



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Operacja stożka rogówki metodą X-linking**  
Opracowanie dotyczące weryfikacji aktualności informacji  
zawartych w Rekomendacji Prezesa Agencji

Nr: OT.4320.2.2018

Data ukończenia: 2 lipca 2018 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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 2016 r., poz.1764 z późn. zm.) 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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ALK</b>	Keratoplastyka selektywna przednia
<b>aCXL</b>	Protokół przyspieszony cross-linking (ang. accelerated cross-linking)
<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BCVA</b>	Najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity)
<b>BSCVA</b>	Najlepsza ostrość wzroku z korekcją okularami (ang. best spectacle-corrected visual acuity)
<b>CDVA</b>	Skorygowana ostrość wzroku do dali (ang. corrected distance visual acuity)
<b>cpd</b>	Cykle na stopień (ang. cycles per degree)
<b>CXL, x-linking</b>	Cross-linking
<b>D</b>	Dioptria
<b>epi-off CXL</b>	Cross-linking z usunięciem nabłonka (protokół Drezdeński)
<b>epi-on CXL</b>	Cross-linking z pozostawieniem nabłonka
<b>dALK</b>	Keratoplastyka głęboka warstwowa przednia
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>K<sub>(max/min/av)</sub></b>	Keratometria (maksymalna/minimalna/średnia)
<b>KK</b>	Konsultant krajowy
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPZ</b>	Karta Problemu Zdrowotnego (dokument zawierający elementy, o których mowa w art. 31 c ust. 2 ustawy o świadczeniach)
<b>KW</b>	Konsultant Wojewódzki
<b>LASIK</b>	Refrakcyjna operacja laserowa oczu (ang. laser-assisted in situ keratomileusis)
<b>LOCF</b>	Analiza ostatniego dostępnego punktu danych w kolejnych brakujących punktach czasowych (ang. last observation carried forward)
<b>logMAR</b>	Logarytm minimalnej rozdzielczości kątowej (ang. Logarithm of the Minimum Angle of Resolution)
<b>MRSE</b>	Ekwiwalent sferyczny wykazanej refrakcji (ang. manifest refraction spherical equivalent)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>PK</b>	Keratoplastyka drążąca
<b>PKP</b>	Keratoplastyka pełnościenna
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
<b>RGP</b>	Soczewki twarde gazoprzepuszczalne
<b>PRK</b>	Fotokeratektomia refrakcyjna (ang. photorefractive keratectomy)
<b>SE</b>	Ekwiwalent sferyczny (ang. spherical equivalent)
<b>SimK</b>	Symulowana keratometria (ang. simulated keratometry)
<b>Technologia</b>	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 z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2017 poz. 1844 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2017 poz. 1938 z późn. zm.)
<b>UCVA</b>	Nieskorygowana ostrość wzroku (ang. uncorrected visual acuity)
<b>UDVA</b>	Nieskorygowana ostrość wzroku do dali (ang. uncorrected distance visual acuity)
<b>UVA</b>	Promieniowanie ultrafioletowe
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>6</b>
2.1. Problem decyzyjny .....	6
2.1.1. Populacja .....	6
2.1.2. Interwencja .....	6
2.1.3. Komparatory .....	6
2.1.4. Punkty końcowe .....	6
2.1.5. Typ badań .....	7
2.2. Problem zdrowotny .....	7
2.2.1. Etiologia i patogenezę .....	8
2.2.2. Obraz kliniczny .....	8
2.2.3. Epidemiologia .....	9
2.2.4. Rozpoznanie i przebieg naturalny .....	10
2.2.5. Rokowanie .....	11
2.2.6. Leczenie i cele leczenia .....	11
2.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	14
2.4. Oceniana technologia medyczna .....	14
2.4.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	14
2.4.2. Technologie finansowane obecnie ze środków publicznych w Polsce w ocenianym wskazanym .....	16
2.3.4. Opinie ekspertów klinicznych .....	18
2.3.4.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	18
2.3.4.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia .....	19
2.3.4.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli .....	19
2.5. Alternatywne technologie medyczne .....	19
2.5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
2.5.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	20
2.5.3. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych .....	20
<b>3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa .....</b>	<b>21</b>
3.4. Opis metodyki .....	21
3.5. Opis badań włączonych do przeglądu .....	21
3.4.1. Charakterystyka badań oceniających skuteczność kliniczną włączonych do przeglądu .....	21
3.5. Wyniki .....	24
3.5.1. Przeglądy systematyczne .....	24
3.5.2. Badania pierwotne .....	26
3.5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej .....	26
3.5.2.2. Analiza skuteczności praktycznej .....	34
3.5.2.3. Analiza bezpieczeństwa .....	40
3.5.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	41
<b>4. Analiza ekonomiczna .....</b>	<b>42</b>
<b>5. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia .....</b>	<b>43</b>
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	43
5.2. Opinia Prezesa NFZ .....	43
<b>6. Opinie ekspertów .....</b>	<b>44</b>
6.1. Opinie ekspertów klinicznych .....	44
<b>7. Podsumowanie .....</b>	<b>45</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>49</b>
<b>9. Załączniki .....</b>	<b>50</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	50
9.2. Diagram selekcji badań .....	52

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT i znak pisma zlecającego:  
11.01.2018 r., ASG.4082.110.2017.KoM

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):  
Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)

---

Typ zlecenia:

- zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31 c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31 e-f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach)

---

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

---

Wnioskodawca (pierwotny):  
prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki

---

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:  
Nie dotyczy.

---

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm.) pismem ASG.4082.110.2017.KoM (data pisma 04.01.2018 r.) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania materiałów analitycznych i opinii Prezesa poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości dla oceny zasadności zakwalifikowania jako świadczenie gwarantowane operacji stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking) celem zweryfikowania aktualności informacji zawartych w rekomendacji Prezesa Agencji nr 93/2015 z dnia 1 grudnia 2015 r. Do pisma zlecającego załączono „Stanowisko konsultanta krajowego ds. okulistyki ws. zastosowania metody cross-linkingu w leczeniu stożka rogówki”.

W piśmie zawarto informację, iż termin wydania rekomendacji wynosi 180 dni od dnia otrzymania zlecenia.

### Tryb zlecenia

Zlecenie MZ z art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach.

[Źródło: zlecenie MZ]

### 2.1. Problem decyzyjny

Przygotowanie materiałów analitycznych i opinii Prezesa poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości dla oceny zasadności zakwalifikowania jako świadczenie gwarantowane operacji stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking) celem zweryfikowania aktualności informacji zawartych w rekomendacji Prezesa Agencji nr 93/2015 z dnia 1 grudnia 2015 r.

Do opisu przedmiotowego świadczenia wykorzystano Kartę Problemu Zdrowotnego załączoną do poprzedniego zlecenia z 2015 r.

Poniżej przedstawiono opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, typ badań).

#### 2.1.1. Populacja

Zgodnie ze zleceniem MZ oraz Kartą Problemu Zdrowotnego na wykonanie niniejszej oceny, populację docelową stanowią pacjenci w początkowym stadium stożka rogówki, z udokumentowaną progresją w stadium 1 i 2 według Amslera, w wieku 18 do 40 lat, przy grubości rogówki powyżej 400  $\mu\text{m}$ .

#### 2.1.2. Interwencja

Zgodnie ze zleceniem MZ oraz Kartą Problemu Zdrowotnego, ocenianą interwencją jest operacja metodą cross-linking (x-linking) (operacja metodą sieciowania włókien kolagenowych).

#### 2.1.3. Komparatory

Ekspertki kliniczni wskazują, że technologią medyczną, którą ewentualnie mógłby zastąpić cross-linking jest przeszczep rogówki. Na potrzeby szerokiej oceny skuteczności metody cross-linking w leczeniu stożka rogówki w analizie uwzględniono wszystkie dostępne metody leczenia.

#### 2.1.4. Punkty końcowe

W ocenie skuteczności i bezpieczeństwa CXL uwzględniono wszystkie zidentyfikowane w badaniach klinicznych istotne punkty końcowe:

- wystąpienie / częstość przeszczepów rogówki,
- wystąpienie poprawy parametrów ocenianych w keratometrii,
- zmiana parametrów ocenianych w keratometrii ( $K_{\text{max}}$ ,  $K_{\text{min}}$ ,  $K_{\text{av}}$ , simK, średnia moc rogówki),

- najlepsza skorygowana okularami ostrość wzroku (BCVA),
- skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA),
- nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA),
- nieskorygowana ostrość wzroku (UCVA),
- ekwiwalent sferyczny,
- astygmatyzm,
- pachymetria,
- skorygowana i nieskorygowana wrażliwość na kontrast w warunkach skotopowych,
- skuteczność leczenia,
- asferyczność,
- manifest cylinder,
- powikłania i zdarzenia niepożądane.

### 2.1.5. Typ badań

Badania oceniające skuteczność kliniczną oraz badania oceniające skuteczność praktyczną (dodatkowa analiza kliniczna).

## 2.2. Problem zdrowotny

### Definiowanie problemu zdrowotnego

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego, stożek rogówki (ang. *keratoconus*) to niezapalne, dystroficzne, postępujące schorzenie rogówki, w wyniku którego dochodzi do zmniejszenia grubości rogówki i jej wypuklenia stożkowego, z towarzyszącym nieregularnym astygmatyzmem.

Stożek rogówki zaliczany jest do postępujących, niezapalnych, degeneracyjnych ektazji rogówki. W przebiegu choroby krzywizna rogówki przybiera stożkowaty kształt na skutek zmniejszenia grubości i nadmiernego wypuklenia rogówki w jej części centralnej lub paracentralnej.

Stożek rogówki zgodnie z klasyfikacją ICD-10 należy do innych zaburzeń rogówki.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Klasyfikacja ICD-10: H18 – Inne zaburzenia rogówki

Kod ICD-10	Opis
<b>H18</b>	<b>Inne zaburzenia rogówki (ang. <i>Other disorders of cornea</i>)</b>
H18.0	Zmiany barwnikowe i złogi rogówki (ang. <i>Corneal pigmentations and deposits</i> )
H18.1	Zwyrodnienie pęcherzowe rogówki (ang. <i>Bullous keratopathy</i> )
H18.2	Inne postacie obrzęku rogówki (ang. <i>Other corneal oedema</i> )
H18.3	Zmiany w błonach rogówki (ang. <i>Changes in corneal membranes</i> )
H18.4	Zwyrodnienie rogówki (ang. <i>Corneal degeneration</i> )
H18.5	Dziedziczne zwyrodnienia rogówki (ang. <i>Hereditary corneal dystrophies</i> )
<b>H18.6</b>	<b>Stożek rogówki (ang. <i>Keratoconus</i>)</b>
H18.7	Inne zniekształcenia rogówki (ang. <i>Other corneal deformities</i> )
H18.8	Inne określone zaburzenia rogówki (ang. <i>Other specified disorders of cornea</i> )
H18.9	Zaburzenia rogówki, nie określone (ang. <i>Disorder of cornea, unspecified</i> )

[Źródło: Klasyfikacja ICD-10]

### 2.2.1. Etiologia i patogeneza

Stożek rogówki to choroba stosunkowo mało znana, o do końca nieokreślonej etiologii oraz trudnym do przewidzenia przebiegu. Stożek rogówki wydaje się być chorobą wieloczynnikową spowodowaną przez połączenie czynników genetycznych i środowiskowych. Dokładny udział każdego z tych czynników na etiologię zaburzenia nie jest jeszcze znany.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

Czynniki związane ze stożkiem rogówki to:

- pocieranie oczu,
- noszenie soczewek kontaktowych,
- alergię i/lub dolegliwości atopowe,
- zespół Downa,
- choroby tkanki łącznej,
- czynniki dziedziczne.

Znanych jest 9 różnych chromosomów powiązanych z występowaniem stożka rogówki. Wiele czynników wskazuje na to, iż stożek rogówki ma podłoże dziedziczne:

- obustronność (w 96% przypadków),
- nietypowa topografia rogówki (wideokeratografia),
- wywiad rodzinny (w 10-23% przypadków),
- agregacja rodzinna,
- badania u bliźniąt jednojajowych,
- analiza segregacyjna (stosunek = liczba osób w grupie rodzeństwa, gdzie dochodzi do ekspresji choroby),
- badania połączenia i ekspresji genów.

W innych badaniach stwierdzono, że czynniki środowiskowe mogą przyczynić się do rozwoju stożka rogówki. W pracy *Kenney 2005* wskazuje się, że stres oksydacyjny rogówki powoduje zmniejszenie grubości, zwiększoną apoptozę i niestabilność mechaniczną rogówki. Aktywacja enzymów degradujących zaburza procesy gojenia się w stanach zapalnych i zmętnieniach istoty właściwej.

Etiologia stożka rogówki budzi kontrowersje. Podlega dyskusji fakt czy stożek rogówki jest patologią nabłonka (ektodermy), czy istoty właściwej (mezenchymy lub kolagenu). W przypadku, jeżeli wada wywodzi się z błony podstawnej nabłonka i przechodzi do istoty właściwej lub odwrotnie, można podejrzewać zaburzeń w obu warstwach rogówki. Ocenia się, że bardziej prawdopodobny jest wpływ i działanie różnych genów, które w połączeniu z czynnikami mechanicznymi przyczyniają się do powstania choroby.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

### 2.2.2. Obraz kliniczny

W 96% przypadków stożek rogówki występuje obustronnie, a jego rozwój przebiega asymetrycznie. Znamienne często rozpoznanie choroby w drugim oku pojawia się po upływie 5 lat od diagnozy choroby w pierwszym oku. W początkowej fazie stożka rogówki najczęściej obserwuje się sferyczną wadę wzroku lub astygmatyzm regularny. Zaawansowanemu stadium choroby i decentracji szczytu stożka (najczęściej ku dołowi) towarzyszy wysoka nieźorność, która jest odpowiedzialna za spadek ostrości wzroku.

Pierwsza diagnoza stożka rogówki najczęściej zostaje postawiona w wieku młodzieńczym, do połowy trzeciej dekady życia. Pierwszym objawem choroby jest najczęściej nieostre widzenie, zwłaszcza przy nieodpowiednim oświetleniu (np. podczas jazdy samochodem po zmroku lub oglądaniu telewizji w ciemnych pomieszczeniach).

Objawy towarzyszące stożkowi rogówki to:

- mała lub znaczna redukcja kontrastu do bliży i do dali mimo korekcji okularowej,
- zauważalne początki zmian ostrości widzenia w okresie dojrzewania (progresja tych zmian może trwać aż do trzeciej lub czwartej dekady życia),
- jednoznaczne podwójne widzenie lub zniekształcenie obrazu,
- obniżona wrażliwość na kontrast,



- zadrażnienie oczu,
- objawy suchego oka,
- pocieranie oczu,
- skłonność do atopii,
- choroby systemowe powiązane ze stożkiem rogówki.

Do objawów zauważalnych podczas badania lampą szczelinową należą:

- wyjątkowo mocno wyeksponowane połączenia nerwowe rogówki,
- linie Vogta: linie położone w tylnej części istoty właściwej lub w błonie Descemeta, które znikają przy lekkim ucisku na oko,
- pierścień złogów żelaza (pierścień Fleischera) występujący na granicy między cienkim i grubym obszarem rogówki,
- podnabłonkowe zbliznowacenia na szczycie stożka,
- objaw Munsona (uwypuklenie powieki dolnej przy patrzeniu na dół),
- ostry stożek (stan zaawansowany) - pęknięcia w błonie Descemeta prowadzą do powstania obrzęku rogówki, a następnie do tworzenia się zbliznowaceń.

Poniższe objawy choroby występują już w początkowym stadium stożka rogówki i są pomocne w jego diagnozowaniu:

- objaw kropli oleju (objaw Charleaux) w retinoskopii,
- objaw nożycowy podczas skioskopii,
- zmiany osi i wartości cylindra,
- krótkowzroczność i astygmatyzm nieregularny (astygmatyzm prosty lub pochyłe położenia osi),
- w przypadku zwyrodnienia brzeźnego przeźroczystego - tendencja do nadwzroczności i astygmatyzmu odwrotnego.

Stożek rogówki występuje najczęściej w postaci izolowanej. Dane z piśmiennictwa wskazują jednak na rzadsze, wspólne występowanie stożka rogówki z innymi chorobami i zespołami takimi jak: zespół Downa, zespół Ehlersa-Danlosa, wrodzona łamliwość kości, zespół Marfana oraz zespół wypadania płatką zastawki dwudzielnej serca.

Zaobserwowano również częstsze występowanie stożka rogówki u chorych z atopią. Stożek rogówki może pojawić się po urazie lub przesadnym pocieraniu oczu.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

### 2.2.3. Epidemiologia

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

W Stanowisku Rady Konsultacyjnej AOTM z 2015 r. na podstawie opinii eksperckiej wskazuje się na brak dokładnych danych epidemiologicznych, ale chorobowość szacuje się na poziomie 200-250 przypadków na 100 tys. mieszkańców. Na podstawie innych źródeł częstość występowania stożka rogówki szacuje się na 50-230 przypadków na 100 000 osób (0,05-0,23% populacji. Wskaźnik częstości występowania stożka rogówki waha się pomiędzy wysokim (0,6%) i niskim (0,05%) w zależności od populacji). W innej publikacji częstość występowania stożka rogówki określa się na 1 do 500-2000 w całej populacji, niezależnie od rasy i płci. Nie odnaleziono danych epidemiologicznych dotyczących stożka rogówki dla Polski.

W pracy Gordon-Shaag 2012 podkreśla się brak badań epidemiologicznych dotyczących rozpowszechnienia stożka rogówki na świecie, a szacunki opiera się na kilku badaniach populacyjnych. Wyniki tych prac są bardzo rozbieżne, a wskaźniki rozpowszechnienia wahają się od 0,0003% w Rosji do 2,3% w jednym ze stanów indyjskich (Maharasztra). Najczęściej przyjmowany i cytowany wskaźnik chorobowości wynosi 0,054% i określony został w stanie Minnesota w USA. Zbliżone wyniki uzyskano w pracach przeprowadzonych w Danii i Finlandii. W badaniu przeprowadzonym wśród francuskich rekrutów określono wskaźnik zachorowalności na stożek rogówki na poziomie 1,2%, ale w pracy tej do diagnostyki wykorzystano komputerową wideokeratografię, a przyjęte kryteria nie pozwalały na definitywne rozpoznanie choroby, lecz przemawiały jedynie za jej podejrzeniem.

Z kolei badania przeprowadzone w Izraelu i Indiach wskazują, że częstość występowania stożka rogówki jest około 10 razy wyższa niż ta określona w krajach zachodnich i wynosi 2,3%.

Ocenia się, że zaobserwowane różnice w zachorowalności, które obserwuje się pomiędzy poszczególnymi populacjami, mogą wynikać z niespójnych kryteriów diagnostycznych, geograficznej lokalizacji badania i wybranej kohorty pacjentów. Niektóre przypadki zaawansowanego astygmatyzmu mogą być zinterpretowane jako stożek rogówki, a graniczne przypadki stożka rogówki jako astygmatyzm.

Częstość występowania choroby w populacji szacuje się na 1:2000. Stożek jest w większości przypadków chorobą obuoczną. U 50% pacjentów z rozpoznaniem choroby jednego oka w okresie 16 lat obserwacji dochodzi do rozwoju stożka w drugim oku, a ryzyko progresji jest największe w pierwszych 6 latach od rozpoznania. Na podstawie międzynarodowego raportu dotyczącego wskazań do przeszczepienia rogówki opublikowanego w 2016 roku, stożek stanowi trzecie pod względem częstości wskazanie do wykonania zabiegu przeszczepienia.

Stożek rogówki zazwyczaj jest diagnozowany w drugiej dekadzie życia, ale opisywane są też przypadki z początkiem choroby w pierwszej dekadzie życia.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

Zdaniem konsultanta krajowego prof. dr hab. n. med. Marka Rękasa, „częstość występowania stożka rogówki u pacjentów z dodatnim wywiadem rodzinnym wynosi od 3,34 do 27,9% i ryzyko zachorowania jest od 15-67 razy większe niż w przypadku braku obciążenia rodzinnego. Odnotowano też częstsze występowanie stożka rogówki u pacjentów z zespołem Downa, zespołem Alporta, z wrodzonymi chorobami tkanki łącznej. Takimi jak zespół Marfana, zespół Ehlersa-Danlosa, a także z zapalnymi chorobami jelit, atopią czy astmą oskrzelową. Również odnotowuje się współistnienie stożka rogówki z innymi chorobami okulistycznymi, wśród których wymienia się wrodzona ślepotę Lebera, niektóre postacie zwyrodnienia barwnikowego siatkówki czy dystrofię rogówki. Wśród czynników środowiskowych mających wpływ na występowanie choroby postuluje się pocieranie oczu, a także wpływ na promieniowanie ultrafioletowe”.

#### 2.2.4. Rozpoznanie i przebieg naturalny

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego, początek schorzenia występuje zazwyczaj w okresie pokwitania (w drugiej dekadzie życia). Choroba przebiega obuocznie, choć jej zaawansowanie jest niesymetryczne. Może mieć charakter wolno postępujący. Progresja stożka rogówki może przebiegać przez kolejne 10-20 lat, zazwyczaj zwalnia u pacjentów w wieku około 40 lat. W 10% do 25% przypadków schorzenie osiąga stadium, w którym leczenie zachowawcze nie przynosi poprawy, ścieńczenie rogówki osiąga niebezpieczny poziom, lub blizny powstające w wyniku noszenia korekcyjnych szkieł kontaktowych, prowadzą do wystąpienia komplikacji. W takich przypadkach konieczne może być przeszczepienie rogówki.

