i 0,6. U pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim świądem obecnym na początku badania obserwowano utrzymującą się poprawę we wszystkich ocenianych skalach:

- WI-NRS: poprawa o 3,1 punktu w 104. tygodniu i 4,4 punktu w 156. tygodniu,
- PBC-40 Itch: poprawa o 3,0 w 104. tyg. i 4,6 punktu – 156. tyg.,
- 5-D Itch: poprawa o 5,0 w 104. tyg. i 7,0 punktu w 156. tyg.

Levy 2025

W abstrakcie Levy 2025 uwzględniono wyniki 93 pacjentów kontynuujących leczenie elafibranorem oraz 45 przechodzących z placebo.

Stosowanie elafibranoru wiązało się z utrzymującą się odpowiedzią biochemiczną, którą obserwowano u 56% pacjentów w 52. tygodniu, 59% w 104. tygodniu, 67% w 156. tygodniu oraz 72% w 182. tygodniu. Normalizację ALP odnotowano odpowiednio u 18%, 17%, 27% i 19% pacjentów. Leczenie było również związane ze zmniejszeniem lub stabilizacją progresji choroby ocenianej na podstawie bilirubiny całkowitej, ALT i GGT, a także stabilizacją lub redukcją markerów włóknienia wątroby, w tym LSM, wskaźnika ELF oraz N-końcowego propeptydu prokolagenu typu III. Wśród pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim zmęczeniem (n=45) oraz świądem (n=41) na początku badania obserwowano klinicznie istotną poprawę tych objawów, utrzymującą się do 156. tygodnia leczenia.

- **Dodatkowe wyniki RCT ELATIVE – analizy post-hoc raportowane w abstraktach konferencyjnych**

Wnioskodawca przedstawił wyniki trzech abstraktów konferencyjnych stanowiących analizy post-hoc do badania ELATIVE.

Kowdley 2024a

W abstrakcie Kowdley 2024a oceniono wpływ leczenia elafibranorem na przeżycie wolne od transplantacji na podstawie wyników GLOBE i UK-PBC u pacjentów w badaniu ELATIVE.

W zakresie zmiany wyniku GLOBE oraz UK-PBC odnotowano wyniki istotne statystycznie na korzyść elafibranoru względem PLB.

Szczegóły w poniższej tabeli.

Tabela 12 Zmiana wyniku GLOBE oraz UK-PBC - elafibranor vs placebo

Punkt końcowy	Okres obs.	ELA			PLB			Różnica efektu	
		N	Średnia	95% CI	N	Średnia	95% CI	MD (95% CI)	Wartość p
Badanie ELATIVE									
Zmiana wyniku GLOBE	52 tyg.	93	-0,28*	-0,35; -0,23*	47	0,05*	-0,04; 0,15*	-0,33 (-0,44; -0,22)	<0,0001
Zmiana wyniku UK-PBC		92	-0,38*	-0,42; -0,33*	45	0,13*	0,06; 0,2*	-0,51 (-0,59; -0,43)	<0,0001

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); SD – odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*); **ELA** – elafibranor; **PLB** – placebo.

* Dane odczytane z wykresu, przy wykorzystaniu programu WebPlotDigitizer.

Wykazano również, nieistotny statystycznie, pozytywny wpływ terapii ELA na szacowane przeżycie po przeszczepie w oparciu o wynik GLOBE, niezależnie od stadium choroby lub odpowiedzi biochemicznej. Szczegóły tabela 37 AKL wnioskodawcy.

Abstrakt Jones 2025b

W abstrakcie oceniono wpływ leczenia ELA na zmęczenie u chorych na PBC oraz zależności między zmęczeniem a świądem. Wykazano, że elafibranor numerycznie zmniejszał nasilenie zmęczenia w porównaniu z placebo u chorych na PBC, zarówno w skali PROMIS Fatigue, jak i PBC-40 Fatigue. Numerycznie u większego odsetka pacjentów osiągnięto poprawę o co najmniej minimalnie istotną klinicznie wartość. Jednocześnie, w przypadku obu skal, na początku badania wyniki PRO dotyczące zmęczenia i świądu wykazywały słabą korelację ($r = 0,25-0,35$), co sugeruje, że świąd nie był głównym czynnikiem determinującym nasilenie zmęczenia. Podobnie, zmiany w zakresie zmęczenia i świądu (PRO) od wartości wyjściowych do 52. tygodnia również nie wykazywały silnej korelacji ($r = 0,26-0,33$), co wskazuje, że objawy te mogą ulegać poprawie niezależnie od siebie.

Abstrakt Tranter 2025

Abstrakt konferencyjny do badania ELATIVE, w którym wskazano, że skuteczność elafibranoru zależała częściowo od wyjściowej aktywności ALP - im niższe ALP na początku, tym większa szansa na osiągnięcie odpowiedzi biochemicznej i normalizacji ALP po 52 tygodniach. Mimo to elafibranor dawał numerycznie lepsze wyniki niż placebo we wszystkich podgrupach, niezależnie od wartości wyjściowego ALP.

Dodatkowo Analitycy Agencji odnaleźli publikację Levy 2026, potwierdzającą te same wnioski.

Porównanie pośrednie ELA vs pochodne kwasu fibrynowego

W przypadku porównania elafibranoru z pochodną kwasu fibrynowego nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te terapie. Zidentyfikowano dwa randomizowane badania kliniczne oceniające pochodne kwasu fibrynowego – BEZURSO oraz Li 2022 we wnioskowanej populacji. Wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia elafibranoru (ELATIVE) z pochodną kwasu fibrynowego przy użyciu metody Buchera.

W analizie pośredniej w zakresie odsetka uczestników z odpowiedzią na leczenie ocenianej na podstawie normalizacji ALP wykazano istotną statystycznie różnicę pomiędzy ocenianymi technologiami na niekorzyść ELA dla miary RD, natomiast dla OR różnica nie była istotna statystycznie.

Szczegółowe wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 13. Wyniki analizy pośredniej w zakresie odsetka uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP – ELA vs pochodne kwasu fibrynowego (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie
	ELA vs PLB	Fibrat vs PLB	ELA vs fibrat
Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP			
RD (95% CI)	0,15 (0,08; 0,22)	0,60 (0,46; 0,74)	-0,45 (-0,61; -0,29), <0,0001
OR (95% CI)	19,09 (1,12; 324,60)	49,03 (10,98; 218,94)	0,39 (0,02; 9,60), 0,5641

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); ELA – elafibranor; PLB – placebo; ALP - Fosfataza alkaliczna (ang. *Alkaline phosphatase*); OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*);

Porównanie pośrednie vs seladelpar

W przypadku porównania elafibranoru z seladelparem nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących te terapie. Zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne oceniające seladelpar – RESPONSE we wnioskowanej populacji. Wykonano analizę porównującą pośrednio skuteczność leczenia elafibranoru (ELATIVE) z seladelparem przy użyciu metody Buchera.

Ocena parametrów biochemicznych

W przypadku obu punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie tj. odsetka uczestników z odpowiedzią na leczenie cholestazy oraz odsetka uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP nie zanotowano różnic istotnych statystycznie dla porównania ELA vs SEL. W przypadku ciągłych punktów końcowych, jedyny istotny statystycznie wynik odnotowano dla zmiany poziomu GGT na korzyść seladelparu.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Ocena parametrów biochemicznych — porównanie pośrednie vs seladelpar (źródło: AKL wnioskodawcy).

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie
	ELA vs PLB	SEL vs PLB	ELA vs SEL
Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie cholestazy			
RD (95% CI)	0,47 (0,36; 0,58)	0,42 (0,29; 0,55)	0,05 (-0,12; 0,22)
OR (95% CI)	26,46 (6,13; 114,21)	6,45 (3,19; 13,05)	4,10 (0,81; 20,80)
Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP			
RD (95% CI)	0,15 (0,08; 0,22)	0,25 (0,17; 0,33)	-0,10 (-0,21; 0,01)
OR (95% CI)	19,09 (1,12; 324,60)	44,12 (2,65; 733,31)	0,43 (0,01; 23,45)
RD – różnica ryzyka (ang. risk difference); ELA – elafibranor; PLB – placebo; ALP - Fosfataza alkaliczna (ang. Alkaline phosphatase); OR — iloraz szans (ang. odds ratio);			

Tabela 15. Zmiana poziomu parametrów biochemicznych vs wartość wyjściowa — porównanie pośrednie vs seladelpar (źródło: AKL wnioskodawcy).

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	ELA vs PLB	SEL vs PLB	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
Procentowa zmiana stężenia fosfatazy alkalicznej	-40,60 (-50,99; -30,21)	-38,10 (-46,58; -29,62)	-2,50 (-15,91; 10,91)	0,7148
Zmiana aktywności ALP (U/L)	-111,7 (-142,2; -81,2)	-117,00 (-144,04; -89,96)	5,30 (-35,46; 46,06)	0,7988
Zmiana poziomu ALT (U/L)	-3,90 (-11,15; 3,35)	-8,30 (-13,74; -2,86)	4,40 (-4,66; 13,46)	0,3414
Zmiana poziomu GGT (U/L)	-30,20 (-57,64; -2,76)	-89,70 (-118,35; -61,05)	59,50 (19,83; 99,17)	0,0033
Zmiana poziomu AST (U/L)	1,90 (-4,70; 8,50)	-1,00 (-5,44; 3,44)	2,90 (-5,05; 10,85)	0,4749
Zmiana poziomu trójglicerydów (mmol/l)	-0,25 (-0,36; -0,14)	-0,20 (-0,32; -0,09)	-0,05 (-0,21; 0,11)	0,5380
Zmiana poziomu cholesterolu całkowitego (mmol/l)	-0,25 (-0,56; 0,06)	-0,22 (-0,49; 0,05)	-0,03 (-0,44; 0,38)	0,8863
Zmiana poziomu cholesterolu LDL (mmol/l)	-0,17 (-0,42; 0,08)	-0,21 (-0,44; 0,01)	0,04 (-0,30; 0,38)	0,8157
Zmiana poziomu cholesterolu HDL (mmol/l)	0,04 (-0,09; 0,17)	0,07 (-0,04; 0,18)	-0,03 (-0,20; 0,14)	0,7299

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); ELA – elafibranor; PLB – placebo; ALP - Fosfataza alkaliczna (ang. *Alkaline phosphatase*); SEL – seladelpar; GGT - gamma-glutamylotransferaza; ALT - Aminotransferaza alaninowa (ang. *Alanine Aminotransferase*); AST - Aminotransferaza asparaginianowa (ang. *Aspartate Aminotransferase*); LDL - Lipoproteina o niskiej gęstości (ang. *Low-Density Lipoprotein*); HDL - Lipoproteina o wysokiej gęstości (ang. *High-Density Lipoprotein*).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie zmiany wyników w zakresie świadu, marskości wątroby oraz ogólnej oceny jakości życia mierzonej z wykorzystaniem kwestionariusza PBC-40. Szczegóły w AKL wnioskodawcy, str.60 – 61.

Tabela 16. Zmiana wyników w zakresie świadu, oceny marskości wątroby — porównanie pośrednie vs seladelpar (źródło: AKL wnioskodawcy).

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	ELA vs PLB	SEL vs PLB	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
Zmiana wyniku zwłóknienia wątroby	-0,10 (-0,31; 0,11)	0,06 (-0,12; 0,24)	-0,16 (-0,44; 0,12)	0,2569
Zmiana wyniku sztywności wątroby	-0,10 (-2,08; 1,88)	-1,10 (-3,28; 1,08)	1,00 (-1,94; 3,94)	0,5057
Zmiana w zakresie świadu na podstawie skali NRS/NRS-WI*	-0,78 (-1,99; 0,42)	-1,80 (-2,83; -0,77)	1,02 (-0,57; 2,61)	0,2073
Zmiana wyniku w skali 5-D-Itch	-3,00 (-5,50; -0,50)	-3,50 (-5,34; -1,66)	0,50 (-2,60; 3,60)	0,7522
Zmiana wyniku kwestionariusza PBC-40 – świad	-2,30 (-4,00; -0,70)	-1,50 (-3,20; 0,20)	-0,80 (-3,17; 1,57)	0,5081

Punkt końcowy	Porównanie bezpośrednie		Porównanie pośrednie	
	ELA vs PLB	SEL vs PLB	MD (95% CI)	p
	MD (95% CI)	MD (95% CI)		
Zmiana wyniku kwestionariusza PBC-40	1,10 (-1,10; 3,40)	0,50 (-4,65; 5,65)	0,60 (-5,02; 6,22)	0,8343

MD – średnia różnica (ang. *mean difference*); ELA – elafibranor; PLB – placebo; SEL – seladelpar; WI-NRS - Numeryczna skala intensywności świądu (ang. *Worst Itch Numeric Rating Scale*); PBC-40 – *Primary Biliary Cholangitis-40 questionnaire*.

* W badaniu ELATIVE wykorzystano skalę WI-NRS, natomiast w badaniu RESPONSE zastosowano skalę NRS. Pomimo różnic w nazewnictwie, obie skale opierają się na tej samej 11-stopniowej skali numerycznej (0–10) służącej do oceny nasilenia świądu, dlatego uznano je za porównywalne na potrzeby analizy. ** Wyniki oceniane w subpopulacji pacjentów z umiarkowanym do ciężkiego świądu.

