

## Rekomendacja nr 93/2015

z dnia 1 grudnia 2015 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego

**Prezes Agencji** nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Przedstawione dowody naukowe nie wykazały wyższej skuteczności wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie stosowanymi schematami leczenia we wskazaniu stożek rogówki. Ponadto przedstawione dowody naukowe, nie wskazują, czy przeprowadzony zabieg metodą x-linking pozwala w przyszłości uniknąć zabiegu przeszczepu rogówki lub odsunąć ten zabieg w czasie. W związku z czym wnioskowana technologia medyczna może generować dodatkowe koszty dla płatnika publicznego.

Oszacowania dotyczące kosztów zabiegów zostały oparte o komercyjne cenniki placówek medycznych, co może skutkować zawyżaniem rzeczywistych kosztów zabiegu. W Karcie Problemu Zdrowotnego nie wskazano liczby wizyt lekarskich niezbędnych do wykonania świadczenia, co utrudnia określenie standardu postępowania i oszacowanie przybliżonych kosztów procedury. Ponadto w Polsce brak jest danych epidemiologicznych dotyczących populacji, która kwalifikować się będzie do zabiegu. Wobec powyższego utrudnione jest oszacowanie całkowitych wydatków płatnika publicznego na finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w populacji docelowej we wskazaniu stożek rogówki.

#### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

#### Problem zdrowotny

Stożek rogówki (keratoconus) to niezapalne, dystroficzne, postępujące schorzenie rogówki, w wyniku którego dochodzi do zmniejszenia grubości rogówki i jej uwypuklenia stożkowego, z towarzyszącym nieregularnym astygmatyzmem. Schorzenie zaliczane jest do degeneracyjnych ektazi rogówki. W przebiegu choroby krzywizna rogówki przybiera stożkowaty kształt na skutek zmniejszenia grubości i nadmiernego uwypuklenia rogówki w jej części centralnej lub paracentralnej.

Stożek rogówki (kod ICD-10: H18.6) zgodnie z klasyfikacją ICD-10 należy do innych zaburzeń rogówki (kod ICD-10: H18).

Klasyfikacja stożka rogówki według Amsler'a i Krumeich'a obejmuje 4 stadia choroby:

- Stopień I: wada refrakcji <5 D, promień krzywizny rogówki  $\leq 48$  D, minimalna grubość rogówki >460  $\mu\text{m}$ ;
- Stopień II: wada refrakcji 5-8 D, promień krzywizny rogówki  $\leq 53$  D, minimalna grubość rogówki 400-460  $\mu\text{m}$ ;
- Stopień III: wada refrakcji 8-10 D, promień krzywizny rogówki >53 D, minimalna grubość rogówki 200-400  $\mu\text{m}$ ;
- Stopień IV: wada refrakcji niemożliwa do zmierzenia, promień krzywizny rogówki >55 D, minimalna grubość rogówki <200  $\mu\text{m}$ .

#### Epidemiologia

Brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących stożka rogówki dla Polski. Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego, chorobowość szacuje się na 200-250 przypadków na 100 tys. mieszkańców.

W publikacji Sorbara częstość występowania stożka rogówki szacuje się na 50-230 przypadków na 100 000 osób (0,05-0,23% populacji), zaś wskaźnik częstości występowania stożka rogówki waha się pomiędzy 0,6% i 0,05% w zależności od populacji.

#### Przebieg naturalny i rokowanie

Choroba pojawia się najczęściej poczynając od okresu dorastania do trzeciej dekady życia, a jej postęp obserwuje się przez kolejnych 10–15 lat. Po okresie szybkiej progresji następuje faza stabilizacji lub bardzo powolnego wzrostu stożka. Przez cały okres choroby może występować niewielka, nieregularna nieźborność, którą można skorygować za pomocą okularów lub soczewek kontaktowych. W bardziej zaawansowanych przypadkach może dojść do znacznego zmniejszenia się grubości rogówki, jej uwypuklenia lub zbliznowacenia, wymagającego leczenia chirurgicznego. W 10% do 25% przypadków schorzenie osiąga stadium, w którym leczenie zachowawcze nie przynosi poprawy. W takiej sytuacji konieczne staje się zabieg chirurgiczny i/lub przeszczepienie rogówki.