Jednym z najbardziej pomocnych aparatów w diagnostyce stożka rogówki jest wideokeratograf. Topografia rogówki może okazać się bardzo pomocną przy ustaleniu stopnia, typu i kształtu stożka rogówki. Klasyfikacja stożka rogówki zostaje m.in. przeprowadzona na podstawie analizy średniej wartości promieni centralnych. Najczęściej wykorzystuje się skalę opracowaną przez Amslera i Krumeicha. Klasyfikacja ta opiera się na pomiarach średnich wartości K na sagittalnych mapach przedniej krzywizny rogówki, wartości pachymetrycznych w najcieńszym miejscu rogówki oraz wady refrakcji u chorego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Klasyfikacja stożka rogówki według Amslera i Krumeicha

Stopień	Wada refrakcji (krótkowzroczność i/lub astygmatyzm)	Promień krzywizny rogówki (średnia centralna wartość K)	Minimalna grubość rogówki (pachymetria)	Uwagi
I	<5 D	≤48 D	>460 μm	pozaosiowe uwypuklenie rogówki, obecne linie Vogta, brak blizn w rogówce
II	5-8 D	≤53 D	400-460 μm	brak blizn w centrum rogówki
III	8-10 D	>53 D	200-400 μm	brak blizn w centrum rogówki
IV	wada refrakcji niemożliwa do zmierzenia	>55 D	<200 μm	blizny w centralnej części rogówki perforacja rogówki

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

Ponadto, w trakcie badania wideokeratografem, zostaje przeprowadzone porównanie położenia i kształtu szczytu stożka rogówki np. mały centralny szczyt stożka, owalny szczyt stożka, szczyt stożka przesunięty na dół nosowo lub skroniowo, rozdęcie na dużej powierzchni.

Wraz z progresją stożka rogówki zmniejsza się centralna grubość rogówki, zwłaszcza na obszarze istoty właściwej. Nabłonek tworzy często kształt podobny do stożka. Metody i instrumenty do pomiaru pachymetrii i topografii to:

- systemy szczeliny skanującej, np. Orbscan II (Bausch & Lomb, NY),
- obrotowy system Scheimpflug, np. Pentacam (Oculus, Niemcy),
- optyczna tomografia koherentna np. Visante OCT (Zeiss Meditec, CA),
- pachymetria ultradźwiękowa, np. Artemis instrument (UltraLink, LLC).

Te stosunkowo nowe instrumenty topograficzne umożliwiają odczyt grubości rogówki wzdłuż każdego przekroju, nawet w najcieńszym jej punkcie oraz umożliwiają dokładną kontrolę progresji stożka rogówki przez pomiar i porównanie tych samych punktów na rogówce w określonym czasie. Optyczna tomografia koherentna o wysokiej rozdzielczości podwyższa dokładność badania przez umożliwienie precyzyjnego pomiaru grubości nabłonka i całej rogówki. Mimo braku ogólnej klasyfikacji stopnia zaawansowania stożka na podstawie grubości rogówki, widać wyraźne różnice w grubości rogówki między okiem zdrowym i okiem ze stożkiem rogówki. Przyjmuje się, że pacjent z grubością rogówki poniżej 300  $\mu\text{m}$  powinien zostać skierowany do specjalisty w celu przeprowadzenia dokładnych badań w kierunku stożka rogówki.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

### 2.2.5. Rokowanie

Choroba typowo pojawia się w okresie dorastania bądź w drugiej lub w trzeciej dekadzie życia, a jej postęp obserwuje się przez kolejnych 10–15 lat, aż do czwartej lub piątej dekady życia. Po okresie szybkiej progresji najczęściej następuje faza relatywnej stabilizacji lub bardzo powolnego wzrostu stożka, która może jednak zostać przerwana i ponownie powrócić do fazy szybkiego wzrostu. Przez cały okres choroby może występować jedynie niewielka, nieregularna niezborność, którą z powodzeniem można skorygować za pomocą okularów lub soczewek kontaktowych. W innych, bardziej zaawansowanych przypadkach może dojść do znacznego zmniejszenia się grubości rogówki, jej uwypuklenia lub zbliznowacenia, wymagającego leczenia chirurgicznego. Zabiegi chirurgiczne wymagane są u od 10% do 26% chorych.

Progresja choroby prowadzi do wystąpienia nieregularnego astygmatyzmu, krótkowzroczności, ścięnięcia rogówki. Nieodwracalnego pogorszenia ostrości wzroku. W 2007 roku, opublikowane zostały wyniki długofalowego, 8-letniego wielośrodkowego badania obserwacyjnego CLEK (The Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus) dotyczącego przebiegu choroby, obejmującego 1 209 pacjentów, które potwierdziły postępujący charakter choroby (średnia zmiana wartości keratometrycznej płaskiego rogówki wynosiła 1,6 D, a u 24% pacjentów stwierdzono zmianę przekraczającą 3,0 D).

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

### 2.2.6. Leczenie i cele leczenia

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego z 2015 r. oraz Stanowiskiem RK z 2015 r., brak jest obecnie leczenia przyczynowego u chorych ze stożkiem rogówki, a terapia polega na korekcji obecnej już wady za pomocą twardych soczewek kontaktowych, bądź operacyjnej próbie powstrzymania procesu degeneracji rogówki za pomocą śródrogówkowych pierścieni spłaszczających rogówkę. Są to działania doraźne ze względu na postępujący charakter schorzenia. Postępowaniem ostatecznym, ale przynoszącym wyleczenie, jest allogeniczny przeszczep rogówki.

W Polsce rocznie wykonuje się około 800 przeszczepów rogówki, przy prawie trzykrotnie większym zapotrzebowaniu (około 2 000 zabiegów rocznie). Brak jest danych na temat wpływu wymienionych terapii spowalniających postęp stożka rogówki i możliwe opóźnienie czasu do wykonania przeszczepu rogówki. Schorzenie można leczyć różnymi metodami – na ich wybór wpływ ma stopień zaawansowania stożka rogówki.

Gdy stożek rogówki znajduje się we wczesnej fazie rozwoju w celu poprawy widzenia stosuje się okulary, jeśli zaś korekcja nimi jest nieefektywna, zastępuje się je soczewkami kontaktowymi – najczęściej sztywnymi gazo-przepuszczalnymi (RGP). W leczeniu zaawansowanego stadium rozwoju stożka rogówki, szczególnie w przypadkach współwystępowania obniżenia przezierności rogówki, stosuje się procedury chirurgiczne, do których należą keratoplastyka drążąca (PK) lub keratoplastyka głęboka warstwowa przednia (DALK).

Do nowoczesnych zabiegów, które można zaproponować pacjentom z początkowym i umiarkowanym stożkiem, należą cross-linking (CXL), wszczepienie pierścieni śródrogówkowych oraz procedury łączone – jednocześnie wykonanie CXL z wszczepieniem pierścieni lub każda z tych procedur połączona z laserowym zabiegiem refrakcyjnym.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

### **Soczewki kontaktowe**

W celu optycznej korekcji stożka rogówki najczęściej stosuje się soczewki kontaktowe. Około 10–26% chorych, najczęściej z powodu blizn na szczycie stożka, wymaga zabiegów chirurgicznych. Blizny rogówki mogą być spowodowane niewłaściwie dopasowaną soczewką kontaktową, mogą również wystąpić u osób, które nigdy nie nosiły soczewek kontaktowych. Ponieważ powstawania zbliznowaceń nie można przewidzieć, wizyty kontrolne konieczne są co najmniej co pół roku lub w krótszych odstępach czasu. Stożek rogówki nie prowadzi do ślepoty, może jednak znacznie ograniczać jakość życia. Z reguły pacjenci ze stożkiem rogówki, nawet w zaawansowanych stadiach choroby, mogą prowadzić samochód i czytać.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

### **Soczewki okularowe**

Wraz z progresją stożka i postępującym rozdęciem rogówki wzrasta nieregularność rogówki. Ponieważ w nieregularnym astygmatyzmie południki główne nie są ułożone pod kątem prostym nie można uzyskać dobrych wizualnych wyników stosując korekcję opartą na obiektywnej czy subiektywnej refrakcji. Zwłaszcza w zaawansowanych stadiach stożka rogówki korekcja okularowa jest niewystarczająca, niemalże zbędna, ponieważ ustalenie właściwej wartości refrakcji jest niemożliwe. Ponadto uważa się, iż nawet jeżeli stożek występuje obuocznie, w jednym z oczu rozdęcie jest bardziej rozwinięte niż w drugim. Duża anisometropia jest źle tolerowana w korekcji okularowej. Wraz z postępującą progresją stożka rogówki i wiążącą się z nią problematyką ustalenia tolerowanej przez pacjenta korekcji okularowej stosuje się soczewki kontaktowe. Mimo to powinno się zastosować najlepszą z możliwych korekcji okularowych, którą pacjent może nosić, jeżeli soczewki kontaktowe z jakiegoś powodu nie mogą zostać użyte.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

### **Keratoplastyka pełnościenna (PKP)**

Jest to najczęściej stosowana procedura chirurgiczna u pacjentów ze stożkiem rogówki (częstość 26%). W 80-90% przypadków operacja kończy się sukcesem. Dotknięta schorzeniem rogówka zostaje usunięta w obrębie wszystkich jej warstw na obszarze o średnicy 8,00 mm i zastąpiona rogówką dawcy. Rogówka dawcy zostaje połączona z rogówką biorcy podwójną nicią, co najczęściej wywołuje powstanie regularnego astygmatyzmu. Po upływie około 6 tygodni astygmatyzm może zostać skorygowany za pomocą soczewek kontaktowych. Prawdopodobieństwo ponownej transplantacji wynosi 18%, najczęściej z powodu neowaskularyzacji.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

### **Głęboka keratoplastyka warstwowa przednia (DALK)**

Ta technika operacyjna polega na usunięciu około 90% grubości rogówki biorcy: nabłonka i istoty właściwej. Śródbłonek biorcy pozostaje nienaruszony. Z rogówki dawcy usuwa się błonę Descemeta. Zaletą tej metody jest zachowanie własnego śródbłonka, mały astygmatyzm pooperacyjny, wcześniejsze usunięcie szwów oraz mniejsze ryzyko odrzutu przeszczepu. Niestety grubsza rogówka dawcy wywołuje schód w przeszczepie, co może prowadzić do powstania zmętnień pooperacyjnych oraz zbliznowaceń między istotą właściwą dawcy i biorcy. Ogranicza to również osiągnięcie maksymalnie dobrej ostrości wzroku.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

### **Keratoplastyka warstwowa różnej grubości**

Celem tej metody jest odzyskanie normalnej grubości rogówki. Grubość rogówki biorcy zostaje zredukowana do 200 µm, dawcy do 400 µm. Następnie zostaje zastosowana ta sama technika przeszczepu jak w przypadku głębokiej keratoplastyki warstwowej. W wielu przypadkach metoda ta ma dużo lepsze wyniki w porównaniu do DALK.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

### **Śródrogówkowa keratoplastyka**

W rogówce biorcy, przy użyciu mikrokeratometu, zostaje nacięta klapka o średnicy 9 mm. Z rogówki dawcy, za pomocą trepanu, zostaje wycięty płatek o średnicy 7,00 mm do 7,50 mm, a następnie wszyty w rogówkę biorcy. Metodę tę opisuje się jako międzywarstwowy przeszczep tkanki.

W celu korekcji astygmatyzmu po upływie 6 miesięcy może zostać przeprowadzony PRK (*photorefractive keratectomy*) lub LASIK (*laser-assisted in situ keratomileusis*). Inne metody opisują wycięcie 10 mm warstwowej torebki w rogówce biorcy (przy życiu lasera Intralase®), w którą zostaje wszczepiona 200–300 µm grubości 9 mm-owa warstwa rogówki dawcy. Niestety metoda ta może doprowadzić do pojawienia się osadów na styku dawca-biorca, powstania drobnych obrzęków lub zwiększenia grubości rogówki o 100–200 µm.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

### **Wszczepienie pierścieni rogówkowych (INTACS®)**

INTACS® to implanty śródrogówkowe z polimetylmetakrylatu (PMMA) o długości łuku 150°. Za pomocą lasera Intralase® zostają przygotowane mechaniczne tunele, w które wprowadza się INTACS®. W celu korekcji asymetrii między górną i dolną połową rogówki oraz aby uzyskać spłaszczenie w jej dolnej części wprowadzone implanty mają różny kształt i wielkość (np. w dolnym segmencie grubość implantu wynosi 0,45 mm a promień 8,10 mm, natomiast w górnym segmencie odpowiednio grubość 0,25 mm i promień 6,80 mm).

Pierścienie INTACS® zaleca się wszczepiać:

- w przypadku stożka rogówki w początkowym lub średniozaawansowanym stadium z dolną decentracją jego szczytu,
- promienie rogówki <54,00 D (6,25 mm), z ekwiwalentem sferycznym <–5,00 D,
- miejsce wszczepu pierścienia powinno znajdować się w najbardziej stromym południku,
- w przypadku drobnych blizn wokół osi widzenia.

INTACS® mogą zostać usunięte lub wymienione a zabieg ten jest mniej inwazyjny niż procedura pierwotnego wszczepu. Wyjściowa ostrość wzroku może ulec poprawie poprzez spłaszczenie promieni rogówki. Wadą tej metody jest możliwość powstania zniekształceń rogówki spowodowanych wprowadzeniem implantów. Zniekształcenia prowadzą do powstania nieregularnego astygmatyzmu, co utrudnia aplikację soczewek kontaktowych.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

### **Epi-off CXL**

Zabieg cross-linkingu (protokół Dresdeński) ma na celu wytworzenie większej ilości połączeń krzyżowych między włóknami kolagenu, wzrost sztywności i odporności mechanicznej rogówki, a także zahamowanie progresji stożka rogówki. Kolagen rogówki poddawany jest foto-polimeryzacji przy użyciu 0,1% fosforanu ryboflawiny rozpuszczonej w 20% dextranie T 500 oraz promieniowaniu UV-A. Metoda ta znajduje zastosowanie w początkowym i średniozaawansowanym stadium stożka rogówki i minimalnej grubości centralnej rogówki w wysokości 400 µm.

Po usunięciu nabłonka rogówki, na obszarze o średnicy 9,00 mm, przez około 30 minut podaje się do worka spojówkowego roztwór ryboflawiny (wit. B2). Następnie, przez kolejne 30 minut, rogówka zostaje naświetlana promieniowaniem UV-A, a po zabiegu i podaniu miejscowo antybiotyku, zostaje założona opatrunkowa soczewka kontaktowa, którą zaleca się nosić 1-2 dni po operacji.

Zabieg przeprowadza się jednorazowo, jednak czasami może dojść do mechanicznego rozluźnienia struktury rogówki i konieczności kolejnego zabiegu cross-linking. Większość badań, przeprowadzonych na świńskich i króliczych oczach dowodzi, iż efekt cross-linkingu nie jest jednolity na całej leczonej powierzchni, a efekt usztywnienia obserwuje się w powierzchniowych warstwach rogówki 200–300 µm z powodu ograniczonej absorpcji światła UV. Długoterminowe wyniki u ludzi brzmią obiecująco. U 50–60% leczonych pacjentów ze stożkiem rogówki nastąpiła poprawa ostrości wzroku o więcej niż jeden rząd, jednak tylko u 20–29% pacjentów wynik ten utrzymał się dłużej niż 3 lata od daty przeprowadzenia zabiegu. Badania wskazują wyraźnie, iż czas potrzebny do całkowitego wycofania się pooperacyjnego obrzęku oraz wznowy w produkcji keratocytów wynosi ok. 3–6 miesięcy. Głębokie warstwy istoty właściwej, poniżej 350 µm, gęstość oraz morfologia komórek śródłonka po zabiegu zostaje nienaruszona. W badaniach doświadczalnych rogówki o grubości poniżej 400 µm wykazywały cytotoksyczność śródłonkową po zabiegu, co sugeruje, iż cross-linking jest przeciwwskazany w przypadku cienkich rogówek.

[Źródło: Pracownia HTA 2015]

W praktyce stosuje się również inne odmiany procedury CXL: transepitelialny CXL (epi-on CXL), gdzie nabłonek nie jest usuwany oraz przyspieszony CXL (ang. *accelerated CXL*), który polega na naświetlaniu rogówki lampą UV o mocniejszej mocy, przy wykorzystaniu ryboflawiny z witaminą E. Czas zabiegu skraca się do 20-25 minut.

[Źródło: Hafezi 2016]

## 2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Analitycy Agencji zwrócili się do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej. Poniżej przedstawiono oszacowanie populacji dokonane przez ekspertów klinicznych.

Tabela 3. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji według ekspertów klinicznych i innych źródeł

Ekspert/Źródło	Oszacowanie
<b>Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas</b> Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	„Częstość występowania choroby w populacji szacuje się na 1:2000. Stożek jest w większości przypadków choroba obuoczną. U 50% pacjentów z rozpoznaniem choroby jednego oka w okresie 16 lat dochodzi do rozwoju stożka w drugim oku, a ryzyko progresji jest największe w pierwszych 6 latach od rozpoznania. Szacowana liczba pacjentów w polskiej populacji z rozpoznaniem stożka rogówki może sięgać 19000 osób. Z tej liczby około 80% będzie wymagało leczenia na początkowym etapie leczenia. Liczbę zabiegów rocznie można szacować na 600-650.”
<b>prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek</b> Polskie Towarzystwo Okulistyczne	„Częstość występowania stożka rogówki szacowana jest (w zależności od źródła) na 50-230:100000. Schorzenie występuje nieco częściej u kobiet. Dane dotyczące chorobowości i zapadalności nie są aktualnie dostępne.”

W trakcie prac nad niniejszą analizą uzyskano dane NFZ dotyczące liczby pacjentów w przedziale wiekowym 18-30 r.ż. i 31-40 r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym H18.6.

Szczegółowe dane, przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Liczba pacjentów z rozpoznaniem H18.6 oraz wartość świadczeń w latach 2015-2018

Przedział wiekowy	Rodzaj Świadczeń	2015	2016	2017	I kwartał 2018
18-30 r.ż.	Ambulatoryjne Świadczenia Specjalistyczne	647	779	695	218
	Leczenie Szpitalne	94	111	79	26
	<b>Suma</b>	<b>741</b>	<b>890</b>	<b>774</b>	<b>244</b>
31-40 r.ż.	Ambulatoryjne Świadczenia Specjalistyczne	712	850	857	271
	Leczenie Szpitalne	79	75	89	20
	<b>Suma</b>	<b>791</b>	<b>925</b>	<b>946</b>	<b>291</b>

## 2.4. Oceniana technologia medyczna

### 2.4.1. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

**Identyfikacja przez ICD-9:** 11.77 Operacja stożka rogówki metodą cross-linking.

Zabieg metodą x-linking 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 istotne funkcje: absorbuje promieniowanie UVA (przy długości fali 365 nm absorpcja jest optymalna) i działa fotouczulająco. Pod wpływem promieniowania UVA ryboflawina uwalnia wzbudzony atom tlenu. Wzbudzone atomy tlenu indukują sieciowanie włókien kolagenu (tworzenie tzw. wiązań krzyżowych). Zabieg wymaga warunków sali operacyjnej, gdyż przed aplikacją ryboflawiny należy usunąć warstwę nabłonka z centralnej części rogówki.

#### Kryteria kwalifikacji

Do zabiegu kwalifikują się pacjenci w początkowym stadium stożka rogówki, z udokumentowaną progresją w stadium 1 i 2 według Amslera, w wieku 18 do 40 lat, przy grubości rogówki powyżej 400 µm. Metoda cross-linking, tzw. metoda sieciowania włókien kolagenowych, jest stosowana w leczeniu stożka rogówki oraz ektazji rogówki. Procedura ta nie gwarantuje odstąpienia od zabiegu przeszczepu rogówki, a jedynie opóźnia jego wykonanie i zmniejsza liczbę osób wymagających przeszczepu w trybie

planowym. Dane dotyczące wielkości populacji docelowej są rozbieżne – kształtują się w granicach od 200 do około 12 tys. pacjentów rocznie.

### Warunki realizacji świadczenia

1. Wymagania formalne: oddział szpitalny o profilu okulistyka;
2. Lekarze: równoważnik co najmniej 1 etatu – lekarz specjalista w dziedzinie okulistyki;
3. Pozostałe wymagania: blok operacyjny – w lokalizacji.

### Poziom lub sposób finansowania świadczenia

Nie przewiduje się określenia w sposób kwotowy lub procentowy poziomu finansowania ww. świadczenia. W przypadku zakwalifikowania ww. świadczenia jako świadczenia gwarantowanego przyjmuje się, że będzie ono finansowane ze środków publicznych w całości.

[Źródło: KPZ]

### Koszt interwencji

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowanie przeciętnego kosztu zabiegu w Polsce, na podstawie cenników ośrodków okulistycznych, które przeprowadzają tę operację odpłatnie. Analitycy zweryfikowali koszty procedur wg stanu na dzień 6 czerwca 2018 r. uwzględniając placówki wymienione w raporcie *Pracownia HTA 2015*. Koszt wykonania zabiegu CXL w Polsce w zależności od m.in. jego rodzaju (z usunięciem lub bez usunięcia nabłonka), a także w zależności od lokalizacji ośrodka, waha się od 1,5 tys. zł do 2,5 tys. zł (mediana kosztu operacji to 2 200 zł wyłączając koszty wizyt). Do kosztu tego należy najczęściej doliczyć również koszt wizyty/badania kwalifikacyjnego oraz koszt wizyt kontrolnych. Ostatecznie nie stwierdzono zmian w kosztach operacji w placówkach prywatnych w stosunku do kosztów z 2015 r.

