



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Operacja stożka rogówki metodą cross-linking

**– ocena zasadności kwalifikacji świadczenia opieki
zdrowotnej do wykazu świadczeń gwarantowanych
z zakresu leczenia szpitalnego**

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: WS.420.6.2022

Data ukończenia: 08.09.2022 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (dane kosztowe) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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, poz. 1764 z późn. zm. w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2016. poz. 922 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy: nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Wykaz wybranych skrótów

Agencja	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
aCXL	protokół przyspieszony cross-linking (ang. <i>accelerated cross-linking</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BCDVA	najlepsza ostrość wzroku do dali z korekcją okularową (ang. <i>best spectacle-corrected visual acuity</i>)
BCVA	najlepiej skorygowana ostrość wzroku (ang. <i>best corrected visual acuity</i>)
BSCVA	najlepsza ostrość wzroku z korekcją okularową (ang. <i>best spectacle-corrected visual acuity</i>)
CAD	dolar kanadyjski
CCT	centralna grubość rogówki (ang. <i>central corneal thickness</i>)
CDVA	skorygowana ostrość wzroku do dali (ang. <i>corrected distance visual acuity</i>)
CEA	analiza efektywności kosztów (ang. <i>cost-effectiveness analysis</i>)
CHF	frank szwajcarski
CUA	analiza użyteczności kosztów (ang. <i>cost-utility analysis</i>)
CXL, x-linking	sieciowanie rogówki metodą cross-linking
D	dioptria
DALK	keratoplastyka głęboka warstwowa przednia
epi-off CXL	cross-linking z usunięciem nabłonka (protokół dreздеński)
epi-on CXL	cross-linking z pozostawieniem nabłonka
EUR	euro
FOPH	Federal Office of Public Health, Szwajcaria
GBA	Gemeinsame Bundesausschuss
GBP	funt szterling
HAS	Haute Autorité de Santé
HOAs	aberracja wyższego rzędu
HRQoL	jakość życia uwarunkowana stanem zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>)
HTW	Health Technology Wales, Wielka Brytania
I	interwencja
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i>)
ICRS	implant ICRS (ang. <i>intrastromal corneal ring segments</i>)
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention to treat analysis</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
K	komparator, interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Kavg, Kmean	keratometria średnia (ang. <i>average keratometry</i>)
Kmax	keratometria maksymalna (ang. <i>maximum keratometry</i>)
Ksteep	keratometria w południku stromym (ang. <i>steep keratometry</i>)
KŚOZ	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej (dokument zawierający elementy, o których mowa w art. 31c ust. 2 ustawy o świadczeniach)
LASIK	refrakcyjna operacja laserowa oczu (ang. <i>laser-assisted in situ keratomileusis</i>)
LOCF	analiza ostatniego dostępnego punktu danych w kolejnych brakujących punktach czasowych (ang. <i>last observation carried forward</i>)
logMAR	logarytm minimalnej rozdzielczości kątowej (ang. <i>logarithm of the minimum angle of resolution</i>)
MRSE	ekwiwalent sferyczny wykazanej refrakcji (ang. <i>manifest refraction spherical equivalent</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NBP	Narodowy Bank Polski
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
PKP/PK	keratoplastyka pełnościenna/ penetrująca (ang. <i>penetrating keratoplasty</i>)
PRK	fotokratektomia refrakcyjna (ang. <i>photorefractive keratectomy</i>)

PSS	służby socjalne (ang. <i>personal social services</i>)
PTO	Polskie Towarzystwo Okulistyczne
QALY	lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
RGP	soczewki twarde gazoprzepuszczalne
SE	ekwiwalent sferyczny (ang. <i>spherical equivalent</i>)
simK	symulowana keratometria (ang. <i>simulated keratometry</i>)
SMD	standaryzowana różnica średnich (ang. <i>standardized mean difference</i>),
TCT	najmniejsza grubość rogówki (ang. <i>thinnest corneal thickness</i>)
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 463 t.j.)
UCDVA	nieskorygowana ostrość wzroku do dali (ang. <i>uncorrected distance visual acuity</i>)
UCVA	nieskorygowana ostrość wzroku (ang. <i>uncorrected visual acuity</i>)
UDVA	nieskorygowana ostrość wzroku do dali (ang. <i>uncorrected distance visual acuity</i>)
USD	dolar amerykański
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
UVA	promieniowanie ultrafioletowe
WTP	próg gotowości do zapłaty (ang. <i>willingness to pay</i>)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Podstawowe informacje o zleceniu	7
2. Streszczenie raportu	8
3. Przedmiot i historia zlecenia	22
4. Problem decyzyjny	23
4.1. Problem zdrowotny	23
4.2. Opis ocenianej technologii medycznej	28
4.2.1. Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (CXL)	28
4.2.2. Opis proponowanego świadczenia opieki zdrowotnej	30
4.3. Wcześniejsze oceny Agencji związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem	32
4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	33
4.4.1. Opis metodyki	33
4.4.2. Wyniki wyszukiwania	34
4.4.3. Podsumowanie	36
4.5. Aktualny stan realizacji i finansowania ze środków publicznych w Polsce	37
4.5.1. Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ	40
4.5.2. Dostępności do rogówek w Polsce	43
4.6. Opinie ekspertów klinicznych	44
4.7. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych	45
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	47
5.1. Opis metodyki	47
5.2. Opis badań włączonych do przeglądu	49
5.3. Wyniki odnoszące się do skuteczności	56
5.3.1. Przegląd systematyczny	56
5.3.2. Badania pierwotne – RCT	57
5.3.3. Ocena skuteczności praktycznej	63
5.4. Wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa	64
5.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	66
5.5. Podsumowanie	66
5.6. Ograniczenia	72
5.7. Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa z zagranicznych raportów HTA oceniających technologię medyczną CXL	74
5.8. Aktualnie trwające badania kliniczne	77
6. Przegląd analiz ekonomicznych	81
7. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne w innych krajach	87
8. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia	90

8.1.	Stanowisko Prezesa NFZ.....	90
8.2.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne AOTMiT	91
8.2.1.	Liczebność populacji wnioskowanej	91
8.2.2.	Koszty procedury CXL	93
8.2.3.	Założenia i metodyka prowadzonych oszacowań	94
8.2.4.	Wyniki.....	95
8.2.5.	Podsumowanie i ograniczenia analizy	95
9.	Piśmiennictwo	97
10.	Załączniki.....	99
10.1.	Pełna treść opinii eksperckich	99
10.2.	Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	105
10.2.1.	Analiza kliniczna – strategia wyszukiwania publikacji	105
10.2.2.	Diagram selekcji badań.....	106
10.2.3.	Przyczyny wykluczenia	106
10.2.4.	Formularz oceny AMSTAR2	106
10.3.	Przegląd analiz ekonomicznych – strategia wyszukiwania publikacji.....	109
10.3.1.	Diagram selekcji badań – przegląd analiz ekonomicznych	111
10.4.	Aktualnie prowadzone badania kliniczne dotyczące procedury cross-linkingu u pacjentów ze stożkiem rogówki	112
11.	Spis tabel.....	118

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:
zlecenie Ministra Zdrowia z dn. 26.07.2022 r. znak: DLG.7000.49.2021

