



Rekomendacja nr 77/2026

z dnia 2 czerwca 2026 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iqirvo (elafibranor)
w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z pierwotnym
zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Iqirvo (elafibranor) w nowym programie lekowym „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”.

Uzasadnienie

Oceniany wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Iqirvo (elafibranor, ELA) w leczeniu pierwotnego zapalenia dróg żółciowych (ang. *primary biliary cholangitis*, PBC) u dorosłych pacjentów z udokumentowanym brakiem skuteczności kwasu ursodeoksycholowego (ang. *ursodeoxycholic acid*, UDCA) po minimum dwunastu miesiącach leczenia, w ramach nowego programu lekowego „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”. Jeśli nie stwierdzono jednocześnie nietolerancji UDCA - elafibranor powinien być podawany w skojarzeniu z UDCA; jeśli nieskuteczności UDCA towarzyszy też nietolerancja UDCA - wówczas elafibranor powinien być stosowany w monoterapii.

Najnowsze odnalezione wytyczne HALDSG 2026 podkreślają konieczność wczesnego wdrożenia terapii UDCA u wszystkich pacjentów z PBC. Jako preferowane leczenie drugiej linii wskazują agonistów receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (PPAR), tj. elafibranor i seladelpar, stosowanych w terapii skojarzonej z UDCA lub w monoterapii, z uwzględnieniem ograniczeń stosowania w bardziej zaawansowanej marskości wątroby. Fibraty (np. bezafibrat, fenofibrat) stanowią alternatywę off-label, szczególnie w sytuacjach braku dostępu do nowych agonistów PPAR. Wśród agonistów PPAR seladelpar wskazywany jest jako opcja terapeutyczna do rozważenia u pacjentów z niewystarczającą odpowiedzią na leczenie UDCA oraz umiarkowanym lub ciężkim świądem, ze względu na bardziej spójne wyniki w zakresie redukcji nasilenia świądu raportowane w dostępnych badaniach randomizowanych w porównaniu z elafibranorem.

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii wskazał: terapię standardową (SOC) obejmującą zastosowanie UDCA w monoterapii (jeśli UDCA był tolerowany) i leczenia objawowego, pochodną kwasu fibrynowego w skojarzeniu z kwasem UDCA lub w monoterapii oraz seladelpar (SEL) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z SOC.

UDCA jest finansowany w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby. Pochodne kwasu fibrynowego (fibraty) w PBC stosowane są off-label i jak wskazują eksperci, w warunkach polskich ich stosowanie jest ograniczone. Seladelpar nie jest refundowany ze środków publicznych. Oceniana interwencja – elafibranor dostępna jest w ramach Ratunkowego Dostępu do Technologii Lekowych (RDTL).

Analiza kliniczna dla porównania ELA+SOC z PLC+SOC opierała się głównie na wynikach badania z randomizacją (RCT) ELATIVE z okresem obserwacji wynoszącym 52 tygodnie w fazie głównej badania (Kowdley 2024) oraz 156 tygodni (Levy 2025) i 182 tygodnie (Prendergast 2025) w fazie przedłużonej badania, a także na wynikach badania RCT Schattenberg 2021 z 12-tygodniowym okresem obserwacji.

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących ELA+SOC względem pozostałych komparatorów, tj. pochodnych kwasu fibrynowego+SOC oraz względem SEL+SOC, wnioskodawca przedstawił porównania pośrednie.