Tabela 5. Koszt operacji cross-linking w Polsce

Placówka	Kategoria	Koszt [zł] 2015 r.	Koszt [zł] 2018 r.*	Uwagi
Wrocławskie Centrum Okulistyczne (wco.com.pl)  Wrocław	Badanie kwalifikacyjne do zabiegu	150	150	Cena zabiegu uwzględnia koszt 2 badań kontrolnych
	<b>Zabieg Cross-Linking (z usunięciem nabłonka)</b>	<b>2 200</b>	<b>2200</b>	
	<b>Zabieg Cross-Linking (transepitelialny, bez usunięcia nabłonka)</b>	<b>2 400</b>	<b>2400</b>	
	Badanie kontrolne (do 1 miesiąca po zabiegu)	130	130	
Wrocławskie EYE-LASER CENTER (eyelaser.pl)  Wrocław	Badanie kwalifikacyjne do zabiegu	150	150	-
	<b>Zabieg „Cross-Linking” STANDARD (z usunięciem nabłonka) (jedno oko)</b>	<b>1 600</b>	<b>1600</b>	-
	Badanie kontrolne po 6 miesiącach od zabiegu	80	80	-
	<b>Zabieg „Cross-Linking” TE (transepitelialny; bez usunięcia nabłonka) (jedno oko)</b>	<b>1 900</b>	<b>1900</b>	-
	Badania kontrolne do 6 mies. od zabiegu	0	0	-
Centrum Okulistyczne LASER (okolaser.com.pl)  Warszawa	I - razowa wizyta diagnostyczna	300	300	-
	<b>Cross-linking (KXL Avedro) – zabieg w znieczuleniu miejscowym – w cenie wizyty kontrolne do 1 miesiąca po zabiegu</b>	<b>2 200</b>	<b>2200</b>	-
	<b>Cross-linking CXL JONTOFOR</b>		<b>2600</b>	
	Planowany po INTACS zabieg cross-linking (KXL Avedro)	1 200	1200	-
	LASEK+TR+cross-linking (zabieg w znieczuleniu miejscowym)	4 850	4850	-
	EBK+TR+cross-linking (zabieg w znieczuleniu miejscowym)	5 650	5650	-
	wizyty kontrolne: do 1 mies:	0	0	W cenie wizyta do 1 msc.
	wizyty kontrolne: od 1 do 3 mies.:	60	60	-
	wizyty kontrolne: od 3 mies. do 1 roku	140	140	-
	Kwalifikacja do zabiegu operacyjnego stożka rogówki	250	-	-

Placówka	Kategoria	Koszt [zł] 2015 r.	Koszt [zł] 2018 r.*	Uwagi
Optegra Polska Sp. z o.o. (optegra.com.pl)	Terapia stożka rogówki Cross-Linking	2 150	2 150	Kraków, Poznań, Szczecin
		2 500	2 500	Warszawa
		2 200	2 200	Wrocław
BLIKPOL Sopot Oddział Centrum Medycznego "KARDIOTEL" (bl.kpol.pl)  Sopot	Badanie kwalifikacyjne do zabiegu cross-linking pierwszego oka	170	300	-
	Badanie kwalifikacyjne do zabiegu cross-linking drugiego oka	100	300	-
	Badanie kontrolne przed zabiegiem cross-linking - ocena progresji stożka	100	100	-
	Zabieg systemem Avedro KXL - szybki cross (jedno oko) w cenę wliczone są 3 wizyty kontrolne, krople do oczu, osłonka do spania)	2 200	2 200	-
	Wizyty kontrolne: pierwszy miesiąc	0	0	min. 3 wizyty
	Wizyty kontrolne: po miesiącu	50	80	-
	Wizyty kontrolne: po 3 miesiącach	80	80	-
Optomed (okulista.pl)  Katowice Chorzów Siedlce	Wizyta podstawowa	150	150	Badaniu podlega obydwoje oczu
	Cross-linking (CCL/CXL)	1 500	1 500	-
	Cross-linking EBK	2 500	2 500	-
	INTACS + cross-linking	7 500	7 500	-
<b>KOSZT OPERACJI CROSS-LINKING w Polsce (mediana) [zł] (wyluczając koszty wizyt)</b>		<b>2 200</b>	<b>2 200</b>	-

\* ceny zaktualizowane 06.06.2018 r.

## 2.4.2. Technologie finansowane obecnie ze środków publicznych w Polsce w ocenianym wskazaniu

Obecnie w Polsce w leczeniu 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.

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz. U. z 2017 r., poz. 1061), limit finansowania ze środków publicznych dla soczewek kontaktowych twardych i soczewek kontaktowych miękkich we wskazaniu stożek rogówki wynosi odpowiednio 500 zł i 150 zł. Refundacja części kosztów przysługuje raz na rok, a wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych wynosi 30%.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wykaz wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie – soczewki okularowe i soczewki kontaktowe

Wyroby medyczne	Limit finans. ze środków publicznych	Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finans. ze środków publicznych*	Kryteria przyznawania	Okres użytkowania**	Limit cen napraw
<b>Wyroby medyczne wykonywane seryjnie</b>					
Soczewka okularowa korekcyjna do blizy	25 zł	0% dzieci do ukończenia 18. rż	wady wzroku wymagające korekcji sfera do $\pm 6,00$ D i cylinder do $\pm 2,00$ D	według wskazań medycznych, nie częściej niż raz na 6 mies.	0 zł



Soczewka okularowa korekcyjna do dali		30% dorośli	w tym soczewka z mocą pryzmatyczną	raz na 2 lata	
Soczewka okularowa korekcyjna do blizy	50 zł	0% dzieci do ukończenia 18. rż	wady wzroku wymagające korekcji sfera od $\pm 6,25$ D i cylinder od 0,00 D; sfera do $\pm 6,00$ D i cylinder od $\pm 2,25$ D,	według wskazań medycznych, nie częściej niż raz na 6 mies.	
Soczewka okularowa korekcyjna do dali		30% dorośli	w tym soczewka z mocą pryzmatyczną	raz na 2 lata	
Soczewka kontaktowa twarda	500 zł	30%	stożek rogówki; anizometropia > 4 D; afakia	raz na rok	0 zł
Soczewka kontaktowa miękka	150 zł				
Epiproteza oka	800 zł	0%	zmiany wielkości i kształtu gałki ocznej wymagające uzupełnienia epiprotezą	dzieci do ukończenia 18. rż wg wskazań medycznych, dorośli raz na 5 lat	
Proteza oka	700 zł		brak gałki ocznej	raz na 3 lata	
Lupa	80 zł		umożliwienie obserwacji jednoocznej lub dwuocznej przedmiotów bliskich i dalekich osobom niedowidzącym przy chorobach siatkówki lub osobom niedowidzącym, gdy ostrość wzroku po korekcji w lepszym oku nie przekracza Vis 0,3	raz na 5 lat	
Monookular	350 zł			raz na 5 lat	
Okulary lupowe	350 zł			raz na 5 lat	
Okulary lornetkowe do blizy	350 zł			raz na 5 lat	
Okulary lornetkowe do dali	350 zł			raz na 5 lat	
<p>*) Jeżeli cena wyrobu medycznego jest niższa niż limit finansowania ze środków publicznych, wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy jest liczona od tej ceny.</p> <p>**) Okres użytkowania jest liczony od daty potwierdzenia odbioru wyrobu medycznego. Okres ten nie dotyczy świadczeniobiorców, o których mowa w art. 47 ust. 1a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.</p>					

Przeszczerpienie rogówki jest w pełni finansowane ze środków publicznych. Zgodnie z załącznikiem nr 1 do zarządzenia nr 2017/119/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia przeszczep rogówki może być rozliczony jedną z trzech grup JGP: B04, B05 oraz B06 (wartość punktowa hospitalizacji dla tych grup wynosi odpowiednio: 172 pkt, 136 pkt oraz 110 pkt).

Terapia stożka rogówki (ICD-10: H18.6 Stożek rogówki) w warunkach leczenia szpitalnego może być rozliczona również w ramach grup JGP: B52 (Duże zabiegi na rogówce i twardówce), B53 (Średnie zabiegi na rogówce i twardówce) oraz B98 (Leczenie zachowawcze okulistyczne).

W trakcie prac nad niniejszą analizą uzyskano dane NFZ z realizacji świadczeń w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz w leczeniu szpitalnym za lata 2015-2017 r. oraz za I kwartał 2018 r. w podziale na lata, dotyczących:

1. liczby hospitalizacji rozliczonych w grupach B04, B05, B06, B52, B53, B98, osobno dla każdej z grup, dla rozpoznania głównego lub współistniejącego H18.6;
2. liczby zrefundowanych soczewek kontaktowych dla rozpoznania głównego lub współistniejącego H18.6.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

**Tabela 7. Liczba hospitalizacji rozliczonych w grupach B04, B05, B06, B52, B53, B98 dla rozpoznania ICD-10: H18.6 w latach 2015-2018**

Kod rozpoznania głównego ICD-10 / Nazwa rozpoznania głównego	Grupa JGP	Rok Realizacji			
		2015	2016	2017	I kwartał 2018
H18.6 / Stożek rogówki	B04 PRZESZCZEP ROGÓWKI - KATEGORIA I	2	12	6	2
	B05 PRZESZCZEP ROGÓWKI - KATEGORIA II	66	98	100	22
	B06 PRZESZCZEP ROGÓWKI - KATEGORIA III	-	1	2	-
	B52 DUŻE ZABIEGI NA ROGÓWCE I TWARDÓWCE	62	74	61	12

Kod rozpoznania głównego ICD-10 / Nazwa rozpoznania głównego	Grupa JGP	Rok Realizacji			
		2015	2016	2017	I kwartał 2018
	B53 ŚREDNIE ZABIEGI NA ROGÓWCE I TWARDÓWCE	23	22	8	3
	B98 LECZENIE ZACHOWAWCZE OKULISTYCZNE	36	36	57	15
<b>Suma końcowa</b>		<b>189</b>	<b>243</b>	<b>234</b>	<b>54</b>

Tabela 8. Liczba zrefundowanych soczewek w latach 2010-2014 dla rozpoznania H18.6

Rok	Nazwa produktu	Liczba produktów
2015	Soczewki kontaktowe lecznicze w leczeniu stożka rogówki	1142
2016		1319
2017		1304
I kwartał 2018 r.		418
<b>Suma</b>		<b>4183</b>

### 2.3.4. Opinie ekspertów klinicznych

Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

#### 2.3.4.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tabela 9. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia<sup>1</sup>

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Przedwczesny zgon		
Niezdolność do samodzielnej egzystencji		X
Niezdolność do pracy		X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	
Obniżenie jakości życia	X	X
Uzasadnienie	Uzasadnienie nie dotyczy bezpośrednio ww. zagadnień, wskazując na bezpieczeństwo i skuteczność stosowania metody cross-linking.	Stożek rogówki dotyczy przede wszystkim osób młodych. W rzadkich przypadkach stopień zaawansowania choroby może powodować znaczne obniżenie ostrości wzroku w obu oczach, co utrudnia znalezienie i podjęcie odpowiedniej pracy, ograniczenie samodzielnej egzystencji oraz obniżenie jakości życia poprzez uniemożliwienie wykonywania wielu codziennych czynności (czytanie, pisanie, prowadzenie samochodu, oglądanie tv, korzystanie z telefonu).

### 2.3.4.2. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia

Tabela 10. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia obywateli – wskaźniki epidemiologiczne

Wskaźniki epidemiologiczne	Plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Zapadalność	1:2000	„Brak danych dotyczących chorobowości i zapadalności”
Chorobowość	x	„Brak danych dotyczących chorobowości i zapadalności”
Umieralność	„[...] nie wywołuje skutków śmiertelnych”	x
Śmiertelność	„[...] nie wywołuje skutków śmiertelnych”	x

### 2.3.4.3. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Tabela 11. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek Polskie Towarzystwo Okulistyczne
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	Nie wypełniono	Nie wypełniono
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia		
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi		
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość		

## 2.5. Alternatywne technologie medyczne

### 2.5.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniach 10-11.05.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia stożka rogówki na następujących stronach internetowych:

- Medycyna Praktyczna - <http://www.mp.pl>
- Polskie Towarzystwo Okulistyczne - <https://pto.com.pl>
- Royal College of Ophthalmologists - <https://www.rcophth.ac.uk>
- American Academy of Ophthalmology - <https://www.aao.org/>
- International Council of Ophthalmology - <http://www.icoph.org/>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - <http://www.sign.ac.uk/>
- National Institute for Health and Care Excellence - <https://www.nice.org.uk/>
- Cornea Society - <http://www.corneasociety.org/>
- American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus - <https://aapos.org/>
- National Guideline Clearinghouse - <https://guideline.gov/>
- European Society of Ophthalmology - <http://soevision.org/>
- Academia Ophthalmologica Internationalis - <https://www.a-o-int.org>
- Guidelines International Network - <https://www.g-i-n.net/>
- National Eye Institute - <https://nei.nih.gov/>
- National National Health and Medical Research Council  
<http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Prescrire International - [www.english.prescrire.org](http://www.english.prescrire.org)
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre - <http://kce.fgov.be>
- Trip DataBase - [www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)
- Pubmed - [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)
- Embase - <http://gateway.ovid.com/autologin.cgi>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy nie odnaleźli nowych wytycznych wydanych po 2015 dotyczących leczenia stożka rogówki.

## 2.5.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawione poniżej opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 12. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu

Interwencje	Płk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki	prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek Polskie Towarzystwo Okulistyczne
<b>Stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Obecnie liczba zabiegów CXL w Polsce to około 200-250, zabieg nie podlega obecnie refundacji, z tego powodu w stożku rogówki z powodu progresji choroby wykonuje się 120-170 przeszczepień rogówki rocznie. Soczewki kontaktowe twarde – refundowane. Nie należy traktować technologii jako metody leczenia, a jedynie pomoc optyczną poprawiająca widzenie.”	- korekcja wady wzroku za pomocą okularów, miękkich i twardych soczewek kontaktowych - wszczepianie pierścieni śródrogówkowych - CXL - keratoplastyka drążąca, DALK (deep anterior lamellar keratoplasty) - CXL w połączeniu z pierścieniami śródrogówkowymi lub z laserową korekcją wady wzroku
<b>Które, mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię</b>	„Wprowadzenie nowej technologii pozwoli na zmniejszenie liczby przeszczepień rogówki o 70-80%, zatem zredukuje liczbę zastosowań droższej metody leczenia w stożku rogówki.”	„Zastosowanie zabiegu CXL poprzez zahamowanie progresji choroby może odsunąć w czasie lub wyeliminować konieczność wykonania przeszczepu rogówki.”
<b>Najtańsze stosowane w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Jedyną refundowaną metodą jest przeszczep rogówki.”	Najtańszymi z wymienionych metod stosowanych w leczeniu stożka rogówki są okulary, „miękkie i twarde soczewki kontaktowe. Koszt od kilkunastu do kilku tysięcy złotych.”
<b>Najskuteczniejsze we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Jedyną refundowaną metodą jest przeszczep rogówki wykazuje wysoka skuteczność z poziomem przeżycia przeszczepu w okresie 5 lat na poziomie 95%”	„W mniej zaawansowanych stadiach choroby dobre wyniki uzyskuje się stosując twarde soczewki kontaktowe, CXL w połączeniu z laserową korekcją wady wzroku i pierścienie śródrogówkowe. Przeszczep rogówki zarezerwowany jest dla pacjentów z bardzo zaawansowanym stadium stożka, w których grubość rogówki zagraża perforacją (lub perforacja już nastąpiła) i nie pozwala na zastosowanie innych metod.”
<b>Zalecane przez wytyczne we wnioskowanym wskazaniu</b>	Ekspert nie określił technologii rekomendowanej we wskazanym wnioskowaniu. Odnosił się jedynie do skuteczności klinicznej i praktycznej na podstawie badań: Wollensak 2003, Witig-Silva 2008, O'Brart 2011, Hersch 2011, Sykakis 2015, Hersch 2017, Rush 2017, Lombardo 2017, Raikup 2015, Poli 2015, O'Brart 2015	„W zależności od stopnia zaawansowania stożka istnieją różne wytyczne postępowania. Początkowe stadia choroby wymagają jedynie obserwacji i korekcji okularowej lub przy pomocy soczewek kontaktowych miękkich lub twardych. U osób nietolerujących soczewek kontaktowych możliwe jest wszczepienie pierścieni śródrogówkowych. W momencie potwierdzenia w badaniach progresji stożka (lub u osób u których ryzyko progresji jest duże, w tym u dzieci) zalecane jest zastosowanie zabiegu CXL lub CXL w połączeniu z innymi metodami. Najbardziej zaawansowane przypadki wymagają wykonania przeszczepu rogówki.”

## 2.5.3. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

W świetle informacji przekazanych przez ekspertów klinicznych technologią alternatywną mógłby być przeszczep rogówki.

Analitycy nie odnaleźli wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie wydania obowiązującej Rekomendacji Prezesa z 2015 r., które umożliwiłyby identyfikację innych technologii alternatywnych.

### 3. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

#### 3.4. Opis metodyki

Analizę kliniczną podzielono na dwie części: część zasadniczą stanowi ocena skuteczności klinicznej, natomiast w ramach dodatkowej analizy przeprowadzono ocenę skuteczności praktycznej.

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących operacji stożka rogówki metodą cross-linking, dokonano przeszukiwania m.in. w The Cochrane Library, MEDLINE (via PubMed) oraz Embase (via Ovid). Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15 maja 2018 r. dla badań oceniających skuteczność kliniczną oraz 7 czerwca dla badań oceniających skuteczność praktyczną. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 9. *Załączniki*.

Element PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
<b>Populacja</b>	Pacjenci w początkowym stadium stożka rogówki, z udokumentowaną progresją w stadium 1 i 2 wg Amslera, w wieku 18 do 40 lat, przy grubości rogówki > 400 µm	Nie określano
<b>Interwencja</b>	Operacji stożka rogówki metodą cross-linking	Nie określano
<b>Komparator</b>	Brak leczenia, soczewki, okulary, przeszczep rogówki	W przypadku badań CCT i RCT nie uwzględniano badań, gdzie porównywano różne protokoły CXL
<b>Punkty końcowe</b>	Nie ograniczono (jakiegokolwiek punkty dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa)	Nie określano
<b>Typ badań</b>	Ocena skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> <li>metaanaliza badań RCT lub CCT</li> <li>badania RCT</li> <li>badania CCT</li> </ul> Ocena skuteczności praktycznej (analiza dodatkowa): <ul style="list-style-type: none"> <li>badania obserwacyjne z liczebnością pacjentów minimum 5 w jednym ramieniu oraz minimalnym średnim okresie obserwacji 2 lata.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>abstrakty konferencyjne,</li> <li>opisy pojedynczych przypadków,</li> <li>serie przypadków &lt; 5 pacjentów</li> </ul>
<b>Inne</b>	Publikacje dostępne w wersji pełnotekstowej, w języku angielskim lub polskim	Brak informacji o okresie obserwacji

#### 3.5. Opis badań włączonych do przeglądu

##### 3.4.1. Charakterystyka badań oceniających skuteczność kliniczną włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli 6 nw. badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do raportu dla wskazania stożek rogówki, tj.:

- *Asgari 2017* (jednośrodkowe, dwuramienne, bez randomizacji, bez zaślepienia);
- *Asgari 2018* (jednośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, bez randomizacji, pojedyncze zaślepienie (wyłącznie optometrysta));
- *Hersh 2017* (wieloośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, randomizowane, bez zaślepienia);
- *Huang 2017* (wieloośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, randomizowane, bez zaślepienia);
- *Khattak 2015* (jednośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, bez randomizacji, bez zaślepienia);
- *Malik 2017* (jednośrodkowe, dwuramienne, randomizowane, bez zaślepienia).