Badania wtórne

Wyniki badań wtórnych są spójne z wynikami analizy skuteczności przeprowadzonej przez wnioskodawcę. Włączone do analizy przeglądy systematyczne wskazały na skuteczność leczenia ELA+SOC vs SOC+PLB w zakresie odpowiedzi biochemicznej oraz normalizacji poziomu ALP.

W zakresie porównań pośrednich, przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą sieciową Giannini 2025. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa terapii drugiego rzutu (ELA, SEL i OCE) u pacjentów z PBC. NMA wskazała na wyższą skuteczność ELA względem SEL w uzyskiwaniu złożonej odpowiedzi biochemicznej (RR=4,37; 95% CI:1,01–18,87). Porównując względem placebo, SEL był jedyną terapią (inne oceniane interwencje to ELA i OCA), która istotnie obniżała ryzyko wystąpienia świądu de novo (RR=0,30; 95% CI:0,12–0,80), przy czym nie wykazano istotnych różnic pomiędzy SEL vs. ELA w tym zakresie (RR=2,53; 95% CI:0,82–7,83).

Celem NMA Lin 2024 było porównanie skuteczności leków jako terapii wspomagającej u pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych opornym na UDCA, w zakresie poprawy aktywności ALP. W ramieniu interwencji analizowano: fenofibrat, bezafibrat, kwas obetycholowy, seladelpar, elafibranor, saroglitazar, budezonid, aldafermin, a komparatora: UDCA, SEL+UDCA, FEFIB+UDCA, BEZFIB+UDCA. NMA wykazała, że elafibranor w połączeniu z UDCA miał największe prawdopodobieństwo bycia optymalnym schematem leczenia (32%). Terapia elafibranorem przewyższała seladelpar, bezafibrat i fenofibrat, jednak różnice między poszczególnymi schematami nie osiągnęły istotności statystycznej. Połączenie seladelpar + UDCA było mniej skuteczną terapią pod względem redukcji aktywności ALP niż elafibranor, jednak różnica między nimi nie była istotna statystycznie. Najlepszy spośród ww. terapii okazał się fenofibrat + UDCA.

Najważniejsze wnioski z opracowań wtórnych znajdują się w AKL wnioskodawcy (str. 30-45).

Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli NMA Jones 2026 i MAIC Jones 2025.

Jones 2026 – NMA

Celem tej analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ELA vs SEL. Zgodnie z wynikami przeprowadzonej NMA, pacjenci leczeni elafibranorem mieli większe szanse na osiągnięcie odpowiedzi cholestatycznej po 52 tygodniach niż pacjenci leczeni seladelparem. Prawdopodobieństwo (posterior probability), że szanse te są wyższe dla elafibranoru, wynosiło ≥99%. Wyniki były spójne także w podgrupie pacjentów z wyjściowym ALP ≥ 350 U/l.

Dla pozostałych punktów końcowych po 52 tygodniach leczenia (w tym normalizacja ALP, średnia zmiana ALP, całkowita częstość przerwania leczenia, zmiana nasilenia świądu oraz świąd jako działanie niepożądane) przedziały wiarygodności były szerokie, co wskazuje na znaczną niepewność oszacowań i brak jednoznacznych dowodów na różnice między elafibranorem a seladelparem.

Abstrakt Jones 2025c – analiza MAIC (abstrakt i poster)

Celem tej analizy było porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ELA vs SEL. W ramach analizy MAIC, wykazano, że SEL jest numerycznie skuteczniejszy od ELA w zakresie normalizacji ALP, redukcji aktywności ALP względem stanu wyjściowego oraz zdarzeń niepożądanych. W zakresie złożonej biochemicznej odpowiedzi (ALP < 1,67 × GGN, bilirubina całkowita < 1 × GGN oraz redukcja ALP > 15%), ELA okazał się numerycznie skuteczniejszy.

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Porównanie bezpośrednie - ELA vs SoC

W odniesieniu do ogólnej oceny profilu bezpieczeństwa nie odnotowano IS różnic w zakresie poważnych AE, AE związanych z leczeniem, ciężkich AE, AE skutkujących przerwaniem leczenia oraz śmiertelnych zdarzeń niepożądanych.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 17 Profil bezpieczeństwa w badaniu ELATIVE — elafibranor vs placebo (źródło: AKL wnioskodawcy).

Punkt końcowy	Okres obs.	ELA n/N (%)	PLB n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Jakiegokolwiek AE	52 tyg.	104/108 (96,3%)	48/53 (90,6%)	2,71 (0,70; 10,54)	0,1506	0,06 (-0,03; 0,14)	0,194	-
Covid 19		31/108 (28,7%)	20/53 (37,7%)	0,66 (0,33; 1,33)	0,2483	-0,09 (-0,25; 0,07)	0,256	-
Świąd		22/108 (20,4%)	14/53 (26,4%)	0,71 (0,33; 1,54)	0,3882	-0,06 (-0,20; 0,08)	0,400	-
Zakażenie układu moczowego		12/108 (11,1%)	10/53 (18,9%)	0,54 (0,22; 1,34)	0,1826	-0,08 (-0,20; 0,04)	0,208	-
Zmęczenie		10/108 (9,3%)	7/53 (13,2%)	0,67 (0,24; 1,87)	0,4458	-0,04 (-0,15; 0,07)	0,467	-
Ból głowy		9/108 (8,3%)	6/53 (11,3%)	0,71 (0,24; 2,12)	0,5415	-0,03 (-0,13; 0,07)	0,558	-
Ból pleców		4/108 (3,7%)	6/53 (11,3%)	0,30 (0,08; 1,12)	0,0729	-0,08 (-0,17; 0,02)	0,106	-
Jakiegokolwiek poważne AE		12/108 (11,1%)	6/53 (11,3%)	0,98 (0,35; 2,77)	0,9684	0,00 (-0,11; 0,10)	0,968	-
Jakiegokolwiek AE z powodu leczenia		42/108 (38,9%)	21/53 (39,6%)	0,97 (0,49; 1,90)	0,9286	-0,01 (-0,17; 0,15)	0,929	-
Jakiegokolwiek ciężkie AE		11/108 (10,2%)	7/53 (13,2%)	0,75 (0,27; 2,05)	0,5684	-0,03 (-0,14; 0,08)	0,582	-
Jakiegokolwiek AE skutkujące przerwaniem leczenia		11/108 (10,2%)	5/53 (9,4%)	1,09 (0,36; 3,31)	0,8810	0,01 (-0,09; 0,10)	0,880	-
Jakiegokolwiek śmiertelne zdarzenie niepożądane		2/108 (1,9%)	0/53 (0,0%)	2,51 (0,12; 53,26)	0,5545	0,02 (-0,02; 0,06)	0,339	-

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNH – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); ELA – elafibranor; PLB – placebo; AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

Dane z badania ELATIVE wykazały, że w zakresie większości ocenianych parametrów dotyczących bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyjątek stanowią zaburzenia żołądkowo-jelitowe (wymioty, zaparcia), nieprawidłowa utrata masy ciała oraz zaburzenia nerek i dróg moczowych raportowane w badaniu ELATIVE, w przypadku których w zakresie miary RD odnotowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść elafibranoru (w przypadku zaburzeń żołądkowo-jelitowych

odnotowano wynik istotny statystycznie na niekorzyść elaifbranoru również w zakresie miary OR). Szczegóły str. 62-65 AKL wnioskodawcy.

Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 18 Istotne statystycznie zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia w badaniu ELATIVE — elaifbranor vs placebo (źródło: AKL wnioskodawcy).

Punkt końcowy	Okres obs.	ELA n/N (%)	PLB n/N (%)	OR		RD		NNH (95% CI)
				OR (95% CI)	Wartość p	RD (95% CI)	Wartość p	
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	52 tyg.	55/108 (50,9%)	16/53 (30,2%)	2,40 (1,19; 4,82)	0,0139	0,21 (0,05; 0,36)	0,009	4,82 (2,76; 19,26)
Wymioty		12/108 (11,1%)	1/53 (1,9%)	6,50 (0,82; 51,40)	0,0760	0,09 (0,02; 0,16)	0,009	10,84 (6,18; 44,31)
Zaparcia		9/108 (8,3%)	1/53 (1,9%)	4,73 (0,58; 38,34)	0,1458	0,06 (0,00; 0,13)	0,047	15,51 (7,80; 1324,02)
Nieprawidłowa utrata masy ciała		6/108 (5,6%)	0/53 (0,0%)	6,79 (0,38; 122,76)	0,1949	0,06 (0,00; 0,11)	0,034	18,00 (9,36; 233,54)
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		12/108 (11,1%)	1/53 (1,9%)	6,50 (0,82; 51,40)	0,0760	0,09 (0,02; 0,16)	0,009	10,84 (6,18; 44,31)

OR – iloraz szans (ang. *odds ratio*); RD – różnica ryzyka (ang. *risk difference*); NNH – liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (ang. *number needed to treat for an additional harmful endpoint*); ELA – elaifbranor; PLB – placebo; AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

- **ELATIVE OLE – otwarta faza przedłużona badania ELATIVE (OLE, ang. *open-label extension*).**

Abstrakt Levy 2025

Analiza bezpieczeństwa badania ELATIVE OLE, obejmująca okres do 4,5 roku leczenia wykazała podobny profil toksyczności jak w części podwójnie zaślepionej. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były:

- przyrost masy ciała (16,7%),
- zakażenia układu moczowego (13,0%),
- świąd (10,1%).

Częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła 7,2%.

Porównanie pośrednie vs pochodne kwasu fibrynowego

W zakresie wszystkich ocenianych parametrów z zakresu bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Szczegóły w Tab. 31 i Tab. 32 AKL wnioskodawcy.

Tabela 19. Profil bezpieczeństwa — porównanie pośrednie ELA vs fibraty (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Porównanie pośrednie – ELA vs fibraty			
	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
Jakiegokolwiek AE	3,99 (0,64; 24,79)	0,1382	0,10 (-0,06; 0,26)	0,2070
Jakiegokolwiek poważne AE	0,61 (0,16; 2,36)	0,4742	-0,07 (-0,27; 0,13)	0,4980
Zapalenie nosogardła	2,27 (0,20; 25,81)	0,5078	0,04 (-0,12; 0,20)	0,6200
Ból brzucha	1,75 (0,30; 10,14)	0,5336	0,03 (-0,13; 0,19)	0,7050
Świąd	1,34 (0,30; 5,98)	0,7017	0,00 (-0,18; 0,18)	1,0000
Biegunka	8,00 (0,76; 84,33)	0,0835	0,12 (-0,02; 0,26)	0,0963
Choroba grypopodobna	2,00 (0,15; 26,12)	0,5970	0,02 (-0,11; 0,15)	0,7630

OR — iloraz szans (ang. *odds ratio*); ELA – elaifbranor; PLB – placebo; AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*).

Porównanie pośrednie vs seladelpar

W zakresie większości ocenianych parametrów z zakresu bezpieczeństwa w porównaniu pośrednim, nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy porównywanymi interwencjami. Wyjątek stanowią następujące punkty końcowe: zakażenie górnych dróg oddechowych - różnica istotna statystycznie na niekorzyść elafibranoru oraz ból pleców - różnica istotna statystycznie na korzyść elafibranoru.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 20. Profil bezpieczeństwa — porównanie pośrednie vs seladelpar (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Porównanie pośrednie			
	OR (95% CI)	p	RD (95% CI)	p
Jakiegokolwiek AE	2,28 (0,46; 11,25)	0,3126	0,04 (-0,10; 0,18)	0,5617
Jakiegokolwiek poważne AE	0,65 (0,13; 3,19)	0,5973	-0,04 (-0,17; 0,09)	0,5476
Covid 19	0,55 (0,19; 1,60)	0,2717	-0,12 (-0,31; 0,07)	0,2258
Świąd	2,63 (0,70; 9,91)	0,1531	0,05 (-0,12; 0,22)	0,5624
Zakażenie górnych dróg oddechowych	22,13 (1,57; 311,33)	0,0217	0,11 (0,01; 0,21)	0,0356
Ból głowy	0,27 (0,04; 1,76)	0,1699	-0,08 (-0,20; 0,04)	0,1886
Zapalenie nosogardła	2,90 (0,23; 35,77)	0,4065	0,04 (-0,05; 0,13)	0,3844
Ból pleców	0,06 (0,01; 0,73)	0,0273	-0,13 (-0,24; -0,02)	0,0203
Choroba zwyrodnieniowa stawów	3,48 (0,14; 88,14)	0,4494	0,03 (-0,05; 0,11)	0,4658
Zmęczenie	0,66 (0,13; 3,30)	0,6100	-0,04 (-0,17; 0,09)	0,5476
Mdłości	1,51 (0,23; 10,02)	0,6712	0,03 (-0,08; 0,14)	0,5827
Wzdęcia	1,69 (0,06; 49,43)	0,7605	0,00 (-0,07; 0,07)	1,0000
Zakażenie układu moczowego	1,10 (0,21; 5,90)	0,9096	-0,05 (-0,19; 0,09)	0,4805
Jakiegokolwiek AE skutkujące przerwaniem leczenia	1,63 (0,24; 10,89)	0,6159	0,02 (-0,09; 0,13)	0,7210

Wyniki poszerzonej analizy bezpieczeństwa

Bazy danych

Przeszukanie wykazało 348 pojedynczych przypadków działań niepożądanych w bazie EudraVigilance zgłoszonych dla leku IQIRVO, które wystąpiły u 161 pacjentów. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane dotyczyły zaburzeń żołądkowo-jelitowych (54 przypadki), odchyień w parametrach badań (51), zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (39), chorób układu nerwowego (32) oraz chorób mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (31), chorób skóry i tkanki podskórnej (24). Nieco rzadziej, lecz nadal powyżej 10 przypadków, zanotowano dla urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (16), chorób wątroby i dróg żółciowych (15), infekcji i chorób pasożytniczych (14) oraz chorób nerek i układu moczowego (11).