W badaniach RCT porównujących ELA+SOC z PLC+SOC w przypadku większości analizowanych punktów końcowych dotyczących odpowiedzi na leczenie określonej na podstawie parametrów biochemicznych, wykazano statystycznie istotne różnice na korzyść ELA. Należy jednak zwrócić uwagę, że odpowiedź na leczenie występowała tylko u części pacjentów. W badaniu ELATIVE odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie cholestazy wynosił 50,9% w grupie przyjmującej ELA i 3,8% w grupie PLC, OR=26,46 (6,13; 114,21), $p<0,0001$. Odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji fosfatazy zasadowej (ALP) wynosił odpowiednio 14,8% vs 0%, OR=19,09 (1,12; 324,60), $p<0,0414$. W zakresie zmiany nasilenia świądu względem wartości wyjściowej istotne statystycznie różnice na korzyść ELA wykazano w zakresie dwóch z trzech użytych skal, zmiany: wyniku w skali 5-D-Itch i zmiany wyniku kwestionariusza PBC-40 – świąd. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic zmian w zakresie świądu ocenianej na podstawie skali WI-NRS. W zakresie jakości życia ocenianej za pomocą kwestionariusza PBC-40 nie wykazano istotnych statystycznie różnic dla domen: funkcje poznawcze, społeczne, emocjonalne, zmęczenie, inne objawy. Istotną statystycznie różnicę na korzyść ELA+SOC odnotowano w domenie świąd.

Przeprowadzenie porównania pośredniego elafibranoru z pochodnymi kwasu fibrynowego możliwe było jedynie 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.

Wyniki porównania pośredniego ELA+SOC vs SEL+SOC nie wykazały istotnych statystycznie różnic w zakresie 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, a także w zakresie nasilenia świądu, wystąpienia marskości wątroby oraz ogólnej oceny jakości życia mierzonej z wykorzystaniem kwestionariusza PBC-40.

Ocena skuteczności ELA opiera się głównie o zastępcze punkty końcowe, jednak należy zaznaczyć, że kliniczne znaczenie zmian biochemicznych i ich trafność jako zastępczego punktu końcowego w PBC wciąż wymagają potwierdzenia. Dostępne dane nie pozwalają na wnioskowanie w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak np. zgon, rozwój zdekompensowanej marskości wątroby lub konieczność przeszczepienia wątroby.

W ramach oceny ekonomicznej przeprowadzono: analizę kosztów-użyteczności (CUA) – dla porównania ELA+SOC z SOC oraz oszacowanie różnicy w kosztach terapii dla ELA+SOC vs fibraty. Wyniki CUA wnioskodawcy wskazują, że stosowanie ELA+SOC w miejsce SOC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR w wariantcie z RSS znajduje się powyżej progu opłacalności. Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy koszt stosowania terapii ELA+SOC w horyzoncie dożywotnim (43-letnim) z perspektywy NFZ wynosi ok. [redacted] w wariantcie z RSS i jest [redacted] od kosztu stosowania fibratów.

Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy wskazują na [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] w I roku refundacji oraz ok. [redacted] w II roku refundacji w wariantcie uwzględniającym RSS.

Uwzględniając wyniki przeprowadzonych analiz, ich niepewności (w tym przewagę kliniczną elafibranoru względem terapii standardowej głównie w zakresie zastępczych punktów końcowych, brak różnic względem seladelparu i różnicę na niekorzyść elafibranoru względem fibratów), brak efektywności kosztowej względem terapii standardowej oraz znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego, Prezes Agencji nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Iqirvo.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Iqirvo (elafibranor), tabletki powlekane, 80 mg, 30 tabl., GTIN: 03582180003141, proponowana cena zbytu netto: [redacted]; wydawanego bezpłatnie w nowym programie

lekowym „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”, w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Pierwotne zapalenie dróg żółciowych (ICD-10: K74.3) 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.

Patogeneza choroby jest ściśle związana z obecnością przeciwciał przeciw mitochondrialnych (AMA, występujące u ok. 90% pacjentów), a u części pacjentów także przeciwciał przeciwjądrowych (ANA), w tym wysoko specyficznych dla PBC przeciwciał anty-gp210 i anty-sp100.