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego – skuteczność kliniczna

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Asgari 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak źródła finansowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jednoośrodkowe,</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- nierandomizowane,</li> <li>- brak informacji o zaślepieniu,</li> <li>- brak informacji o hipotezie,</li> <li>- czas obserwacji: 1 rok</li> <li>- <u>interwencje:</u></li> <li><b>Grupa aCXL:</b> przyspieszony protokół cross-linking</li> <li><b>Grupa kontrolna:</b> brak leczenia</li> </ul>	<p><b><u>Kryteria włączenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z postępującym stożkiem rogówki (stopień I-III),</li> <li>- pacjenci w wieku 15-35 lat,</li> <li>- maksymalna keratometria, <math>K_{max} &lt; 55,0 D</math>,</li> <li>- grubość rogówki <math>&gt; 400 \mu m</math></li> </ul> <p><b><u>Kryteria wykluczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci ze wskazaniami innymi niż stożek rogówki lub którzy mieli operację oczu,</li> <li>- pacjenci z grupy kontrolnej, którzy kiedykolwiek otrzymali leczenie</li> </ul> <p><b><u>Liczba pacjentów:</u></b>  <b>Grupa CXL:</b> 50 oczu  <b>Grupa kontrolna:</b> 40 oczu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA) w różnych warunkach oświetlenia (widzenie fotopowe, mezotopowe i skotopowe),</li> <li>- nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA) w różnych warunkach oświetlenia (widzenie fotopowe, mezotopowe i skotopowe)</li> </ul>
<b>Asgari 2018</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>- jednoośrodkowe,</li> <li>- prospektywne,</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- nierandomizowane,</li> <li>- pojedyncze zaślepienie (wyłącznie optometrysta),</li> <li>- brak informacji o hipotezie,</li> <li>- czas obserwacji: 1 rok,</li> <li>- <u>interwencje:</u></li> <li><b>Grupa aCXL:</b> przyspieszony protokół cross-linking</li> <li><b>Grupa kontrolna:</b> brak leczenia</li> </ul>	<p><b><u>Kryteria włączenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci z postępującym stożkiem rogówki,</li> <li>- pacjenci w wieku 15-35 lat,</li> <li>- maksymalna keratometria <math>K_{max} &lt; 55D</math>,</li> <li>- grubość rogówki <math>&gt; 400 \mu m</math></li> </ul> <p><b><u>Kryteria wykluczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci ze wskazaniami innymi niż stożek rogówki lub którzy mieli operację oczu,</li> <li>- pacjenci z grupy kontrolnej, którzy kiedykolwiek otrzymali leczenie</li> </ul> <p><b><u>Liczba pacjentów:</u></b>  <b>Grupa aCXL:</b> 30 oczu (w tym 26 ukończyło badanie)  <b>Grupa kontrolna:</b> 30 oczu</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- skorygowana wrażliwość na kontrast w warunkach skotopowych,</li> <li>- nieskorygowana wrażliwość na kontrast w warunkach skotopowych,</li> <li>- ośnienie (ang. glare) w warunkach skotopowych</li> </ul>
<b>Hersh 2017</b> <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>- wieloośrodkowe,</li> <li>- prospektywne,</li> <li>- dwuramienne,</li> <li>- randomizowane,</li> <li>- brak informacji o zaślepieniu,</li> <li>- brak informacji o hipotezie,</li> <li>- czas obserwacji: 12 mies.,</li> <li>- <u>interwencje:</u></li> <li><b>Grupa CXL:</b> cross-linking</li> <li><b>Grupa kontrolna:</b> pozorowane leczenie - ryboflawina bez usuwania nabłonka</li> </ul>	<p><b><u>Kryteria włączenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci w wieku <math>&gt; 14 r. \dot{z}.</math>,</li> <li>- osiowa topografia zgodna ze stożkiem rogówki,</li> <li>- maksymalna keratometria <math>K_{max} \geq 47D</math> w topografii rogówki,</li> <li>- stopień nachylenia dolnej części rogówki w porównaniu z górną częścią rogówki <math>&gt; 1,5</math>,</li> <li>- skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA) gorsza niż 20/20,</li> <li>- grubość rogówki <math>\geq 300 \mu m</math></li> </ul> <p><b><u>Kryteria wykluczenia:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pacjenci, którzy mieli operację rogówki lub pierścieni śródrogówkowych,</li> <li>- grubość rogówki <math>&lt; 300 \mu m</math>,</li> <li>- pacjenci, którzy mieli w przeszłości chorobę rogówki, która mogłaby zakłócać gojenie po zabiegu taką jak uraz chemiczny, opóźnione gojenie nabłonka,</li> <li>- kobiety w ciąży i karmiące</li> </ul> <p><b><u>Liczba pacjentów:</u></b>            Łącznie 205 oczu (u 205 pacjentów)  <b>Grupa CXL:</b> 102 (w tym 90 pozostało w badaniu)  <b>Grupa kontrolna:</b> 103 (w tym 76 pozostało w badaniu)</p>	<p><b><u>Pierwszorzędowy:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- maksymalna keratometria <math>K_{max}</math> oceniona przy użyciu kamery Scheimpfluga,</li> </ul> <p><b><u>Drugorzędowe:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA),</li> <li>- nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA),</li> <li>- ekwiwalent sferyczny wykazanej refrakcji (MRSE),</li> <li>- liczba komórek śródłonkowych,</li> <li>- zdarzenia niepożądane</li> </ul> <p><b><u>Pozostałe:</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- zakrzywienie rogówki ocenione przy użyciu kamery Scheimpfluga,</li> <li>- kwestionariusz dla pacjenta przed zabiegiem i po 12 miesiącach oceniający 11 parametrów (fotofobie, trudności w prowadzeniu auta w nocy, trudności w czytaniu, podwójne widzenie, fluktuacja w widzeniu, ośnienie, poświata, rozchodzące się promienie, suchość oka, ból, uczucie obecności ciała obcego w oczach)</li> <li>- obecność zamglania</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>Huang 2017</b>  <u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China	- jednoośrodkowe, - dwuramiennie, - randomizowane, - brak informacji o zaślepieniu, - brak informacji o hipotezie, - czas obserwacji: 36 mies., - <u>interwencje:</u> <b>Grupa CXL:</b> cross-linking <b>Grupa PK:</b> keratoplastyka	<u><b>Kryteria włączenia:</b></u> - pacjenci z zaawansowanym stożkiem rogówki w wieku 18-35 lat, - nietolerancja sztywnych przepuszczalnych gaz szkieł kontaktowych lub nieodpowiednie dopasowanie szkieł kontaktowych, - słaba ostrość widzenia <u><b>Kryteria wykluczenia:</b></u> - pacjenci z cechami garbiaka tylnego twardówki, - pacjenci, którzy kiedykolwiek mieli opryszczkowe zapalenie rogówki, - zespół suchego oka o ciężkim przebiegu, - współistniejące choroby autoimmunologiczne, - wcześniejsze operacje oczu, - ciąża Pacjenci z śródoperacyjnymi oraz pooperacyjnymi powikłaniami (np. niepodjęcie czynności przez przeszczepiony narząd lub późniejszy przeszczep) i wymaganymi dodatkowymi procedurami (np. ekstrakcja zaćmy, operacja jaskry) byli wyłączeni z analizy punktów końcowych wzroku, refrakcji i topografii. <u><b>Liczba pacjentów:</b></u> Łącznie 116 oczu (u 116 pacjentów) <b>Grupa CXL:</b> 58 pacjentów <b>Grupa PK:</b> 58 pacjentów	- nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA), - skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA), - ekwiwalent sferyczny (SE), - cylinder refrakcyjny, - parametry topografii rogówki (m. in. $K_{max}$ , $K_{min}$ , $K_{av}$ , astygmatyzm, średnia moc rogówki)
<b>Khattak 2015</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji	- jednoośrodkowe, - prospektywne, - dwuramiennie, - nierandomizowane, - brak informacji o zaślepieniu, - brak informacji o hipotezie, - czas obserwacji: 12 mies., - <u>interwencje:</u> <b>Grupa CXL:</b> cross-linking <b>Grupa kontrolna:</b> brak leczenia	<u><b>Kryteria włączenia:</b></u> - pacjenci z postępującym stożkiem rogówki z subiektywną opinią o pogorszeniu wzroku lub co najmniej 1D stromizny rogówki w keratometrii w okresie roku, - pachymetria rogówki (grubość rogówki) co najmniej 400 $\mu$ m <u><b>Kryteria wykluczenia:</b></u> - wcześniejsze umieszczenie segmentów śródrogówkowych, - grubość rogówki mniejsza niż 400 $\mu$ m, - zespół suchego oka o ciężkim przebiegu, - blizna w środkowej części rogówki lub obiektywna progresja stożka rogówki <u><b>Liczba pacjentów:</b></u> <b>Grupa CXL:</b> 51 oczu (u 43 pacjentów) <b>Grupa kontrolna:</b> 50 oczu (u 34 pacjentów)	- średnia keratometria $K_{av}$ , - maksymalna keratometria $K_{max}$ , - asferyczność, - pachymetria rogówki, - ekwiwalent sferyczny (SE), - najlepsza skorygowana okularami ostrość wzroku (BCVA)
<b>Malik 2017</b>  <u>Źródło finansowania:</u> Brak źródła finansowania	- jednoośrodkowe, - dwuramiennie, - randomizowane, - brak informacji o zaślepieniu, - brak informacji o hipotezie, - okres obserwacji: 3 miesiące, - <u>interwencje:</u> <b>Grupa CXL:</b> cross-linking <b>Grupa kontrolna:</b> brak leczenia	<u><b>Kryteria włączenia:</b></u> - pacjenci z obustronnym, postępującym stożkiem rogówki <u><b>Kryteria wykluczenia:</b></u> Brak informacji <u><b>Liczba pacjentów:</b></u> Łącznie 60 oczu (u 30 pacjentów) <b>Grupa CXL:</b> 30 oczu <b>Grupa kontrolna:</b> 30 oczu	- symulowana keratometria (simK), - skuteczność leczenia określona jako poprawa lub stabilizacja

Skróty: **BCVA** - najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity), **CDVA** – skorygowana ostrość wzroku do dali (ang. corrected distance visual acuity), **CXL** – cross-linking, **aCXL**- protokół przyspieszony cross-linking, **D** - dioptria, **MRSE** - ekwiwalent sferyczny wykazanej refrakcji (ang. manifest refraction spherical equivalent), **PK** – keratoplastyka, **SE** – ekwiwalent sferyczny (ang. spherical equivalent), **simK** – symulowana keratometria (ang. simulated keratometry), **UDVA** – nieskorygowana ostrość wzroku do dali (ang. uncorrected distance visual acuity)

## Ocena jakości badań

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości włączonych do opracowania badań z grupą kontrolną. Badania oceniono za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane Collaboration. Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości badania.

**Tabela 14. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration we włączonych badaniach przeprowadzona przez Agencję**

	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie
<b>Asgari 2018</b>	-	-	wysokie	niskie	wysokie	wysokie
<b>Asgari 2017</b>	-	-	wysokie	wysokie	wysokie	niskie
<b>Hersh 2017</b>	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie
<b>Huang 2017</b>	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	niejasne	wysokie
<b>Malik 2017</b>	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie	niskie
<b>Khattak 2015</b>	-	-	wysokie	wysokie	niejasne	niskie

Zródło: <http://handbook.cochrane.org>

### Ograniczenia badań włączonych do niniejszej analizy skuteczności klinicznej:

- Brak badań RCT uwzględniających przeszczep rogówki jako punkt końcowy
- W większości badań brak jest informacji o stopniu zaawansowania stożka rogówki w skali Amslera-Krumeicha.

## 3.5. Wyniki

### 3.5.1. Przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny badań RCT *Kobashi 2017*. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje.

**Tabela 15. Opublikowany przegląd systematyczny**

Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Kobashi 2017</b>		
Źródła finansowania: brak źródeł finansowania		
<p><b>Cel:</b> ocena skuteczności metody CXL 1 rok po operacji stożka rogówki w porównaniu do braku leczenia</p> <p><b>Synteza wyników:</b> ilościowa i jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> 2003-2015</p>	<p><b>Populacja:</b> 289 pacjentów z postępującym stożkiem rogówki</p> <p><b>Interwencja:</b> operacja stożka rogówki (Cross-Linking)</p> <p><b>Komparatory:</b> brak leczenia</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> <u>Pierwszorzędowe</u> dot. zmian w następujących parametrach pomiędzy badaniem na początku i po 1 roku obserwacji: - maksymalna keratometria (<math>K_{max}</math>): najwyższa wartość keratometrii uzyskana poprzez topografię rogówki obrotową kamerą Scheimpfluga lub komputerową wideokeratografią, - grubość rogówki w najcieńszym punkcie: grubość najcieńszego punktu rogówki mierzona za pomocą pachymetrii ultradźwiękowej, - najlepsza ostrość wzroku z korekcją okularami (BSCVA): ostrość widzenia korygowana tylko przez okulary, - nieskorygowana ostrość wzroku (UCVA): ostrość wzroku bez korekty, <u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u> - ekwiwalent sferyczny (SE) wady refrakcji: pojawienie się podmiotowej refrakcji SE, - refrakcja cylindryczna: pojawienie się podmiotowej refrakcji w cylindrze.</p> <p>Najlepsza ostrość wzroku skorygowana soczewkami kontaktowymi została uwzględniona w tej analizie, ponieważ ocena ostrości widzenia była ograniczona do BSCVA lub UCVA w większości poprzednich badań.</p> <p><b>Metodyka:</b> <u>Do przeglądu włączono badania spełniające nw. kryteria włączenia, tj.:</u></p>	<p><b>Włączone badania:</b> 5 badań RCT (tj. Greenstein 2011, O'Bart 2011, Wittig-Silva 2014, Lang 2015, Seyedian 2015)</p> <p><b>Kluczowe wyniki oraz wnioski autorów przeglądu:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Maksymalna wartość keratometrii (<math>K_{max}</math>) – oceniano we wszystkich 5 badaniach, brak metaanalizy z uwagi na dużą heterogeniczność (<math>I^2=81\%</math>),</li> <li>• Grubość rogówki w najcieńszym punkcie (metaanaliza 3 badań), MD= 1,46 [-2,77; 5,68], p=0,50,</li> <li>• BSCVA (metaanaliza 4 badań), MD=-0,09 [-0,14; -0,04], p=0,0005,</li> <li>• UCVA – oceniano w 3 badaniach, brak metaanalizy z uwagi na dużą heterogeniczność (<math>I^2=57\%</math>),</li> <li>• Ekwiwalent sferyczny (SE) wady refrakcji – oceniano w 3 badaniach, brak metaanalizy z uwagi na dużą heterogeniczność (<math>I^2=66\%</math>),</li> </ul>



Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<b>Kobashi 2017</b> <u>Źródła finansowania:</u> brak źródeł finansowania		
	<p>- pacjenci ze zdiagnozowanym postępującym stożkiem rogówki (progresa stożka rogówki definiowana jako wzrost o co najmniej 0,75 D w najbardziej stromym południku rogówki zmierzonym podczas keratometrii, pogorszenie ostrości widzenia oraz wzrost o 0,75 D lub więcej w cylindrze w ciągu ostatnich 12 miesięcy),</p> <p>- badania, w których minimalny czas obserwacji wynosił 1 rok oraz w którym przestrzegano protokołu drezdeńskiego dla CXL,</p> <p>- badania, w których porównano CXL do drugiego oka pacjenta lub z innymi pacjentami ze stożkiem rogówki,</p> <p>- badania na ludziach, publikowane w języku angielskim.</p> <p><u>Wykluczono badania, które obejmowały nw. kryteria wyłączenia, tj.:</u></p> <p>- badania, w których pacjenci mieli już operację rogówki i grubość rogówki &lt; 300 µm,</p> <p>- badania, w których porównywano metodę cross-linking w skojarzeniu z innym leczeniem, takim jak keratektomia fotorefrakcyjna oparta na topografii rogówki lub implantacja segmentów rogówkowych,</p> <p>- badania kohortowe, kliniczno-kontrolne oraz badania, w których nie zastosowano losowej metody przypisywania uczestników do dwóch grup,</p> <p>- pacjenci, którzy otrzymali oftalmiczny roztwór ryboflawiny jako kontrolę pozorowaną.</p> <p>Wszystkie badania, które odnaleziono zostały dokładnie sprawdzone, aby wybrać te, które zawierały oryginalne dane kliniczne przed i po zabiegu. Dane z poprzednio zgłoszonych przypadków zawarte w różnych artykułach zostały pominięte, aby uniknąć powielania. Włączone badania zostały ocenione pod względem jakości, a dane wyodrębnione przez 2 niezależnych autorów.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Refrakcja cylindra (metaanaliza 4 badań), MD=-0,25 [-0,76; 0,26], p=0,34.</li> </ul> <p>Zdaniem autora CXL w określonych warunkach może skutecznie powstrzymać progresję rogówki przez rok, choć dowody są ograniczone ze względu na znaczną heterogeniczność i niedostatek badań RCT.</p> <p><u>Komentarz analityka:</u> Brak informacji, o stopniu zaawansowania stożka rogówki w skali Amslera-Krumeicha.</p>

Skróty: **CXL** – metoda cross-linking, **BSCVA** – najlepsza ostrość wzroku z korekcją okularami (ang. best spectacle-corrected visual acuity), **UCVA** – nieskorygowana ostrość wzroku (ang. uncorrected visual acuity), **SE** – ekwiwalent sferyczny (ang. spherical equivalent)

### Ocena jakości przeglądu systematycznego

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości włączonego przeglądu systematycznego *Kobashi 2017* za pomocą skali AMSTAR. Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości przeglądu systematycznego.

**Tabela 16. Ocena jakości przeglądu systematycznego *Kobashi 2017* za pomocą skali AMSTAR przeprowadzona przez Agencję (zakres punktowy 0-11)**

Pytanie	Ocena			
	Tak	Nie	Trudno powiedzieć	Nie dotyczy
1. Czy metodyka przeglądu została przedstawiona „a priori”?	x			
2. Czy selekcję badań i ekstrakcję danych przeprowadziło co najmniej 2 analityków?	x			
3. Czy przeprowadzono dogłębne wyszukiwanie literatury?	x			
4. Czy uwzględniono status publikacji jako kryterium włączenia?	x			
5. Czy zamieszczono listę badań włączonych i wykluczonych?		x		
6. Czy zamieszczono charakterystykę badań włączonych?	x			
7. Czy przeprowadzono naukową ocenę jakości włączonych badań i udokumentowano ją?	x			
8. Czy ocena jakości włączonych badań została uwzględniona przy formułowaniu wniosków?	x			
9. Czy zastosowano właściwe metody agregacji wyników badań?	x			
10. Czy oceniono prawdopodobieństwo wystąpienia błędu systematycznego związanego z wybiórczym publikowaniem?	x			
11. Czy zamieszczono informacje o potencjalnym konflikcie interesów?	x			

Źródło: opracowanie własne na podstawie Shea 2009

Przegląd systematyczny *Kobashi 2017* oceniono w skali AMSTAR na 10 na 11 punktów, co klasyfikuje go w grupie przeglądów o wysokiej jakości.

### 3.5.2. Badania pierwotne

#### 3.5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej

W poniższym rozdziale przedstawiano wyniki skuteczności klinicznej odnalezionych badań. Pogrubieniem zaznaczono wyniki istotne statystycznie.

##### 3.5.2.1.1. Skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA)

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy podano informacje dotyczące skorygowanej ostrości wzroku do dali (CDVA) na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki poszczególnych badań w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 17. Skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA) u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	CXL			Kontrola			P
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Średnia zmiana	Wartość wyjściowa	Wartość Końcowa	Średnia zmiana	
Asgari 2017*	12 mies.	aCXL vs. brak leczenia [logMAR]	0,15±0,16	0,12±0,14	-0,03±0,14	0,13±0,18	0,12±0,19	-0,01±0,08	0,779
			0,12±0,17	0,08±0,15	-0,04±0,13	0,15±0,14	0,10±0,18	-0,04±0,09	0,851
			0,10±0,13	0,08±0,11	-0,02±0,09	0,16±0,14	0,12±0,11	-0,04±0,07	0,183
Huang 2017	36 mies.	CXL vs. keratoplastyka [logMAR]	1,30±0,30	0,17±0,10	bd	1,29±0,32	0,23±0,12	bd	<b>0,004</b>
Hersh 2017	12 mies.	CXL vs. pozorowane leczenie [logMAR]	33,2±13,4	38,9±11,8	5,7	32,8±13,6	35,0±13,8	2,2	<b>&lt;0,01</b>

Definicje punktu końcowego CDVA w poszczególnych badaniach:

Asgari 2017 – Średnia zmiana (logMAR)

Huang 2017 – Średnia wartość końcowa (logMAR)

Hersh 2017 – Średnia wartość końcowa (logMAR), analiza LOCF. Uwaga analityka: Wynik prawdopodobnie zamieszczony w skali wizualnej (Visual Acuity Score), wyższy wynik wskazuje na lepszą ostrość widzenia.

Skróty:

logMAR - ostrość wzroku wyrażona w postaci logarytmu minimalnej rozdzielczości kątowej (ang. Logarithm of the Minimum Angle of Resolution)

aCXL – protokół przyśpieszony cross-linking (ang. accelerated cross-linking)

bd – brak danych

LOCF – technika analizy wykorzystująca ostatni dostępny punkt danych dla kolejnych punktów czasowych, w których tych danych brakuje (ang. last observation carried forward)

\*w kolejnych wierszach (od góry) zamieszczono wyniki odpowiednio dla widzenia fotonowego (natężenie światła 100 lux), mezotopowego (natężenie światła 20 lux) i skotopowego (natężenie światła 0,5 lux)

W 2 publikacjach (*Huang 2017* i *Hersh 2017*) wykazano istotną statystycznie poprawę ostrości wzroku (CDVA) na korzyść CXL (*Huang 2017* –  $p=0,004$ , *Hersh 2017* – zmiana o 3,5 litery,  $p<0,01$ ). W badaniu *Asgari 2017* zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie.

##### 3.5.2.1.2. Nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA)

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy podano informacje dotyczące nieskorygowanej ostrości wzroku do dali (UDVA) na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki poszczególnych badań w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 18. Nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA) u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	CXL			Kontrola			P
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Średnia zmiana	Wartość wyjściowa	Wartość Końcowa	Średnia zmiana	
Asgari 2017*	12 mies.	aCXL vs. brak leczenia [logMAR]	0,45±0,41	0,39±0,36	-0,05±0,30	0,51±0,40	0,53±0,47	0,03±0,14	0,102
			0,32±0,33	0,28±0,28	-0,04±0,23	0,48±0,43	0,41±0,37	-0,07±0,21	0,967
			0,24±0,23	0,26±0,27	0,02±0,17	0,44±0,38	0,37±0,34	-0,06±0,16	0,061**
Huang 2017	36 mies.	CXL vs. keratoplastyka [logMAR]	1,38±0,26	0,42±0,11	bd	1,35±0,26	0,51±0,12	bd	<b>0,01</b>
Hersh 2017	12 mies.	CXL vs. pozorowane leczenie [logMAR]	11,9±12,2	16,3±14,5	4,4	8,2±11,0	10,8±12,9	2,6	<b>bd</b>

Definicje punktu końcowego UDVA w poszczególnych badaniach:

Asgari 2017 – Średnia zmiana (logMAR)

Huang 2017 – Średnia wartość końcowa (logMAR)

Hersh 2017 – Średnia wartość końcowa (logMAR), analiza LOCF

Skróty:

logMAR - ostrość wzroku wyrażona w postaci logarytmu minimalnej rozdzielczości kątowej (ang. Logarithm of the Minimum Angle of Resolution)

aCXL – przyspieszony protokół cross-linking (ang. accelerated cross-linking)

bd – brak danych

LOCF – technika analizy wykorzystująca ostatni dostępny punkt danych dla kolejnych punktów czasowych, w których tych danych brakuje (ang. last observation carried forward)

\*w kolejnych wierszach (od góry) zamieszczono wyniki odpowiednio dla widzenia fotonowego (natężenie światła 100 lux), mezotopowego (natężenie światła 20 lux) i skotopowego (natężenie światła 0,5 lux)

\*\* sila=64,8%

W publikacji *Huang 2017* wykazano istotną statystycznie poprawę ostrości wzroku (UDVA) na korzyść CXL ( $p=0,01$ ). Natomiast w badaniu *Asgari 2017* tylko w warunkach widzenia skotopowego zaobserwowano różnicę pomiędzy badanymi grupami o marginalnej istotności ( $p=0,061$ ), w pozostałych warunkach, tj. widzenia fotonowego i mezotopowego różnice były nieistotne statystycznie.

W badaniu *Hersh 2017* zaobserwowana różnica pomiędzy grupami wynosiła 1,8 liter i była nieistotna statystycznie (informacja zawarta w treści publikacji, nie podano wartości  $p$ ).

### 3.5.2.1.3. Najlepsza skorygowana okularami ostrość wzroku (BCVA)

W 1 badaniu klinicznym (*Khattak 2015*) włączonym do analizy podano informacje dotyczące najlepszej nieskorygowanej okularami ostrości wzroku (BCVA) na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki tego badania w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 19. Najlepsza skorygowana okularami ostrość wzroku (BCVA) u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	CXL			Kontrola		
			Wartość wyjściowa	Średnia zmiana [95%CI]	p	Wartość wyjściowa	Średnia zmiana [95%CI]	p
Khattak 2015	12 mies.	CXL vs. brak leczenia [Decimal]	0,63±0,26	0,029 [-0,04; 0,1]	0,397	0,58±0,33	0,02 [-0,04; 0,08]	0,553

Definicja punktu końcowego BCVA:

Khattak 2015 – średnia zmiana ostrości wzroku wyrażona w skali dziesiętnej (Decimal)

W publikacji *Khattak 2015* zaobserwowana różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,011 i była nieistotna statystycznie ( $p=0,799$ ) w zakresie ostrości wzroku (BCVA).