W bazie VigiAccess zidentyfikowano 843 pojedynczych zdarzeń niepożądanych odnotowanych w trakcie stosowania ELA. Najczęstsze kategorie obejmowały żołądkowo-jelitowych (298 przypadki), odchyień w parametrach badań (217), zaburzeń ogólnych i reakcji w miejscu podania (199), chorób mięśniowo-szkieletowych i tkanki łącznej (182), chorób skóry i tkanki podskórnej (148) oraz chorób układu nerwowego (130). Dla SEL zanotowano 572 pojedynczych zdarzeń.

Wnioskodawca nie zaraportował bezpieczeństwa na podstawie danych z AEMS. Analitycy Agencji przeszukali tę bazę w dniu 14.05.2026 r. Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych wyniosła 624 w latach 2024-2026, z których 128 stanowiły ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. *serious adverse event*, SAE), w tym 17 zgonów.

ChPL

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

Wyniki badań z zakresu efektywności praktycznej

Do analizy włączono trzy badania:

- Jones 2025 – retrospektywne, wieloośrodkowe badanie na 27 pacjentach,
- Kamiringugi 2025 – retrospektywne, wieloośrodkowe, 12 pacjentów,
- Viganò 2025 – obserwacyjne, wieloośrodkowe, 80 pacjentów.

Elafibranor wykazuje wpływ na poprawę parametrów biochemicznych (szczególnie ALP) u pacjentów z PBC opornych na leczenie standardowe, jednak dane pochodzą głównie z małych badań o krótkim czasie obserwacji, a profil tolerancji pozostaje zmienny. Szczegóły badań znajdują się w tabeli 40 AKL wnioskodawcy.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Technika analityczna

Analizę ekonomiczną dla porównania ELA względem SoC przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA, ang. *cost-utility analysis*). Dla porównania ELA z pochodnymi kwasu fibrynowego przedstawiono oszacowanie różnicy w kosztach terapii.

Porównywane interwencje

Produkt leczniczy Iqirvo (elafibranor) ± UDCA porównano:

- ze standardowym leczeniem (SoC) obejmującym:
 - terapię UDCA, i/ lub
 - leczenie objawowe, tj. terapię świądu (cholestyramina, ryfampicyna, naltrekson, gabapentyna, sertralina);
- z pochodnymi kwasu fibrynowego.

Założono, że odsetek 92,5% pacjentów stosuje UDCA (pacjenci tolerujący UDCA). *Pozostałe 7,5% nie toleruje terapii UDCA i przyjmuje jedynie leczenie objawowe.*

Populacja docelowa

Dorośli pacjenci z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub z nietolerancją UDCA.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) i świadczeniobiorcy¹¹, a także wyłącznie z perspektywy płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę CUA oraz porównanie kosztów terapii ELA vs fibraty przeprowadzono w 43-letnim horyzoncie czasowym. W ramach analizy wrażliwości dla CUA przetestowano krótszy, tj. 16-letni horyzont czasowy.

Model

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

Dostosowany model to kohortowy model Markowa porównujący koszty i efekty zdrowotne związane ze stosowaniem ELA vs SoC w horyzoncie dożywotnim. Struktura modelu podzielona jest na dwie części, tj. komponent biomarkerów PBC oraz komponent choroby wątroby.

Komponent biomarkerów PBC stratyfikuje pacjentów wg ryzyka progresji choroby wątroby:

- Niskie ryzyko: ALP ≤ 200 U/L i TB ≤ 20 μmol/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].

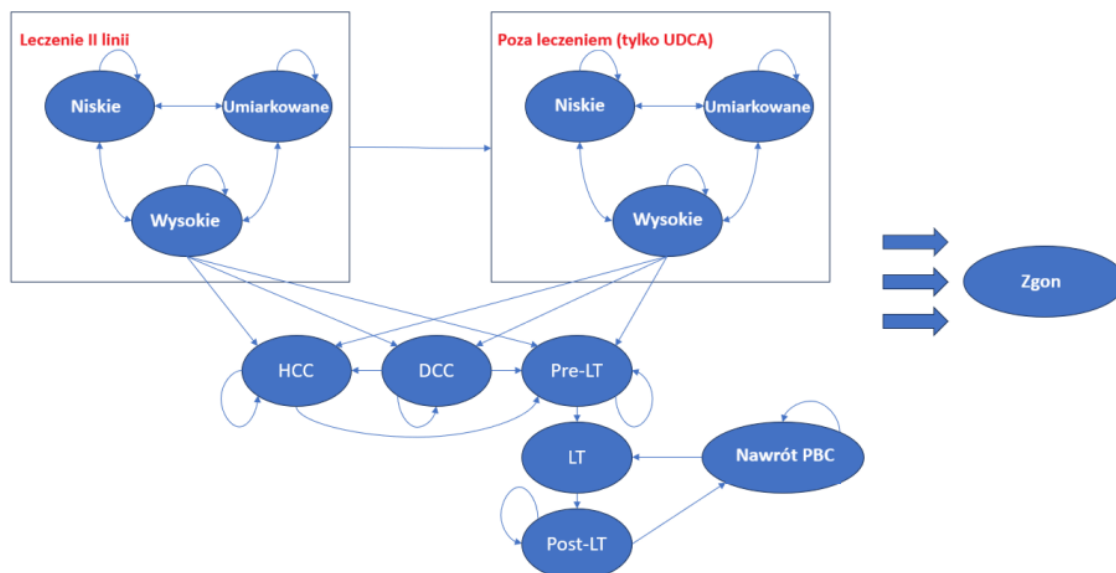
Stany zdrowia uwzględnione w komponencie choroby wątroby:

- Niewyrównana marskość wątroby (DCC, ang. *decompensated cirrhosis*),
- Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*),

¹¹ UDCA finansowany jest w ramach refundacji aptecznej (lista A1) z poziomem odpłatności 30% oraz bezpłatnie (lista D1 oraz D2)

- Przed przeszczepem wątroby (pre-LT),
- Przeszczep wątroby (LT, ang. *liver transplant*),
- Po przeszczepie wątroby (post-LT),
- Nawrót PBC.

Schemat modelu wnioskodawcy przedstawiono poniżej, natomiast jego szczegółowy opis przedstawiono w rozdz. 2.2 AE Wnioskodawcy.



Rysunek 1. Struktura modelu wykorzystanego w analizie wnioskodawcy

Model wykorzystany do przeprowadzenia CUA został również zastosowany do oszacowania różnicy w kosztach leczenia elafibranorem i fibratami.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo przedstawione w rozdz. 1.3 oraz 2.3 AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej AE.

Skuteczność kliniczna

Charakterystykę początkową pacjentów oparto na badaniu ELATIVE. Odsetek pacjentów stosujących ELA w połączeniu z UDCA (92,5%)¹² określono na podstawie opinii ekspertów klinicznych przedstawionej w AWA Ocaliva¹³.

W przypadku porównania ELA vs SoC, skuteczność i bezpieczeństwo przyjęto zgodnie z danymi z badania ELATIVE. W przypadku porównania z fibratami przyjęto terapeutyczną równorzędność efektów zdrowotnych.

W modelu uwzględniono średni wiek wejścia do modelu wynoszący 57,1 lat.

Prawdopodobieństwa przejścia między stanami

Stany zdrowotne zdefiniowane na podstawie biomarkerów PBC

W modelu prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia specyficznymi dla PBC rejestrowane były w 5. punktach czasowych, tj. wizyta 1 (punkt wyjściowy) – początek cyklu 1; wizyta 3 – koniec cyklu 1; wizyta 4 – koniec cyklu 2; wizyta 5 – koniec cyklu 3 oraz wizyta 6 – koniec cyklu 4. W każdym punkcie oceniano aktywność ALP, poziom TB oraz stopień włóknienia wątroby, przy czym brakujące dane uzupełniano metodą LOCF. Na tej podstawie wyznaczano prawdopodobieństwa przejścia między stanami zdrowia w kolejnych cyklach jako proporcję pacjentów zmieniających lub utrzymujących stan. Po 4. cyklu założono, że pacjenci leczenia

¹² w ramieniu elafibranoru uwzględniono pacjentów otrzymujących monoterapię elafibranorem, natomiast w ramieniu UDCA – pacjentów pozostających bez leczenia przyczynowego

¹³ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7700-31-2022-zlc>

elafibranorem pozostają w swoim stanie zdrowia do końca horyzontu modelu, natomiast po przerwaniu terapii ich rozkład odpowiada wartościom początkowym. Dane z 78. tygodnia badania ELATIVE sugerują stabilizację lub poprawę parametrów (ALP, TB) przy elafibranorze oraz pogorszenie u pacjentów otrzymujących placebo. Aby odzwierciedlić pogarszający się przebieg u pacjentów leczonych SoC, w modelu utrzymano prawdopodobieństwa przejścia z wcześniejszych cykli oraz zastosowano podejście LOCF. Dodatkowo przyjęto, że pacjenci na SoC nie mogą poprawić swojego statusu ryzyka, co oznacza brak przejść do stanów o niższym ryzyku.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 4. AE Wnioskodawcy.

Stany zdrowia związane z chorobami wątroby

Prawdopodobieństwa przejścia określono na podstawie danych NICE dla OCA oraz opinii ekspertów klinicznych. Wartości różnią się w zależności od stanu zdrowia i rosną wraz z zaawansowaniem choroby. Model uwzględnia progresję między stanami choroby wątroby, w tym rozwój powikłań oraz przejście do przeszczepu. Ujęto także stan po przeszczepie, możliwość nawrotu choroby i ponownego przeszczepu. Ze względu na brak danych dla populacji polskiej wykorzystano wartości dla populacji brytyjskiej.

Szczegóły przedstawiono w Tab. 5. AE Wnioskodawcy.

Świąd

W modelu ekonomicznym świąd uwzględniono jako czynnik wpływający zarówno na efekty zdrowotne poprzez dekrementy użyteczności (szczegóły poniżej), jak i na koszty poprzez uwzględnienie kosztów jego leczenia.

W modelu w ramieniu ELA oraz SoC przyjęto trzy kategorie nasilenia świądu na podstawie wyników kwestionariusza PBC-40 Itch, tj. brak świądu, świąd łagodny oraz klinicznie istotny. Na podstawie badania ELATIVE określono liczbę pacjentów, u których występował świąd w określonym stopniu nasilenia na początku badania oraz dla każdego punktu oceny w 3., 6., 9. i 12+ miesiącu. *Od 12. miesiąca przyjęto założenie konserwatywnej ekstrapolacji, według którego rozkład nasilenia świądu pozostaje stały.*

Szczegóły przedstawiono w Tab. 6 AE Wnioskodawcy.

Przerwanie leczenia

Model uwzględnia możliwość przerwania leczenia, aby określić liczbę pacjentów pozostających na terapii w kolejnych cyklach analizy. W tym celu wykorzystano dane z badania ELATIVE dotyczące czasu do przerwania leczenia elafibranorem. Do oszacowania dalszego przebiegu, wykraczającego poza horyzont trwania badania ELATIVE zastosowano parametryczne rozkłady czasu do zdarzenia. W analizie podstawowej zastosowano krzywą log-normalną.

Po przerwaniu leczenia elafibranorem przyjęto, że pacjenci kontynuują leczenie UDCA przez resztę życia. Jednocześnie założono, że pacjenci nie przerywają terapii UDCA.

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt elafibranoru oraz kwasu ursodeoksycholowego;
- koszt stanu zdrowia (leczenia i monitorowania);
- koszty zdarzeń niepożądanych (świąd, zakażenia układu moczowego oraz zmęczenie),
- koszty leczenia świądu;

Tabela 21. Koszt ELA uwzględniony w obliczeniach analizy podstawowej [PLN]

Parametr	Perspektywa NFZ bez / z RSS	Perspektywa NFZ + pacjent bez / z RSS
Koszt/ tabletka*		
Tabletki / cykl**	91,31	
Koszt/ cykl**		

* jedna tabletka zawiera 80 mg ELA;

** przy uwzględnieniu 3 miesięcznego cyklu leczenia;

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

Na podstawie danych sprzedażowych oraz Obwieszczenia MZ w obliczeniach przyjęto średni koszt UDCA wynoszący 0,94 PLN z perspektywy NFZ oraz 1,10 PLN z perspektywy wspólnej za tabletkę zawierającą średnią dawkę [REDACTED] kwasu ursodeoksycholowego.

Dla fibratów (fenofibrat) przyjęto średnią dawkę wynoszącą [REDACTED], a średni koszt za tabletkę z perspektywy NFZ jako [REDACTED] oraz [REDACTED] z perspektywy wspólnej.

Koszty stanu zdrowia

Koszty związane z leczeniem i monitorowaniem pacjentów z PBC zostały oszacowane w modelu w horyzoncie całego życia, w zależności od stanu zdrowia pacjentów. Dla każdego stanu (niskie, umiarkowane, wysokie ryzyko progresji oraz zaawansowane stadia choroby, w tym DCC, HCC, pre-LT, LT i post-LT) przypisano odpowiednie zużycie zasobów opieki zdrowotnej.