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):
„Operacja stożka rogówki metodą cross-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. 31c ustawy o świadczeniach)
- usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e–f ustawy o świadczeniach)
- realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n 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
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych

Wnioskodawca (pierwotny):

Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki – płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

Producent / podmiot odpowiedzialny dla ocenianego świadczenia:

Nie dotyczy

2. Streszczenie raportu

Problem decyzyjny

Przedmiotowe zlecenie Ministra Zdrowia obejmuje ocenę zasadności zakwalifikowania nowego świadczenia opieki zdrowotnej pn. „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

Według Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) załączonej do ww. zlecenia, populacją docelową są pacjenci ze stożkiem rogówki (ICD-10 H18.6), w początkowym stadium (1 i 2 wg Amslera), w wieku od 0 do 40 r.ż., z grubością rogówki powyżej 400 μm . U pacjentów dorosłych dodatkowo wymagane jest udokumentowanie progresji, polegające na ocenie zmianę krzywizny rogówki (K_{max}) o ≥ 1 D, przy keratometrii wyjściowej nie mniejszej niż 47 D, w co najmniej dwóch badaniach wykonywanych co 6 miesięcy (warunek konieczny). Dodatkowymi kryteriami wyznaczającymi progresję są utrzymanie lub pogorszenie ostrości wzroku towarzyszące zmianie krzywizny rogówki oraz konieczność wymiany soczewki twardej.

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności wprowadzenia do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (LSZ) nowego świadczenia opieki zdrowotnej: „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” dedykowanego pacjentom ze stożkiem rogówki (ICD-10 H18.6).

Obecnie oceniane świadczenie nie jest objęte finansowaniem ze środków publicznych, a do opcji terapeutycznych aktualnie dedykowanych pacjentom ze stożkiem rogówki i finansowanych ze środków publicznych należą: soczewki kontaktowe (miękkie i twarde) oraz przeszczepienie rogówki.

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki metoda cross-linking poprawia jakość życia i stan zdrowia pacjentów ze stożkiem rogówki, poprzez stabilizację krzywizny rogówki, zahamowanie progresji stożka rogówki oraz w konsekwencji brak dalszego pogarszania się wzroku. Równocześnie Konsultant Krajowy zauważa, iż stosowanie skomplikowanych okularów czy soczewek kontaktowych jest jedynie protezą poprawiającą lub umożliwiającą samodzielne życie, natomiast leczenie zaawansowanych postaci stożka prowadzi się przez wykonanie przeszczepienia rogówki, co powinno być wykonywane w ostateczności. W opinii Konsultanta Krajowego wnioskowane świadczenie ze względu na dużą skuteczność oraz wysokie bezpieczeństwo, powinno znaleźć się w katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, realizowane w trybie chirurgii jednego dnia.

Do spodziewanych efektów wprowadzenia ocenianego świadczenia do katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu LSZ należy:

- poprawa jakości życia pacjentów ze stożkiem rogówki, w tym utrzymanie zdolności do pracy osób znajdujących się w wieku produkcyjnym;
- rozszerzenie wachlarza opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu stożka rogówki w systemie ochrony zdrowia,
- opóźnienie wykonania przeszczepienia rogówki, a także ograniczenie ewentualnych niedogodności organizacyjnych związanych z przeszczepianiem, np. wynikających z kwestii dostępności do rogówek.

Aktualny stan realizacji i finansowania świadczeń dedykowanych pacjentom ze stożkiem rogówki

Aktualnie oceniane świadczenie opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking”, nie jest finansowane ze środków publicznych.

Obecnie w Polsce w leczeniu stożka rogówki wśród terapii, które są w całości lub częściowo finansowane ze środków publicznych, należy wymienić:

- soczewki kontaktowe (miękkie i twarde) – w ramach wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, oraz
- przeszczepianie rogówki – w ramach lecznictwa szpitalnego.

Zgodnie z *Wykazem wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie*¹ limit finansowania ze środków publicznych dla soczewek kontaktowych twardych (P.075) i soczewek kontaktowych miękkich (P.076) w przedmiotowym wskazaniu 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%.

Przeszczepienie rogówki jest w pełni finansowane ze środków publicznych i może być rozliczone jedną z trzech grup JGP: B04, B05 oraz B06 (wartość punktowa hospitalizacji dla tych grup wynosi odpowiednio: 7 521 pkt, 5 516 pkt oraz 4 067 pkt)². Zgodnie z *Katalogiem produktów do sumowania*³ koszt rogówki finansowany jest w ramach produktu rozliczeniowego *Koszt rogówki niezawarty w kosztach świadczenia* (kod: 5.53.01.0001529), którego wartość punktowa wynosi 3 400 pkt. Natomiast w przypadku wykorzystania rogówki otrzymanej nieodpłatnie z Banku Tkanek i Komórek produkt ten nie podlega rozliczeniu. Koszt rogówki można dosumowywać do ww. grup JGP.

Ponadto w leczeniu szpitalnym terapia stożka rogówki (ICD-10: H18.6 Stożek rogówki) może być rozliczona również w ramach grup JGP: B52 *Duże zabiegi na rogówce i twardówce*, B53 *Średnie zabiegi na rogówce i twardówce* lub B98a *Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż.* i P49 *Leczenie zachowawcze okulistyczne <18 r.ż.*

Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ z bazy RUM-NFZ (AOTMiT) za lata 2018–2021 wykazała, iż:

- liczba zrefundowanych soczewek w analizowanym okresie dla pacjentów ze stożkiem rogówki kształtuje się na poziomie od 3,2–3,7 tys. sztuk/rok (poz. P.075 i P.076 łącznie), przy czym w każdym roku zdecydowanie dominuje refundacja soczewek kontaktowych twardych (>3,0 tys. szt./rok);
- obserwowano spadek liczby przeszczepień rogówki u pacjentów ze stożkiem rogówki ze 104 pacjentów w roku 2019 do 57 pacjentów w 2021 r.;
- w leczeniu szpitalnym, oprócz JGP związanych z przeszczepieniem rogówki, realizacja świadczeń u pacjentów ze stożkiem rogówki raportowana była przede wszystkim w JGP: B52 *Duże zabiegi na rogówce i twardówce* oraz B53 *Średnie zabiegi na rogówce i twardówce*.

Informacje zamieszczone na stronie internetowej POLTRANSPLANTU wskazują, iż w 2021 r., w kontekście wszystkich uprawnionych rozpoznań⁴, wykonano 1 321 przeszczepień rogówki, przy liczbie oczekujących na poziomie 3 046 (stan na koniec grudnia 2021 r.).

Problem zdrowotny

Stożek rogówki (ang. *keratoconus*, wg ICD-10: H18.6 Stożek rogówki) 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 ektazji rogówki. W przebiegu choroby krzywizna rogówki przybiera stożkowaty kształt na skutek zmniejszenia grubości i nadmiernego uwypuklenia rogówki w jej części centralnej lub paracentralnej. W stożku rogówki zwiększanie wartości keratometrii maksymalnej (Kmax) wskazuje na progresję choroby.