### 3.5.2.1.4. Keratometria ( $K_{max}$ , $K_{min}$ , $K_{av}$ , $simK$ )

#### Maksymalna wartość keratometrii $K_{max}$

W 3 badaniach klinicznych (*Hersh 2017*, *Huang 2017*, *Khattak 2015*) włączonych do analizy podano informacje dotyczące maksymalnej wartości keratometrii  $K_{max}$  na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki poszczególnych badań w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 20. Maksymalna keratometria ( $K_{max}$ ) u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	CXL				Kontrola				CXL vs. kontrola	
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Średnia zmiana [95%CI]	p	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Średnia zmiana [95%CI]	p	Średnia zmiana	p
Hersh 2017	12 mies.	CXL vs. pozorowane leczenie [D]	60,9±9,14	59,3±8,3	1,6±4,2	<0,001	60,4±8,94	61,4±10,7	1,0±5,1	<0,001	<b>2,6</b>	<b>&lt;0,0001</b>
Huang 2017	36 mies.	CXL vs. Keratoplastyka [D]	66,9±4,1	46,85±2,85	bd	bd	67,0±4,5	49,37±2,92	bd	bd	bd	<b>0,036</b>
Khattak 2015	12 mies.	CXL vs. brak leczenia [D]	55,03±7,39	bd	-0,54 [-1,73; 0,66]	0,371	61,02±13,99	bd	1,14 [-0,86; 3,13]	0,259	1,67	0,152

Definicja punktu końcowego  $K_{max}$ :  
Hersh 2017 – Średnia zmiana mierzona przy wykorzystaniu kamery Scheimpfluga (D)  
Huang 2017 – Średnia wartość końcowa mierzona za pomocą szczelinowej skaningowej topografii optycznej (Orbscan II) (D)  
Khattak 2015 – Średnia zmiana mierzona przy wykorzystaniu kamery Scheimpfluga (Pentacam) (D)  
Skróty:  
 $K_{max}$  – wartość maksymalnej keratometrii wyrażonej w dioptriach (D) (pochodzi bezpośrednio z mapy krzywizny i odpowiada maksymalnym wartościom keratometrycznym)  
bd – brak danych  
D - dioptrie

W badaniu *Huang 2017* wykazano istotną statystycznie różnicę w stosunku do wartości wyjściowych CXL w porównaniu z grupą kontrolną ( $p=0,036$ ).

W badaniu *Hersh 2017* również zaobserwowano istotnie statystycznie różnice badania w stosunku do wartości wyjściowych na korzyść CXL w porównaniu z grupą kontrolną. Średnia zmiana między CXL vs. grupa kontrolna wyniosła 2,6 dioptrii ( $p<0,001$ ).

Natomiast w publikacji *Khattak 2015* zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Średnia zmiana między CXL vs. grupa kontrolna wyniosła 1,67 D ( $p=0,152$ ).

**Minimalna wartość keratometrii  $K_{min}$** 

W 1 badaniu klinicznym *Huang 2017* włączonym do analizy podano informacje dotyczące minimalnej wartości keratometrii  $K_{min}$  na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki tego badania w zakresie analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 21. Minimalna keratometria ( $K_{min}$ ) u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki**

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	CXL		Kontrola		CXL vs. kontrola
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	p
Huang 2017	36 mies.	CXL vs. keratoplastyka [D]	59,21±4,47	42,41±2,99	59,19±4,81	43,40±2,93	0,167

Definicja punktu końcowego  $K_{min}$ :

Huang 2017 – Średnia wartość końcowa mierzona za pomocą szczelinowej skaningowej topografii optycznej (Orbscan II) (D)

Skróty:

$K_{min}$  – wartość minimalnej keratometrii wyrażonej w dioptriach (D) (pochodzi bezpośrednio z mapy krzywizny i odpowiada minimalnym wartościom keratometrycznym)

W badaniu *Huang 2017* zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie ( $p=0,167$ ) w odniesieniu do minimalnej keratometrii.

**Średnia wartość keratometrii  $K_{av}$** 

W 1 badaniu klinicznym *Khattak 2015* włączonym do analizy podano informacje dotyczące średniej wartości keratometrii  $K_{av}$  na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki tego badania w zakresie analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 22. Średnia keratometria ( $K_{av}$ ) u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki**

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	CXL			Kontrola		
			Wartość wyjściowa	Średnia zmiana [95%CI]	p	Wartość wyjściowa	Średnia zmiana [95%CI]	p
Khattak 2015	12 mies.	CXL vs. brak leczenia [D]	47,35±3,81	-0,61 [-0,97; -0,25]	<b>0,001</b>	50,77±7,77	0,40 [-0,23; 1,03]	0,210

Definicja punktu końcowego  $K_{av}$ :

Khattak 2015 – Średnia zmiana mierzona przy wykorzystaniu kamery Scheimpfluga (Pentacam) (D)

Skróty:

$K_{av}$  – wartość średniej keratometrii wyrażonej w dioptriach (D)

W badaniu *Khattak 2015* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść CXL ( $p=0,001$  dla grupy CXL) w odniesieniu do średniej wartości keratometrii.

**Symulowana keratometria simK**

W 1 badaniu klinicznym *Malik 2017* włączonym do analizy podano informacje dotyczące symulowanej keratometrii simK na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki tego badania w zakresie analizowanego punktu końcowego.

**Tabela 23. Symulowana keratometria (simK) u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki**

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	CXL		Kontrola		p
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	
Malik 2017	3 mies.	CXL vs. brak leczenia [D]	50,94±4,84	48,28±4,47	49,73±5,24	51,11±4,85	<b>0,022</b>

Definicja punktu końcowego simK:

Malik 2017 – średnia wartość końcowa (Galilae G4)

Skróty:

simK – wartość symulowanej keratometrii wyrażonej w dioptriach (D)

W badaniu *Malik 2017* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść CXL ( $p=0,022$ ) w odniesieniu do symulowanej keratometrii.

### Średnia moc rogówki

W 1 badaniu klinicznym *Huang 2017* włączonym do analizy podano informacje dotyczące średniej mocy rogówki (D) na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki tego badania w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 24. Średnia moc rogówki u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	CXL		Kontrola		p
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	
Huang 2017	36 mies.	CXL vs. keratoplastyka [D]	62,67±4,18	44,41±2,89	63,02±4,54	46,35±2,87	0,001

Definicja punktu końcowego średnia moc rogówki:

Huang 2017 – Średnia wartość końcowa mierzona za pomocą szczelinowej skaningowej topografii optycznej (Orbscan II) (dioptrie, D)

W badaniu *Huang 2017* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść CXL ( $p=0,001$ ) w odniesieniu do średniej mocy rogówki.

#### 3.5.2.1.5. Ekwiwalent sferyczny

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy podano informacje dotyczące ekwiwalentu sferycznego: ekwiwalent sferyczny wady refrakcji (SE) w badaniach *Hersh 2017* i *Huang 2017* i ekwiwalent sferyczny wykazanej refrakcji (MRSE) w badaniu *Khattak 2015* na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki poszczególnych badań w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 25. Ekwiwalent sferyczny wady refrakcji u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	CXL				Kontrola			
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Średnia zmiana [95%CI]	p	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Średnia zmiana [95%CI]	p
Hersh 2017	12 mies.	CXL vs. pozorowane leczenie [D]	-4,0±4,3	-3,9±4,6	0,1	bd	-5,0±5,2	-4,8±4,9	0,2	bd
Huang 2017	36 mies.	CXL vs. keratoplastyka [D]	bd	-3,50±2,93	bd	bd	bd	-4,02±2,57	bd	bd
Khattak 2015	12 mies.	CXL vs. brak leczenia [D]	-3,37±3,32	bd	0,02 [-0,55; 0,60]	0,935	-4,53±4,98	bd	-0,29 [-0,97; 0,39]	0,398

Definicja punktu końcowego ekwiwalent sferyczny:

Hersh 2017 – Wartość końcowa mierzona przy wykorzystaniu kamery Scheimpfluga (D), analiza LOCF

Huang 2017 – Średnia wartość końcowa mierzona za pomocą mikroskopu lustrzanego (Topcon SP200p) (dioptrie, D)

Khattak 2015 – Średnia zmiana mierzona za pomocą mikroskopu lustrzanego (Konan Medical) (D)

Skróty:

bd – brak danych

LOCF – technika analizy wykorzystująca ostatni dostępny punkt danych dla kolejnych punktów czasowych, w których tych danych brakuje (ang. last observation carried forward)

W badaniu *Huang 2017* wykazano istotnie statystycznie różnice w stosunku do wartości wyjściowych CXL w porównaniu z grupą kontrolną ( $p=0,034$ ) na korzyść CXL.

Natomiast w badaniu *Hersh 2017* zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie (informacja zawarta w treści publikacji, nie podano wartości  $p$ ). Również w badaniu *Khattak 2015* nie zaobserwowano istotnych statystycznie wyników między badanymi grupami.

#### 3.5.2.1.6. Cylinder refrakcyjny

W 1 badaniu klinicznym *Huang 2017* włączonym do analizy podano informacje dotyczące cylindra refrakcyjnego na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki. W tabeli poniżej przedstawiono wyniki tego badania w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 26. Cylinder refrakcyjny u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	CXL		Kontrola		p
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	
Huang 2017	36 mies.	CXL vs. keratoplastyka [D]	bd	-5,22±2,64	bd	-6,35±2,80	<b>0,013</b>

Definicja punktu końcowego cylinder refrakcyjny:  
Huang 2017 – Średnia wartość końcowa mierzona za pomocą m kroskopu lustrzanego (Topcon SP200p) (dioptrie, D)  
Skróty:  
bd – brak danych

W badaniu *Huang 2017* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść CXL ( $p=0,013$ ) w odniesieniu do cylindra refrakcyjnego.

### 3.5.2.1.7. Astygmatyzm

W 1 badaniu klinicznym *Huang 2017* włączonym do analizy podano informacje dotyczące astygmatyzmu na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki tego badania w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 27. Astygmatyzm u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	CXL		Kontrola		p
			Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	Wartość wyjściowa	Wartość końcowa	
Huang 2017	36 mies.	CXL vs. keratoplastyka [D]	7,98±1,64	4,53±1,06	7,99±1,76	5,98±1,28	<b>&lt;0,001</b>

Definicja punktu końcowego astygmatyzm:  
Huang 2017 – Średnia wartość końcowa mierzona za pomocą szczelinowej skaningowej topografii optycznej (Orbscan II) (dioptrie, D)

W badaniu *Huang 2017* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść CXL ( $p<0,001$ ) w odniesieniu do astygmatyzmu.

### 3.5.2.1.8. Pachymetria rogówki

W 1 badaniu klinicznym *Khattak 2015* włączonym do analizy podano informacje dotyczące pachymetrii rogówki na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki.

W tabeli poniżej przedstawiono wyniki tego badania w zakresie analizowanego punktu końcowego.

Tabela 28. Pachymetria rogówki u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	CXL			Kontrola		
			Wartość wyjściowa	Średnia zmiana [95%CI]	p	Wartość wyjściowa	Średnia zmiana [95%CI]	p
<b>Khattak 2015</b>	3 mies.	CXL vs. brak leczenia [ $\mu\text{m}$ ]	460,53±27,80	-20,021 [-27,66; -12,77]	<b>&lt;0,001</b>	441,90±65,64	-0,32 [-6,14; 5,50]	0,912

Definicja punktu końcowego pachymetria rogówki:  
Khattak 2015 – Średnia zmiana mierzona przy wykorzystaniu kamery Scheimpfluga (Pentacam) ( $\mu\text{m}$ )  
Skróty:  
 $\mu\text{m}$  - m krometry

W badaniu *Khattak 2015* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść CXL ( $p<0,001$ ) w odniesieniu do grubości rogówki.

### 3.5.2.1.9. Pozostałe punkty końcowe

#### Skorygowana i nieskorygowana wrażliwość na kontrast w warunkach skotopowych oraz olśnienie

*Definicja punktów końcowych:*

- *skorygowana i nieskorygowana wrażliwość na kontrast w warunkach skotopowych:* średnia zmiana mierzona przy wykorzystaniu perymetru wyrażona w decybelach (dB)
- *olśnienie:* średnia zmiana mierzona przy użyciu optotypów z luminacją = 200,000 cd/m<sup>2</sup> wyrażona jako odsetek poprawnych odpowiedzi, który był obliczony w oparciu o algorytm dla każdego optotypu i odległość od źródła olśnienia.

W 1 badaniu klinicznym (Asgari 2018) włączonym do analizy podano informacje dotyczące skorygowanej i nieskorygowanej wrażliwości na kontrast oraz olśnienia w warunkach skotopowych na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki. Zaobserwowane różnice były istotne statystycznie pomiędzy badanymi grupami (aCXL vs. brak leczenia) tylko w przypadku częstotliwości przestrzennej wynoszącej 7,1 cpd i 15 cpd. Średnia zmiana w przypadku skorygowanej wrażliwości na kontrast w warunkach skotopowych przy częstotliwości przestrzennej wynoszącej 7,1 cpd:

- dla grupy CXL: 1,45±4,31 dB,
- dla grupy kontrolnej: 3,21±4,69 dB,
- wartość p = 0,010.

Średnia zmiana w przypadku skorygowanej wrażliwości na kontrast w warunkach skotopowych przy częstotliwości przestrzennej 15 cpd:

- dla grupy CXL: 1,12±4,63 dB,
- dla grupy kontrolnej: 3,03±5,48 dB,
- wartość p=0,007.

Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie dla ww. punktów końcowych (p>0,05).

#### Kwestionariusz dla pacjentów oceniający skuteczność leczenia

*Definicja punktu końcowego:* średnia wartość końcowa wyrażona w skali od 1 do 5, gdzie 1 (brak objawów), 2 (łagodne objawy), 3 (umiarkowane objawy), 4 (znaczące objawy), 5 (ciężkie objawy).

W 1 badaniu klinicznym (Hersh 2017) włączonym do analizy podano informacje dotyczące kwestionariusza dla pacjentów na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki. Kwestionariusz ten oceniał stan pacjenta przed i po leczeniu poprzez odpowiedź na pytania przez chorego dotyczące subiektywnych parametrów widzenia takich jak: fotofobia, trudności w prowadzeniu auta w nocy, trudności w czytaniu, podwójne widzenie, fluktuacja w widzeniu, olśnienie, poświata, rozchodzące się promienie, suchość oka, ból, uczucie obecności ciała obcego w oczach. W grupie CXL we wszystkich 11 analizowanych parametrach uzyskano poprawę, a w 6 z nich (trudności prowadzenia auta w nocy, trudności w czytaniu, podwójne widzenie, olśnienie, fluktuacja w widzeniu oraz uczucie obecności ciała obcego w oczach) zaobserwowana poprawa była istotna statystycznie (p<0,05).

#### Skuteczność leczenia

W 1 badaniu klinicznym Malik 2017 włączonym do analizy podano informacje dotyczące skuteczności leczenia, na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki.

Tabela 29. Skuteczność leczenia u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie [jednostka]	Skuteczność leczenia	CXL	Kontrola	Razem	p
Malik 2017	3 mies.	CXL vs kontrola [n/N (%)]	Nieskuteczne	4/30 (13,3)	22/30 (73,3)	26/60 (43,3)	0,000
			Skuteczne	26/30 (86,7)	8/30 (26,7)	34/60 (56,7)	

*Definicja punktu końcowego skuteczność:*

Malik 2017 – skuteczność leczenia określona jako poprawa lub stabilizacja

*Skróty:*

n - liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie

N – liczba pacjentów w grupie

Stożek rogówki był stabilny lub poprawił się w 34 (56,7%) oczach, a progresję odnotowano w 26 (43,3%) oczach. Częstość skutecznego leczenia była istotnie większa w grupie CXL (86,7%) niż w grupie kontrolnej (26,7%).



**Asferyczność**

W 1 badaniu klinicznym *Khattak 2015* włączonym do analizy podano informacje dotyczące asferyczności na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki.

Tabela 30. Asferyczność u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki

Badanie	Okres obserwacji	Porównanie	CXL			Kontrola		
			Wartość wyjściowa	Średnia zmiana [95%CI]	p	Wartość wyjściowa	Średnia zmiana [95%CI]	p
<b>Khattak 2015</b>	12 mies.	CXL vs. brak leczenia	-0,82±0,5	0,093 [0,004; 0,18]	<b>0,042</b>	-0,98±0,77	-0,09 [-0,24; 5,50]	0,231

Definicja punktu końcowego:

Khattak 2015 – wzrost wartości oznacza zmianę kształtu rogówki ze sferycznego w wydłużony

W badaniu *Khattak 2015* zaobserwowano istotny statystycznie spadek asferyczności (mniej wydłużony kształt) o 0,093 w grupie CXL ( $p=0,042$ ), natomiast w grupie kontrolnej rogówki stały się bardziej wydłużone o 0,090 ( $p=0,231$ ) po 12 miesiącach obserwacji. Rogówki po CXL różniły się od rogówek z grupy kontrolnej o 0,182 ( $p=0,037$ ) po rocznej obserwacji.

### 3.5.2.2. Analiza skuteczności praktycznej

W wyniku wyszukiwania Agencji odnaleziono 14 badań obserwacyjnych: *Cantemir 2017*, *Goodefrooij 2016*, *Kim 2016*, *Kontadakis 2016*, *Kortuem 2017*, *Nemeth 2017*, *Nicula 2017*, *O'Brart 2015*, *Parissi 2015*, *Price 2018*, *Raiskup 2015*, *Sandvik 2015*, *Shaheen 2018* oraz *Vounotrypidis 2018*.

Tabela 31. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do analizy wraz z najważniejszymi wynikami.

Badanie	Metodyka	Charakterystyka włączonych pacjentów	Interwencje i liczebność pacjentów	Oceniane punkty końcowe	Najważniejsze wyniki
<b>Kim 2016</b>  Źródło finansowania: brak informacji	1. Typ badania: retrospektywne 2. Okres obserwacji: $\geq 5$ lat.	1. Wiek włączonych pacjentów: $27,9 \pm 8,1$ (kontrolę stanowiło drugie nieleczone oko pacjenta) 2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: st. II – 5, st. III – 2, st. IV - 2</li> <li>Grupa 2: st. I – 7, st. II – 1, st. III – 1</li> </ul> 3. Grubość rogówki: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: <math>434,0 \pm 54,13</math></li> <li>Grupa 2: <math>461,11 \pm 51,24</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: CXL, n=9, N=9</li> <li>Grupa 2: kontrola bez leczenia, n=9, (drugie nieleczone oko pacjentów włączonych do grupy badanej, w której pierwsze oko otrzymało CXL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>bezpieczeństwo</li> <li>najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA) (ostrość wzroku wyrażona w postaci logarytmu minimalnej rozdzielczości kątovej logMAR (ang. Logarithm of the Minimum Angle of Resolution))</li> <li>keratometria: maksymalna (<math>K_{max}</math>), średnia (<math>K_{mean}</math>) w dioptriach (D)</li> <li>grubość rogówki w najcieńszym punkcie</li> <li>astygmatyzm rogówki</li> <li>(pomiar przy pomocy urządzenia Pentacam)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>średnie BCVA poprawiło się znacząco 5 lat po zabiegu CXL w porównaniu do wartości przed CXL (<math>0,58 \pm 0,37</math> vs <math>0,39 \pm 0,29</math> logMAR, <math>p=0,012</math>)</li> <li>istotne spłaszczenie <math>K_{max}</math> (<math>63,39 \pm 10,89</math> vs <math>60,89 \pm 11,29</math> D, <math>p=0,038</math>) i <math>K_{mean}</math> (<math>50,87 \pm 6,27</math> vs <math>49,54 \pm 7,23</math> D, <math>p=0,021</math>) w porównaniu do wartości przed CXL</li> <li>astygmatyzm rogówkowy obniżył się istotnie po CXL z <math>7,20 \pm 1,83</math> D do <math>5,41 \pm 1,79</math> D przed CXL (<math>p=0,021</math>)</li> <li>po 5 latach od CXL, grubość rogówki w najcieńszym punkcie obniżyła się do <math>402,67 \pm 52,55</math> <math>\mu m</math> (początkowa grubość <math>434,00 \pm 54,13</math> <math>\mu m</math>, <math>p=0,02</math>)</li> <li>w nieleczonym oku <math>K_{mean}</math> wzrosło istotnie po 2 latach w porównaniu do wartości początkowej (<math>p=0,043</math>)</li> <li>wszyscy pacjenci wykazali przemijający obrzęk rogówki w procesie gojenia znikający w ciągu 7 dni</li> <li>łagodne zmętnienie u 1 pacjenta po CXL, ustąpiło w ciągu 8 miesięcy od CXL</li> </ul>
<b>Goodefrooij 2016</b>  Źródło finansowania: brak informacji	1. Typ badania: rejestr keratoplastyki 2. Okres obserwacji: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: 2005-2007</li> <li>Grupa 2: 2012-2014</li> </ul>	1. Wiek włączonych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: 33,0 (9-49);</li> <li>Grupa 2: 32,3 (13-49);</li> </ul> 2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera: - 3. Grubość rogówki: -	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: 269 zabiegów keratoplastyki w okresie pre-CXL</li> <li>Grupa 2: 201 zabiegów keratoplastyki w okresie with-CXL</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ilość wykonanych zabiegów keratoplastyki wśród chorych ze stożkiem rogówki, w okresie przed wprowadzeniem zabiegu cross-linkingu (pre-CXL, Grupa 1) i w okresie po wprowadzeniu cross-linkingu (with-CXL, Grupa 2) (dane wyciągnięte z rejestru Dutch National Organ Transplant Registry.)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>~25% mniej przeszczepów rogówki przeprowadzono w okresie with-CXL w porównaniu do okresu pre-CXL (201 vs 269, <math>p=0,05</math>)</li> <li>analiza trendu pokazuje istotny spadek w ilości przeprowadzanych przeszczepów rogówki (<math>p=0,001</math>)</li> </ul>
<b>Sandvik 2015</b>  Źródło finansowania: autorzy	1. Typ badania: rejestr przeszczepów rogówki 2. Okres obserwacji:	1. Wiek włączonych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: <math>34,6 \pm 12,6</math> (zakres, 15–63 lat);</li> <li>Grupa 2: <math>36,7 \pm 12,4</math> (zakres, 20–69 lat);</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: 55 zabiegów keratoplastyki w okresie 1 (czyli przed wprowadzeniem zabiegu CXL do szpitala) u chorych ze stożkiem rogówki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ilość wykonanych zabiegów keratoplastyki u pacjentów ze stożkiem rogówki, w okresie 1 (Grupa 1) oraz w okresie 2 (Grupa 2) (dane wyciągnięte z rejestru szpitala Oslo University Hospital)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba wykonanych zabiegów keratoplastyki z powodu stożka rogówki była istotnie niższa w okresie 2 w porównaniu do okresu 1 (<math>p=0,003</math>)</li> </ul>