Wykorzystanie zasobów, w tym m.in. hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, badania diagnostyczne zostały oparte na danych literaturowych oraz dokumentacji NICE, natomiast koszty jednostkowe pochodziły głównie z polskich źródeł (zarządzenia NFZ, obwieszczenia AOTMiT, dane NFZ), z zastosowaniem współczynników korygujących.

Koszty pacjentów w stanie wysokiego ryzyka / nawrotu PBC oszacowano na podstawie opinii ekspertów jako 50% kosztów ponoszonych w stanie zdekompensowanej marskości wątroby (DCC). Koszty przeszczepu wątroby uwzględniono jako jednorazowe, natomiast koszty leczenia po przeszczepie (w tym immunosupresji) modelowano jako koszty cykliczne.

Koszty monitorowania terapii w programie lekowym oszacowano na podstawie danych dla programu dot. leczenia pacjentów z postępującą rodzinną cholestazą wewnątrzwątrobową (PFIC), przyjmując podobieństwo charakteru PFIC i PBC. Jednocześnie przyjęto uproszczenie polegające na braku różnicowania kosztów monitorowania w zależności od sposobu finansowania terapii.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.5.2 AE Wnioskodawcy.

Koszty leczenia świądu

Dla pacjentów ze świądem (łagodnym oraz klinicznie znaczącym) przypisano koszty leczenia przyjmując uśrednioną strukturę stosowanych terapii w Polsce (cholestyramina – 5%, ryfampicyna – 65%, naltrekson – 10%, gabapentyna – 10%, sertralina – 10%).

Koszty leków oszacowano na podstawie obwieszczenia MZ oraz danych sprzedażowych NFZ (styczeń 2026). Z perspektywy NFZ uwzględniono jedynie koszty cholestyraminy¹⁴, natomiast pozostałe leki, w tym naltrekson¹⁵, przyjęto jako koszty zerowe z uwagi na brak ich finansowania przez NFZ we wnioskowanym wskazaniu. W modelu przyjęto średnią zalecaną dzienną dawkę (DDD) substancji czynnej wg. WHO oraz częstotliwość jej przyjmowania (raz, dwa lub trzy razy dziennie).

Monitorowanie leczenia oszacowano na podstawie kosztów wizyt ambulatoryjnych (W11) oraz wizyt lekarskich obejmujących diagnostykę laboratoryjną (W13) wycenionych na podstawie wycen świadczeń NFZ, przeliczając ich wartość punktową przy użyciu współczynnika 1,82 zł/pkt.

Koszty monitorowania różnicowano w zależności od nasilenia świądu, przyjmując większe zużycie zasobów (wizyt ambulatoryjnych oraz wizyt ambulatoryjnych z badaniem krwi) u pacjentów z klinicznie znaczącym świądem (odpowiednio 1 oraz 2 wizyty rocznie) w porównaniu do pacjentów z łagodnym świądem (odpowiednio 2 oraz 4 wizyty rocznie).

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.5.4 AE Wnioskodawcy.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie wykorzystano wartości użyteczności oraz dekrementy przyjęte za autorami modelu, z uwagi na brak dostępnych danych dla wszystkich stanów zdrowia w PBC. Główne źródła obejmowały: dokumentację NICE dotyczącą OCA oraz sofosbuviru (bazującą na badaniach Wright 2006 i Younossi 2000), dane literaturowe dotyczące zdarzeń niepożądanych (Abrahamian 2011, NICE Dostarlimab), a także opinie ekspertów klinicznych (dla świądu). Dodatkowo dekrementy użyteczności związane ze świądem oszacowano na podstawie regresji danych EQ-5D z badania ELATIVE.

¹⁴ na podstawie raportu https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2024/122/RPT/OT.4211.22.2024%20cholestyramina_BIP.pdf

¹⁵ brak refundacji, cenę uzyskano z bazy leków na portalu Medycyna Praktyczna

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

Stan choroby	Średnia wartość użyteczności (SE)
Stany specyficzne dla PBC	
Niskie ryzyko postępu PBC	0,84 (0,17)
Umiarkowane ryzyko postępu PBC	0,84 (0,17)
Wysokie ryzyko postępu PBC	0,55 (0,11)
Stany zdrowia związane z zaawansowaną chorobą wątroby	
Niewyrównana marskość wątroby (DCC)	0,38 (0,08)
Rak wątrobykomórkowy (HCC)	0,45 (0,09)
Przed przeszczepem wątroby (pre-LT)	0,38 (0,08)
Przeszczep wątroby (LT)	0,57 (0,11)
Po przeszczepie wątroby (post-LT)	0,67 (0,13)
Nawrót PBC	0,67 (0,13)
Spadek użyteczności dla świadu	
Łagodny świad	0,009
Klinicznie istotny świad	0,079
Spadek użyteczności dla zdarzeń niepożądanych	
Świad	0,11
Zakażenia układu moczowego	0,06
Zmęczenie	0,07

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 2.4 AE Wnioskodawcy oraz w Aneksie 1 AE Wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Porównanie ELA vs SoC (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie schematu ELA w miejsce schematu SoC jest [REDAKTOWANE]. Oszacowane wartości parametru ICUR w wariancie z RSS z perspektywy NFZ oraz perspektywy wspólnej wyniosły odpowiednio [REDAKTOWANE] oraz [REDAKTOWANE] i znajdują się powyżej progu opłacalności¹⁶, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Natomiast oszacowana wartość parametru ICUR w wariancie bez RSS znajduje się powyżej progu opłacalności zarówno w perspektywie NFZ, jak i perspektywie wspólnej, wynosząc odpowiednio 590 788,76 PLN/QALY oraz 591 924,72 PLN/QALY.

Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy podstawowej ELA vs SoC

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ELA	SoC	ELA	SoC
Efekt [QALY]	9,79	6,46	9,79	6,46
Efekt inkrementalny [QALY]		3,32		3,32
Z RSS				
Koszt leczenia [PLN]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDAKTOWANE]		[REDAKTOWANE]	

¹⁶ 244 821 PLN/QALY

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ELA	SoC	ELA	SoC
ICUR [PLN/QALY]				
Bez RSS				
Koszt leczenia [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
ICUR [PLN/QALY]		590 788,76		591 924,72

ELA vs fibraty (zestawienie różnicy w kosztach leczenia)

Zgodnie z przeprowadzonym przez wnioskodawcę zestawieniem kosztów leczenia ELA vs fibraty, w wariancie uwzględniającym RSS, koszty terapii lekiem ELA są od kosztów terapii pochodnymi kwasu fibrynowego zarówno z perspektywy NFZ, jak i wspólnej. W wariancie bez RSS, koszty leczenia ELA vs fibraty są wyższe o ok. 2,0 mln PLN z perspektywy NFZ oraz wspólnej.

Wyniki zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24 Wyniki analizy ELA vs fibraty

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	ELA	Fibraty	ELA	Fibraty
Z RSS				
Koszt całkowity [PLN]				
Koszt inkrementalny [PLN]				
Bez RSS				
Koszt całkowity [PLN]	2 258 792,05	217 063,13	2 267 749,01	228 739,45
Koszt inkrementalny [PLN]	2 041 728,92		2 039 009,56	

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Porównanie ELA vs SoC (CUA)

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY), jest równy wysokości progu¹⁷, o którym mowa w art. 12 pkt. 13 i art. 19 ust. 2 pkt. 7 ustawy, . Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

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

Porównanie ELA vs fibraty (zestawienie różnicy w kosztach leczenia)

Cenę zbytu netto technologii wnioskowanej, przy której koszty terapii porównywanymi schematami terapeutycznymi są sobie równe oszacowano w perspektywie NFZ i wspólnej na 0,00 PLN (z RSS) oraz 79,82 PLN (bez RSS).

Z uwagi na fakt, że pochodne kwasu fibrynowego nie są refundowane we wnioskowanym wskazaniu, nie zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

¹⁷ 244 821 PLN/QALY

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości dla porównania ELA vs SoC, która obejmowała analizę jednokierunkową, scenariuszy (łącznie 24 wariantów) oraz analizę probabilistyczną. Zestawienie parametrów wykorzystanych w analizie wrażliwości znajduje się w rozdz. 2.7.1 AE wnioskodawcy.

Deterministyczna analiza wrażliwości

Wartości ICUR oszacowane z perspektywy NFZ oraz wspólnej w ramach wszystkich scenariuszy analizy wrażliwości znajdują się powyżej progu opłacalności w wariancie bez / z RSS.

Największy wpływ na wzrost współczynnika ICUR względem analizy podstawowej w perspektywie NFZ i wspólnej bez / z RSS miało przyjęcie wariantu uwzględniającego:

- o pozostanie pacjentów leczonych SoC w ostatnim osiągniętym stanie zdrowia
- o przyjęcie dolnej wartości 95% przedziału ufności wartości użyteczności

Najniższą wartość współczynnika ICUR względem analizy podstawowej () otrzymano natomiast dla scenariusza uwzględniającego dyskontowanie wyłącznie kosztów.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

W ramach analizy wrażliwości przeprowadzono analizę probabilistyczną (1000 iteracji). W perspektywie płatnika publicznego i wspólnej prawdopodobieństwo, że elafibranor jest efektywny kosztowo względem terapii SoC wynosi 0% w wariancie bez i z RSS.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK/?	Ze względu na brak danych kosztowych dla seladelparu, nie przeprowadzono porównania ww. technologii z elafibranorem. W rozdz. 5.3.2 przedstawiono obliczenia własne.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	W przypadku porównania ELA vs SoC przeprowadzono CUA. Dla porównania ELA vs fibraty przedstawiono różnicę w kosztach leczenia.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont dożywności, w ramach AW dla CUA testowano krótszy, tj. 16-letni horyzont czasowy analizy.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przegląd systematyczny użyteczności został przeprowadzony prawidłowo. Wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie danych zgodnie z przyjętą metodyką, jednak nie zidentyfikowano wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		uwzględnionych w modelu. Wynika to z ograniczonej dostępności danych w literaturze.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	W modelu zastosowano korektę wartości użyteczności związaną z wiekiem na podstawie polskich norm EQ-5D (Golicki 2021), jednak bazowe wartości użyteczności pochodzą z danych zagranicznych (m.in. NICE). W konsekwencji adaptacja do warunków polskich ma charakter częściowy i stanowi ograniczenie analizy.
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił jednokierunkową deterministyczną i probabilistyczną analizę wrażliwości dla porównania ELA vs SoC.

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

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Ograniczenia analizy wskazane przez wnioskodawcę (rozdz. 4 AE Wnioskodawcy)

- 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.
- 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 programu lekowego. Ma to głównie znaczenie 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.

Komentarz analityków Agencji:

- Zaimplementowanie scenariuszy U, V, W oraz X, ukierunkowanych na adresowanie zidentyfikowanych ograniczeń modelu, prowadzi do wzrostu współczynnika ICUR względem analizy podstawowej o ok. 0-6%. Przyjęcie ww. wariantów nie wpływa na wnioskowanie. Niemniej, sposób zaimplementowania mechanizmu przerywania leczenia po 12 miesiącach nie w pełni odpowiada zapisom projektu programu lekowego, gdyż odnosi się wyłącznie do subpopulacji pacjentów z wysokim ryzykiem (scenariusz X), a nie do całej populacji pacjentów niespełniających kryteriów skuteczności leczenia. W konsekwencji wpływ

przyjętych założeń dotyczących czasu trwania terapii na wyniki analizy ekonomicznej może być nie w pełni uchwyceny.

Ograniczenia analizy zidentyfikowane przez analityków

- W analizie nie uwzględniono odrębnego modelowania pacjentów z nietolerancją UDCA, opierając się na zbiorczych wynikach badania klinicznego, co może maskować potencjalne różnice w skuteczności leczenia między podgrupami.
- Nie odnaleziono polskich badań umożliwiających określenie wartości użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z PBC, w związku z czym wykorzystano dane pochodzące z literatury międzynarodowej oraz analiz HTA (NICE), co może ograniczać adekwatność wyników do warunków polskich.
- Koszty stanów zdrowia oszacowano na podstawie zagranicznych danych dotyczących zużycia zasobów (m.in. NICE oraz badań literaturowych), przy braku dostępnych danych dla Polski. W związku z tym rzeczywiste zużycie zasobów w polskich warunkach może odbiegać od przyjętego w modelu.
- Nie odnaleziono polskich danych, które umożliwiłyby określenie prawdopodobieństwa przejścia do i pomiędzy stanami zaawansowanej choroby wątroby w populacji docelowej. W związku z tym prawdopodobieństwa przejścia określono na podstawie danych z analizy dla preparatu Ocaliva ocenionego przez NICE.
- W ramach analizy ekonomicznej wskazano seladelpar (SEL) jako komparator, jednak nie przedstawiono wyników porównania ELA vs SEL ze względu na brak dostępnych danych kosztowych dla tej technologii, co uniemożliwiło przeprowadzenie pełnej analizy ekonomicznej. W ramach obliczeń własnych (rozdz. 5.3.2) przedstawiono wyniki porównania kosztów leczenia elafibranorem vs seladelparem.
- Analiza ekonomiczna opiera się częściowo na danych pochodzących z analizy klinicznej, w związku z czym jej wyniki obarczone są analogicznymi ograniczeniami, w tym wynikającymi z ograniczonej dostępności danych, krótkiego okresu obserwacji oraz konieczności stosowania założeń modelowych.
- Świąd został uwzględniony w modelu w kilku komponentach (zdarzenia niepożądane, dekrementy użyteczności, potencjalnie pośrednio w wartościach użyteczności stanów zdrowia). W szczególności wartości użyteczności stanów zdrowia pochodzą z badań HRQoL, które z definicji odzwierciedlają wpływ objawów choroby, w tym świądu, na jakość życia. Jednoczesne zastosowanie dodatkowych dekrementów użyteczności związanych ze świądem wskazuje na możliwość wielokrotnego uwzględnienia jego wpływu, co może zwiększać niepewność oszacowań.