Stożek rogówki ze względu na specyfikę (zaburzenie narządu wzroku) nie wpływa na współczynniki umieralności i śmiertelności w populacji ani na długość życia, jednakże wpływa na jakość życia pacjenta.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

Obecnie w Polsce w ocenianym wskazaniu (leczenie stożka rogówki) wśród terapii, które są w całości lub częściowo finansowane ze środków publicznych, należy wymienić soczewki okularowe, soczewki kontaktowe (miękkie i twarde) oraz przeszczep rogówki.

#### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Zabieg metodą x-linking (CXL) ma na celu zwiększenie sieciowania kolagenu istoty właściwej, dzięki czemu rogówka odzyskuje część wytrzymałości mechanicznej. Zabieg wywołuje następujące zmiany w biostrukturze rogówki: zagęszczenie macierzy międzykomórkowej, zmiany podnabłonkowych splotów nerwowych, zmiany gęstości keratocytów. Istotą zabiegu jest naświetlanie podanej

uprzednio do rogówki ryboflawiny (witaminy B2). W całym procesie ryboflawina ma dwie funkcje: absorbuje promieniowanie UVA (przy długości fali 365 nm absorpcja jest optymalna) i działa fotouczulająco. Pod wpływem promieniowania UVA ryboflawina uwalnia wzbudzony atom tlenu, który indukuje sieciowanie włókien kolagenu (tworzenie tzw. wiązań krzyżowych).

Do zabiegu kwalifikują się pacjenci w początkowym stadium stożka rogówki, z udokumentowaną progresją (w stadium I i II według Amslera, w wieku 18 do 40 lat, przy grubości rogówki powyżej 400  $\mu\text{m}$ ). Procedura ta nie gwarantuje odstąpienia od zabiegu przeszczepu rogówki, a jedynie opóźnia jego wykonanie.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Ocena kliniczna została oparta na 6 randomizowanych badaniach klinicznych, w których oceniano zastosowanie CXL w porównaniu z odstąpieniem od terapii/ brakiem leczenia lub placebo (ryboflawina bez naświetlania UVA) u pacjentów dorosłych z udokumentowaną progresją stożka rogówki. W badaniach uwzględniono łącznie 343 oczy, z tego 183 oczy zostały poddane zabiegowi CXL, natomiast 160 oczu stanowiło grupę kontrolną. Okres obserwacji we włączonych badaniach wynosił od 6 do 36 miesięcy. Badania zostały ocenione na 2-5/5 punktów w skali Jadad.

#### Skuteczność:

Analizę kliniczną przeprowadzono dla następujących punktów końcowych:

Poprawa w keratometrii (analiza na podstawie 4 badań klinicznych)

- Istotnie statystycznie różnice na korzyść CXL względem braku leczenia wykazano w dwóch pracach. W badaniu O'Brart 2011 poprawę wyników keratometrii w okresie obserwacji wynoszącym 18 miesięcy stwierdzono u blisko 23% przypadków oraz dla żadnego przypadku w grupie kontrolnej (RB=11,00 [1,19; 110,92]). Po 36 miesiącach od zabiegu w badaniu Wittig-Silva 2014 poprawę wyników keratometrii zaobserwowano w przypadku 13% oczu poddanych CXL i dla żadnego oka z grupy kontrolnej (RB=13,56 [1,41; 136,66]).
- Wyniki nieistotnie statystycznie uzyskano w pracy Lang 2015 po 36 miesiącach od zabiegu (RB=1,71 [0,91; 3,59]) oraz w pracy Seyedian 2015 po 12 miesiącach od zabiegu (RB=5,00 [0,48; 54,72]).

Progresja choroby (analiza na podstawie 4 badań klinicznych)

- Istotnie statystycznie różnice na korzyść CXL uzyskano w badaniach O'Brart 2011 (RR=0,14 [0,01; 1,40]), Wittig-Silva 2014 (RR=0,05 [0,01; 0,30]), Seyedian 2015 (RR=0,30 [0,10; 0,87]).
- Wyniki nieistotnie statystycznie odnotowano w badaniu Lang 2015 (RR=0,47 [0,06; 3,25]; RR=0,47 [0,18; 1,14]).