deklarują brak finansowania	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: 2005-2006</li> <li>Grupa 2: 2013-2014</li> </ul>	<p>2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: st. I – 1, st. II – 1, st. III – 18, st. IV - 35</li> <li>Grupa 2: st. III – 1, st. IV – 25</li> </ul> <p>3. Grubość rogówki: &gt;360 <math>\mu</math>m</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 2: 26 zabiegów keratoplastyki w okresie 2 (po wprowadzeniu CXL w szpitalu) u chorych ze stożkiem rogówki</li> </ul>		
<p><b>Kortuem 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak zewnętrznego finansowania</p>	<p>1. Typ badania: retrospektywne, jednośrodkowe, nierandomizowane, niezaślepienie</p> <p>2. Okres obserwacji: 36 mies.</p>	<p>1. Wiek włączonych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: 28,7<math>\pm</math>11,6;</li> <li>Grupa 2: 27,0<math>\pm</math>9,4</li> </ul> <p>2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera: -</p> <p>3. Grubość rogówki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: 467,6 (SD: 37,0, mediana 466,5);</li> <li>Grupa 2: 457,6 (SD: 31,6, mediana 460,9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: aCXL, n=148, N=131</li> <li>Grupa 2: standardowy CXL n=138, N=110</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>keratometria: keratometria maksymalna (<math>K_{max}</math>), średnia wartość keratometrii frontu rogówki (KMF) (oceniana przy pomocy urządzenia Pentacam)</li> <li>pachymetria</li> <li>nieskorygowana ostrość wzroku</li> <li>skorygowana ostrość wzroku</li> <li>incydenty wystąpienia zmian w rogówce: fałdy (ang. striae), zamglenie (ang. haze), przejrzystość (ang. clear)</li> </ul>	<p>Pomiary rogówki (po 36 mies. vs wartość przed CXL):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><math>K_{max}</math>: w Grupie 1 wynosił 52,99 D vs 54,25 D; Grupa 2 wynosił 55,41 D vs 55,53 D</li> <li>KMF: Grupie 1 wyniósł 45,80 D vs 46,34 D; Grupa 2 47,94 D vs 47,76 D</li> <li>Pachymetria: 448,38 <math>\mu</math>m vs 467,62 <math>\mu</math>m; Grupa 2 443,65 vs 457,75</li> </ul> <p>Zmiany w rogówce (wystąpienie w liczbie oczu/ogólna liczba oczu; po 36 mies. vs wartość przed CXL):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przejrzystość: Grupa 1: 10/21 vs 75/148, Grupa 2: 34/81 vs 72/138</li> <li>fałdy: 11/21 vs 69/148, Grupa 2: 45/81 vs 60/138,</li> <li>zamglenie: 0/21 vs 3/148, Grupa 2: 1/81 vs 0/138</li> </ul> <p>Ograniczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak informacji o istotności statystycznej dla powyższych wyników.</li> <li>Duża utrata z obserwacji pacjentów utrudnia wnioskowanie nt. wyników po 36 miesiącach po CXL. W badaniu w Grupie 1 ze 148 oczu do 36-ego miesiąca obserwacji pozostało 21 oczu; w Grupie 2 ze 138 oczu pozostało 81 oczu.</li> </ul>
<p><b>Nemeth 2017</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p>	<p>1. Typ badania: retrospektywne</p> <p>2. Okres obserwacji: średnia 2,53<math>\pm</math>1,19 lat (1-4 lata)</p>	<p>1. Wiek włączonych pacjentów: Grupa 1: 28,93<math>\pm</math>7,59 (16,9-44,4); Grupa 2: 32,71<math>\pm</math>12,68 (24,81-50,15)</p> <p>2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera: 1-3</p> <p>3. Grubość rogówki: -</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: CXL, n=39, N=39</li> <li>Grupa 2: zdrowi, n=26, N=26</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>densytometria (obrazy Scheimpfluga otrzymane przy pomocy urządzenia Pentacam HR) oceniana wartością światła rozproszonego (odbitego) wstecznie w rogówce (wyrażone w GSU/mm<sup>3</sup>, ang. gray scale unit)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>wartości densytometrii wyrażona w GSU/mm<sup>3</sup> była istotnie wyższa na koniec okresu obserwacji po CXL w porównaniu do wartości przed CXL (p&lt;0,01)</li> </ul>
<p><b>Nicula 2017</b></p>	<p>1. Typ badania: retrospektywne</p> <p>2. Okres obserwacji: 7 lat</p>	<p>1. Wiek włączonych pacjentów: Średnia wieku: 26,51 (Kryt. Włączenia: 15-54)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>epi-off CXL n=114, N=91</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>keratometria (K): Keratometria maksymalna (<math>K_{max}</math>), ewolucja wartości płaskich keratometrii, ewolucja wartości stromych</li> </ul>	<p>Po 7 latach od CXL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>zaobserwowano obniżenie <math>K_{min}</math>=1,6 oraz <math>K_{max}</math>=2,0 (p&lt;0,05)</li> </ul>

<p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>		<p>54 oczu u pacjentów w wieku 20-30</p> <p>2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera: st. II - 35 oczu (30,7%), st. II/III - 27 oczu (23,7%) st. III/IV - 8 oczu (7%).</p> <p>3. Grubość rogówki: min. 400 <math>\mu</math>m</p>		<p>keratometrii (oceniane przy pomocy sprzętów Tomey TMS-4 Topographer lub OCULUS Pentacam Topographer)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ewolucja ekwiwalentu sferycznego</li> <li>• ewolucja wartości cylindra</li> <li>• nieskorygowana ostrość wzroku (UCVA)</li> <li>• najlepsza skorygowana ostrość wzroku (BCVA)</li> <li>• pachymetria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wartość cylindra spadła z <math>-4,45</math> D do <math>-3,5</math> D (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>• ekwiwalent sferyczny obniżył się o <math>1,66</math> D (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>• UCVA wzrosła ze średniego poziomu <math>0,78</math> do <math>0,679</math> log MAR (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>• BCVA wzrosło ze średniej wartości <math>0,064</math> do <math>0,52</math> log MAR (<math>p&lt;0,05</math>)</li> </ul>
<p><b>O'Brart 2015</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> <i>Eye Hope (Charity Number 1119866)</i></p>	<p>1. Typ badania: prospektywne badanie kohortowe</p> <p>2. Okres obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa 1: średnia: 80 mies. (zakres: 69-97, mediana: 77,5 mies.)</li> <li>• Grupa 2: średnia 68 mies. (zakres: 18-95 mies.)</li> </ul>	<p>1. Wiek włączonych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa 1: 27,4 lat (12-46; mediana 25,5 lat);</li> <li>• Grupa 2: -</li> </ul> <p>2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera: -</p> <p>3. Grubość rogówki: <math>488\pm 37</math></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa 1: CXL n=36, N=36, epi-off CXL</li> <li>• Grupa 2: kontrola nieleczona n=29</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ekwiwalent sferyczny wady refrakcji (SEQ)</li> <li>• korekcja refrakcji cylindrycznej</li> <li>• nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA)</li> <li>• skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA)</li> <li>• pachymetria</li> <li>• symulowana keratometria topograficzna (SimK)</li> <li>• wartość średnio kwadratowa (RMS), aberracja komatyczna, tetrafoil</li> <li>• maksymalna keratometria (<math>K_{max}</math>)</li> <li>• symulowana topografia astygmatyzmu</li> <li>• poprawa/progresja ekstazji</li> <li>• pomiary aberracji rogówki</li> <li>• bezpieczeństwo</li> </ul>	<p>Po 7 latach obserwacji, w porównaniu do wartości przed CXL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• średni SEQ wzrósł o <math>+0,78</math> D (<math>p&lt;0,005</math>)</li> <li>• średni <math>K_{max}</math> spadł o <math>-0,74</math> D (<math>p&lt;0,0001</math>) i <math>-0,91</math> D (<math>p&lt;0,0001</math>)</li> <li>• UCDA poprawił się (<math>p&lt;0,0005</math>)</li> <li>• CDVA poprawił się (<math>p&lt;0,0001</math>)</li> <li>• RMS zmalał (<math>p&lt;0,0005</math>)</li> <li>• aberracja komatyczna zmalała (<math>p&lt;0,0005</math>)</li> <li>• wtórny astygmatyzm zmalał (<math>p&lt;0,005</math>)</li> </ul> <p>Po 7 latach obserwacji w porównaniu do 1 roku obserwacji po CXL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CDVA poprawił się (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>• średni SimK zmalał (<math>p&lt;0,0005</math>) o <math>-0,45</math> D</li> <li>• średni <math>K_{max}</math> zmalał (<math>p&lt;0,005</math>) o <math>-0,56</math> D</li> <li>• RMS zmalał (<math>p&lt;0,0005</math>)</li> <li>• aberracja komatyczna zmalała (<math>p&lt;0,0005</math>)</li> </ul> <p>Po 7 latach w porównaniu do 5 lat obserwacji po CXL:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• CDVA poprawił się (<math>p&lt;0,05</math>)</li> <li>• tetrafoil zmalał (<math>p&lt;0,05</math>)</li> </ul> <p>W żadnym z leczonych oczu nie odnotowano progresji (w 12 na 36 oczu zauważono dowody redukcji ekstazji) po 7 latach w porównaniu do wyników przed CXL.</p> <p>W oczach nieleczonych średnie simK wzrosło o <math>+0,54</math> D (<math>p&lt;0,02</math>), średni <math>K_{max}</math> wzrósł o <math>+0,87</math> D (<math>p&lt;0,05</math>) i refrakcja astygmatyzmu wzrosła (<math>p&lt;0,0005</math>).</p> <p>Nie było żadnych długoterminowych zdarzeń niepożądanych w badaniu.</p>
<p><b>Parissi 2015</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p>	<p>1. Typ badania: prospektywne, obserwacyjne</p> <p>2. Okres obserwacji: 5 lat</p>	<p>1. Wiek włączonych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa 1: <math>27,5\pm 7,1</math> (zakres, 19-44 lata)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Grupa 1: epi-off CXL n=19, N=19</li> <li>• Grupa 2: zdrowe rogówki, n=19, N=19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gęstość nerwu podpodstawnego</li> <li>• regeneracja nerwu podpodstawnego po CXL</li> <li>• morfologia nerwu podpodstawnego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• po CXL nerw kontynuował regenerację przez 5 lat okresu obserwacji, ale gęstość nerwu pozostawała zredukowana w porównaniu do zdrowych rogówek na koniec czasu obserwacji (średnia redukcja</li> </ul>

<p>Swedish Research Council (grant 2012-2472); Princess Margareta's Foundation for the Visually Impaired; Norwegian Research Council</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 2: 29,9±6,8 (zakres, 20-45 lata)</li> <li>Stożek zaawansowania choroby w skali Amslera: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: st. I – 12, st. II - 7</li> </ul> </li> <li>Grubość rogówki: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: 428±36 µm (zakres, 372-497 µm)</li> <li>Grupa 2: 529±23 µm (zakres, 487-559)</li> </ul> </li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>architektura zregenerowanego nerwu podstawnego (mozaiki o szerokim polu)</li> </ul>	<p>8,5 mm/mm<sup>2</sup>, 95% CI, 4,7-12,4 mm/mm<sup>2</sup>, p&lt;0,001</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mozaiki o szerokim polu (dla 6 pacjentów) pokazały utrzymującą się zakłóconą orientację regenerujących się nerwów podstawnych po 5 latach po CXL</li> </ul>
<p><b>Raiskup 2015</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p>	<p>1. Typ badania: Retrospektywna interwencyjna seria przypadków</p> <p>2. Okres obserwacji: średnia 131,9±20,1 mies.</p>	<p>1. Wiek włączonych pacjentów: 28,4±7,3 lat</p> <p>2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera: -</p> <p>3. Grubość rogówki: 488±46 µm.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CXL n=34 N=24</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>grubość rogówki,</li> <li>topografia rogówki (astygmatyzm)</li> <li>krzywizny rogówki: keratometria maksymalna (K<sub>max</sub>), minimalna (K<sub>min</sub>), keratometria wierzchołkowa</li> <li>skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA) mierzona w jednostce logMAR</li> <li>liczba komórek śródbłonka (ECC)</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<p>Po 10 letnim okresie obserwacji vs przedoperacyjnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnia wartość wierzchołkowej K istotnie statystycznie zmalała porównaniu do wartości przed CXL, 55,3 D vs 61,5 D. (p&lt;0,001)</li> <li>średnia Kmax zmalała istotnie 49,56 D vs. 53,2 D (p&lt;0,001)</li> <li>Średnia Kmin zmalała istotnie 45,5 D vs 47,5 D (p&lt;0,001)</li> <li>średnie CDVA poprawiło się o 0,14 logMAR, różnica istotna statystycznie (p=0,002)</li> <li>ECC bez zmian</li> <li>w 1 oku zaobserwowano powstanie blizny na koniec okresu obserwacji, a w 13 oczach zaobserwowano zamglenie nie wpływające na CDVA</li> </ul>
<p><b>Kontadakis 2015</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p>	<p>1. Typ badania: Prospektywna, interwencyjna porównawcza seria przypadków</p> <p>2. Okres obserwacji: średni 39±11 mies.</p>	<p>1. Wiek włączonych pacjentów: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: 27±7,24</li> <li>Grupa 2: 28±3,99</li> </ul> </p> <p>2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera: <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: st. I – 14, st. II – 14, st. III - 2</li> <li>Grupa 2: st. I – 10, st. II – 17, st. III – 3</li> </ul> </p> <p>3. Grubość rogówki: &gt;400 µm.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: tPRK + CXL n=30</li> <li>Grupa 2: CXL n=30</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA) mierzona w jednostce logMAR</li> <li>nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA) mierzona w jednostce logMAR</li> <li>keratometria: wartości płaskie (ang. flat), wartości strome (ang. steep)</li> <li>ekwiwalent nieostrej refrakcji</li> <li>grubość rogówki</li> <li>gęstość komórek śródbłonka (ECD)</li> <li>ekwiwalent sferyczny</li> <li>mikroskopia konfokalna rogówki.</li> </ul>	<p>Grupa 1 vs Grupa 2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>średnie CDVA <ul style="list-style-type: none"> <li>przed operacją: 0,26±0,17 vs 0,24±0,18 logMAR, (p=0,58)</li> <li>koniec okresu obserwacji: 0,09±0,1 vs 0,15±0,12 logMAR (p&lt;0,05)</li> </ul> </li> <li>średnie UDVA <ul style="list-style-type: none"> <li>przed operacją: 0,83±0,54 vs 0,86±0,62 logMAR (p=0,79)</li> <li>koniec okresu obserwacji: 0,27±0,25 vs 0,69±0,58 logMAR (p&lt;0,001)</li> </ul> </li> <li>wartości płaskie i strome keratometrii nie różniły się istotnie pomiędzy grupami; na koniec okresu obserwacji oba parametry były istotnie bardziej płaskie w Grupa 1 w porównaniu do Grupa 2</li> <li>nie było różnicy w ECD</li> </ul>
<p><b>Cantemir 2017</b></p>	<p>1. Typ badania: retrospektywne,</p>	<p>1. Wiek włączonych pacjentów:</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: I-CXL, n=40, N=40</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA) mierzona w jednostce logMAR</li> </ul>	<p>Po 36 miesiącach obserwacji:</p>

<p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>porównawcze badanie kliniczne 2. Okres obserwacji: 36 mies.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: 28,3±4,9 lat (zakres 18-35)</li> <li>Grupa 2: 26,5±3,7 lat (zakres 18-34)</li> </ul> <p>2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera: -</p> <p>3. Grubość rogówki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: 502,65±28,94</li> <li>Grupa 2: 501,72±27,38 (Grupa 1 vs Grupa 2, p=0,606)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 2: epi-off CXL, n=40, N=40</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA) mierzona w jednostce logMAR</li> <li>refrakcja: sferyczna i cylindryczna (D)</li> <li>cylinder (korekcja astygmatyzmu),</li> <li>keratometria (<math>K_{max}</math>, <math>K_{min}</math>)</li> <li>grubość rogówki w najcieńszym punkcie (CTTP)</li> <li>liczba komórek śródbłonna (ECC)</li> <li>ciśnienie w gałce ocznej</li> <li>bezpieczeństwo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>UDVA: nie było istotnej różnicy między grupami (p=0,064)</li> <li>CDVA uległa poprawie w czasie w obu grupach; trend CDVA oceniany modelem liniowym był istotnie wyższy w Grupie 2 (p=0,001)</li> <li>refrakcja sferyczna oraz cylindryczna obniżyła się w obu grupach bez różnicy między grupami (odpowiednio: p=0,974 oraz 0,515)</li> <li><math>K_{max}</math> spadł w Grupie 2 o 1,2 D, a w Grupie 1 o 0,9 D (brak różnicy między grupami, p=0,283); nie było istotnego spłaszczenia w <math>K_{min}</math> w żadnej z grup; spłaszczenie rogówki postępowało w ciągu obserwacji bez różnicy statystycznej między grupami;</li> </ul> <p>Bezpieczeństwo: działania niepożądane wystąpiły u 20% oczu w grupie epi-off CXL</p>
<p><b>Shaheen 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p>	<p>1. Typ badania: retrospektywne, nierandomizowane, jednoosrodkowe, interwencyjne 2. Okres obserwacji: 7 lat</p>	<p>1. Wiek włączonych pacjentów: 24,7±7,4 lata (mediana: 22, zakres: 16-44)</p> <p>2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera: -</p> <p>3. Grubość rogówki: &gt;400 <math>\mu</math>m</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>epi-off CXL n=34, N=24</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>zmiana parametru cylindrycznego</li> <li>ekwiwalent sferyczny</li> <li>zmiana parametru sferycznego</li> <li>skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA)</li> <li>pachymetria</li> <li>zmiany w topografii rogówki</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CDVA – istotna poprawa w ciągu 1 roku obserwacji (p&lt;0,001), i w latach 1-3 (p=0,001); brak istotnych zmian w 3-7 roku obserwacji (p=0,518)</li> <li>zaobserwowano istotne postępujące spłaszczenie rogówki w ciągu 7 lat okresu obserwacji (p≤0,041)</li> <li>zmiany w wielkości keratometrycznej astygmatyzmu nie były istotne statystycznie (p≥0,118)</li> <li>zaobserwowano istotne zmniejszenie grubości rogówki w części centralnej (p&lt;0,001) po roku, bez istotnych zmian w dalszej obserwacji (p≥0,112)</li> </ul>
<p><b>Vounotrypidis 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania</p>	<p>1. Typ badania: retrospektywna seria przypadków 2. Okres obserwacji: 36 mies.</p>	<p>1. Wiek włączonych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: 26,9 lat</li> <li>Grupa 2: 27,5 lat</li> </ul> <p>2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera: łagodny do umiarkowanego stożek rogówki</p> <p>3. Grubość rogówki: &gt;400 <math>\mu</math>m</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Grupa 1: CXL n=131, N=101</li> <li>Grupa 2: aCXL n=282, N=215</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA)</li> <li>nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA)</li> <li>keratometria: maksymalna (<math>K_{max}</math>), średnia przedniej powierzchni rogówki (<math>K_{mf}</math>), średnia tylnej powierzchni rogówki (<math>K_{mb}</math>)</li> <li>wskaźniki topografii rogówki, pachymetria rogówki (najmniejsza wartość grubości rogówki – TCT)</li> <li>indeks asymetrii pionowej (IVA)</li> <li>wskaźnik różnorodności powierzchni (ISV)</li> <li>wskaźnik asymetrii wysokości (IHA)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>parametry UDVA, CDVA, <math>K_{max}</math> uległy istotnej statystycznie poprawie w każdej grupie, ale nie były istotne statystycznie między grupami w okresie obserwacji 36 mies. (odpowiednio: p=0,081, p=0,344, p=0,113)</li> <li>wartość <math>K_{mf}</math> była stabilna w obu grupach</li> <li>TCT istotnie zmniejszyło się w Grupie 1 (p=0,014); w Grupie 2 było stabilne (p=0,063)</li> <li>wskaźniki topografii rogówki nie wykazały różnicy pomiędzy grupami po 36 mies.</li> <li>nie wykazano korelacji między zmianą wskaźników topografii rogówki i TCT w stosunku do przedoperacyjnej wartości <math>K_{max}</math></li> </ul>