Dokładna przyczyna powstawania stożka rogówki nie jest znana, ale uważa się, że ma ona podłoże wieloczynnikowe. Wśród czynników, które zwiększają ryzyko rozwoju stożka rogówki wymienić można m.in. czynniki genetyczne, pocieranie oczu, przewlekłe zapalenie oka, zespół Downa, zespół Marfana, katar sienny, astmę.

Stożek rogówki występuje u obu płci i zwykle diagnozuje się go u osób młodych. U nieletnich stożek rogówki charakteryzuje się większą progresją, która może trwać do ok. 40 roku życia. Wczesne objawy choroby obejmują niewielkie rozmycie w polu widzenia, podwójne lub zamglone widzenie, którego nie da się skorygować za pomocą okularów lub soczewek kontaktowych. W miarę rozwoju choroby pojawiają się inne objawy, takie jak np.: zniekształcone i niewyraźne widzenie, trudności w skupieniu wzroku, światłowstręt czy problemy z dopasowaniem soczewek.

¹ Dz.U. 2017 poz. 1061, z późn. zm.

² załącznik nr 1a do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ (z późn. zm.) Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

³ załącznik nr 1c do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ (z późn. zm.) Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

⁴ stożek rogówki; inne ektazje rogówki; dystrofia przednia rogówki; dystrofia istoty właściwej; dystrofia Fuchsa; inne dystrofie rogówki; blizna pourazowa; inne blizny rogówki; zwyrodnienie pęczkowe; inne zwyrodnienie rogówki; zapalenie rogówki; bielmo; inne zmętnienie rogówki; owrzodzenie rogówki; malacja rogówki; zagrażająca perforacja rogówki; dokonana perforacja rogówki; wrodzone nieprawidłowości rogówki; dekompensacja płatka przeszczepionej rogówki; inne choroby rogówki (źródło: <https://www.poltransplant.org.pl/>, data dostępu: 1.09.2022 r.)

Celem rozpoznania schorzenia u każdego pacjenta, u którego podejrzewa się stożek rogówki należy wykonać kompleksowe badanie wzroku obejmujące ocenę ogólnego stanu zdrowia oka oraz badania pomocnicze określające ostrość wzroku, astygmatyzm, krzywiznę i grubość rogówki.

Obecnie dostępne są niechirurgiczne i chirurgiczne opcje leczenia w stożku rogówki, jednak żadna z nich nie leczy przyczyny schorzenia ani nie jest w stanie odwrócić uszkodzeń rogówki powstałych na skutek choroby. Wszystkie dostępne metody terapii mają na celu spowolnienie lub zatrzymanie postępu choroby lub skorygowanie utraty wzroku na jej skutek. Wśród metod leczenia wyróżnić można m.in.: stosowanie soczewek kontaktowych i okularów korekcyjnych, keratoplastykę, wszczepienie implantów ICRS oraz sieciowanie rogówki (CXL).

Opis wnioskowanego świadczenia wg przekazanej Karty Świadczenia

Oceniana technologia medyczna. Zabieg metodą cross-linking (CXL) ma na celu zwiększenie sieciowania kolagenu istoty właściwej, dzięki czemu rogówka odzyskuje część wytrzymałości mechanicznej. 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 365nm 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.

Wskazania zgodnie z przedmiotem zlecenia i KŚOZ. Populacją wnioskowaną są pacjenci ze stożkiem rogówki (ICD-10 H18.6), w początkowym stadium (1 i 2 wg Amslera), w wieku od 0 do 40 r.ż., z grubością rogówki powyżej 400 µm, a u pacjentów dorosłych – dodatkowo z udokumentowaną progresją. Jednocześnie KŚOZ definiuje progresję jako zmianę krzywizny rogówki (Kmax) o ≥ 1 D przy keratometrii wyjściowej nie mniejszej niż 47 D (warunek konieczny). Kryterium dodatkowym jest utrzymanie lub pogorszenie ostrości wzroku towarzyszące zmianie krzywizny rogówki oraz konieczność wymiany soczewki twardej.

Warunki realizacji świadczenia. Według informacji przekazanych w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej, oceniana technologia medyczna wymaga warunków sali operacyjnej i powinna być realizowana w ramach leczenia szpitalnego. Szczegółowe informacje dotyczące proponowanych warunków realizacji świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Warunki realizacji:	Pacjenci dorośli	Pacjenci pediatryczni
Warunki formalne <i>(miejsce udzielania świadczenia, tryb udzielania świadczenia)</i>	1. Warunki ambulatoryjne – poradnia okulistyczna przyszpitalna, w przypadku znieczulenia miejscowego. 2. Szpitalny oddział okulistyczny – w przypadku znieczulenia ogólnego.	1. Szpitalny oddział okulistyczny (znieczulenie ogólne)
Personel medyczny	Lekarz okulista (nie jest wymagane szczególne szkolenie) Pielęgniarka	
Sprzęt i aparatura medyczna	Lampa do CXL	
Organizacja udzielania świadczeń	Leki (ryboflawina – B2)	
Kryteria jakości – doświadczenie operatora i ośrodka	Nie wymagane	
Warunki kontroli <i>(np. liczba i częstość wizyt kontrolnych po zabiegu)</i>	Opieka do 1 mies., jak po każdej operacji Później ocena progresji co 6 miesięcy	
Inne szczególne warunki realizacji	Brak	

Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Odnalezione wytyczne wskazują, iż:

- francuskie wytyczne z 2021 roku wskazują, iż leczenie stożka rogówki opiera się na trzech filarach: profilaktyki wtórnej (badania przesiewowe i edukacja terapeutyczna), stabilizacji choroby (poprzez usunięcie czynników nasilających i/lub wykonanie procedury cross-linking) oraz poprawy jakości widzenia (poprzez zastosowanie sztywnych soczewek kontaktowych, wygładzających nierówności rogówki, czy w drugiej kolejności – metod

chirurgicznych, takich jak: wszczepienie segmentów pierścieni śródrogówkowych, fotoablację laserem excimerowym, allogeniczne przeszczepienie rogówki). Jako wskazania do CXL wytyczne podają progresywny stożek rogówki (bez określenia górnej granicy wiekowej) oraz stożek rogówki o wysokim ryzyku progresji (zaawansowane stadium choroby u dzieci i młodzieży). Jednocześnie podkreślono, iż decyzję o przeprowadzeniu CXL u młodych pacjentów bez udowodnionej progresji należy podejmować indywidualnie w zależności od przypadku (KNRC/SensGENE 2021);