Przeszczep rogówki (analiza na podstawie 1 badania klinicznego)

- W badaniu Wittig-Silva 2014 podczas 36 miesięcznego okresu obserwacji zaobserwowano istotnie statystycznie różnice na korzyść CXL (RR=0,09 [0,01; 0,93]). NNT wynosi 9,74 [4,04; 23,52], co oznacza, że stosując u 10 pacjentów CXL zamiast braku leczenia, dodatkowo

u jednego z nich można uniknąć przeszczepu rogówki w okresie obserwacji wynoszącym 3 lata.

Największa wartość krzywizny rogówki (Kmax) (analiza na podstawie 5 badań klinicznych)

- Istotne statystycznie różnice na korzyść CXL uzyskano w badaniach Lang 2015 (MD=-0,46 [0,89; 0,03], p=0,02), Seyedian 2015 (MD=-0,63 [-1,00; -0,26], p=0,02), Sharma 2015 (MD= -2,8, p=0,01), Wittig-Silva 2014 (MD=-2,78 [-1,08; -1,95], p<0,001).
- Wyniki nieistotne statystycznie odnotowano w badaniu Hersh 2011 (MD=0,23, p=0,25).

Najmniejsza wartość krzywizny rogówki (Kmin) (analiza na podstawie 3 badań klinicznych)

- Istotne statystycznie różnice na korzyść CXL uzyskano w badaniach Sharma 2015 (MD=-2,00 [-4,02; 0,02], p=0,03), Wittig-Silva 2014 (MD=-2,08 [-2,82; -1,34], p<0,001).
- Wyniki nieistotne statystycznie odnotowano w badaniu Lang 2015 (MD=-2,60 [-5,14; -0,06], p=0,59).

Średnia wartość symulowanej keratometrii (Kave) (analiza na podstawie 4 badań klinicznych)

- Istotne statystycznie wyniki otrzymano w badaniach: O'Brart 2011 (MD= -0,76, p<0,001 dla średniej zmiany w badaniu keratometrii za pomocą topografii Orbscan II), Seyedian 2015 (MD= -0,50 [-0,76; -0,24], p=0,002 dla średniej zmiany na rok mierzonej przy wykorzystaniu kamery Scheimpfluga), Hersh 2011 (p>0,001 dla średniej zmiany mierzonej przy wykorzystaniu kamery Scheimpfluga w okresie 12 m-cy).
- Wyniki nieistotne statystycznie odnotowano w badaniach O'Brart 2011 (MD= -0,42, p=0,2 dla średniej zmiany w badaniu keratometrii za pomocą topografia Placido-Disc z analizą czoła fali oka), Wittig-Silva 2014 (MD= -2,3 dla średniej zmiany mierzonej za pomocą szczelinowej skaningowej topografii optycznej (Orbscan II)), Hersh 2011 (p=0,89 dla średniej zmiany mierzonej przy wykorzystaniu kamery Scheimpfluga w okresie 3 m-cy).

Najlepsza skorygowana okularami ostrość wzroku (BCVA) (analiza na podstawie 5 badań klinicznych)

- Istotne statystycznie różnice na korzyść CXL uzyskano w badaniu Seyedian 2015 (MD=-0,12 [-0,23; -0,01], p=0,014).
- Wyniki nieistotne statystycznie odnotowano w badaniach Hersh 2011 (MD=-0,02, p=0,44), Lang 2015 (MD= -0,01 [-0,16; 0,14], p=0,61), O'Brart 2011 (MD= -0,1, p=0,98), Wittig-Silva 2014 (MD=-0,04 [-0,12; 0,04], p=0,347).

Nieskorygowana ostrość wzroku (UCVA) (analiza na podstawie 4 badań klinicznych)

- Istotne statystycznie różnice na korzyść CXL uzyskano w badaniach Sharma 2015 (p=0,01) Wittig-Silva 2014 (MD=-0,25 [-0,39; -0,11], p0,001).
- Wyniki nieistotne statystycznie odnotowano w badaniu Hersh 2011 (MD=0,06, p=0,13), O'Brart 2011 (MD=-0,07, p=0,2).