				<ul style="list-style-type: none"> <li>• wskaźnik zaawansowania stożka rogówki (KI)</li> <li>• wskaźnik odchylenia wysokości (IHD)</li> </ul>	
<p><b>Price 2018</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p>	<p>1. Typ badania: prospektywna seria przypadków. Pytania kwestionariusza* kierowane drogą elektroniczną do pacjentów po przebytych CXL</p> <p>2. Okres obserwacji: mediana 3,5 lat (zakres: 1-9 lat)</p>	<p>Do badania włączono pacjentów po zabiegu CXL, 349 ze stożkiem rogówki a 99 z ektazją pooperacyjną. Wyniki przedstawiono dla populacji pacjentów ze stożkiem rogówki kiedy było to możliwe.</p> <p>1. Wiek włączonych pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z łagodnym stożkiem rogówki: 29,7±11,2 lat (zakres: 11-78)</li> <li>• z umiarkowanym i ciężkim stożkiem rogówki: 31,2±12,5 lat (zakres: 14-73)</li> </ul> <p>2. Stopień zaawansowania choroby w skali Amslera:</p> <p>-</p> <p>3. Grubość rogówki: -</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standardowy CXL lub Epi-off aCXL: <ul style="list-style-type: none"> <li>- łagodny stożek rogówki: N=249 pacjentów</li> <li>- umiarkowany i ciężki stożek rogówki: N=100 pacjentów</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• przeszczep rogówki</li> <li>• wpływ cech demograficznych (wiek pacjenta, zaawansowanie choroby), protokołu leczenia na efektywność leczenia i punkty satysfakcji pacjenta (skala 1-10; gdzie 1 – nie poleciliby CXL, 10 – zdecydowanie poleciliby CXL)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• standardowy CXL oraz aCXL w podobnym odsetku zatrzymały progresję choroby u pacjentów (88% do 87% p=0,78, dane dla pacjentów ze stożkiem rogówki i ektazją)</li> <li>• młodszy wiek pacjenta był postrzegany, jako związany z większą skuteczności leczenia (p=0,0003 dla wszystkich grup, łącznie z ektazją)</li> <li>• odsetek osób, które uznały CXL za skuteczny: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 93% (pacjenci z łagodnym stożkiem),</li> <li>- 86% (umiarkowanym i ciężkim stożkiem), (p=0,0004, dla wszystkich grup, łącznie z ektazją)</li> </ul> </li> <li>• odsetek osób, które uznały że CXL poprawił widzenie (łagodna vs umiarkowana/ciężka choroba): <ul style="list-style-type: none"> <li>- 45% vs 39% - poprawa</li> <li>- 47% vs 41% - bez zmian</li> <li>- 7% vs 20% - pogorszenie</li> </ul> </li> <li>• średni poziom satysfakcji (skala 1-10) wyniósł 8,8±1,7 wśród pacjentów ze stożkiem rogówki</li> <li>• keratoplastykę przeszło 11/644 oczu (1,7%; wśród pacjentów ze stożkiem rogówki i ektazją)</li> </ul>
<p>Skróty: <b>aCXL</b>- protokół przyspieszony CXL, <b>BCVA</b> - najlepsza skorygowana ostrość wzroku (ang. best corrected visual acuity), <b>CCT</b> –centralna grubość rogówki (ang. central corneal thickness), <b>CCTP</b> - grubość rogówki w najcieńszym punkcie (ang. corneal thickness at the thinnest point), <b>CDVA</b> – skorygowana ostrość wzroku do dali (ang. corrected distance visual acuity), <b>CXL</b> – cross-linking, <b>ECC</b> liczba komórek śródbłonna (ang. endothelial cell count), <b>epi-off CXL</b> - CXL z usunięciem nabłonka przed zabiegiem, <b>I-CXL</b> – jonoferyczny cross-linking, <b>IHA</b> – wskaźnik asymetrii wysokości (ang. index of height asymmetry), <b>IHD</b> – wskaźnik odchylenia wysokości (ang. index of height deviation), <b>IVA</b> – wskaźnik asymetrii pionowej (ang. index of vertical asymmetry), <b>ISV</b> – wskaźnik różnorodności powierzchni (ang. index of surface variety), <b>K<sub>(max/mean)</sub></b> – keratometria (maksymalna/średnia), <b>KI</b> – wskaźnik zaawansowania stożka rogówki (ang. keratoconus index), <b>KMF</b> - średnia wartość keratometrii frontu rogówki (ang. average keratometry reading of front cornea), <b>logMAR</b> - ostrość wzroku wyrażona w postaci logarytmu minimalnej rozdzielczości kątowej (ang. logarithm of the Minimum Angle of Resolution), <b>mies.</b> – miesiące, <b>MRSE</b> – ekwiwalent sferyczny wady refrakcji (ang. manifest refraction spherical equivalent), <b>RMS</b> – wartość średniokwadratowa (ang. root mean square), <b>SEQ</b> – ekwiwalent sferyczny (ang. spherical equivalent refractive error), <b>SimK</b> – symulowana keratometria (ang. simulated keratometry), <b>st.</b> – stopień, <b>tPRK</b>- powierzchniowa fotoablacja rogówki, <b>TCT</b>- najmniejsza wartość grubości rogówki (ang. thinnest corneal thickness), <b>UCVA</b> – nieskorygowana ostrość wzroku (ang. uncorrected visual acuity), <b>UDVA</b> – nieskorygowana ostrość wzroku do dali (ang. uncorrected distance visual acuity),</p> <p>* Kwestionariusz pytań Price 2018</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Jak CXL wpłynęło na twoje widzenie? (ang. How has CXL affected your vision?)</li> <li>2. Jaka jest twoja obecna metoda korekcji wzroku w oku (oczach) po CXL? (ang. What is your current vision correction method in the CXL-treated eye(s)?)</li> <li>3. Jakiego typu soczewek kontaktowych używasz? (ang. If you use contact lenses, which type?)</li> </ol>					

Celem dodatkowej analizy było zbadanie czy istnieją długoterminowe badania skuteczności i bezpieczeństwa wskazujące, że CXL może być metodą, która przeciwdziała progresji choroby oraz odsuwa w czasie, lub zapobiega konieczności wykonania przeszczepu rogówki.

Badania *Sandvik 2015* i *Godefrooij 2016* bazujące na rejestrach przeszczepów rogówki sugerują, że w okresie po wprowadzeniu CXL do praktyki, ilość przeszczepów z powodu stożka rogówki zmalała istotnie statystycznie w porównaniu do okresu przed wprowadzeniem CXL. Autorzy zaznaczają jednak, że trudno jest ustalić przyczynową zależność między tymi dwoma zdarzeniami.

Jedno z badań, *Price 2018* badało za pomocą pytań kwestionariusza wśród pacjentów po CXL, skuteczność leczenia i poziom ich satysfakcji po zabiegu (czas po zabiegu 1-9 lat, mediana 3,5 lat). Spośród pacjentów, 93% z łagodnym stożkiem i 86% z umiarkowanym lub ciężkim stożkiem określiło CXL, jako skuteczny, a średni poziom zadowolenia spośród wszystkich pacjentów ze stożkiem rogówki wyniósł  $8,8 \pm 1,7$  (skala 1-10; gdzie 1 – nie poleciłby CXL, 10 – zdecydowanie poleciłby CXL).

Ponadto, odnaleziono badania skuteczności praktycznej wskazujące na istotną statystycznie poprawę punktów końcowych po zabiegu CXL. Wśród nich są badania długoterminowe, w tym 3 badania z około 7 letnim okresem obserwacji (*O'Brart 2015*, *Nicula 2017*, *Shaheen 2018*) oraz 1 badanie *Raiskup 2015* z około 10 letnim okresem obserwacji. W badaniach tych wyniki wykazują istotną statystycznie poprawę (m. in. w zakresie CDVA, BCVA, UDVA). W badaniu *O'Brart 2015* autorzy zaznaczają, że w żadnym z leczonych oczu nie odnotowano progresji (w 12 na 36 oczach zauważono dowody redukcji ektazji) po 7 latach w porównaniu do wyników przed CXL. W badaniu *Nicula 2017* żaden z 91 pacjentów (141 oczu) po 7 latach nie wymagał przeszczepu rogówki, a w badaniu *Raiskup 2015* spośród 34 oczu 2 wymagało powtórzenia CXL ze względu na progresję po 5 i 10 latach od pierwotnego zabiegu.

W związku z faktem, że analiza skuteczności praktycznej stanowi analizę dodatkową odstąpiono od przeprowadzania oceny jakościowej badań obserwacyjnych.

### 3.5.2.3. Analiza bezpieczeństwa

W 4 badaniach klinicznych (*Asgari 2017*, *Asgari 2018*, *Khattak 2015*, *Malik 2017*) nie oceniano bezpieczeństwa. W badaniu *Hersh 2017* do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: zmętnienie rogówki, punktowate zapalenie rogówki, fałdy, ubytki nabłonka po 1 tygodniu i ból oka.

Ponadto, zaobserwowane różnice między badanymi grupami (CXL vs. grupa kontrolna) w liczbie komórek śródbłonka nie były istotnie statystyczne. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 32. Wyniki analizy bezpieczeństwa – badanie *Hersh 2017*

Zdarzenie niepożądane	CXL N=102 (%)	Grupa kontrolna (leczenie pozorowane) N=103 (%)
Zmętnienie rogówki (zamglenie)	57	4
Punktowate zapalenie rogówki	25	8
Fałdy	24	12
Ubytki nabłonka po 1 tygodniu	23	1
Ból oka	17	3
Niewyraźne widzenie	16	2
Fotofobia	11	0
Przekrwienie spojówek	10	1
Podrażnienia oka	10	1
Zmniejszenie ostrości widzenia	10	9
Zespół suchego oka	6	2
Wzmoczone łzawienie	5	0

Natomiast w badaniu *Huang 2017* raportowano powikłania, występujące w obu badanych grupach. Żadne z zaobserwowanych różnic (CXL vs. grupa kontrolna (keratoplastyka)) w nw. powikłaniach nie były istotne statystycznie:

- średnia gęstość komórek śródbłonka (CXL:  $2190,7 \pm 252,7$ , grupa kontrolna:  $2179,1 \pm 217,4$ ;  $p=0,793$ );
- odrzucenie przeszczepu (CXL: 6/58 oczu (10,3%), grupa kontrolna: 8/58 oczu (13,8%);  $p=0,793$ );
- ciśnienie wewnątrzgałkowe (CXL: 11/58 oczu (19%), grupa kontrolna: 13/58 oczu (22,4%);  $p=0,647$ ).



### **3.5.3. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

W dniu 22.06.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie dotyczące ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa pochodzących ze stron:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Agencji ds. Żywności i Leków USA (ang. *Food and Drug Administration*, FDA),
- Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA).

Na ww. stronach internetowych nie odnaleziono komunikatów/ostrzeżeń odnoszących się do bezpieczeństwa wykonywania cross-linkingu.

## 4. Analiza ekonomiczna

W opinii analityków Agencji, na chwilę obecną, dostępnych jest zbyt mało danych klinicznych, aby móc przeprowadzić wiarygodne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej.

Jednocześnie należy nadmienić, że od roku 2015 koszt procedury CXL nie zmienił się (informacje w oparciu o zweryfikowane cenniki komercyjne, szczegóły w rozdziale 2.4.1.)

## **5. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia**

### **5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce**

Aktualnie oceniane świadczenie we wnioskowanym wskazaniu nie jest finansowane ze środków publicznych.

### **5.2. Opinia Prezesa NFZ**

W ramach prac nad niniejszym opracowaniem, nie wystąpiono z prośbą o opinię Prezesa NFZ.

## 6. Opinie ekspertów

Wystąpiono o opinię do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 odpowiedzi, które przedstawiono w tabeli poniżej. Przedstawione w niniejszym rozdziale opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

### 6.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 33. Opinie ekspertów dotyczące finansowania ocenianej technologii

Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<b>Plk. prof. dr hab. n. med. Marek Rękas - Konsultant krajowy w dziedzinie okulistyki</b>		
„ogranicza progresję stożka rogówki -zmniejsza koszty refundacji pomocy optycznych -zmniejsza liczbę przeszczepień rogówki w stożku rogówki o około 20-30% (procedura droższa jednostkowo, ale także w kosztach należy uwzględnić liczne wizyty ambulatoryjne po przeszczepieniu i koszty leków)”	„nie mam uwag”	„finansowanie zmniejszy liczbę przeszczepień w stożku rogówki, a środki przeznaczone na przeszczepianie pokryją się z kosztem finansowania cross-linkingu – finansowanie nie wywoła dodatkowego kosztu w refundacji leczenia stożka rogówki Przed wprowadzeniem metody sieciowania włókien kolagenowych rogówki (CXL-corneal cross-linking) nie była dostępna żadna efektywna metoda zapobiegająca postępowi stożka, co w konsekwencji prowadziło do nieodwracalnej progresji choroby i konieczności wykonania przeszczepu rogówki.”
<b>prof. dr hab. n. med. Iwona Grabska-Liberek - Polskie Towarzystwo Okulistyczne</b>		
„Stożek rogówki jest niezapalnym, postępującym rodzajem dystrofii, dotyczącym w szczególności osób w młodym wieku. Choroba polega na ścięczeniu i wypukleniu paracentralnej części rogówki prowadzące do nieregularnego astygmatyzmu. Rozwój stożka zaczyna się w wieku dojrzewania i postępuje przez kolejne 10-20 lat powodując trwałe obniżenie ostrości wzroku. Samoistne zahamowanie może wystąpić na każdym etapie choroby. W najbardziej zaawansowanych stadiach upośledzenie widzenia jest tak znaczne, że uniemożliwia samodzielne funkcjonowanie.  Cross-linking jest najnowszą i najbardziej skuteczną metodą hamowania progresji stożka rogówki. Dotychczasowe badania i obserwacje są bardzo obiecujące. Osoby cierpiące na to schorzenie mogą liczyć na zahamowanie (a przynajmniej spowolnienie) jego progresji. Biorąc pod uwagę fakt, że choroba dotyka osoby w wieku produkcyjnym, oraz to, że cross-linking jest procedurą znacznie mniej inwazyjną, tańszą i mniej uciążliwą niż keratoplastyka, publiczne finansowanie leczenia wydaje się uzasadnione”	„Z powodu tego, że jest to stosunkowo nowa metoda leczenia nieznaną są odległe skutki jej działania.  W Polsce istnieje zbyt mało ośrodków i specjalistów mających doświadczenie w leczeniu przy pomocy cross-linkingu, a najlepsze efekty osiąga się w połączeniu z innymi procedurami, które nie są finansowane ze środków publicznych.  Szybkość progresji stożka rogówki może być inna u różnych pacjentów. W wielu przypadkach postęp choroby jest bardzo wolny lub w ogóle nie występuje i nie prowadzi do znacznego upośledzenia wzroku. W takich przypadkach poprawę widzenia można uzyskać znacznie tańszymi i mniej inwazyjnymi metodami. Pacjenci mogą bezpiecznie pozostawać pod stałą, okresową kontrolą okulistyczną do momentu samoistnego zahamowania progresji choroby”	„Z uwagi na fakt, że postęp choroby nie jest taki sam u wszystkich pacjentów, a wyniki długoletnich badań i obserwacji zaczynają być publikowane od niedawna, finansowanie leczenia stożka rogówki ze środków publicznych powinno być zarezerwowane jedynie dla pacjentów z udokumentowaną szybką progresją. W szczególności powinno to dotyczyć pacjentów, u których szybka progresja jest obserwowana do 35 rż”

## 7. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

Na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.) pismem ASG.4082.110.2017.KoM (data pisma 04.01.2018 r.) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie przygotowania materiałów analitycznych i opinii Prezesa poprzedzonej opinią Rady Przejrzystości dla oceny zasadności zakwalifikowania jako świadczenie gwarantowane operacji stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking) celem zweryfikowania aktualności informacji zawartych w rekomendacji Prezesa Agencji nr 93-2015 z dnia 1 grudnia 2015 r. Do pisma zlecającego załączono „Stanowisko konsultanta krajowego ds. okulistyki ws. zastosowania metody cross-linkingu w leczeniu stożka rogówki”. W piśmie zawarto informację, iż termin wydania rekomendacji wynosi 180 dni od dnia otrzymania zlecenia.

### Problem zdrowotny

Stożek rogówki (ang. *keratoconus*, ICD-10 H18.6) to niezapalne, dystroficzne, postępujące schorzenie rogówki, w wyniku którego dochodzi do zmniejszenia grubości rogówki i jej uwypuklenia stożkowego, z towarzyszącym nieregularnym astygmatyzmem. Stożek rogówki zaliczany jest do postępujących, niezapalnych, degeneracyjnych ektaźji 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 to choroba stosunkowo mało znana, o do końca nieokreślonej etiologii oraz trudnym do przewidzenia przebiegu.

Objawy towarzyszące stożkowi rogówki to:

- mała lub znaczna redukcja kontrastu do bliży i do dali mimo korekcji okularowej,
- zauważalne początki zmian ostrości widzenia w okresie dojrzewania (progresja tych zmian może trwać aż do trzeciej lub czwartej dekady życia),
- jednoznaczne podwójne widzenie lub zniekształcenie obrazu,
- obniżona wrażliwość na kontrast,
- zadrażnienie oczu,
- objawy suchego oka,
- pocieranie oczu,
- skłonność do atopii,
- choroby systemowe powiązane ze stożkiem rogówki.

Zgodnie z Kartą Problemu Zdrowotnego z 2015 r., brak jest dokładnych danych epidemiologicznych dotyczących występowania stożka rogówki, ale chorobowość szacuje się na 200-250 przypadków na 100 tys. mieszkańców.

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, że w roku 2017 liczba pacjentów z rozpoznaniem H18.6 wyniosła 774 pacjentów w wieku 18-30 r.ż. i 946 pacjentów w wieku 31-40 r.ż.

### Alternatywne technologie medyczne

W świetle informacji przekazanych przez ekspertów klinicznych technologią alternatywną mógłby być przeszczep rogówki. Analitycy nie odnaleźli wytycznych klinicznych opublikowanych po dacie wydania obowiązującej Rekomendacji Prezesa z 2015 r., które umożliwiłyby identyfikację innych technologii alternatywnych.

### Analiza skuteczności klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 przegląd systematyczny badań RCT *Kobashi 2017*. Zdaniem autora CXL w określonych warunkach może skutecznie powstrzymać progresję rogówki przez rok, choć dowody są ograniczone ze względu na znaczną heterogeniczność i niedostatek badań RCT. Ww. przegląd systematyczny oceniono w skali AMSTAR na 10 na 11 punktów, co klasyfikuje go w grupie przeglądów o wysokiej jakości.

Ponadto, analitycy Agencji odnaleźli 6 nw. badań spełniających predefiniowane kryteria włączenia do raportu dla wskazania stożek rogówki, tj.:

- *Asgari 2017* (jednośrodkowe, dwuramienne, bez randomizacji, bez zaślepienia);

- *Asgari 2018* (jednoośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, bez randomizacji, pojedyncze zaślepienie - wyłącznie optometrysta);
- *Hersh 2017* (wieloośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, randomizowane, bez zaślepienia);
- *Huang 2017* (wieloośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, randomizowane, bez zaślepienia);
- *Khattak 2015* (jednoośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, bez randomizacji, bez zaślepienia);
- *Malik 2017* (jednoośrodkowe, dwuramienne, randomizowane, bez zaślepienia).

W powyższych badaniach oceniano następujące punkty końcowe:

#### 1. Skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA):

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy podano informacje dotyczące skorygowanej ostrości wzroku do dali (CDVA). W 2 publikacjach (*Huang 2017* i *Hersh 2017*) wykazano istotną statystycznie poprawę ostrości wzroku (CDVA) na korzyść CXL (*Huang 2017* –  $p=0,004$ , *Hersh 2017* – zmiana o 3,5 litery,  $p<0,01$ ).

W badaniu *Asgari 2017* zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie.

#### 2. Nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA):

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy podano informacje dotyczące nieskorygowanej ostrości wzroku do dali (UDVA). W publikacji *Huang 2017* wykazano istotną statystycznie poprawę ostrości wzroku (UDVA) na korzyść CXL ( $p=0,01$ ). Natomiast w badaniu *Asgari 2017* tylko w warunkach widzenia skotopowego zaobserwowano różnicę pomiędzy badanymi grupami o marginalnej istotności ( $p=0,061$ ), w pozostałych warunkach, tj. widzenia fotopowego i mezotopowego różnice były nieistotne statystycznie.

W badaniu *Hersh 2017* zaobserwowana różnica pomiędzy grupami wynosiła 1,8 liter i była nieistotna statystycznie (informacja zawarta w treści publikacji, nie podano wartości  $p$ ).

#### 3. Najlepsza skorygowana okularami ostrość wzroku (BCVA):

W 1 badaniu klinicznym (*Khattak 2015*) włączonym do analizy podano informacje dotyczące najlepszej nieskorygowanej okularami ostrości wzroku (BCVA). Zaobserwowana różnica pomiędzy grupami wyniosła -0,011 i była nieistotna statystycznie ( $p=0,799$ ).

#### 4. Keratometria ( $K_{max}$ , $K_{min}$ , $K_{av}$ , $simK$ ):

W 3 badaniach klinicznych (*Hersh 2017*, *Huang 2017*, *Khattak 2015*) włączonych do analizy podano informacje dotyczące maksymalnej wartości keratometrii  $K_{max}$ . W badaniu *Huang 2017* wykazano istotną statystycznie różnicę w stosunku do wartości wyjściowych CXL w porównaniu z grupą kontrolną ( $p=0,036$ ). W badaniu *Hersh 2017* również zaobserwowano istotnie statystycznie różnice badania w stosunku do wartości wyjściowych na korzyść CXL w porównaniu z grupą kontrolną. Średnia zmiana między CXL vs. grupa kontrolna wyniosła 2,6 dioptrii ( $p<0,001$ ). Natomiast w publikacji *Khattak 2015* zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie. Średnia zmiana między CXL vs. grupa kontrolna wyniosła 1,67 D ( $p=0,152$ ).

W 1 badaniu klinicznym *Huang 2017* włączonym do analizy podano informacje dotyczące minimalnej wartości keratometrii  $K_{min}$ . Zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie ( $p=0,167$ ).

W 1 badaniu klinicznym *Khattak 2015* włączonym do analizy podano informacje dotyczące średniej wartości keratometrii  $K_{av}$ . W ww. badaniu *Khattak 2015* zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść CXL ( $p=0,001$  dla grupy CXL).

W 1 badaniu klinicznym *Malik 2017* włączonym do analizy podano informacje dotyczące symulowanej keratometrii  $simK$ . W ww. badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść CXL ( $p=0,022$ ).

W 1 badaniu klinicznym *Huang 2017* włączonym do analizy podano informacje dotyczące średniej mocy rogówki (D). W ww. badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść CXL ( $p=0,001$ ).

#### 5. Ekwiwalent sferyczny:

W 3 badaniach klinicznych włączonych do analizy podano informacje dotyczące ekwiwalentu sferycznego: ekwiwalent sferyczny wady refrakcji (SE) w badaniach *Hersh 2017* i *Huang 2017* i ekwiwalent sferyczny wykazanej refrakcji (MRSE) w badaniu *Khattak 2015*. W badaniu *Huang 2017* wykazano istotnie statystycznie różnice w stosunku do wartości wyjściowych CXL w porównaniu z grupą kontrolną ( $p=0,034$ ) na korzyść CXL. Natomiast w badaniu *Hersh 2017* zaobserwowane różnice pomiędzy grupami były nieistotne statystycznie (informacja zawarta w treści publikacji, nie podano wartości  $p$ ). Również w badaniu *Khattak 2015* nie zaobserwowano istotnych statystycznie wyników między badanymi grupami.

#### 6. Cylinder refrakcyjny:

W 1 badaniu klinicznym *Huang 2017* włączonym do analizy podano informacje dotyczące cylindra refrakcyjnego. W ww. badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść CXL ( $p=0,013$ ).

#### 7. Astygmatyzm:

W 1 badaniu klinicznym *Huang 2017* włączonym do analizy podano informacje dotyczące astygmatyzmu. W ww. badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść CXL ( $p<0,001$ ).

#### 8. Pachymetria rogówki:

W 1 badaniu klinicznym *Khattak 2015* włączonym do analizy podano informacje dotyczące pachymetrii rogówki. W ww. badaniu zaobserwowano istotną statystycznie różnicę pomiędzy badanymi grupami na korzyść CXL ( $p<0,001$ ).