- procedura cross-linking jest zatwierdzona przez FDA dla pacjentów w wieku od 14 do 65 lat z postępującym stożkiem rogówki lub ektazją rogówki po operacji rogówki. Wyznacznikami progresji są: maksymalna keratometria, stromienie przedniej lub tylnej powierzchni rogówki i ścięczenie i/lub zwiększenie tempa zmiany grubości rogówki od obrzeża do najcieńszego punktu, a także zmiany refrakcji, takie jak nasilająca się krótkowzroczność i astygmatyzm (AAO 2018);
- konsensus z 2015 roku wypracowany przez zespół międzynarodowy ekspertów klinicznych (Gomes 2015) wskazuje, że operację stożka rogówki metodą cross-linking można rozważyć u pacjentów młodszych ze stabilną postacią choroby, natomiast należy przeprowadzić u pacjentów młodszych i starszych z progresywną postacią choroby, u których obserwuje się satysfakcjonujące widzenie z pomocą okularów. U młodszych pacjentów z progresją choroby zaleca się przeprowadzenie operacji stożka rogówki metodą cross-linking oraz przepisanie okularów i/lub bez soczewek kontaktowych, natomiast u starszych pacjentów z progresją choroby można przeprowadzić tylko operację cross-linking lub cross-linking z przepisaniem okularów albo soczewek kontaktowych. W wytycznych wskazano, że jedyną opcją terapeutyczną, która przywraca ostrość widzenia bez użycia soczewek jest przeszczepienie rogówki;
- rekomendacje hiszpańskie (Alio 2015) wskazują, że najbardziej efektywnym momentem przeprowadzenia operacji metodą cross-linking jest progresywna postać choroby u pacjentów, u których dobra ostrość widzenia jest jeszcze zachowana (stopień II i III w klasyfikacji RETICS). Szczegółowe wskazania do przeprowadzenia tej operacji to: kliniczna manifestacja choroby progresywnej; wiek <35 lat; ostrość widzenia <0,8 (20/25; LogMAR 0,1), pachymetria >400 mikronów; keratometria <58 D;
- w wytycznych NICE z 2013 r. wskazano natomiast, że jakość i ilość zebranych dowodów naukowych przemawiają za stosowaniem operacji metodą cross-linking z mechanicznym usunięciem nabłonka u pacjentów ze stożkiem rogówki. Operacja przeprowadzana bez mechanicznego usunięcia nabłonka oraz operacja metodą cross-linking w połączeniu z innymi interwencjami nie jest wystarczająco przebadana, aby mogła być stosowana rutynowo. Wytyczne NICE nie wskazują jednoznacznie, jakie grupy pacjentów odnosząby największe korzyści z tej metody leczenia, a selekcja pacjentów powinna zawierać ocenę prawdopodobieństwa progresji choroby oraz ocenę ścięczenia rogówki. Cross-linking może być użyteczna u chorych wymagających stosowania szkieł kontaktowych, u których ich zastosowanie nie jest możliwe (NICE 2013).

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie analizy wytycznych i stanowisk towarzystw naukowych, a także w ramach analizy problemu decyzyjnego, opinii ekspertów klinicznych oraz KŚOZ, wśród metod stosowanych w terapii stożka rogówki wyróżnia się: korekcję ostrości wzroku soczewkami kontaktowymi i szklami okularowymi, keratoplastykę pełnościenną (PKP), głęboką keratoplastykę warstwową przednią (DALK), implanty ICRS oraz sieciowanie włókien kolagenowych rogówki (CXL), z czego dwa ostatnie nie są w Polsce finansowane ze środków publicznych.

Jednocześnie wymienione opcje terapeutyczne (z wyłączeniem keratoplastyki) mają na celu jedynie spowolnienie lub zatrzymanie postępu choroby, lub skorygowanie utraty wzroku na jej skutek – żadna z tych metod nie leczy przyczyny schorzenia ani nie jest w stanie odwrócić uszkodzeń rogówki powstałych na skutek choroby.

Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki zaznacza, że korekcja okularowa i soczewki kontaktowe mogą skutecznie doprowadzić do poprawy widzenia, gdy stożek jest ustabilizowany, czyli nie odbywa się progresja. Stosowanie tych metod bez leczenia przyczyny czy istoty choroby jest tak naprawdę obserwacją naturalnego przebiegu choroby. W opinii Konsultanta Krajowego jedyną uznaną metodą stabilizacji i zahamowania progresji w stożku rogówki jest CXL, a w przypadkach, w przebiegu których doszło do nieodwracalnego uszkodzenia struktury rogówki, wykonuje się różnego typu przeszczepienia rogówki.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Analiza skuteczności

Włączone do niniejszej analizy opracowania wtórne (Kobashi 2017), badania RCT (Larkin 2021, Meyer 2021, Bhattacharyya 2019, Hersh 2017, Malik 2017) oraz badania obserwacyjne (Simantov 2021, Or 2018) dostarczają dowodów na to, że CXL jest skuteczną i stosunkowo bezpieczną procedurą prowadzącą do zatrzymania lub zmniejszenia progresji stożka rogówki, tak u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych. W zdecydowanej większości badań, w grupie badanej zaobserwowano spadek lub stabilizację średniej wartości keratometrii maksymalnej (Kmax) oraz polepszenie lub stabilizację ostrości wzroku (skorygowanej i nieskorygowanej), co świadczy o zahamowaniu progresji choroby⁵.

Keratometria (Kmax, simK)

Przegląd systematyczny Kobashi 2017 wykazał, iż we wszystkich pięciu włączonych badaniach RCT (Greenstein 2011, O'Brart 2011, Wittig-Silva 2014, Lang 2015, Seyedian 2015) obserwowano średnią różnicę (MD) wartości Kmax po roku od zastosowanego leczenia metodą CXL u pacjentów ze stożkiem rogówki wyniosła od -2,32 D do -0,46 D, co świadczy o zahamowaniu progresji stożka rogówki. Ze względu na znaczną heterogeniczność ww. badań, autorzy przeglądu odstąpili od przeprowadzenia metaanalizy, a wyniki dotyczące różnic średnich dla Kmax z poszczególnych badań prezentują się następująco:

- Greenstein 2011: MD= -2,32 D [95%CI: -3,65, -0,99]
(CXL vs kontrola (średnia±SD): -2,03±4,4 vs 0,29±1,19 D, p*= bd; n: 49 vs 21 oczu);
- O'Brart 2011: MD= -0,80 D [95%CI: -1,54, -0,06]
(CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,9±1,26 vs -0,1±1,26 D, p*=0,04; n: 22 vs 22 oczu);
- Wittig-Silva 2014: MD= -1,92 D [95%CI: -2,54, -1,30]
(CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,72±1,02 vs 1,2±1,79 D, p*<0,001; n: 46 vs 41 oczu);
- Lang 2015: MD= -0,46 D [95%CI: -0,89, -0,03]
(CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,35±0,58 vs 0,11±0,61 D, p*= 0,02; n: 15 vs 14 oczu);
- Seyedian 2015: MD= -0,63 D [95%CI: -1,00, -0,26]
(CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,22±0,6 vs 0,41±0,74 D, p*<0,002; n: 26 vs 26 oczu).

Objaśnienia: * – wartość p z badania źródłowego

Włączone do niniejszego opracowania badania RCT z lat 2017–2021, tj. opublikowane po dacie wydania przeglądu systematycznego Kobashi 2017, wykazały wpływ zabiegu cross-linking na zmiany wartości z pomiarów

⁵ Zgodnie ze Światowym Konsensusem w sprawie Stożka Rogówki i Ektazji z 2015 roku (ang. Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases), progresja jest definiowana jako zmiana co najmniej dwóch z określonych parametrów: stromienia (ang. steepening) przedniej powierzchni rogówki, stromienia (ang. steepening) tylnej powierzchni rogówki i ścięćcia/wzrostu tępa zmiany grubości rogówki. Jednak większość badań klinicznych oceniających skuteczność CXL wykorzystuje następujące kryteria stosowane do ustalenia progresji stożka rogówki w badaniach klinicznych dotyczących sieciowania:

- wzrost wartości keratometrii maksymalnej (Kmax) o >1 D względem wartości początkowej,
- wzrost wartości keratometrii minimalnej (Kmin) o >1 D względem wartości początkowej,
- wzrost keratometrii średniej (Kmean) o >0,75 D względem wartości początkowej,
- wzrost mocy wierzchołka rogówki o >1 D względem wartości początkowej,
- zmiana ekwiwalentu sferycznego wykazanej refrakcji o >0,5 D względem wartości początkowej,
- zmniejszenie centralnej grubości rogówki o >2% względem wartości początkowej.