Choroba zwykle rozwija się powoli. Początkowo najczęściej zgłaszane są przewlekłe zmęczenie oraz uporczywy świąd skóry, a w miarę postępu choroby mogą pojawiać się dodatkowe objawy m.in. suchość oczu i jamy ustnej, bóle i sztywność stawów, a także zmiany skórne. Najpoważniejszym następstwem jest marskość i niewydolność wątroby, co stanowi bezpośrednie zagrożenie życia i wymaga przeszczepienia wątroby. Przeżycie wolne od przeszczepienia wątroby u pacjentów nieleczonych wynosi odpowiednio 79%, 59% i 32% po 5, 10 i 15 latach od rozpoznania, natomiast w grupie leczonej UDCA wynoszą odpowiednio 90%, 78% i 66%.

Rozpoznanie PBC stawia się na podstawie obecności 2 z 3 kryteriów diagnostycznych (zwiększona aktywność ALP, obecność AMA, uszkodzenie przewodów żółciowych w obrazie histopatologicznym wątroby). Biopsja wątroby jest natomiast wykonywana w przypadkach diagnostycznie wątpliwych.

PBC może występować niezależnie od płci, jednak częściej rozpoznawane jest u kobiet (ok. 90% przypadków). Choroba nie występuje u dzieci, najczęściej rozpoznawana jest między 40. a 60. r.ż.

Choroba klasyfikowana jest jako rzadka. Według danych światowych, występuje z częstością od 2 do 40 przypadków na 100 000 osób a niedawno opublikowana metaanaliza 59 badań prowadzonych w 25 krajach wskazuje, że skumulowany wskaźnik chorobowości dla PBC wynosi 18,1 na 100 000 osób, przy rocznej zapadalności na poziomie 1,8 na 100 000 osób.

Alternatywna technologia medyczna

Wnioskodawca jako komparatory dla ocenianej technologii wskazał: terapię standardową (SOC) obejmującą zastosowanie UDCA w monoterapii (jeśli był tolerowany) i leczenia objawowego, pochodną kwasu fibrynowego w skojarzeniu z kwasem UDCA lub w monoterapii oraz seladelpar (SEL) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z SOC.

UDCA jest finansowany w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu pierwotna żółciowa marskość wątroby w początkowym stadium choroby. Pochodne kwasu fibrynowego (fibraty) w PBC stosowane są off-label i jak wskazują eksperci, w warunkach polskich ich stosowanie jest ograniczone. Seladelpar nie jest refundowany ze środków publicznych.

Opis wnioskowanego świadczenia

Elafibranor i jego główny aktywny metabolit GFT1007 to podwójni agoniści receptora aktywowanego przez proliferatory peroksysomów (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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Lekniczego (ChPL) Iqirvo lek 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.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest nieco węższe od wskazania zarejestrowanego, gdyż dotyczy wyłącznie pacjentów, u których udokumentowano brak skuteczności UDCA po minimum dwunastu miesiącach leczenia.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Iqirvo zostało udzielone przez EMA w procedurze dopuszczenia warunkowego ze względu na istnienie niezaspokojonej potrzeby zdrowotnej. 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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.).

Nie odnaleziono badań pierwotnych bezpośrednio porównujących ELA+SOC względem pozostałych komparatorów tj. pochodnych kwasu fibrynowego +SOC oraz SEL+SOC. Na potrzeby porównania pośredniego, przeprowadzono metodą Buchera, 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:

- BEURSO (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.

Do opracowania włączono również 3 badania efektywności praktycznej dotyczące zastosowania ELA w analizowanej populacji: 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), a także odnalezioną przez analityków Agencji metaanalizę sieciową (NMA) Jones 2026 i abstrakt Jones 2025c opisujący porównanie pośrednie ELA vs SEL, przeprowadzone metodą MAIC.

Skuteczność

ELA+SOC vs PLC+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 zdefiniowaną jako normalizacja ALP w badaniu Schattenberg 2021, dla którego nie uzyskano istotności statystycznej.

W badaniu ELATIVE odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie cholestazy wynosił 50,9% w grupie przyjmującej ELA i 3,8% w grupie PLC, OR=26,46 (6,13; 114,21), $p<0,0001$. Odsetek uczestników

z odpowiedzią na leczenie na podstawie normalizacji ALP wynosił odpowiednio 14,8% vs 0%, OR=19,09 (1,12; 324,60), $p<0,0414$.