#### 9. Pozostałe punkty końcowe:

##### Skorygowana i nieskorygowana wrażliwość na kontrast w warunkach skotopowych oraz oślnienie

W 1 badaniu klinicznym (*Asgari 2018*) włączonym do analizy podano informacje dotyczące skorygowanej i nieskorygowanej wrażliwości na kontrast oraz oślnienia w warunkach skotopowych na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki. Zaobserwowane różnice pomiędzy badanymi grupami (aCXL vs. brak leczenia) tylko w przypadku skorygowanej wrażliwości na kontrast w warunkach skotopowych przy częstotliwości przestrzennej wynoszącej 7,1 cpd i 15 cpd były istotne statystycznie.

Średnia zmiana w przypadku skorygowanej wrażliwości na kontrast w warunkach skotopowych przy częstotliwości przestrzennej wynoszącej 7,1 cpd:

- dla grupy CXL:  $1,45\pm 4,31$  dB,
- dla grupy kontrolnej:  $3,21\pm 4,69$  dB,
- wartość  $p = 0,010$ .

Średnia zmiana w przypadku skorygowanej wrażliwości na kontrast w warunkach skotopowych przy częstotliwości przestrzennej 15 cpd:

- dla grupy CXL:  $1,12\pm 4,63$  dB,
- dla grupy kontrolnej:  $3,03\pm 5,48$  dB,
- wartość  $p=0,007$ .

Pozostałe wyniki nie były istotne statystycznie dla ww. punktów końcowych ( $p>0,05$ ).

##### Kwestionariusz dla pacjentów oceniający skuteczność leczenia

W 1 badaniu klinicznym (*Hersh 2017*) włączonym do analizy podano informacje dotyczące kwestionariusza dla pacjentów na koniec badania u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki. Kwestionariusz ten oceniał stan pacjenta przed i po leczeniu poprzez odpowiedź na pytania przez chorego dotyczące subiektywnych parametrów widzenia takich jak: fotofobia, trudności w prowadzeniu auta w nocy, trudności w czytaniu, podwójne widzenie, fluktuacja w widzeniu, oślnienie, poświata, rozchodzące się promienie, suchość oka, ból, uczucie obecności ciała obcego w oczach. W grupie CXL we wszystkich 11 analizowanych parametrach uzyskano poprawę, a w 6 z nich (trudności prowadzenia auta w nocy, trudności w czytaniu, podwójne widzenie, oślnienie, fluktuacja w widzeniu oraz uczucie obecności ciała obcego w oczach) zaobserwowana poprawa była istotna statystycznie ( $p<0,05$ ).

##### Skuteczność leczenia

W 1 badaniu klinicznym *Malik 2017* włączonym do analizy podano informacje dotyczące skuteczności leczenia. Stożek rogówki był stabilny lub poprawił się w 34 (56,7%) oczach, a progresję odnotowano w 26 (43,3%) oczach. Częstość skutecznego leczenia była istotnie większa w grupie CXL (86,7%) niż w grupie kontrolnej (26,7%).

##### Asferyczność

W 1 badaniu klinicznym *Khattak 2015* włączonym do analizy podano informacje dotyczące asferyczności. W badaniu *Khattak 2015* zaobserwowano istotny statystycznie spadek asferyczności (mniej wydłużony kształt) o 0,093 w grupie CXL ( $p=0,042$ ), natomiast w grupie kontrolnej rogówki stały się bardziej wydłużone o 0,090 ( $p=0,231$ ) po 12 miesiącach obserwacji. Rogówki po CXL różniły się od rogówek z grupy kontrolnej o 0,182 ( $p=0,037$ ) po rocznej obserwacji.

#### Bezpieczeństwo

W 4 badaniach klinicznych (*Asgari 2017*, *Asgari 2018*, *Khattak 2015*, *Malik 2017*) nie oceniano bezpieczeństwa. W badaniu *Hersh 2017* do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należą: zmętnienie rogówki, punkcikowate zapalenie rogówki, fałdy, ubytki nabłonka po 1 tygodniu i ból oka.

Ponadto, zaobserwowane różnice między badanymi grupami (CXL vs. grupa kontrolna) w liczbie komórek śródbłonka nie były istotnie statystyczne.

Natomiast w badaniu *Huang 2017* raportowano powikłania, występujące w obu badanych grupach. Żadne z zaobserwowanych różnic (CXL vs. grupa kontrolna (keratoplastyka)) w nw. powikłaniach nie były istotne statystycznie:

- średnia gęstość komórek śródbłonka (CXL: 2190,7±252,7, grupa kontrolna: 2179,1±217,4; p=0,793);
- odrzucenie przeszczepu (CXL: 6/58 oczu (10,3%), grupa kontrolna: 8/58 oczu (13,8%); p=0,793);
- ciśnienie wewnątrzgałkowe (CXL: 11/58 oczu (19%), grupa kontrolna: 13/58 oczu (22,4%); p=0,647).

Ponadto, na stronach URPL, FDA i MHRA nie odnaleziono komunikatów/ostrzeżeń odnoszących się do bezpieczeństwa wykonywania cross-linkingu.

### **Dodatkowa analiza skuteczności praktycznej**

Celem dodatkowej analizy było zbadanie czy istnieją długoterminowe badania skuteczności i bezpieczeństwa wskazujące, że CXL może być metodą, która przeciwdziała progresji choroby oraz odsuwa w czasie, lub zapobiega konieczności wykonania przeszczepu rogówki.

W wyniku dodatkowego wyszukiwania Agencji odnaleziono 14 badań obserwacyjnych.

Badania *Sandvik 2015* i *Godefrooij 2016* bazujące na rejestrach przeszczepów rogówki sugerują, że w okresie po wprowadzeniu CXL do praktyki, ilość przeszczepów z powodu stożka rogówki zmalała istotnie statystycznie w porównaniu do okresu przed wprowadzeniem CXL. Autorzy zaznaczają jednak, że trudno jest ustalić przyczynową zależność między tymi dwoma zdarzeniami.

Jedno z badań, *Price 2018* badało za pomocą pytań kwestionariusza wśród pacjentów po przebyciu CXL, skuteczność leczenia i poziom ich satysfakcji po przebyciu zabiegu (czas po zabiegu 1-9 lat, mediana 3,5 lat). Spośród pacjentów, 93% z łagodnym stożkiem i 86% z umiarkowanym lub ciężkim stożkiem określiło CXL, jako skuteczny, a średni poziom zadowolenia spośród wszystkich pacjentów ze stożkiem rogówki wyniósł  $8,8 \pm 1,7$  (skala 1-10; gdzie 1 – nie poleciłby CXL, 10 – zdecydowanie poleciłby CXL).

Ponadto, odnaleziono badania skuteczności praktycznej wskazujące na istotną statystycznie poprawę punktów końcowych po zabiegu CXL. Wśród nich są badania długoterminowe, w tym 3 badania z około 7 letnim okresem obserwacji (*O'Brart 2015*, *Nicula 2017*, *Shaheen 2018*) oraz 1 badanie *Raiskup 2015* z około 10 letnim okresem obserwacji. W badaniach tych wyniki wykazują istotną statystycznie poprawę (m. in. w zakresie CDVA, BCVA, UDVA). W badaniu *O'Brart 2015* autorzy zaznaczają, że w żadnym z leczonych oczu nie odnotowano progresji (w 12 na 36 oczach zauważono dowody redukcji ektazji) po 7 latach w porównaniu do wyników przed CXL. W badaniu *Nicula 2017* żaden z 91 pacjentów (141 oczu) po 7 latach nie wymagał przeszczepu rogówki, a w badaniu *Raiskup 2015* spośród 34 oczu 2 wymagało powtórzenia CXL ze względu na progresję po 5 i 10 latach od pierwotnego zabiegu.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

W opinii analityków Agencji, na chwilę obecną, dostępnych jest zbyt mało danych klinicznych, aby móc przeprowadzić wiarygodne oszacowania w ramach analizy ekonomicznej. Jednocześnie należy nadmienić, że od roku 2015 koszt procedury CXL nie zmienił się.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

W związku z faktem, iż koszt procedury CXL nie zmienił się od 2015 r., tj. daty wydania Rekomendacji Prezesa, nie szacowano ponownie wpływu na budżet płatnika publicznego.

### **Informacje dodatkowe**

- Na skuteczność leczenia może mieć wpływ zastosowany protokół CXL
- Należy mieć na uwadze, że ryboflawina nie jest zarejestrowana w Polsce
- Brak badań RCT uwzględniających przeszczepu jako punkt końcowy



## 8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
<b>Asgari 2017</b>	Asgari S, et al. Photopic, Mesopic, and Scotopic Visual Acuity After 18 mW/cm <sup>2</sup> Accelerated Corneal Cross-Linking. <i>Eye Contact Lens</i> 2017; 0:1-5.
<b>Asgari 2018</b>	Asgari S, et al. Scotopic contrast sensitivity and glare after accelerated corneal cross-linking. <i>Clin Exp Optom</i> 2018; 101:52-56.
<b>Hersh 2017</b>	Hersh PS, et al. United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment. <i>Ophthalmology</i> 2017; 124(9):1259-70.
<b>Huang 2017</b>	Huang T, et al. Use of Donors Predisposed by Corneal Collagen Cross-linking in Penetrating Keratoplasty for Treating Patients With Keratoconus. <i>Am J Ophthalmol</i> 2017; 184:115-20.
<b>Khattak 2015</b>	Khattak A, et al. Corneal collagen crosslinking for progressive keratoconus in Saudi Arabia: One-year controlled clinical trial analysis. <i>Saudi J Ophthalmol</i> 2015; 29(4):249-54.
<b>Kobashi 2017</b>	Kobashi H, et al. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: Systematic Review. <i>Biomed Res Int</i> 2017; 8145651.
<b>Malik 2017</b>	Malik S, et al. Determining the efficacy of corneal crosslinking in progressive keratoconus. <i>Pak J Med Sci</i> 2017; 33(2):389-392.
Badania skuteczności praktycznej	
<b>Cantemir 2017</b>	Cantemir A, et al. Iontophoretic collagen cross-linking versus epithelium-off collagen cross-linking for early stage of progressive keratoconus – 3 years follow-up study. <i>Acta Ophthalmol</i> 2017; 95(7): e649-655.
<b>Godefrooij 2016</b>	Godefrooij D, et al. Nationwide reduction in the number of corneal transplantations for keratoconus following the implementation of cross-linking. <i>Acta Ophthalmol</i> 2016; 94: 675-8.
<b>Kim 2016</b>	Kim TG, et al. The Long-term Clinical Outcome after Corneal Collagen Crosslinking in Korean Patients with Progressive Keratoconus. <i>Korean J Ophthalmol</i> 2016; 30(5):326-34.
<b>Kontadakis 2016</b>	Kontadakis GA, et al. Long-Term Comparison of Simultaneous Topography-Guided Photorefractive Keratectomy Followed by Corneal Cross-linking versus Corneal Cross-linking Alone. <i>Ophthalmology</i> 2016; 123(5):974-983.
<b>Kortuem 2017</b>	Kortuem KU, et al. Differences in corneal clinical findings after standard and accelerated cross-linking in patients with progressive keratoconus. <i>BMC Ophthalmol</i> 2017; 17:222.
<b>Nemeth 2017</b>	Nemeth G, et al. Long-Term Changes in Backscattered Light Measurements in Keratoconus Corneas Treated with Collagen Cross-Linking. <i>Curr Eye Res</i> 2018; 43(1):18-26.
<b>Nicula 2017</b>	Nicula C, et al. Results at 7 years after cross-linking procedure in keratoconic patients. <i>J Fr Ophthalmol</i> 2017; (40)7: 535-41.
<b>O'Brart 2015</b>	O'Brart D, et al. Corneal Cross-linking to Halt the Progression of Keratoconus and Corneal Ectasia: Seven-Year Follow-up. <i>Am J Ophthalmol</i> 2015; 160(6):1154-63.
<b>Parissi 2015</b>	Parissi M, et al. Corneal Nerve Regeneration After Collagen Cross-Linking Treatment of Keratoconus A 5-Year Longitudinal Study. <i>JAMA Ophthalmol</i> 2016; 134(1):70-8 .
<b>Price 2018</b>	Price MO, et al. Patient satisfaction with epithelium-off corneal crosslinking. <i>J Cataract Refract Surg</i> 2018; 44(3):323-328.
<b>Raiskup 2015</b>	Raiskup F, et al. Corneal collagen crosslinking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: Ten-year results. <i>J Cataract Refract Surg</i> 2015; 41:41–6.
<b>Sandvik 2015</b>	Sandvik GF, et al. Does Corneal Collagen Cross-linking Reduce the Need for Keratoplasties in Patients With Keratoconus? <i>Cornea</i> 2015; 34:991–5.
<b>Shaheen 2018</b>	Shaheen MS, et al. The 7-Year Outcomes of Epithelium-Off Corneal Cross-linking in Progressive Keratoconus. <i>J Refract Surg</i> . 2018; 34(3): 181-6.
<b>Vounotrypidis 2018</b>	Vounotrypidis E, et al. Long-term database analysis of conventional and accelerated crosslinked keratoconic mid-European eyes. <i>Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol</i> 2018; 256(6):1165-72.
Pozostałe publikacje	
<b>Pracownia HTA 2015</b>	[redacted], i in. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej; operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking). Pracownia HTA, Kraków, Październik 2015
<b>Hafezi 2016</b>	Hafezi N, et al. How to Choose the Best Cross-linking Procedure in 2016. <i>European Ophthalmic Review</i> 2015; 9 (2):98-9.
<b>Greenstein 2011</b>	Greenstein SA, et al. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. <i>J Cataract Refract Surg</i> 2011; 37(7):1282–90.
<b>Lang 2015</b>	Lang SJ, et al. Prospective, randomized, double-blind trial to investigate the efficacy and safety of corneal cross-linking to halt the progression of keratoconus. <i>BMC Ophthalmol</i> 2015; 15(1):78.
<b>O'Brart 2011</b>	O'Brart DPS, et al. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen crosslinkage to halt the progression of keratoconus. <i>Br J Ophthalmol</i> 2011; 95(11):1519-24.
<b>Seyedian 2015</b>	Seyedian MA, et al. Corneal collagen cross-linking in the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled contralateral eye study. <i>Middle East Afr J Ophthalmol</i> 2015; 22(3):340-5.
<b>Wittig-Silva 2014</b>	Wittig-Silva C, et al. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive Keratoconus: three-year results. <i>Ophthalmology</i> 2014; 121:812-21.

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 34. Strategia wyszukiwania badań RCT i CCT oraz metaanaliz w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.05.2018 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	Search #1 and #9 Filters: Publication date from 2015/01/01 to 2018/12/31; Humans; English; Polish	279
#13	Search #1 and #9 Filters: Publication date from 2015/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	279
#12	Search #1 and #9 Filters: Publication date from 2015/01/01 to 2018/12/31; Humans	302
#11	Search #1 and #9 Filters: Publication date from 2015/01/01 to 2018/12/31	524
#10	Search #1 and #9	1111
#9	Search #5 or #8	6226
#8	Search "Keratoconus"[Mesh]	4633
#5	Search keratoconus[Title/Abstract]	5409
#1	Search ("Cross linking"[Title/Abstract] OR crosslinking[Title/Abstract] OR "cross-linking"[Title/Abstract] OR "X-linking"[Title/Abstract])	53040

**Tabela 35. Strategia wyszukiwania badań RCT i CCT oraz metaanaliz w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 15.05.2018 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	("Cross linking" or crosslinking or "cross-linking" or "X-linking").ab,kw,ti.	47630
2	exp cross linking/	44209
3	1 or 2	67233
4	exp keratoconus/	5977
5	"keratocon*".ab,kw,ti.	8579
6	4 or 5	9728
7	3 and 6	1400
8	limit 7 to (english language and yr="2015 - 2018" and (article or article in press))	369

**Tabela 36. Strategia wyszukiwania badań RCT i CCT oraz metaanaliz w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 15.05.2018 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	"Cross linking" or crosslinking or "cross-linking" or "X-linking":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 478
#2	keratoconus:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	358
#3	MeSH descriptor: [Keratoconus] explode all trees	149
#4	#2 or #3	358
#5	#1 and #4 Publication Year from 2015 to 2018 in Cochrane Reviews (Reviews only), Other Reviews and Trials Cochrane Reviews – 1, Trials – 64	65

**Tabela 37. Strategia wyszukiwania badań obserwacyjnych w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 07.06.2018 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#27	Search #21 or #26	106
#26	Search #14 and #22 Filters: Publication date from 2015/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	82
#25	Search #14 and #22 Filters: Humans; English	201
#24	Search #14 and #22 Filters: Humans	218
#23	Search #14 and #22	291
#22	Search (retrospective[Title/Abstract] OR cohort[Title/Abstract] OR series[Title/Abstract] OR observational[Title/Abstract] OR pragmatic[Title/Abstract] OR register[Title/Abstract] OR registry[Title/Abstract] OR longitudinal[Title/Abstract] OR "case-control"[Title/Abstract] OR "cross-sectional"[Title/Abstract] OR nested[Title/Abstract])	1961658
#21	Search #1 and #13 Filters: Case Reports; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Publication date from 2015/01/01 to 2018/12/31; Humans; English	37
#20	Search #1 and #13 Filters: Case Reports; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Humans; English	100
#19	Search #1 and #13 Filters: Case Reports; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial; Humans	111

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#18	Search #1 and #13 Filters: Case Reports; Observational Study; Pragmatic Clinical Trial	111
#17	Search #1 and #13 Filters: Case Reports; Observational Study	111
#16	Search #1 and #13 Filters: Case Reports	96
#14	Search #1 and #13	1132
#13	Search #3 or #12	12243
#12	Search keratocon*	12243
#3	Search "Keratoconus"[Mesh]	4653
#1	Search ("Cross linking"[Title/Abstract] OR crosslinking[Title/Abstract] OR "cross-linking"[Title/Abstract] OR "X-linking"[Title/Abstract])	53243

Tabela 38. Strategia wyszukiwania badań obserwacyjnych w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 07.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	("Cross linking" or crosslinking or "cross-linking" or "X-linking").ab,kw,ti.	47630
2	exp cross linking/	44209
3	1 or 2	67233
4	exp keratoconus/	5977
5	"keratocon*".ab,kw,ti.	8579
6	4 or 5	9728
7	3 and 6	1400
8	(retrospective or cohort or series or observational or pragmatic or register or registry or longitudinal or "case-control" or "cross-sectional" or nested).ab,kw,ti.	2521383
9	7 and 8	336
10	limit 9 to (human and english language and yr="2015 - 2018" and (article or article in press))	120
11	exp observational study/	140833
12	exp case control study/ or exp longitudinal study/ or exp retrospective study/	852393
13	exp cohort analysis/ or exp cross-sectional study/	608113
14	11 or 12 or 13	1431617
15	7 and 14	239
16	limit 15 to (human and english language and yr="2015 - 2018" and (article or article in press))	108
17	10 or 16	156

Tabela 39. Strategia wyszukiwania badań obserwacyjnych w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 07.06.2018 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	keratocon*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1104
#2	MeSH descriptor: [Keratoconus] explode all trees	196
#3	#1 or #2	1104
#4	"Cross linking" or crosslinking or "cross-linking" or "X-linking":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1628
#5	#3 and #4	171
#6	retrospective or cohort or series or observational or pragmatic or register or registry or longitudinal or "case-control" or "cross-sectional" or nested:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	160892
#7	MeSH descriptor: [Epidemiologic Studies] explode all trees	149440
#8	#6 or #7	266879
#9	#5 and #8 Publication Year from 2015 to 2018	36

## 9.2. Diagram selekcji badań

Diagram PRISMA dla badań RCT, CCT i metaanaliz

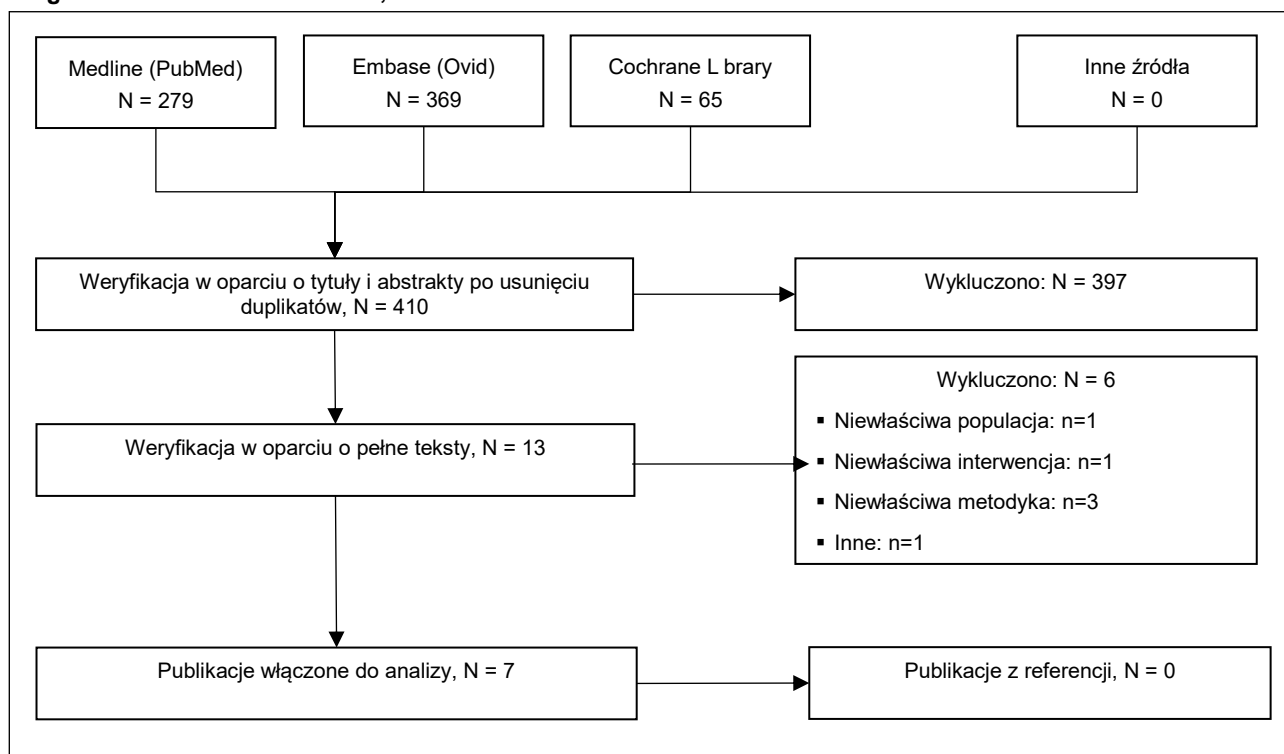


Diagram PRISMA dla badań obserwacyjnych