Progresja stożka rogówki zwykle prowadzi do pogorszenia ostrości wzroku z korekcją okularową (BSCVA). Niemniej jednak zmniejszenie zarówno nieskorygowanej ostrości wzroku, jak i BSCVA nie jest niezbędne do udokumentowania progresji stożka rogówki. Młodszy pacjenci powinni być badani w krótszych odstępach czasu.

[Andreanos 2017]

keratometrycznych, przemawiający w tym zakresie za korzyściami klinicznymi płynącymi z zastosowania tej interwencji u pacjentów ze stożkiem rogówki:

- w czterech badaniach odnotowano spadek wartości keratometrii maksymalnej (Larkin 2021, Meyer 2021, Hersh 2017 – w modelu LOCF) lub keratometrii symulowanej (Bhattacharyya 2019, Malik 2017) podczas obserwacji po zabiegu CXL, względem wartości początkowej:
 - Kmax:
 - Larkin 2021: średnia wartość (\pm SD) wyniosła $57,0\pm 6,2$ D ($n= 30$ oczu) w 18. mies. obserwacji (brak wartości p), a wartość wyjściowa wynosiła $56,0\pm 4,8$ D ($n= 30$ oczu);
 - Meyer 2021: średnia zmiana (\pm SD) wyniosła $-1,45\pm 2,25$ D ($n= 21$ oczu) w >60 mies. obserwacji ($p < 0,01$), a wartość wyjściowa wynosiła $59,7\pm 7,0$ D ($n= 38$ oczu);
 - Hersh 2017 – model LOCF: średnia wartość (\pm SD) wyniosła $59,3\pm 8,3$ D ($n= 102$ oczu) w 12. mies. obserwacji ($p < 0,001$), a wartość wyjściowa wynosiła $60,9\pm 5,3$ D ($n= 102$ oczu);
 - simK:
 - Bhattacharyya 2019: średnia wartość (\pm SD) wyniosła $52,71\pm 4,76$ D ($n= 39$ oczu) w 6. mies. obserwacji ($p= 0,267$), a wartość wyjściowa wynosiła $54,78\pm 4,58$ D ($n= 39$ oczu);
 - Malik 2017: średnia wartość (\pm SD) wyniosła $48,28\pm 4,47$ D ($n= 30$ oczu) w 3. mies. obserwacji (brak wartości p), a wartość wyjściowa wynosiła $50,94\pm 4,84$ D ($n= 30$ oczu);
- tylko w jednym badaniu (Larkin 2021) odnotowano nieistotny statystycznie wzrost wartości Kmax w grupie po CXL ($n= 30$ oczu) podczas 18-miesięcznego okresu obserwacji (średnia \pm SD: z $56,0\pm 4,8$ do $57,0\pm 6,2$ D, brak wartości p), wykazując mniejszą dynamikę wzrostu w porównaniu do grupy badanej (średnia \pm SD: z $57,2\pm 5,7$ do $60,3\pm 7,7$, brak wartości p , $n= 28$ oczu);
- w odniesieniu do różnicy w zmianie wartości keratometrycznych (Kmax, simK) podczas obserwacji w grupie badanej względem zmian w grupie kontrolnej, w 4 badaniach (Meyer 2021, Bhattacharyya 2019, Hersh 2017, Malik 2017) zaobserwowano różnice istotne statystycznie na korzyść pacjentów poddanych zabiegowi CXL:
 - Kmax:
 - Meyer 2021: średnia zmiana (\pm SD) wyniosła $-1,45\pm 2,25$ D w grupie po CXL ($n= 21$ oczu) vs $1,71\pm 2,46$ D w grupie kontrolnej ($n= 9$ oczu), >60 . mies. obserwacji ($p < 0,001$);
 - Hersh 2017: średnia wartość (\pm SD) wyniosła $59,2\pm 8,3$ D w grupie po CXL (102 oczu) vs $62,1\pm 0,8$ D w grupie kontrolnej (103 oczu), w 12. mies. obserwacji ($p < 0,0001$);
 - simK:
 - Bhattacharyya 2019: średnia wartość (\pm SD) wyniosła $52,71\pm 4,76$ D w grupie po CXL ($n= 39$ oczu) vs $56,12\pm 4,84$ D w grupie kontrolnej ($n= 39$ oczu), w 6. mies. obserwacji ($p= 0,002$);
 - Malik 2017: średnia wartość (\pm SD) wyniosła $48,28\pm 4,47$ D w grupie po CXL ($n= 30$ oczu) vs $51,11\pm 4,85$ D w grupie kontrolnej (30 oczu), w 3. mies. obserwacji ($p= 0,002$);

w grupach kontrolnych ze wszystkich opisywanych badań odnotowano wzrost wartości Kmax, co świadczy o postępie choroby w oczach nieleczonych.

Włączone do analizy skuteczności praktycznej dwa długoletnie badania obserwacyjne, w których obserwowano pacjentów pediatrycznych ze stożkiem rogówki poddanych zabiegowi CXL, wykazały:

- w badaniu Simantov 2021 po 7 latach obserwacji nieznaczny n.s. wzrost wartości Kmax względem wartości początkowej w grupie badanej, co świadczy o kontroli schorzenia (średnia \pm SD: zmiana z $56,86\pm 3,22$ D na $57,26\pm 3,19$ D, $p= 0,13$), oraz i.s. wzrost wartości Kmax w grupie kontrolnej, świadczący o pogarszaniu się stanu rogówki (średnia \pm SD: zmiana z $46,97\pm 3,82$ D na $49,5\pm 3,26$ D, $p= 0,0$);
- w badaniu Or 2018 w 5. roku obserwacji, w grupie oczu poddanych zabiegowi CXL nastąpił spadek wartości Kmax (średnia \pm SD: z $58,7\pm 4,9$ do $57,6\pm 4,2$ D, $p=$ bd), a w grupie kontrolnej n.s. wzrost (średnia \pm SD: z $49,6\pm 6,9$ do $50,5\pm 6,2$ D, $p= 0,18$);
- badanie Simantov 2021 i Or 2018 sugerują, że sieciowanie rogówki metodą cross-linking jest skuteczną metodą spowolnienia progresji stożka rogówki w populacji pediatrycznej, przy czym wyniki z badania Or 2018

sugerują, że nie ma pilnej potrzeby leczenia pacjentów pediatrycznych ze stożkiem rogówki bez dowodu progresji, ponieważ wartość Kmax nie wykazała znaczącego spadku podczas całego okresu obserwacji.