Dodatkowo świąd został uwzględniony zarówno jako odrębna kategoria kosztów leczenia (obejmująca farmakoterapię i monitorowanie), jak i jako zdarzenie niepożądane generujące koszty hospitalizacji. Analiza nie precyzuje jednak, czy komponenty te odnoszą się do rozłącznych populacji pacjentów, co nie pozwala wykluczyć ich częściowego nakładania się i zwiększa niepewność oszacowań kosztów.

Walidacja modelu

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca odnalazł jedną analizę ekonomiczną NICE (NICE 2024) oceniającą efektywność kosztową ELA ± UDCA vs OCA + UDCA / UDCA / OCA / najlepsze leczenie wspomagające, w populacji dorosłych pacjentów z PBC, którzy nie wykazują wystarczającej odpowiedzi / tolerancji na UDCA. Wyniki wykazały, że leczenie ELA będzie droższe i skuteczniejsze (wzrost QALY i LY) w porównaniu do analizowanych komparatorów.

W opinii analityków, model zastosowane w niniejszej analizie oraz w analizie NICE opierają się na zbliżonych założeniach strukturalnych i klinicznych. Przemawia za tym wykorzystanie podobnego podejścia modelowego (model kohortowy typu Markowa opisujący progresję PBC) oraz oparcie parametrów klinicznych na tych samych głównych źródłach danych, w szczególności wynikach badania ELATIVE

Walidacja wewnętrzna

Walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu. Walidację przeprowadzono poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe, zrównanie wartości parametrów wejściowych.

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej odnaleziono abstrakty badań obserwacyjnych (Jones 2025, Kamiri-Ngugi 2025, Viganò 2025), wskazujące na poprawę parametrów biochemicznych oraz częściowo objawów klinicznych u pacjentów leczonych elafibranorem, co potwierdza zasadność kierunku efektów przyjętych w modelu.

Analitycy Agencji wskazują, że odnalezione przez Wnioskodawcę dane mają ograniczoną wartość dowodową, gdyż pochodzą z niewielkich badań obserwacyjnych, dostępnych jedynie w formie abstraktów, o krótkim okresie

obserwacji i bez grupy kontrolnej, co nie pozwala na pełną weryfikację przyjętych w modelu założeń, szczególnie w odniesieniu do długoterminowej skuteczności i efektów zdrowotnych.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

W celu wyznaczenia różnicy w kosztach leczenia ELA vs SEL posłużono się obliczeniami i założeniami przedstawionymi w AWA Lyvdelzi¹⁸.

Z uwagi na porównywalną skuteczność ELA vs SEL (rozdz.4.2.1) obliczenia przeprowadzono wykorzystując analizę minimalizacji kosztów (CMA).

W ramach obliczeń uwzględniono cenę za opakowanie leku Iqirvo (tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabl) wynoszącą [REDACTED], a w przypadku leku Lyvdelzi (kapsułki twarde, 10 mg, 30 szt) cenę wynoszącą [REDACTED].

Przyjęto, że 93,78% pacjentów ramieniu ELA oraz SEL przyjmuje leczenie skojarzone z UDCA.

Obliczenia przeprowadzono w rocznym horyzoncie czasowym.

Wyniki przeprowadzonego oszacowania wskazują, że roczne koszty terapii elafibranorem są [REDACTED]. Wartość ceny zbytu netto dla opakowania produktu leczniczego Iqirvo, przy której koszt leczenia z zastosowaniem ELA jest taki sam jak koszt leczenia z zastosowaniem SEL, wynosi [REDACTED].

Tabela 26. Wyniki analizy minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania ELA vs SEL

Parametr	ELA	SEL
Koszt leków [PLN]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszt inkrementalny [PLN]	[REDACTED]	
Cena progowa [PLN]	[REDACTED]	

¹⁸ <https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2026/1125-materialy-2026/9421-6-2026-zlc>

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

W ramach AWB przyjęto perspektywę płatnika publicznego.

Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 2-letnim horyzoncie czasowym przy założeniu, że ELA będzie finansowany ze środków publicznych dla pacjentów z populacji docelowej w ramach programu lekowego do 2026 r.

Struktura modelu

Wyniki i założenia analizy wpływu na budżet oparto na modelu obliczeniowym wykorzystanym w analizie ekonomicznej.

Analiza scenariuszowa obejmowała trzy warianty: najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

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

Oszacowania liczebności populacji docelowej oparto na danych NFZ dotyczących liczby pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej marskości żółciowej (PBC) oraz liczby pacjentów leczonych UDCA, uwzględnionych w analizie weryfikacyjnej do zlecenia nr 31/2022 dotyczącego refundacji leku Ocaliva (AWA Ocaliva). Dodatkowo, w odniesieniu do odsetka pacjentów z nietolerancją UDCA oraz odsetka pacjentów, u których po nieskuteczności terapii UDCA stosowane są fibraty, wykorzystano oszacowania przyjęte w AWA Ocaliva, oparte na opiniach eksperckich. Uwzględniono również dane literaturowe dotyczące nietolerancji UDCA u pacjentów z PBC.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej – wariant podstawowy (źródło: AKL wnioskodawcy)

Populacja	Odsetek	Liczebność populacji – zapadalność	Liczebność populacji - rozpowszechnienie	Źródło
Populacja w Polsce		37 507 000	37 507 000	GUS 2024
Zapadalność/rozpowszechnienie PBC	1,87 (1,46 - 2,34)/100 000 22,27 (17,98 - 27,01) /100 000	701 (548 - 878)	8 353 (6 744 - 10 131)	Gazda 2021
Pacjenci ze zdiagnozowanym PBC	47% (42% - 51%)	331 (231-449)	3 946 (2 842–5 187)	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie danych NFZ z AWA dla leku Ocaliva
Pacjenci ze zdiagnozowanym PBC leczeni UDCA	85% (81% - 92%)	281 (186–411)	3 351 (2 296- 4 748)	Obliczenia wnioskodawcy na podstawie danych NFZ z AWA dla leku

PBC - pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*); GUS – Główny Urząd Statystyczny; UDCA - kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*); NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; AWA - Analiza Weryfikacyjna Agencji.

Zestawienie przyjętych odsetków przejęcia rynku przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 29. Przejęcie rynku technologii opcjonalnych – wariant podstawowy (źródło: AKL wnioskodawcy)

Uwzględnione koszty

W wariantcie podstawowym analizy wpływu na budżet wnioskodawca uwzględnił koszt leczenia (koszty ELA, UDCA) i koszty działań niepożądanych (świąd, zakażenia układu moczowego oraz zmęczenie).

W analizie wrażliwości testowano wariant uwzględniający wszystkie kategorie kosztów uwzględnione w modelowaniu przeprowadzonym w ramach analizy ekonomicznej: koszt elafibranoru oraz kwasu ursodeoksycholowego, koszt stanu zdrowia (leczenia i monitorowania), koszty zdarzeń niepożądanych (świąd, zakażenia układu moczowego oraz zmęczenie) oraz koszty leczenia świadu.

Biorąc pod uwagę, że we wnioskowanym PL pacjenci leczeni elafibranorem, którzy po 12 miesiącach nie wykazują spadku ALP $<1,67 \times$ górna granica normy lub bilirubiny $<$ górna granica normy, zostają wykluczeni z dalszego leczenia, po 4. cyklu wyzerowano koszty wnioskowanej technologii uwzględniając jedynie koszty UDCA. Dla pacjentów leczonych elafibranorem poza programem lekowym (scenariusz obecny) założono brak powyższego ograniczenia.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 30. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok (zakres min/max)	II rok (zakres min/max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy) [mln PLN]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszt SoC				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)		Perspektywa NFZ (z RSS)	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Koszty wnioskowanego leku				
Koszt SoC				
Koszty pozostałe				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku				
Koszty SoC				
Koszty pozostałe*				
Koszty sumaryczne	37,50	102,33		

*koszty zdarzeń niepożądanych

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy objęcie refundacją produktu leczniczego Iqirvo w wariancie podstawowym spowoduje wzrost wydatków NFZ o ok. PLN w I roku i o ok. PLN w II roku refundacji w wariancie z RSS oraz o ok. 37,50 mln PLN w I roku i o ok. 102,33 mln PLN w II roku refundacji w wariancie bez RSS.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy wnioskodawcy oszacowano wyniki AWB w wariantach minimalnym i maksymalnym uwzględniających alternatywne dane w zakresie liczebności populacji docelowej (wariant min /max) oraz przeprowadzono analizę wrażliwości uwzględniając następujące scenariusze:

- wariant uwzględniający oszacowania dla wszystkich kategorii kosztów (koszt leczenia, koszt stanu zdrowia, koszty zdarzeń niepożądanych oraz koszty leczenia świądu.

Poniżej przedstawiono wyniki z uwzględnieniem RSS.

Wariant min/max

Dla wariantu minimalnego, pozytywna decyzja refundacyjna dla wnioskowanej technologii wiązać się będzie ze

Dla wariantu maksymalnego, inkrementalne wydatki płatnika publicznego w populacji docelowej wyniosą

Analiza scenariuszy

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca oszacował liczebność populacji docelowej głównie na podstawie danych NFZ, danych literaturowych oraz danych z AWA Ocaliva. Za niewystarczający należy uznać opis, na podstawie którego odstępiono od wyliczeń populacji z danych epidemiologicznych. Ponadto, w odniesieniu do oszacowania liczby pacjentów już leczonych, którzy rozpoczną terapię Iqirvo w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej, w AWB wnioskodawcy przyjęto, że Iqirvo będzie stosowany u pacjentów, u których nie są stosowane fibraty tj. u 40% kwalifikujących się do II linii leczenia. Należy podkreślić, że w oszacowaniach populacji nie uwzględniono możliwości przerwania stosowania fibratów i rozpoczęcia terapii ELA (przejęcia rynku fibratów).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	W analizie przyjęto dwuletni horyzont czasowy. Wnioskodawca wskazał, że przyjęty horyzont analizy obejmuje okres do momentu ustalenia się stanu równowagi oraz wynika z czasu obowiązywania decyzji refundacyjnej.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	–
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	W scenariuszu nowym arbitralnie przyjęto, że (...) Iqirvo będzie przejmować rynek nowo zdiagnozowanych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie z zastosowaniem UDCA lub z nietolerancją UDCA, którzy spełniają kryteria wnioskowanego programu lekowego   Przyjęte spodziewane rozpowszechnienie leku ma charakter arbitralny, przy czym brak jest innych wiarygodnych danych. Jednocześnie należy zaznaczyć, że w oszacowaniach populacji nie uwzględniono możliwości przejęcia rynku fibratów.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W BIA w scenariuszu istniejącym i nowym w ramach analizy podstawowej założono, że żaden pacjent nie stosuje i nie będzie stosował SEL.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	Produkt leczniczy Iqirvo jest dostępny jedynie w ramach RDTL. Na podstawie dostępnych danych nie można jednoznacznie stwierdzić, w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowane przez wnioskodawcę we wniosku roczne wielkości dostaw poszczególnych dawek Iqirvo pozwolą na pokrycie zapotrzebowania wynikającego z oszacowań wariantu podstawowego.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przetestowano warianty minimalny i maksymalny oparte na liczebności populacji docelowej. Przedstawiono również wyniki dla dwóch wariantów uwzględniających alternatywne założenia odpowiednio w zakresie populacji kwalifikowanej do PL oraz danych kosztowych.

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

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy (BIA s. 33-34):

- *Niepewności dotyczące rzeczywistego stosowania leku – w analizie wykorzystano dane z modelu ekonomicznego opartego na badaniu klinicznym.*
- *Niepewność dotycząca liczebności populacji pacjentów. Dane dotyczące liczby pacjentów z wnioskowanym wskazaniem oraz włączanej do leczenia terapią Iqirvo pochodzą z danych literaturowych, GUS oraz z AWA Ocaliva. Niepewności odnośnie do liczby pacjentów kwalifikujących się do leczenia wnioskowaną technologią testowano w wariancie minimalnym oraz maksymalnym.*

Oprócz ograniczeń wskazanych przez wnioskodawcę, analitycy zidentyfikowali następujące ograniczenia:

- Liczebność populacji docelowej oszacowano na podstawie kilku źródeł danych oraz przyjmując dodatkowe założenia o arbitralnym charakterze, co wpływa na niepewność w zakresie oszacowanej liczebności populacji docelowej. Przy czym nie odnaleziono jednego źródła danych, na podstawie którego byłoby możliwe oszacowanie liczebności populacji docelowej.