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 istotnych statystycznie różnic.

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.

ELA+SOC vs fibraty+SOC – porównania pośrednie wnioskodawcy

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: -0,45 (-0,61; -0,29), $<0,0001$, natomiast dla OR różnica nie była istotna statystycznie: 0,39 (0,02; 9,60), 0,5641.

ELA+SOC vs SEL+SOC – porównania pośrednie wnioskodawcy

W przypadku 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 seladeparu. 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.

Bezpieczeństwo

ELA+SOC 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).

ELA+SOC vs fibraty+SOC – porównania pośrednie wnioskodawcy

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

ELA+SOC vs SEL+SOC – porównania pośrednie wnioskodawcy

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.

Ograniczenia

Ocena skuteczności ELA opiera się głównie o zastępcze punkty końcowe. Pierwszorzędownym punktem końcowym w badaniu ELATIVE był odsetek uczestników z odpowiedzią na leczenie cholestazy (ALP < 1,67 × GGN, bilirubina całkowita < GGN oraz redukcja ALP > 15%), w badaniu Schattenberg 2021 pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana względem wartości początkowej w aktywności ALP w 12. tygodniu. Dostępne dane nie pozwalają na wnioskowanie w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak np. zgon, rozwój zdekompensowanej marskości wątroby lub konieczność przeszczepienia wątroby.

Ponadto dowody dotyczące skuteczności ELA u pacjentów z nietolerancją UDCA są ograniczone. Niewielka liczba pacjentów w badaniu ELATIVE stosująca ELA w monoterapii (6 pacjentów, tj. 5%) i brak wyodrębnienia wyników dla tej podgrupy, uniemożliwia ocenę potencjalnych korzyści związanych ze stosowaniem ELA w monoterapii. Do badania Schattenberg 2021 nie włączono żadnych pacjentów stosujących monoterapię ELA.

Należy zwrócić także uwagę, że analiza kliniczna w odniesieniu do fibratów i do SEL opiera się wyłącznie na porównaniach pośrednich (brak badań bezpośrednio porównujących ELA z fibratami i z SEL), co wiąże się z pewnymi ograniczeniami wnioskowania.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Zaproponowano instrument dzielenia ryzyka (RSS) [REDACTED]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Wnioskodawca przeprowadził:

- analizę kosztów-użyteczności (CUA) – dla ELA+SOC vs SOC, w dożywotnim horyzoncie czasowym (43-letnim);
- oszacowanie różnicy w kosztach terapii – dla ELA+SOC vs fibraty+SOC, w dożywotnim horyzoncie czasowym (43-letnim), z wykorzystaniem modelu CUA.

Analizy przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ+pacjent).

ELA+SOC vs SOC – analiza kosztów-użyteczności (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie ELA+SOC w miejsce SOC jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności i wynosi z perspektywy NFZ [REDACTED] w wariancie z RSS oraz 590 789 PLN/QALY w wariancie bez RSS, z perspektywy wspólnej ICUR wynosi odpowiednio [REDACTED] i 591 925 PLN/QALY.

Cena progowa produktu leczniczego Iqirvo wynosi [REDACTED].

ELA+SOC vs fibraty+SOC

Zgodnie z oszacowaniami Wnioskodawcy koszt stosowania terapii ELA+SOC w horyzoncie dożywotnim (43-letnim) z perspektywy NFZ wynosi ok. [REDACTED] w wariancie z RSS i jest [REDACTED] od kosztu stosowania fibratów. Natomiast w wariancie bez RSS koszt terapii ELA+SOC wynosi ok. [REDACTED] w i jest [REDACTED] od kosztu stosowania fibratów.

Wyniki z perspektywy wspólnej są zbliżone do wyników z perspektywy NFZ.