Ostrość wzroku (UCVA, BCVA, BSCVA, CDVA)

W przeglądzie systematycznym Kobashi 2017:

- przeprowadzona metaanaliza w zakresie najlepszej ostrości wzroku z korekcją okularową (BSCVA) wykazała u pacjentów ze stożkiem rogówki i.s. korzyści z zastosowania CXL w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -0,09 logMAR [95%CI: -0,14, -0,04]; p= 0,0005; 4 RCT, 253 oczu, w tym I vs K: 143 vs 110 oczu);
- w zakresie niekorygowanej ostrości wzroku zestawienie wyników z trzech pojedynczych RCT (Greenstein 2011, O'Bart 2011, Witting-Silva 2014) przemawia za poprawą ostrości widzenia:
 - Greenstein 2011: MD= -0,01 logMAR [95%CI: -0,14, 0,12] (CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,05±0,37 vs -0,04±0,18 logMAR, p= bd; n: 49 vs 21 oczu);
 - O'Bart 2011: MD= -0,20 logMAR [95%CI: -0,31, -0,09] (CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,14±0,34 vs 0,06±0,19 logMAR, p=0,2*; n: 22 vs 22 oczu);
 - Witting-Silva 2014: MD= -0,11 logMAR [95%CI: -0,87, 0,65] (CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,09±1,28 vs 0,02±1,28 logMAR, p=0,094; n: 46 vs 41 oczu);

W odnalezionych w wyniku wyszukiwania systematycznego AOTMiT czterech badaniach RCT (Larkin 2021, Meyer 2021, Bhattacharyya 2019, Hersh 2017) oceniano wpływ procedury CXL na parametry ostrości wzroku u pacjentów ze stożkiem rogówki. We wszystkich wymienionych badaniach odnotowano polepszenie ostrości wzroku zarówno skorygowanej, jak i nieskorygowanej po przeprowadzeniu zabiegu metodą CXL u tych pacjentów.

W odniesieniu do skorygowanej ostrości wzroku:

- w badaniu Bhattacharyya 2019 wykazano w 6 mies. obserwacji:
 - istotną statystycznie poprawę skorygowanej dowolną metodą ostrości wzroku w grupie pacjentów po CXL (BCVA (średnia±SD): 0,0674±0,1060 logMAR, p= 0,038, n= 39 oczu) w porównaniu z wartością wyjściową (BCVA (średnia±SD): 0,1251±0,944 logMAR; n= 39 oczu);
 - w grupie kontrolnej niepoddawanej procedurze CXL zaobserwowano i.s. pogorszenie tego parametru (BCVA (średnia±SD): 0,2638±0,1218 logMAR, p< 0,001, n= 39 oczu); względem wartości początkowej (BCVA (średnia±SD): 0,115±0,097 logMAR, n= 39 oczu);
- w pozostałych badaniach nie określono (Larkin 2021, Hersh 2017) lub nie uzyskano (Meyer 2021) istotności statystycznej dla zmiany wartości skorygowanej ostrości wzroku w grupie pacjentów ze stożkiem rogówki leczonych CXL w całkowitym okresie obserwacji:
 - w badaniu Larkin 2021 wykazano poprawę skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) w 18. mies. obserwacji (średnia±SD: spadek z 0,5±0,4 do 0,4±0,4 logMAR, n= 30 oczu);
 - w badaniu Meyer 2021 w całym okresie obserwacji (6., 12. i >60. mies.) wykazano stabilne obniżenie wartości CDVA, ze średnią wielkością zmiany utrzymującą się w przedziale 0,03–0,06 logMAR (n.s.; n: 35, 25, 21 odpowiednio w 6., 12. i >60. mies.);
 - w badaniu Hersh 2017 wyniki oszacowań wg modelu LOCF6 wykazały poprawę ostrości widzenia o 5,7 litery na tablicy ETDRS w 12. miesiącu obserwacji (początek vs 12 mies. (średnia±SD): 33,2±13,4 vs 38,9±11,8 logMAR Letters Read; n= 102 oczu);
- w trzech badaniach (Larkin 2021, Bhattacharyya 2019, Hersh 2017), pod koniec okresów obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice między wartościami skorygowanej ostrości wzroku w grupie badanej względem grupy kontrolnej, przemawiającymi za poprawą po zastosowaniu leczenia metodą CXL:
 - w badaniu Larkin 2021 wykazano i.s. mniejsze wartości skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) w 18. mies. obserwacji (I vs K (średnia±SD): 0,4±0,4 vs 0,6±0,6 logMAR; p=0,002, n: 30 vs 28 oczu);

⁶ Metoda LOCF – analiza ostatniego dostępnego punktu danych w kolejnych brakujących punktach czasowych (ang. last observation carried forward)

- o w badaniu Bhattacharyya 2019 w 6. mies. po CXL wykazano i.s. różnice na korzyść grupy leczonej CXL (BCVA, I vs K (średnia±SD): 0,0674±0,1060 vs 0,2638±0,1218, p< 0,001; n: 39 vs 39 oczu);
- w badaniu Hersh 2017 w 12. mies. obserwacji odnotowano znamienne statystyczną różnicę (3,5 litery na tablicy ETDRS) na korzyść grupy oczu po CXL w porównaniu do grupy kontrolnej (CDVA, I vs K (średnia±SD): 39,4±11,7 vs 40,0±0,0 logMAR Letters Read, p< 0,01; n: 86 vs 2 oczu).

W odniesieniu do nieskorygowanej ostrości wzroku:

- istotne statystycznie różnice nieskorygowanej ostrości wzroku między grupą leczoną a grupą kontrolną uzyskano w trzech badaniach w następujących punktach czasowych:
 - o Larkin 2021 – w 18 miesiącu obserwacji (UCVA, I vs K (średnia±SD): 0,05±0,03 vs 0,8±0,6 logMAR, p=0,002, n: 30 vs 28 oczu),
 - o Meyer 2021 – w 12 miesiącu obserwacji (UDVA, I vs K (średnia±SD): -0,21±0,29 vs -0,01±0,20 logMAR, p< 0,01, n: 25 vs 22 oczu), oraz
 - o Bhattacharyya 2019 – w 6 miesiącu obserwacji (UCVA, I vs K (średnia±SD): 0,2274±0,2267 vs 0,4590±0,1649 logMAR, p< 0,001, n: 39 vs 39 oczu);
- w badaniu Meyer 2021 zaobserwowano nieistotną statystycznie różnicę w pomiarze >60 mies. między grupą leczoną a kontrolną (UDVA, I vs K (średnia±SD): -0,13±0,31 vs 0,02±0,29 logMAR, p=0,06, n: 21 vs 9 oczu);
- w badaniu Meyer 2021 w grupach pacjentów leczonych CXL stwierdzono i.s. poprawę ostrości wzroku pod koniec okresów obserwacji:
 - o średnia wartość UDVA leczonych oczu uległa poprawie w >60 mies. obserwacji (średnia±SD: -0,13±0,31 logMAR, p=0,02 (n= 21 oczu)) względem wartości wyjściowej (średnia±SD: 0,81±0,34 logMAR (n= 38 oczu));
- w trzech badaniach (Larkin 2021, Bhattacharyya 2019 i Hersh 2017) nie określano lub nie stwierdzono i.s. różnic pomiędzy początkowym a końcowym pomiarem w okresie obserwacji w grupach leczonych CXL:
 - o w badaniu Larkin 2021 odnotowano spadek średniej wartości UCVA w 18. mies. (średnia±SD: z 0,06±0,4 do 0,05±0,3 logMAR, nie określano i.s., n= 30 oczu);
 - o w badaniu Bhattacharyya 2019 odnotowano spadek średniej wartości UCVA w 6. mies. (średnia±SD: z 0,323±0,1224 do 0,2774±0,2267 logMAR, p= 1,0, n=39 oczu)
 - o w badaniu Hersh 2017 w 12. mies. obserwacji odnotowano poprawę ostrości widzenia (średnia±SD: 16,3±14,5 logMAR letters read (wg metody LOCF), n= 102, nie określano i.s.) względem wartości początkowej (średnia±SD: 11,9±12,2 logMAR letters read (wg metody LOCF), n= 102).
- w grupach kontrolnych z 3 badań (Bhattacharyya 2019, Larkin 2021, Hersh 2017) wystąpiło pogorszenie ostrości wzroku podczas okresu obserwacji, przy czym w badaniu Bhattacharyya 2019 zmiana osiągnęła i.s., a w dwóch pozostałych badaniach istotność statystyczna nie została określona.
- jednocześnie podczas obserwacji odnotowano pogorszenie nieskorygowanej ostrości wzroku w grupie kontrolnej (Larkin 2021, Meyer 2021, Bhattacharyya 2019, Hersh 2017). W jednym badaniu (Bhattacharyya 2019) zmiana była i.s., natomiast w pozostałych badaniach istotność statystyczna nie została podana lub nie została osiągnięta. Poprawę UDVA w zaobserwowano jedynie w grupie kontrolnej badania Hersh 2017 (model LOCF).

Analiza bezpieczeństwa

We włączonych do analizy Agencji publikacjach odnotowano zdarzenia niepożądane po CXL, m.in. takie jak: ból oka, przekrwienie, podrażnienie oka, sterylne nacieki rogówkowe, łzawienie, fotofobia, efekt olśnienia (ang. *glare*) bakteryjne zapalenie rogówki, zmętnienie rogówki, blizny, fałdy śródbłonna, nieregularny nabłonek oka, niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości widzenia, z czego część działań niepożądanych miała charakter przejściowy i ustępowała podczas okresu obserwacji.

Autorzy publikacji zwrócili uwagę, iż większość działań niepożądanych, która wystąpiła u pacjentów poddanych procedurze CXL wynikała z usunięcia nabłonka podczas operacji lub była związana z późniejszą reepitelializacją.

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym po zabiegu CXL było zmętnienie rogówki – zostało ono odnotowane w badaniach: Simantov 2021 (5/30 oczu, 17%), Or 2018 (5/30 oczu, 17%), Meyer 2021 (4/35 oczu, 11%), Bhattacharyya 2019 (39/39 oczu, 100%) oraz Hersh 2017 (58/102 oczu, 57%). Bakteryjne zapalenie rogówki zaobserwowano w badaniu Meyer 2021 (1/35 oczu, 3%) w pierwszym tygodniu po zabiegu oraz w badaniach Bhattacharyya 2019 (1/39 oczu, 3%) i Hersh 2017 (2/293 oczu, 1%) bez odniesienia się do punktu czasowego. Ponadto w badaniu Meyer 2021 w ostatnim pomiarze po 60 miesiącach od zabiegu zarejestrowano utratę ≥ 2 linii CDVA pomimo przezroczystej rogówki i braku powikłań, co prawdopodobnie nastąpiło w wyniku przebudowy rogówki (2/21 oczu, 10%).

W części publikacji nie zarejestrowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z wykonaniem CXL (Larkin 2021) lub nie zamieszczono informacji na temat wystąpienia potencjalnych powikłań (Kobashi 2017, Malik 2017).

W odniesieniu do powtórnego wykonania CXL lub konieczności przeszczepienia rogówki w grupie badanej we włączonych do niniejszej analizy przeglądzie systematycznym Kobashi 2017, badaniach RCT oraz badaniu obserwacyjnym Or 2018 nie zgłaszano przypadków ponownego wykonania zabiegu CXL w grupie badanej, czy postępów choroby prowadzących w konsekwencji do przeszczepienia rogówki.

Jedynie w badaniu obserwacyjnym Simantov 2021 doniesiono o konieczności przeprowadzenia ponownego wykonania CXL. Jedno z 30 leczonych oczu (3,33%) wymagało ponownego zabiegu CXL, przeprowadzonego 4,75 roku po pierwszym CXL. Pacjent ten przeszedł również zabieg CXL w drugim, nieleczonym wcześniej oku (po prawie 5 latach obserwacji). W ciągu siedmiu lat obserwacji 8 z 30 (26,6%) nieleczonych oczu z grupy kontrolnej badania Simantov 2021 przeszło CXL celem zatrzymania progresji choroby (pięciu pacjentów zostało poddanych CXL pomiędzy 1. a 5. rokiem obserwacji, a pozostałych trzech pacjentów między 5. i 7. rokiem obserwacji).

Przegląd analiz ekonomicznych

Do niniejszego opracowania włączono cztery analizy ekonomiczne: Lindstrom 2021 (Stany Zjednoczone), Godefrain 2017 (Holandia), Leung 2017 (Kanada) oraz Salmon 2015 (Wielka Brytania) oraz dwa najnowsze raporty HTA, w których przeprowadzono analizę opłacalności kosztowej:

- FOPH 2021 (Szwajcaria) – dotyczący sieciowania włókien kolagenowych w leczeniu postępującego stożka rogówki,
- HTW 2021 (Walia/Wielka Brytania) – dotyczący sieciowania rogówki z usunięciem nabłonka w leczeniu dorosłych i dzieci ze stożkiem rogówki.

Odnalezione raporty HTA z 2021 r. (Szwajcaria, Wielka Brytania) oraz analizy ekonomiczne z lat 2015–2021 (Stany Zjednoczone, Holandia, Kanada, Wielka Brytania) wskazują na opłacalność leczenia stożka rogówki z zastosowaniem sieciowania włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL) w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem, także u dzieci. Analizy ekonomiczne wskazują również na większą opłacalność terapii z zastosowaniem CXL w przypadku utrzymywania się trwałych korzyści klinicznych przez okres 14 lat (Wielka Brytania).

Nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych odnoszących się do warunków polskich w kontekście ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej.

Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne przyjęte w innych krajach

W wyniku przeglądu rozwiązań organizacyjnych i refundacyjnych przyjętych w innych krajach, dotyczących sieciowania włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking (CXL) w ramach finansowania ze środków publicznych, odnaleziono informacje dotyczące warunków realizacji ww. procedury w pięciu krajach, tj. Australii, Chorwacji, Estonii, Francji i Niemczech. We wszystkich wymienionych krajach CXL jest przynajmniej częściowo finansowany ze środków publicznego ubezpieczenia zdrowotnego.