Ekwiwalent sferyczny wady refrakcji (analiza na podstawie 3 badań klinicznych)

- W żadnej z uwzględnionych dla ocenianego punktu końcowego prac nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami: O'Brart 2011 (MD=0,71 p=0,2), Seyedian 2015 (MD=0,94 [0,09; 1,79], p=0,125), Wittig-Silva 2014 (MD=0,18 [-0,97; 1,33], p=0,752)

Astygmatyzm (analiza na podstawie 4 badań klinicznych)

- Istotne statystycznie różnice na korzyść CXL uzyskano w badaniu Sharma 2015 (p=0,01)
- Wyniki nieistotne statystycznie odnotowano w badaniach O'Brart 2011 (MD=-0,14, p=0,9 dla astygmatyzmu refrakcyjnego, MD=-0,54, p=0,04 dla astygmatyzmu w topografii Orbscan II, MD=-0,43, p=0,03 dla astygmatyzmu w topografii Placido-Disc z analizą czoła fali oka),

Seyedian 2015 (MD=0,47 [-0,25; 1,19], p=0,691), Wittig-Silva 2014 (MD=0,27 [-1,10; 1,64], p=0,690)

Grubość rogówki (analiza na podstawie 5 badań klinicznych)

- Istotnie statystycznie różnice na korzyść CXL uzyskano w badaniach Hersh 2011 (p>0,001), Wittig-Silva 2014 (MD=15,46 [3,61; 27,31], p=0,013 dla średniej zmiany mierzonej pachymetrem ultrasonograficznym w najcieńszym miejscu ( $\mu\text{m}$ )).
- Wyniki nieistotne statystycznie odnotowano w badaniach Lang 2015 (MD=18,10 [57,73; 21,53], p=0,96), O'Brart 2011 (MD=-2, p=0,9), Seyedian 2015 (MD=2,42 [-5,80; 10,64], p=0,825 dla Średniej zmiana mierzona pachymetrem ultrasonograficznym ( $\mu\text{m}$ ) MD=-0,09 [-5,09; 4,91], p=0,852 dla średniej zmiany mierzona przy wykorzystaniu kamery Scheimpfluga ( $\mu\text{m}$ )), Wittig-Silva 2014 (MD=-2,51 [-14,64; 9,62], p=0,686 dla średniej zmiany w najcieńszym miejscu mierzona za pomocą szczelinowej skaningowej topografii optycznej (Orbscan II) ( $\mu\text{m}$ )).

### Bezpieczeństwo

W 4 badaniach klinicznych włączonych do analizy dla porównania CXL z brakiem leczenia raportowano występowanie działań niepożądanych u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki.

W badaniu Wittig Silva 2014 nie stwierdzono ciężkich powikłań związanych z zabiegiem CXL. W badaniu O'Brart 2011 u wszystkich pacjentów poddanych zabiegowi CXL występował ból oczu, natomiast w badaniach O'Brart 2011, Lang 2015, Seyedian 2015 u wszystkich pacjentów poddanych zabiegowi CXL zaobserwowano zmiany typu haze (przymglenie rogówki). W pracy Lang 2015 w grupie CXL stwierdzono istotnie statystycznie wyższe ryzyko zmian typu haze oraz ubytków nabłonka w porównaniu do grupy, w której zastosowano ryboflawinę bez naświetlania UVA. Wśród innych powikłań występujących w grupie CXL we włączonych badaniach klinicznych wymienia się pojedyncze przypadki: nawracającej erozji rogówki, łagodnego, rozlanego obrzęku rogówki, paracentalnego nacieku rogówki, waskularyzacji rogówki niezwiązanej z CXL.

W ramach przeprowadzonej poszerzonej analizy bezpieczeństwa odnaleziono łącznie 15 badań, w których zabieg CXL przeprowadzono łącznie na ponad 4 000 oczach. Informacje na temat poważnych powikłań przedstawiono w 3 badaniach klinicznych (Antoun 2015, Hoyer 2009, Taneri 2014). W dwóch z tych prac nie odnotowano poważnych powikłań, a w pracy Hoyer 2009 na próbie obejmującej 166 zabiegów stwierdzono 1 przypadek infekcji rogówki (0,6%). W pracy Asri 2011 powikłania ogółem raportowano w przypadku 7% przeprowadzonych zabiegów, a u 4 pacjentów po CXL wymagany był przeszczep rogówki z powodu: progresji choroby (po roku od CXL), słabej ostrości wzroku pomimo stabilizacji stożka (po roku od CXL), zmętnienia centralnej części rogówki (po 1 miesiącu od CXL), dalszej progresji choroby i utraty ostrości wzroku (po 6 miesiącach od CXL). We włączonych do analizy klinicznej badaniach raportowane powikłania dotyczą okresu pozabiegowego i należą do nich m.in: znaczący ból w dniu operacji: 42,7%, przymglenie rogówki (zmiany typu haze) po 1 mies. od zabiegu: 22,9%, przymglenie rogówki (zmiany typu haze): 4,7% - 8,6%, trudności z gojeniem ubytków nabłonka rogówki, ciężkie zaburzenia nawilżania lub niedobór komórek macierzystych rąbka rogówki: 100%, ból pooperacyjny: 0% - 83%, uszkodzenie nabłonka: 0% - 63%, wolno gojące się ubytki nabłonka: 4,3% - 16,7%.