Ograniczenia

Wśród ograniczeń AE należy wskazać ekstrapolację danych poza 52-miesięczny okres obserwacji klinicznej, ze względu na konieczność modelowania efektów zdrowotnych w horyzoncie dożywotnim, co wiąże się z niepewnością. Ponadto ze względu na ograniczone dane kliniczne, w analizie ekonomicznej

przyjęto takie same prawdopodobieństwa przejść między stanami zdrowia dla obu podgrup z tolerancją i nietolerancją UDCA.

Ograniczenie analizy stanowi również przedstawienie dla porównania ELA+SOC vs fibraty+SOC oszacowania różnicy w kosztach terapii w dożywotnim horyzoncie czasowym (43-letnim), z wykorzystaniem modelu CUA, przy założeniu braku różnic między terapiami, co jest niezgodne z wynikami porównania pośredniego przedstawionymi w analizie klinicznej.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na fakt, iż wnioskodawca nie przedstawił oszacowania dla porównania dla ELA+SOC vs SEL+SOC ze względu na brak danych kosztowych dla seladelparu (Lyvdelzi), analitycy Agencji w celach poglądowych przeprowadzili obliczenia własne, z wykorzystaniem założeń przedstawionych w AWA Lyvdelzi DOWM.4131.2.2026. Wyniki przeprowadzonego oszacowania wskazują, że roczne koszty terapii elafibranorem będą [REDAKTOWANE], przy założeniu, że seladelpar wszedłby do refundacji zgodnie z warunkami przedstawionymi w AWA Lyvdelzi DOWM.4131.2.2026 (aktualnie produkt leczniczy Lyvdelzi nie jest refundowany). Przy takich założeniach wartość ceny zbytu netto dla opakowania produktu leczniczego Iqirvo, przy której koszt leczenia z zastosowaniem ELA byłby sam jak koszt leczenia z zastosowaniem SEL, wynosiłaby [REDAKTOWANE]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253)

Wnioskodawca przedstawił wyniki badań RCT (ELATIVE, Schattenberg 2021) wskazujących na wyższość wnioskowanej technologii nad technologią dotychczas refundowaną w danym wskazaniu (tj. SOC, obejmującą zastosowanie UDCA w monoterapii - jeśli był tolerowany i leczenia objawowego), w związku z czym nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w 2-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego.

Oszacowano liczbę pacjentów stosujących wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym na [REDAKTOWANE] pacjentów w I roku oraz [REDAKTOWANE] w II roku refundacji.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Iqirvo spowoduje z perspektywy NFZ:

- w wariantcie z uwzględnieniem RSS – [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o:
 - [REDAKTOWANE] w I roku refundacji,
 - [REDAKTOWANE] w II roku refundacji;
- w wariantcie bez RSS – wzrost wydatków płatnika publicznego o:
 - ok. 37,50 mln PLN (min. 22,71 mln PLN; maks. 58,51 mln PLN) w I roku refundacji,
 - ok. 102,33 mln PLN (min. 64,13 mln PLN; maks. 156,78 mln PLN) w II roku refundacji.

Składowa kosztu, stanowiąca kwotę refundacji produktu leczniczego Iqirvo w wariantcie podstawowym w scenariuszu nowym analizy z RSS z perspektywy NFZ wynosi [REDAKTOWANE] w I roku i [REDAKTOWANE] w II roku analizy.

Ograniczenia

Głównym ograniczeniami analizy jest niepewność dotycząca oszacowań liczebności populacji docelowej, w tym oparcie oszacowań o dane NFZ, a także nieuwzględnienie możliwości przejęcia przez elafibranor rynku fibratów. Należy zwrócić uwagę, że analizę wpływu na budżet przeprowadzono tylko z perspektywy płatnika publicznego uzasadniając to tym, że wniosek dotyczy finansowania produktu leczniczego Iqirvo w ramach programu lekowego i nie dochodzi do współpłacenia przez

pacjenta za elafibranor. Jest to niespójne z analizą ekonomiczną, w której uwzględniono także perspektywę wspólną ze względu na współpłacenie pacjentów za UDCA.

Pozostałe ograniczenia przedstawiono w analizie weryfikacyjnej Agencji.

Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Ze względu na zidentyfikowane niepewności/ograniczenia analiz oraz ich wyniki, jak również szacowane obciążenie budżetu płatnika, zaproponowane warunki RSS uznano za niewystarczające.

Uwagi do programu lekowego

Eksperci ankietowani przez Agencję zgłosili uwagi do zapisów uzgodnionego projektu programu lekowego m.in. w zakresie kryteriów kwalifikacji, w których błędnie wskazano obecność przeciwciał przeciwjadrowych ANA jako kryterium rozpoznania PBC (kryterium to powinno obejmować obecność przeciwciał przeciwmitchondrialnych AMA, lub w przypadku ich niewykrywalności, przeciwciał anty-sp100 lub anty-gp210, swoistych dla PBC).

Ponadto zdaniem analityków Agencji należy podkreślić, że zapisy programu lekowego nie wskazują w jaki sposób należy udokumentować brak skuteczności UDCA lub jego nietolerancję.

Szczegółowe uwagi do programu lekowego przedstawiono w Analizie weryfikacyjnej (AWA).

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Nie dotyczy.

Omówienie rekomendacji wydawanych w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono siedem dokumentów wytycznych klinicznych: zalecenia 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) z 2026 r., ogólnoeuropejskie wytyczne European AsSoCiation for the Study of the Liver (EASL) z 2017 r., konsensus ekspertów z Europy i Kanady, oparty o wytyczne EASL, z 2021 r., zalecenia American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) z 2018 r. i ich aktualizację z 2021 r., wytyczne British Society of Gastroenterology (BSG) z 2018 r. oraz wytyczne panelu ekspertów i American College of Gastroenterology (ACG) Institute for Clinical Research & Education oraz the Chronic Liver Disease Foundation (CLDF) z 2019 r.

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

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 UDCA. Po roku leczenia należy dokonać oceny odpowiedzi biochemicznej na terapię i w przypadku niewystarczającej

odpowiedzi na leczenie dołączyć terapię drugiego rzutu – kwas obetycholowy (OCA) (PTG-E 2018, Konsensus 2021, AASLD 2021, BSG 2018, ACG-CLDF 2019) lub zastosować OCA w monoterapii u osób, które nie tolerują UDCA (EASL 2017, ACG-CLDF 2019). Należy zwrócić uwagę, że obecnie kwas obetycholowy jest wycofany z obrotu decyzją EMA z sierpnia 2024 r. i decyzją FDA z listopada 2025 r. i jak wskazano wyżej aktualne wytyczne kliniczne go nie zalecają.

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 wzięcia udziału 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).

Rekomendacje refundacyjne

Zidentyfikowano sześć rekomendacji refundacyjnych:

- trzy rekomendacje pozytywne (HAS 2025, TLV 2025, SMC 2025),
- dwie rekomendacje pozytywne warunkowe (NICE 2024, CDA-AMC 2025),
- ocenę mówiącą o niewielkiej dodatkowej korzyści terapeutycznej elafibranoru (G-BA 2025).

Ponadto odnaleziono informację o braku wydania rekomendacji przez NCPE ze względu na zalecenie przeprowadzenia pełnej oceny HTA (NCPE 2025).

Odnalezione rekomendacje dotyczą finansowania produktu leczniczego Iqirvo, stosowanego w skojarzeniu z UDCA lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie tolerują UDCA, w leczeniu dorosłych pacjentów z PBC z niewystarczającą odpowiedzią na monoterapię UDCA.

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 2024, 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 2024, 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).

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

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20.02.2026 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4500.2430.2025.15.DWI), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Iqirvo (elafibranor), w ramach programu „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)” na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r. poz. 253), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 72/2026.

PREZES

Daniel Rutkowski

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 72/2026 z dnia 1 czerwca 2026 roku w sprawie oceny leku Iqirvo (elafibranor) w ramach programu lekowego „Leczenie pacjentów z pierwotnym zapaleniem dróg żółciowych (PBC) (ICD-10: K74.3)”
2. 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 maja 2026 r.