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

Obecna Liczba dorosłych pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych, u których stwierdzono niewystarczającą odpowiedź na leczenie z zastosowaniem UDCA lub nietolerancję UDCA, spełniających kryteria włączenia do wnioskowanego programu lekowego wskazana przez KK w dziedzinie gastroenterologii wynosi 1500-2000, a liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce to 400 pacjentów. Jednocześnie KK wskazuje, że odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją wynosi 10%. Tym samym liczebność pacjentów oszacowana na podstawie opinii KK [redacted] (ok. 240 pacjentów) [redacted]

[redacted] Jednocześnie prof. Flisiak wskazuje na liczbę 3300 pacjentów spełniających kryteria włączenia do programu i 350 nowych pacjentów rocznie.

- Dane dotyczące przerywania leczenia przyjęto analogicznie jak w przeprowadzonej analizie ekonomicznej, tj. na podstawie danych z randomizowanego badania klinicznego ELATIVE. Zasady przerywania leczenia w tych badaniach nie w pełni odpowiadają zapisom programu lekowego w tym zakresie.
- Rozpowszechnienia elefibranoru w populacji docelowej w przypadku rozpoczęcia jego refundacji zostało określone w sposób arbitralny.
- Koszty uwzględnione w niniejszej analizie przyjęto na podstawie wyników analizy ekonomicznej. Na wyniki te składają się założenia dotyczące efektywności i przebiegu PBC oraz dotyczące kosztów uwzględnionych w tejże analizie. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej w zakresie tych danych przekładają się również na ograniczenia niniejszej analizy.
- Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań populacji względem danych epidemiologicznych, wskazując na zasadność wykorzystania danych NFZ przedstawiających statystyki świadczeń dotyczących PBC oraz

ich wykorzystanie w AWA (szczegóły w odpowiedzi wnioskodawcy na pismo dotyczące niespełnienia wymagań minimalnych).

- W ramach analizy wrażliwości nie testowano różnych propozycji cenowych dla ocenianego leku.
- Nie uwzględniono kosztów podania leków w programie lekowym, tj. kosztu wizyty ambulatoryjnej – założono, że podawanie leku nie wiąże się z dodatkowymi kosztami, gdyż jest on stosowany przez pacjenta samodzielnie. Założenie to nie odzwierciedla rzeczywistej sytuacji klinicznej, ponieważ wydanie leków w ramach programu lekowego odbywa się na zasadzie odbytej wizyty ambulatoryjnej. Jednakże koszty te, w opinii analityków Agencji, nie wpływają na wnioskowanie.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Uwagi ekspertów klinicznych

Profesor Robert Flisiak oraz prof. Piotr Milkiewicz zgłosili uwagi do zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego.

Prof. Flisiak wskazuje na niewłaściwe wskazanie przeciwciał ANA jako kryterium rozpoznania oraz proponuje uwzględnienie skorygowanej treści, zgodnie z którą kryterium to powinno obejmować obecność przeciwciał przeciwmitchondrialnych (AMA,) lub w przypadku ich niewykrywalności, przeciwciał anty-sp100 lub anty-gp210, swoistych dla PBC.

Zgłoszono również na niespójne kryterium ALP uwzględnione w ramach kryteriów włączenia. W pkt 3 błędnie wskazano $ALP \geq 1,67 \times GGN$, podczas gdy pkt 1a wymaga $ALP > 1,0 \times GGN$ zgodnie z rekomendacjami EASL. Ekspert zaznacza zasadność ujednolicenia zapisu do $ALP > 1,0 \times GGN$, aby uniknąć niejednoznacznej interpretacji i problemów w nadzorze programu.

Prof. Piotr Milkiewicz zaleca rozważenie skrócenia wymaganego okresu udokumentowanego braku skuteczności UDCA do minimum 6 miesięcy. Dodatkowo w ramach badań kwalifikacyjnych sugeruje rozważenie dodania oceny nasilenia świądu skóry, np. z wykorzystaniem skali VAS.

Zgłoszone uwagi zostały zebrane w Tabeli 33.

Uwagi analityków Agencji

Zapisy programu lekowego nie wskazują w jaki sposób należy udokumentować brak skuteczności UDCA lub jego nietolerancję.

Tabela 33. Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów programu lekowego

Część programu	Uwagi		
	prof. dr hab. n. med. Jarosław Reguła	prof. dr hab. n. med. Robert Flisiak	prof. dr hab. n. med. Piotr Milkiewicz
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Nie mam uwag.	- W punkcie 2b) błędnie wpisano możliwość stawiania rozpoznania w oparciu o obecność „...przeciwciał przeciwjądrowych (ANA)”. Przeciwciała ANA są swoiste dla autoimmunizacyjnego zapalenia wątroby, a nie dla PBC. Zachowanie tego punktu w proponowanym brzmieniu stoi w sprzeczności z wiedzą podręcznikową i doprowadzić może do nieprawidłowej kwalifikacji do leczenia chorych. Punkt 2b) powinien brzmieć: „obecność przeciwciał przeciwmityochondrialnych (AMA) lub jeśli AMA są niewykrywalne przeciwciał anty-sp100 lub anty-gp210 swoistych dla PBC. - W punkcie 3) wpisano wymóg poziomu $ALP \geq 1,67 \times GGN$, co stoi w sprzeczności z kluczowym dla kwalifikacji zapisem w punkcie 1a) w którym wymagane jest $ALP > 1,0 \times GGN$ zgodny z rekomendacjami EASL (European Association for the Study of the Liver). Należy ujednolicić zapis poprzez wpisanie w punkcie 3) $ALP > 1,0 \times GGN$. Utrzymanie dotychczasowego zapisu wprowadza zamieszanie i utrudni kontrolę oraz nadzór nad realizacją programu ze względu na możliwość różnej interpretacji. - W punkcie 4) niepoprawnie zapisano skróty aminotransferaz - AlAT i AspAT. Poprawny zapis to -ALT i AST.	Należy rozważyć skrócenie okresu udokumentowanego braku skuteczności UDCA do minimum 6 miesięcy.
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	Nie mam uwag.	-	Bez zastrzeżeń.
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	Nie mam uwag.	- Punkt 3.4) zawiera zapis dyskwalifikujący z leczenia chorych kwalifikowanych do przeszczepienia wątroby. W związku z tym że proces kwalifikacji, a w tym oczekiwania na liście może trwać tygodnie albo miesiące nie jest celowe pozbawianie pacjenta w tym czasie możliwości leczenia farmakologicznego. Zapis powinien wyłączać z leczenia chorych po przeszczepieniu wątroby.	Bez zastrzeżeń.
Dawkowanie leków w programie	Nie mam uwag.	-	Zgodnie ChPL.
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	Nie mam uwag.	- W punkcie 1.4) i 1.5), a także 2.4) i 2.5) należy zmienić skróty aminotransferaz odpowiednio na ALT i AST - Punkt 3.1) stoi w sprzeczności z kryteriami kwalifikacji gdzie wymagana była aktywność $ALP > 1,0 \times GGN$ doprowadzić to może do absurdałnej sytuacji, w której pacjent zostanie uznany za spełniającego kryteria skutecznego leczenia, pomimo że aktywność ALP będzie na poziomie wyższym od wyjściowego. Zapis w tym punkcie powinien brzmieć: „fosfatazy alkalicznej (ALP) - leczenie uznaje się za skuteczne jeśli aktywność ALP osiągnie wartość poniżej wartości wyjściowych”. - Punkt 3.2) jest zbędny i niepotrzebnie komplikuje sposób oceny skuteczności leczenia, która powinna być jednoznaczna.	Warto rozważyć dodanie oceny stopnia nasilenia świądu skóry (VAS).

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

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

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 2.04.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: Iqirvo, elafibranor. Zidentyfikowano siedem dokumentów dotyczących ocen i/lub rekomendacji refundacyjnych elafibranoru w leczeniu PBC:

- trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2025, TLV 2025, SMC 2025),
- dwie rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2025, CDA-AMC 2025),
- ocenę mówiącą o niewielkiej dodatkowej korzyści terapeutycznej elafibranoru (G-BA 2025),
- brak oceny ze względu na zalecenie przeprowadzenia pełnej oceny HTA (NCPE 2025).

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

W Anglii, Szkocji, Francji, Hiszpanii, Szwecji i Kanadzie pozytywnie zarekomendowano objęcie refundacją Iqirvo zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. W pozytywnych rekomendacjach zwraca się głównie uwagę na umiarkowaną korzyść kliniczną leku (HAS 2025), korzystne wyniki raportowane w badaniu ELATIVE (NICE 2025, SMC 2025) bądź porównywalną istotną korzyść kliniczną z technologią alternatywną (TLV 2025, CDA-MC 2025, PBAC 2025 – ELA vs kwas obetycholowy) oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów (CDA-AMC 2025, NICE 2025, SMC 2025).

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

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

Tabela 34. Rekomendacje refundacyjne dla Iqirvo (elafibranor)

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
NICE 2024	Zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym tj. w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) u dorosłych:	Rekomendacja: pozytywna (warunkowa) Elafibranor jest zalecany w ramach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, tj. jako opcja leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych u dorosłych, stosowany:

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
(National Institute for Health and Care Excellence) Anglia	w terapii skojarzonej z UDCA u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA, w monoterapii u pacjentów nietolerujących UDCA.	- w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA), jeżeli choroba nie odpowiadała w wystarczającym stopniu na leczenie UDCA, lub - w monoterapii, jeżeli UDCA jest nietolerowany. Elafibranor jest zalecany wyłącznie pod warunkiem, że firma zapewni jego dostępność zgodnie z obowiązującym porozumieniem handlowym. <u>Uzasadnienie</u> Istnieje niezaspokojone zapotrzebowanie na terapie inne niż kwas obetycholowy, ponieważ nie działa on wystarczająco dobrze u wszystkich i może nasilać swędzenie u niektórych osób. Wyniki badań klinicznych wskazują, że po 1 roku więcej osób przyjmujących elafibranor ma prawidłowe wyniki niektórych testów czynności wątroby niż osoby przyjmujące placebo. Elafibranor nie był bezpośrednio porównywany z kwasem obetycholowym. Wyniki pośredniego porównania sugerują, że więcej osób otrzymujących elafibranor ma prawidłowe wyniki niektórych testów czynności wątroby po 1 roku niż osoby otrzymujące kwas obetycholowy, ale są one niepewne. W modelu ekonomicznym występują pewne niewiadome, takie jak: skuteczność elafibranoru w porównaniu z kwasem obetycholowym, związek między niektórymi testami czynności wątroby a zmianami w pierwotnym żółciowym zapaleniu dróg żółciowych, w tym w dłuższej perspektywie czasowej założenia przyjęte w modelu ekonomicznym. Najbardziej prawdopodobne szacunki opłacalności mieszczą się w zakresie, który NICE uważa za akceptowalne wykorzystanie zasobów NHS, nawet po uwzględnieniu niepewności. W związku z tym zaleca się stosowanie elafibranoru. W analizach klinicznych i ekonomicznych głównym komparatorem dla elafibranoru był kwas obetycholowy (OCA), stosowany z UDCA lub bez UDCA, co odzwierciedla aktualną praktykę kliniczną w leczeniu drugiej linii PBC. Dodatkowo rozważano włączenie fibratów jako potencjalnych komparatorów, jednak zostały one wykluczone, ponieważ nie stanowią standardowej terapii drugiej linii PBC i są stosowane głównie pomocniczo w leczeniu świądu.
SMC 2025 (Scottish Medicines Consortium) Szkocja	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u osób dorosłych nietolerujących UDCA.	Rekomendacja: pozytywna Elafibranor (Iqirvo) jest dopuszczony do stosowania w NHSScotland w leczeniu pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u osób dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub jako monoterapia u osób dorosłych, które nie tolerują UDCA. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu III fazy stwierdzono istotnie większą odpowiedź na leczenie cholestazy po 52 tygodniach stosowania elafibranoru w porównaniu z placebo u pacjentów z pierwotnym żółciowym zapaleniem dróg żółciowych, u których wystąpiła niewystarczająca odpowiedź lub nietolerancja na UDCA. Kwas ursodeoksycholowy (UDCA) i kwas obetycholowy (OCA) to jedyne inne leki dopuszczone do leczenia pierwotnego zapalenia dróg żółciowych. UDCA jest zalecany jako leczenie pierwszej linii, a OCA stosuje się u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub jego nietolerancją. Fibraty oraz leki stosowane na objawy, takie jak cholestyramina, ryfampicyna, naltrekson i sertralina, są używane poza wskazaniami rejestracyjnymi (off-label). Firma zgłaszająca uznała OCA za najistotniejszy komparator.
NCPE 2025 National Centre for Pharmacoeconomics) Irlandia	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u pacjentów nietolerujących UDCA.	Brak oceny - zalecenie pełnego HTA Zaleca się przeprowadzenie pełnej oceny technologii medycznej (HTA) w celu oceny skuteczności klinicznej oraz opłacalności stosowania elafibranoru w porównaniu z obecnie obowiązującym standardem opieki, na podstawie proponowanej ceny względem dostępnych terapii.