W przypadku terapii skojarzonej CXL z chirurgią refrakcyjną rozlane warstwowe zapalenie rogówki odnotowano w przypadku 24,1% przeprowadzonych zabiegów.

### Ograniczenia:

Wskazać należy, że na niepewność oszacowań w analizie klinicznej mają wpływ ograniczenia wymienione poniżej:

- Włączone do analizy badania charakteryzowały się rozbieżnościami w definicjach analizowanych punktów końcowych oraz sposobem/ techniką ich pomiaru. W części badań

odnotowano brak niezbędnych danych liczbowych. W związku z powyższym analiza wyników pierwotnych badań klinicznych była utrudniona, zaś ich kumulacja ilościowa w metaanalizach nie była możliwa do przeprowadzenia.

- Oceniane w ramach analizy badania kliniczne charakteryzowały się niską liczebnością próby oraz krótkim okresem obserwacji. Przyjęta długość okresu obserwacji uniemożliwiła ocenę wpływu zabiegu CXL na czas do wykonania przeszczepu czy też konieczność jego wykonania. W związku z tym wnioskowanie na temat wpływu CXL na odsunięcie w czasie/ zapobiegnięcie konieczności przeszczepu rogówki jest ograniczone.
- Populacja we włączonych badaniach klinicznych różniła się od populacji określonej w Karcie Problemu Zdrowotnego. Odnotowano różnice w zakresie wieku pacjentów (do badań włączano także pacjentów młodszych niż w wieku 18 lat albo starszych niż w wieku 40 lat), w jednej pracy dopuszczano do udziału w badaniu pacjentów z pachymetrią poniżej 400  $\mu\text{m}$ , jak również włączano pacjentów z chorobą w III stopniu zaawansowania.

### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 125 955 zł (3 x 41 985 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.*

Ocenę opłacalności zabiegu CXL przeprowadzono względem braku leczenia. Wykorzystano technikę kosztów konsekwencji oraz minimalizacji kosztów. Oceny kosztów dokonano z perspektywy płatnika publicznego, w horyzoncie czasowym krótszym niż 1 rok.

Wyniki analizy wykazały, że koszt strategii polegającej na przeprowadzeniu zabiegu CXL jest wyższy o 2 590 zł (z perspektywy płatnika publicznego) w porównaniu z brakiem leczenia zabiegowego we wskazaniu stożek rogówki. W odniesieniu do konsekwencji zdrowotnych, zastosowanie ocenianej interwencji w porównaniu do komparatora wiąże się z niższym ryzykiem progresji choroby (0,0%-26,7% vs. 13,6-57,1%) oraz konieczności przeprowadzenia przeszczepu rogówki (0,0% vs. 10,4%) w przyjętym horyzoncie czasowym.

Oszacowany w ramach analizy minimalizacji kosztów inkrementalny koszt świadczenia zabiegu CXL wynosi 2 590 zł.