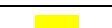
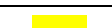
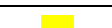
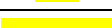
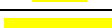
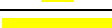
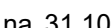
Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2025 (Haute Autorité de Santé) Francja	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA.	Rekomendacja: pozytywna Komisja uznaje, że korzyść kliniczna zapewniana przez Iqirvo jest umiarkowana we wskazaniu określonym w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu (fr. <i>autorisation de mise sur le marché</i> , AMM). Komisja wydaje pozytywną opinię dotyczącą wpisania Iqirvo na listę produktów refundowanych dla ubezpieczonych oraz na listę produktów dopuszczonych do stosowania w instytucjach publicznych we wskazaniu objętym AMM i zgodnie z dawkowaniem określonym w AMM Utrzymanie oceny umiarkowanej korzyści klinicznej (fr. <i>service médical rendu</i> , SMR_ uzależnione jest od jej ponownej oceny na podstawie wyników potwierdzającego badania III fazy (ELFIDENCE CLIN-60190-454), wymaganego przez EMA w ramach warunkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.
CDA-AMC 2025 (Canada's Drug Agency – L'Agence des médicaments du Canada) Kanada	Leczenie pierwotnego zapalenia dróg żółciowych w skojarzeniu z kwasem ursodeoksycholowym (UDCA) u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA, lub w monoterapii u dorosłych nietolerujących UDCA	Rekomendacja: pozytywna warunkowa CDA-AMC zaleca, aby lek Iqirvo był refundowany w ramach publicznych programów lekowych, jeśli spełnione zostaną określone warunki: - Rozpoznanie PBC potwierdzone przez co najmniej 2 z 3 czynników diagnostycznych: - ALP $\geq 1,67 \times \text{ULN}$ przez ≥ 6 miesięcy, - Dodatnie miano AMA lub obecność ANA specyficznych dla PBC, - Biopsja wątroby potwierdzająca PBC; - Nieadekwatna odpowiedź na UDCA po próbie stosowania UDCA trwającej ≥ 12 miesięcy i stabilnej dawce przez ≥ 3 miesiące lub brak tolerancji na leczenie UDCA. Nieadekwatną odpowiedź definiuje się jako ALP $\geq 1,67 \times \text{ULN}$; - Bilirubina całkowita $\leq 2 \times \text{GGN}$; - Pacjenci nie mogą mieć historii lub obecności innych współistniejących chorób wątroby; - Maksymalny okres początkowej autoryzacji wynosi 12 miesięcy; - W przypadku odnowienia po początkowej autoryzacji, elafibranor powinien być odnawiany w podobny sposób jak kwas obetycholowy, zgodnie z kryteriami refundacji dla każdego publicznego planu lekowego w leczeniu PBC; - W przypadku kolejnego odnowienia lekarz musi przedstawić dowód, że początkowa odpowiedź uzyskana po pierwszych 12 miesiącach leczenia elafibranorem została utrzymana. Kolejne odnowienia powinny być oceniane co roku; - Elafibranor musi być przepisywany przez lub w porozumieniu ze specjalistą, takim jak gastroenterolog, hepatolog lub inny lekarz z doświadczeniem w leczeniu PBC; - Koszt elafibranoru powinien być negocjowany tak, aby nie przekraczał kosztów leczenia kwasem obetycholowym w ramach programu lekowego; - Należy uwzględnić opłacalność ekonomiczną wdrożenia leczenia elafibranorem. W ocenie HTA za główne komparatory dla elafibranoru uznano UDCA oraz kwas obetycholowy (OCA).
G-BA 2025 (Gemeinsame Bundesausschuss) Niemcy	Leczenie pierwotnego żółciowego zapalenia dróg żółciowych (PBC) w skojarzeniu z UDCA u dorosłych z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA albo w monoterapii u pacjentów nietolerujących UDCA.	Ocena G-BA jest oceną korzyści stosowania leku Iqirvo. Dla dorosłych pacjentów z PBC, którzy źle reagują na UDCA lub go nie tolerują stwierdzono niewielką dodatkową korzyść elafibranoru (ang. hint for a minor additional benefit), opierając się na wynikach badania ELATIVE. W zakresie śmiertelności, chorobowości (morbidity) i działań niepożądanych wskazano na brak IS różnic. Na istotne różnice wskazano w odniesieniu do jakości życia (korzyści w punkcie końcowym dotyczącym swędzenia). Z uwagi na status leku sierocego G-BA nie określał formalnej terapii porównawczej.

Organizacja, rok, kraj	Wskazanie	Rekomendacja
PBAC 2025 Australia	Leczenie dorosłych pacjentów z pierwotnym żółciowym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) z niewystarczającą odpowiedzią na terapię UDCA lub nietolerujących UDCA, stosowanego w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii.	Rekomendacja: pozytywna PBAC wydał pozytywną rekomendację refundacyjną dla elafibranoru w leczeniu PBC. Uznano, że jest nie gorszy od kwasu obetycholowego (OCA) pod względem skuteczności i bezpieczeństwa, dlatego właściwym podejściem jest analiza minimalizacji kosztów w porównaniu z OCA. PBAC wskazał jednocześnie, że dopuszczalna może być premia cenowa dla elafibranoru, jeśli rzeczywiście wiąże się on z mniejszym nasileniem świądu związanego z PBC niż OCA. Zalecono również, aby elafibranor został objęty tym samym mechanizmem podziału ryzyka co OCA. PBAC uznał, że elafibranor będzie pełnił rolę alternatywy dla OCA w leczeniu drugiej linii. Wskazano również, że część stabilnych pacjentów otrzymujących obecnie OCA (z UDCA lub bez) może przejść na elafibranor. Oceniono, że lek będzie najczęściej stosowany w skojarzeniu z UDCA, natomiast u chorych nietolerujących UDCA prawdopodobne będzie jego użycie w monoterapii. PBAC uznał także za zasadne udostępnienie elafibranoru w trzeciej linii leczenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na OCA lub jego nietolerancją, podkreślając jednocześnie, że dane kliniczne dla tej populacji są bardzo ograniczone. PBAC uznał, że wybór OCA jako głównego komparatora był zasadny, przy czym w trzeciej linii leczenia odpowiednimi komparatorami są także monoterapia UDCA lub brak leczenia.
TLV 2025 (Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket) Szwecja	Leczenie PBC w skojarzeniu z UDCA u dorosłych, u których odpowiedź na sam UDCA jest niewystarczająca, lub jako monoterapia u osób, które nie tolerują UDCA.	Rekomendacja: pozytywna TLV postanawia, że produkt leczniczy Iqirvo zostaje objęty refundacją od 01.11.2025 r., zgodnie z apteczną ceną sprzedaży (szw. <i>apotekens utförsäljningspris</i> , AUP), tj. 55 685,51 SEK. TLV ustala także alternatywną cenę sprzedaży na poziomie hurtowej ceny zakupu (szw. <i>apotekens inköpspris</i> , AIP), tj. 59 896,38 SEK. TLV wydaje pozytywną opinię z następujących powodów: - wykazano, że Iqirvo jako terapia dodana do UDCA ma lepszy efekt kliniczny niż klinicznie istotny i najbardziej kosztowo efektywny komparator, tj. UDCA bez leczenia dodatkowego; - koszt leczenia Iqirvo jest wyższy niż koszt komparatora, jednak uznaje się go za uzasadniony w świetle lepszej skuteczności, przy uwzględnieniu obowiązującego porozumienia typu risk-sharing; - TLV przyjęło, że ciężkość stanu klinicznego u dorosłych pacjentów z PBC z niewystarczającą odpowiedzią na UDCA lub z nietolerancją UDCA jest wysoka.

Wykaz skrótów: AIP, hurtowa cena zakupu (szw. *apotekens inköpspris*); ALP, fosfataza alkaliczna (ang. *alkaline phosphatase*); AMA, przeciwciała przeciwmitchondrialne (ang. *antimitochondrial antibody*); AMM, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu (fr. *autorisation de mise sur le marché*); ANA, przeciwciała przeciwjądrowe (ang. *antinuclear antibody*); AUP, apteczna cena sprzedaży (szw. *apotekens utförsäljningspris*); CDEC, Kanadyjski Komitet Ekspertów ds. Leków (ang. *Canadian Drug Expert Committee*); CIPM, Międzyresortowa Komisja ds. Cen Leków (hisz. *Comisión Interministerial de Precios de los Medicamentos*); EMA, Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*); GGN, górna granica normy; GKV, publiczne ubezpieczenie zdrowotne (niem. *gesetzliche Krankenversicherung*); PBC, pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*); SGB, kodeks ubezpieczeń społecznych (niem. *Sozialgesetzbuch*); UDCA, kwas ursodeoksycholowy (ang. *ursodeoxycholic acid*).

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 35. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

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

Według informacji przedstawionych przez Wnioskodawcę lek Iqirvo (stan na 31.10.2025 r.) jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych)

Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza ekonomiczna	Elafibranor (Iqirvo) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, Analiza ekonomiczna, Healthquest, Warszawa, kwiecień 2026
Analiza kliniczna	Elafibranor (Iqirvo) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, Analiza efektywności klinicznej, Healthquest, Warszawa, kwiecień 2026
Analiza problemu decyzyjnego	Elafibranor (Iqirvo) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, Analiza problemu decyzyjnego, Healthquest, Warszawa, kwiecień 2026
Analiza wpływu na budżet	Elafibranor (Iqirvo) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, Analiza wpływu na budżet, Healthquest, Warszawa, kwiecień 2026
Odpowiedź na wymagania minimalne	Elafibranor (Iqirvo) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, Odpowiedź na pismo DWOK.4131.2.2026.2.KG z dnia 26 marca 2026 r., Healthquest, Warszawa, kwiecień 2026
Analiza ekonomiczna	Elafibranor (Iqirvo) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych, Analiza ekonomiczna, Healthquest, Warszawa, kwiecień 2026

Badania pierwotne i wtórne

BEZURSO	Corpechot, C., Chazouillères, O., Rousseau, A., Le Gruyer, A., Habersetzer, F., Mathurin, P., ... & Poupon, R. (2018). A placebo-controlled trial of bezafibrate in primary biliary cholangitis. <i>New England Journal of Medicine</i> , 378(23), 2171-2181. DOI: 10.1056/NEJMoa1714519
Bowlus 2024	Bowlus CL et al., Efficacy of elafibranor in primary biliary cholangitis: results from the variable double-blind period of ELATIVE®, a randomised, placebo-controlled phase III trial. <i>BMJ Journals logo</i> . Volume 73, Issue Suppl 3
Costanza 2025	Costanza, R., Kugelmas, M., Levy, C., Antunes, N., Shu, J., Cranham, V., & Kowdley, K. V. (2025). P227 Elafibranor has no impact on markers of renal function in primary biliary cholangitis: results from the phase III ELATIVE® trial. https://gut.bmj.com/content/74/Suppl_1/A224.abstract
Cumpian 2024	Cumpian, N. A., Choi, G., & Saab, S. (2025). Review of current and upcoming second-line treatments for primary biliary cholangitis. <i>Digestive Diseases and Sciences</i> , 70(1), 100-110. https://link.springer.com/article/10.1007/s10620-024-08742-w
Dar 2025	Dar, M. S., Fatima, T., Azhar, S. D., Rehman, Z., Affan, M., Saleem, Y. M., ... & Bharadwaj, H. R. (2025). Randomized Controlled Trial Evidence on Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Agonists in Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. <i>International Journal of Hepatology</i> , 2025(1), 8870546. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/ijh/8870546
Gadour 2025	Gadour, E., Miutescu, B., Bashir, H., Ali, A., Alanzi, S., Al-Shahrani, A. A., ... & AlQahtani, M. S. (2025). Efficacy and Safety of Novel Oral Anti-Cholestatic Agents for Primary Biliary Cholangitis: Meta-Analyses and Systematic Review. <i>Pharmaceuticals</i> , 18(5), 697. https://www.mdpi.com/1424-8247/18/5/697
Giannini 2025	Giannini, E. G., Pasta, A., Calabrese, F., Labanca, S., Marengo, S., Pieri, G., ... & Strazzabosco, M. (2025). Second-Line Treatment for Patients With Primary Biliary Cholangitis: A Systematic Review With Network Meta-Analysis. <i>Liver International</i> , 45(1), e16222. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.16222
Hirschfield 2024	Hirschfield, G. M., Bowlus, C. L., Mayo, M. J., Kremer, A. E., Vierling, J. M., Kowdley, K. V., ... & McWherter, C. A. (2024). A phase 3 trial of seladelpar in primary biliary cholangitis. <i>New England Journal of Medicine</i> , 390(9), 783-794. https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2312100
Jones 2025a	Jones, A., Greener, K., Cripps, S., Rees, F., Shah, S., Crook, J., & Boyle, A. (2025). P34 Initial clinical response and safety of elafibranor in primary biliary cholangitis: a multi-centre pharmacist-led real-world evaluation. https://gut.bmj.com/content/74/Suppl_4/A35.1.abstract
Jones 2025b	Jones, D. E., Carbone, M., Kremer, A. E., Levy, C., Mayo, M. J., Schattenberg, J. M., ... & Swain, M. (2025). P26 Elafibranor improves fatigue versus placebo in patients with primary biliary cholangitis (PBC), with limited correlation with pruritus: analyses from the phase III ELATIVE® trial. https://gut.bmj.com/content/74/Suppl_4/A30.2.abstract
Jones 2025c	Jones, Efficacy and Safety of Seladelpar vs. Elafibranor in Patients with Primary Biliary Cholangitis: A Matching-Adjusted Indirect Comparison (MAIC), The American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD): The Liver Meeting, November 07-11, 2025, Washington, D.C., US. https://www.natap.org/2025/AASLD/AASLD_67.htm
Jones 2026	Jones, D., Combe, E., Knight, H., Laskier-Owens, V., Ren, S., Wright, T., ... & Pashley, A. (2026). Network meta-analysis: relative clinical efficacy and safety of elafibranor versus seladelpar as second-line treatment for patients with primary biliary cholangitis. <i>Journal of Comparative Effectiveness Research</i> , (0), e250206. https://becarispublishing.com/doi/full/10.57264/cer-2025-0206
Kamiri-ngugi 2025	Kamiri-ngugi, R., Cussen, C., Pericleous, M., Chakrabaty, G., Cheent, K., Coltart, I., ... & Ala, A. (2025). P45 Early real-world evaluation of elafibranor in primary biliary cholangitis: a UK PBC regional network perspective. https://gut.bmj.com/content/74/Suppl_4/A42.abstract