#### Ograniczenia

Na niepewność otrzymanych wyników mogą mieć wpływ wymienione poniżej czynniki:

- Koszty przeprowadzenia zabiegu CXL zostały oparte na danych z Karty Problemu Zdrowotnego oraz danych z dostępnych cenników komercyjnych placówek okulistycznych, przeprowadzających omawiany zabieg z pełną odpłatnością pacjenta. Istnieje prawdopodobieństwo, że szacowany koszt jednostkowy jest wyższy, niż koszt, który może zostać określony w ramach leczenia szpitalnego.
- W analizie minimalizacji kosztów przyjęto założenie, że oceniane metody leczenia (CXL i brak leczenia) charakteryzują się podobną długoterminową skutecznością kliniczną i profilem bezpieczeństwa. Założenie to oparto na podstawie braku jednoznacznych dowodów, wynikających z odnalezionych badań RCT, o skuteczności wnioskowanej technologii medycznej.
- W ramach analizy założono, że zabieg CXL wiąże się z dodatkowymi 3 wizytami specjalistycznymi. Przyjęto, że koszt wszystkich dodatkowych wizyt jest równy. W praktyce koszty te mogą być różne, jednak ze względu na brak danych odnośnie do rodzaju koniecznych badań diagnostycznych / kontrolnych przy każdej wizycie, a także ze względu na stosunkowo niewielkie różnice w kosztach wizyt specjalistycznych różnego typu, koszty wizyt specjalistycznych nie zostały uwzględnione jako zmienna w ramach analizy wrażliwości.

**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. 2015 poz. 345)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie dotyczy.

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

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*

*Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.*

*Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.*

*Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.*

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie*

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Oceny wpływu na budżet płatnika włączenia świadczenia „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” do świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego dokonano w 2-letnim horyzoncie czasowym (2016-2017). Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego.

Oszacowania w wariantach podstawowym, uwzględniające populację, która będzie objęta zabiegiem CXL, której liczebność ustalono na 300 osób w każdym roku, wskazują, że wydatki inkrementalne płatnika publicznego wzrosną w stosunku do scenariusza istniejącego o 777 tys. zł w każdym roku.

W scenariuszach skrajnych założono zmianę wielkości populacji oraz zmianę kosztu terapii. W scenariuszu minimalnym w wariantach uwzględniającym zmianę wielkości populacji (wydatki inkrementalne wynoszą 414 tys. zł w każdym roku, zaś w wariantach maksymalnych 2 072 tys. zł w każdym roku. W wariantach uwzględniającym zmianę kosztów zabiegu w wariantach minimalnym wydatki inkrementalne wynoszą 567 tys. zł w każdym roku, zaś w wariantach maksymalnych 867 tys. zł w każdym roku.

### Ograniczenia

Na niepewność otrzymanych wyników mogą mieć wpływ następujące czynniki:

- Koszty przeprowadzenia zabiegu CXL z uwzględnieniem wizyt lekarskich zostały oparte na danych z Karty Problemu Zdrowotnego oraz danych z dostępnych cenników komercyjnych placówek okulistycznych, przeprowadzających omawiany zabieg z pełną odpłatnością pacjenta, w związku z czym istnieje prawdopodobieństwo, że szacowany koszt jednostkowy w ramach leczenia szpitalnego będzie niższy niż przewidywany w analizach.
- Oszacowanie dotyczące wielkości populacji docelowej oparto o dane NFZ oraz o opinie ekspertów klinicznych. Rozpowszechnienie stożka rogówki w populacji nie jest do końca znane. Najczęściej przyjmowany i cytowany wskaźnik chorobowości dotyczący stożka rogówki wynosi 0,054% populacji, jednak tylko u części pacjentów występują wskazania do przeprowadzenia operacji metodą cross-linking. W dostępnym piśmiennictwie brak jest danych dotyczących rozpowszechnienia stożka rogówki w Polsce, dlatego przy oszacowaniu populacji docelowej wykorzystano opinie polskich ekspertów oparte m.in. o doświadczenia własne. Uwzględniono również dane NFZ dotyczące realizacji świadczeń zdrowotnych u chorych ze stożkiem rogówki. W związku z tym dane dotyczące populacji osób kwalifikujących się do zabiegu CXL mogą odbiegać od warunków rzeczywistych.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Nie dotyczy.

### **Uwagi do opisu świadczenia opieki zdrowotnej**

- W opisie świadczenia opieki zdrowotnej nie wskazano liczby wizyt lekarskich, które będą elementem udzielania świadczenia, co uniemożliwia określenie dokładnego jego kosztu.
- Nie określono kryteriów oceny efektów leczenia.
- Nie określono trybu postępowania z pacjentem, który zakończył leczenie w programie (zarówno w przypadku osiągnięcia głównych celów leczenia, jak i braku poprawy stanu pacjenta).