- Kowdley 2024 Kowdley, K. V., Bowlus, C. L., Levy, C., Akarca, U. S., Alvares-da-Silva, M. R., Andreone, P., ... & Schattenberg, J. M. (2024). Efficacy and safety of elafibranor in primary biliary cholangitis. *New England Journal of Medicine*, 390(9), 795-805. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2306185>
- Kowdley 2024a Kowdley KV et al., One-Year Treatment With Elafibranor in the Phase 3 ELATIVE Trial Improves GLOBE and UK-PBC Prognostic Scores. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2024 Dec;20(12 Suppl 12):9-10. PMID: 39897515; PMCID: PMC11784548. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11784548/pdf/GH_20_12_Suppl12_9.pdf
- Levy 2025 Long-term Treatment With Elafibranor Leads to Biochemical and Symptomatic Improvements for at Least 3 Years in Patients With PBC. (2025). *Gastroenterology & hepatology*, 21(12 Suppl 10), 3-4. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12879037/>
- Levy 2026 Levy, C., Bowlus, C. L., Lawitz, E., Antunes, N., Miller, B., Shu, J., ... & Kowdley, K. V. (2026). Baseline Alkaline Phosphatase Impacts Response Rates in Primary Biliary Cholangitis: Exploring Response to Elafibranor in ELATIVE. *Liver International*, 46(5), e70630. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/liv.70630>
- Li 2022 Li, C., Zheng, K., Chen, Y., He, C., Liu, S., Yang, Y., ... & Zhang, F. (2022). A randomized, controlled trial on fenofibrate in primary biliary cholangitis patients with incomplete response to ursodeoxycholic acid. *Therapeutic advances in chronic disease*, 13, 20406223221114198. <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20406223221114198>
- Liao 2025 Liao, W., Fu, S., Yang, A., & Yang, Y. (2025). Efficacy and safety of PPAR agonists in primary biliary cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 18, 17562848251370111. <https://doi.org/10.1177/17562848251370111>
- Lin 2024 Lin, W., Wang, J. X., & Liu, Y. J. (2024). Optimal drug regimens for improving ALP biochemical levels in patients with primary biliary cholangitis refractory to UDCA: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Systematic Reviews*, 13(1), 46. <https://link.springer.com/article/10.1186/s13643-024-02460-0>
- Martins 2026 Martins, A., Khakoo, N. S., Corpechot, C., Rousseau, A., Reynolds, J. M., Kremer, A. E., ... & Levy, C. (2026). Meta-Analysis: PPAR Agonists for Pruritus and Quality of Life in Primary Biliary Cholangitis. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 63(9), 1190-1200. <https://doi.org/10.1111/apt.70634>
- Mayo 2025 Mayo, M. J., Levy, C., Swain, M., Schattenberg, J. M., Heneghan, M. A., Corpechot, C., ... & Kowdley, K. V. (2025). P36 Non-invasive tests for liver fibrosis are stable in patients with primary biliary cholangitis (PBC) with two years of treatment with elafibranor. https://gut.bmj.com/content/74/Suppl_4/A36.1.abstract
- Prendergast 2025 Prendergast, Á., Kowdley, K. V., Bowlus, C. L., Levy, C., Akarca, U., Alvares-da-Silva, M. R., ... & Schattenberg, J. M. (2025). P199 Long-term efficacy and safety of elafibranor in primary biliary cholangitis: interim results from the open-label extension of the ELATIVE® trial. https://gut.bmj.com/content/74/Suppl_1/A206.2.abstract
- RESPONSE RESPONSE: Response to Seladelpar in Subjects With Primary Biliary Cholangitis (PBC) and an Inadequate Control to or an Intolerance to Ursodeoxycholic Acid (UDCA), Clinical Trials ID: NCT04620733, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04620733>
- Schattenberg 2020 Schattenberg JM, Pares A, Kowdley KV, Heneghan MA, Caldwell S, Pratt D, Bonder A, Hirschfield GM, Levy C, Vierling J, Megnien S, Hanf R, Magrez D, Birman P, Zhou Z, Zhou J, Luketic V. Significant anticholestatic effects of elafibranor, a peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) alpha/delta agonist, in primary biliary cholangitis (PBC) patients with inadequate ursodeoxycholic acid (UDCA) response. *Hepatol Int* (2020) 14 (Suppl 1):S1-S470. <https://link.springer.com/article/10.1007/s12072-020-10030-4>
- Schattenberg 2021 Schattenberg, J. M., Pares, A., Kowdley, K. V., Heneghan, M. A., Caldwell, S., Pratt, D., ... & Luketic, V. (2021). A randomized placebo-controlled trial of elafibranor in patients with primary biliary cholangitis and incomplete response to UDCA. *Journal of hepatology*, 74(6), 1344-1354. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168827821000222>
- Shamseddine 2025 Shamseddine, N., Jones, D. E., Mayo, M. J., Kral, P., O'Neill, D., Antunes, N., ... & Kowdley, K. V. (2025). Mo1622: DETERMINING CLINICALLY MEANINGFUL THRESHOLDS FOR PATIENT-REPORTED OUTCOMES OF PRURITUS IN PRIMARY BILIARY CHOLANGITIS. *Gastroenterology*, 169(1), S-1820. [https://www.gastrojournal.org/issue/S0016-5085\(25\)X6002-9?pageStart=81](https://www.gastrojournal.org/issue/S0016-5085(25)X6002-9?pageStart=81)
- Shattenberg 2025 Schattenberg, J. M., Andreone, P., Heneghan, M. A., Levy, C., Antunes, N., Asquith, D., ... & Mayo, M. J. (2025). P30 Treatment with elafibranor has no impact on bone health in patients with primary biliary cholangitis (PBC). https://gut.bmj.com/content/74/Suppl_4/A32.2.abstract
- Tranter 2025 Tranter, L., Levy, C., Bowlus, C., Lawitz, E., Antunes, N., Miller, B., ... & Kowdley, K. V. (2025). P250 Beyond the mean: exploring the impact of baseline alkaline phosphatase levels on endpoints in primary biliary cholangitis. https://gut.bmj.com/content/74/Suppl_1/A239.2.abstract
- Viganò 2025 Viganò, M., Montecalvo, D., Labanca, S., Ponziani, F., Lynch, E. N., Distefano, M., ... & Giannini, E. G. (2026). Real-world experience with Elafibranor in patients with Primary Biliary Cholangitis previously treated with Obeticholic Acid: An Italian Multicenter Observational Study. *Digestive and Liver Disease*, 58, S92-S93. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2026.01.150>
- Zaidi 2025 Zaidi, M. H., Haider, Z., Sadia, F. N. U., Tayyab, M., Tariq, M. N., Ans, H. H., ... & Jalal, P. K. (2025). Peroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR) Agonists for Patients With Primary Biliary Cholangitis With Inadequate Response to Ursodeoxycholic Acid (UDCA): A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JGH Open*, 9(6), e70196. <https://doi.org/10.1002/jgh3.70196>

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AASLD 2018 Lindor KD et al., Primary Biliary Cholangitis: 2018 Practice Guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2019 Jan;69(1):394-419. doi: 10.1002/hep.30145. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30070375. https://journals.lww.com/hep/fulltext/2019/01000/primary_biliary_cholangitis__2018_practice.32.aspx [data dostępu: 13.03.2026].
- AASLD 2021 Lindor KD et al., Primary biliary cholangitis: 2021 practice guidance update from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2022 Apr;75(4):1012-1013. doi: 10.1002/hep.32117. Epub 2021 Dec 20. PMID: 34431119. https://journals.lww.com/hep/fulltext/2022/04000/primary_biliary_cholangitis_2021_practice.24.aspx [data dostępu: 13.03.2026].
- ACG-CLDF 2019 Younossi ZM et al., Diagnosis and Management of Primary Biliary Cholangitis. *Am J Gastroenterol*. 2019 Jan;114(1):48-63. doi: 10.1038/s41395-018-0390-3. PMID: 30429590. https://journals.lww.com/ajg/fulltext/2019/01000/diagnosis_and_management_of_primary_biliary.13.aspx [data dostępu: 13.03.2026].
- BSG 2018 Hirschfield GM et al., The British Society of Gastroenterology/UK-PBC primary biliary cholangitis treatment and management guidelines. *Gut*. 2018 Sep;67(9):1568-1594. doi: 10.1136/gutjnl-2017-315259. Epub 2018 Mar 28. PMID: 29593060; PMCID: PMC6109281. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6109281/pdf/gutjnl-2017-315259.pdf> [data dostępu: 13.03.2026].
- CDA-AMC 2025 Elafibranor, Primary biliary cholangitis (PBC), Project Number: SR0865-000, <https://www.cda-amc.ca/elafibranor> [data dostępu: 02.04.2026]
- EASL 2017 European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol*. 2017 Jul;67(1):145-172. doi: 10.1016/j.jhep.2017.03.022. Epub 2017 Apr 18. PMID: 28427765. <https://www.journal-of-hepatology.eu/action/showPdf?pii=S0168-8278%2817%2930186-1> [data dostępu: 13.03.2026].
- G-BA 2025 Justification of the Resolution of the Federal Joint Committee (G-BA) on an Amendment of the Pharmaceuticals Directive: Annex XII – Benefit Assessment of Medicinal Products with New Active Ingredients according to Section 35a SGB V Elafibranor (primary biliary cholangitis); https://www.g-ba.de/downloads/40-1465-11375/2025-04-03_AM-RL-XII_Elafibranor_D-1115_TrG_EN.pdf [data dostępu: 02.04.2026]
- HALDSG 2026 Dalekos, G. N., Gatselis, N., Androutsakos, T., Samonakis, D., Triantos, C., Tiniakos, D., ... & Hellenic Autoimmune Liver Diseases Study Group. (2026). Consensus statements of the Hellenic Autoimmune Liver Diseases Study Group on the diagnosis and current management of primary biliary cholangitis. *Annals of Gastroenterology*, 39(2), 123. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13004822/>
- HAS 2025 IQIRVO (elafibranor) - Primary biliary cholangitis, https://www.has-sante.fr/jcms/p_3588817/en/iqirvo-elafibranor-primary-biliary-cholangitis [data dostępu: 02.04.2026]
- Konsensus Ekspertów 2021 Hirschfield GM et al., A consensus integrated care pathway for patients with primary biliary cholangitis: a guideline-based approach to clinical care of patients. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;15(8):929-939. doi: 10.1080/17474124.2021.1945919. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34233565. <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/17474124.2021.1945919?needAccess=true> [data dostępu: 13.03.2026].
- NCPE 2025 National Centre for Pharmacoeconomics, Ireland Dostęp online: <https://www.ncpe.ie/elafibranor-iqirvo-hta-id-25005/>
- NICE 2025 National Institute for Health and Care Excellence. Elafibranor for previously treated primary biliary cholangitis. Dostęp online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1016>
- PBAC 2025 Iqirvo, elafibranor, Primary Biliary Cholangitis <https://m.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-03/files/elafibranor-psd-march-2025.pdf> [data dostępu: 02.04.2026]
- PTG-E 2018 Hartleb M et al., Choroby cholestacyjne u dorosłych – wytyczne postępowania Sekcji Hepatologicznej Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii (PTG-E), *Gastroenterologia Praktyczna* 2/2018, <https://ptg-e.org.pl/wp-content/uploads/2022/03/Cholestaza.pdf> [data dostępu: 13.03.2026].
- PTG-E-PTMR 2017 Hartleb M et al., Rekomendacje postępowania u chorych z zaburzeniami czynności wątroby i kamica dróg żółciowych dla lekarzy POZ. *Lekarz POZ*. 2017;3(4):225-248., <https://www.termedia.pl/Czasopismo/-98/pdf-30711-10?filename=rekomendacje.pdf> [data dostępu: 13.03.2026].
- SMC 2025 Elafibranor (Iqirvo), Treatment of primary biliary cholangitis (PBC) in combination with ursodeoxycholic acid (UDCA) in adults with an inadequate response to UDCA, or as monotherapy in adults unable to tolerate UDCA. SMC ID: SMC2714, <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/elafibranor-iqirvo-full-smc2714/> [data dostępu: 02.04.2026]HAS
- TLV 2026 Iqirvo ingår i högkostnadsskyddet med generell subvention, <https://www.tlv.se/beslut/beslut-lakemedel/generell-subvention/arkiv/2025-10-29-iqirvo-ingar-i-hogkostnadsskyddet-med-generell-subvention.html> [data dostępu: 02.04.2026]

Pozostałe publikacje

- ChPL Iqirvo Charakterystyka Produktu Leczniczego Iqirvo (data ostatniej aktualizacji: 28.07.2025 r.)