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**



W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczące operacji stożka rogówki metodą cross-linking: ogólny konsensus ekspercki z 2015 r. - Gomes 2015, Ophthalmic Research Collaborative Thematic Network (Alio 2015), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE 2013).

Konsensus z 2015 roku wypracowany przez zespół międzynarodowy ekspertów klinicznych zaleca u młodszych pacjentów z progresją choroby przeprowadzenie operacji stożka rogówki metodą cross-linking oraz przepisanie okularów i/lub bez soczewek kontaktowych, natomiast u starszych pacjentów z progresją choroby można przeprowadzić tylko operację cross-linking lub cross-linking z przepisaniem okularów albo soczewek kontaktowych. W wytycznych wskazano, że jedyną opcją terapeutyczną, która przywraca ostrość widzenia bez użycia soczewek jest przeszczep.

Rekomendacje hiszpańskie (Alio 2015) wskazują, że najbardziej efektywnym momentem przeprowadzenia operacji metodą cross-linking jest progresywna postać choroby u pacjentów, u których dobra ostrość widzenia jest jeszcze zachowana.

W wytycznych NICE z 2013 r. wskazano, że jakość i ilość zebranych dowodów naukowych przemawiają za stosowaniem operacji metodą cross-linking z mechanicznym usunięciem nabłonka u pacjentów ze stożkiem rogówki. Operacja przeprowadzana bez mechanicznego usunięcia nabłonka oraz operacja CXL w połączeniu z innymi interwencjami nie jest wystarczająco przebadana, aby mogła być stosowana rutynowo. Wytyczne NICE nie wskazują jednoznacznie, jakie grupy pacjentów odnosiłyby największe korzyści z tej metody leczenia, a selekcja pacjentów powinna zawierać ocenę prawdopodobieństwa progresji choroby oraz ocenę ścieńczenia rogówki. CXL może być użyteczna u chorych wymagających stosowania szkieł kontaktowych, u których ich zastosowanie nie jest możliwe.

Odnaleziono 3 rekomendacje refundacyjne (Stanowisko Rady Konsultacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych - AOTM 2009, Haute Autorite de Sante - HAS 2015, Ontario Health Technology Advisory Committee - OHTAC 2011). Wszystkie z nich były pozytywne.

Rada Konsultacyjna AOTM w 2009 roku rekomendowała tymczasowe finansowanie ze środków publicznych operacji stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking) w ramach odrębnej grupy w systemie JGP, na okres 2 lat. W uzasadnieniu rekomendacji wskazano, iż operacja stożka rogówki metodą cross-linking jest opcją terapeutyczną stosowaną głównie u ludzi młodych, opóźniającą proces uszkodzenia narządu wzroku oraz związane z tym postępujące upośledzenie aktywności życiowych. Podkreślono, że dane dotyczące skuteczności tej metody, w tym wpływ na potrzebę przyszłego przeszczepu rogówki, pochodzą głównie z mało licznych badań obserwacyjnych, wobec czego wymagają uzupełnienia w postaci wiarygodnego rejestru pacjentów oraz powtórnej oceny efektywności klinicznej tej metody. Operacja metodą cross-linking wymaga warunków bloku operacyjnego oraz specjalistycznego sprzętu, ale wydaje się być mniej kosztowna od innych metod zabiegowych stosowanych w tym wskazaniu. Wobec powyższych wskazano, że metoda cross-linking powinna być ponownie poddana ocenie po 2 latach celem wyjaśnienia wątpliwości wokół jej skuteczności oraz efektywności kosztowej.

Agencja francuska HAS stwierdziła, że operacja metodą cross-linking stanowi jedyną możliwość terapeutyczną u pacjentów z progresją stożka rogówki bez zmętnienia rogówki i odpowiednią pachymetrią ( $\geq 400$  mikronów). Podkreślono także, że interwencja ta powinna być oferowana w specjalistycznych ośrodkach terapeutycznych.

OHTAC w 2011 roku również rekomendowała CXL do stosowania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 29.01.2015r. Ministra Zdrowia (znak pisma: OZG.50.2015/JG), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki

zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, na podstawie art. 31 c ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr nr 149/2015 z dnia 30 listopada 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2015 z dnia 30 listopada 2015 roku w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego
2. [REDAKTED], Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking), Wersja 1.0, Kraków, październik 2015