W części państw procedura jest finansowana ze środków publicznych w przypadku udowodnionej progresji stożka rogówki (np. Australia, Niemcy), natomiast w innych krajach (np. Francja) finansowanie może obejmować dodatkowo chorych z ektazją wtórną do chirurgii refrakcyjnej oraz populację pediatryczną bez potwierdzonej progresji.

Nie odnaleziono informacji o granicach wiekowych pacjentów, w zakresie których procedura CXL jest refundowana w poszczególnych krajach. Wyjątek stanowi Chorwacja, gdzie CXL w ramach współfinansowania przez HZZO (Hrvatski Zavod za Zdravstveno Osiguranje) przysługuje pacjentom do 45 roku życia.

Obecnie procedura CXL dostępna jest dla pacjentów ze stożkiem rogówki w wielu państwach – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki podkreśla, że metoda stosowana jest obecnie w ponad 60 krajach na świecie jako metoda standardowa. Dodatkowo jeden z ekspertów wskazał, iż cross-linking jest procedurą uznaną i finansowaną w ramach ubezpieczenia publicznego w Niemczech, Republice Czeskiej, Holandii, Włoszech, Francji i Austrii. Wykonywanie cross-linking zmniejszyło na zachodzie Europy częstość wykonywania przeszczepień rogówki z powodu stożka rogówki.

Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

Stanowisko Prezesa NFZ

Pismem z dnia 06.09.2022 r. (znak: OZ-WLS.401.1.183.2022 2022.305522.MPRY) Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) przekazał stanowisko, w kontekście przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia, odnośnie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku ewentualnego zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Biorąc pod uwagę przyjęte poniżej założenia Prezes NFZ wskazał, iż szacunkowa ocena skutków finansowych w perspektywie 1 roku wyniesie od 650 tys. zł do 1,5 mln zł.

W oszacowaniu skutku finansowego założono:

- koszt nowego świadczenia w wysokości 2,5 tys. zł (na podst. Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ));
- stożek rogówki jest w większości przypadków chorobą obuoczną (choć rozwój stożka w drugim oku często jest przesunięty w czasie);
- szacunkową liczbę pacjentów na poziomie: ok. 130–300 (wartość minimalna – przyjęta na podstawie danych z roku 2021, natomiast maksymalna – na podstawie Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej).

Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

I. Metodyka oszacowania i założenia

Założenia i metodyka analizy potencjalnych skutków finansowych, w przypadku ewentualnego objęcia refundacją ocenianego świadczenia, zostały przedstawione poniżej.

1. Założenia ogólne:

- Zabieg odbywa się na podstawie skierowania od lekarza specjalisty w dziedzinie okulistyki, po przeprowadzeniu ścieżki diagnostycznej.
- Realizacja procedury będzie odbywała się w ramach leczenia szpitalnego.
- W przypadku pacjentów wymagających wykonania zabiegu w znieczuleniu ogólnym, procedura będzie wykonywana w ramach leczenia szpitalnego na oddziale okulistycznym (dotyczy dzieci i osób dorosłych niewspółpracujących).
- Świadczeniem zostaną objęci dorośli pacjenci do 40 r.ż. z progresywnym stożkiem rogówki oraz pacjenci poniżej 18 r.ż. bez konieczności potwierdzenia progresji choroby.

2. Horyzont czasowy: jeden rok

- Ze względu na trudną do oszacowania liczebność populacji pacjentów, potencjalnie kwalifikujących się do wnioskowanego świadczenia, wynikającą z wielu zmiennych mogących mieć wpływ na wynik końcowy, przyjęty został roczny horyzont czasowy.

3. Perspektywa: płatnika publicznego

4. Liczebność populacji:

- Założenia populacyjne oparto na podstawie danych zawartych w:
 - Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej;
 - opiniach ekspertów klinicznych;
 - danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ z realizacji świadczeń w latach 2018–2021.
- Przyjęto następujące założenia populacyjne:
 - 188 osób – wartość obliczona na podstawie: danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ z 2021 r. odnośnie do liczby pacjentów ze stożkiem rogówki leczonych w AOS i LSZ oraz informacji zawartych w literaturze odnośnie minimalnego odsetka pacjentów ze stożkiem rogówki wymagających leczenia chirurgicznego metodą CXL (10%);
 - 500 osób – wartość wynika z informacji przekazanych w KŚOZ i opinii eksperckich, wskazujących maksymalną liczbę pacjentów, kwalifikujących się do zabiegu cross-linking w ciągu jednego roku).
- Założono, iż w ciągu jednego roku pacjenci kwalifikujący się do zabiegu mogą przejść zabieg CXL:
 - w jednym oku (wariant podstawowy),
 - w obu oczach (wariant maksymalny).
- Odsetek pacjentów wymagających operacji obuocznych w jednym roku jest bardzo trudny do oszacowania.

5. Koszt jednostkowy procedury:

- Koszt zabiegu został wskazany podstawie KŚOZ (2 500 tys. zł / oko).

II. Wyniki i wnioski wynikające z analizy wpływu na budżet

W przypadku włączenia ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej do katalogu świadczeń gwarantowanych w ramach leczenia szpitalnego, prawdopodobnie wiązać się będzie z wydatkami płatnika publicznego na poziomie od 470 tys. zł do 2,5 mln zł w zależności od scenariusza populacyjnego oraz liczby operowanych oczu u jednego pacjenta w ciągu roku:

- w przypadku scenariusza opartego na danych NFZ:
 - 470 000 zł – dla operacji wykonanej w ciągu roku w jednej gałce ocznej;
 - 940 000 zł – dla operacji wykonanych w ciągu roku w dwóch gałkach;
- w przypadku scenariusza opartego na danych z KŚOZ:
 - 1 250 000 zł – dla operacji wykonanej w ciągu roku w jednej gałce ocznej;
 - 2 500 000 zł – dla operacji wykonanych w ciągu roku w dwóch gałkach ocznych.

Ograniczenia i możliwe źródła niepewności

W odniesieniu do powyższego oszacowania należy mieć na uwadze następujące ograniczenia:

- oszacowanie skutków finansowych w okresie dłuższym niż rok horyzoncie obarczone jest dużym ryzykiem niepewności wynikających z braku informacji dotyczących: liczby pacjentów kwalifikujących się do zabiegu (wykonanie procedury na jednym oku lub obuocznie) oraz liczby pacjentów wymagających powtórnego cross-linking w perspektywie wieloletniej, oraz kosztu jednostkowego procedury dla populacji dorosłych i dzieci (różnica dotyczy kosztu procedury znieczulenia);
- istnieje ryzyko, iż liczba pacjentów kwalifikowana przez okulistów się do zabiegu CXL będzie większa niż obecnie sugerowana z KŚOZ, co wynikać może z udostępnienia metody leczenia jako świadczenia gwarantowanego;
- oszacowanie prognozowanych kosztów świadczenia bez wyodrębnienia wariantów kosztowych dla populacji pediatrycznej wynika z konieczności zastosowania innego rodzaju znieczulenia podczas wykonywania omawianego świadczenia, co będzie wymagało odrębnej wyceny i odrębnych produktów rozliczeniowych dla populacji pediatrycznej i populacji dorosłych;
- nie wskazywano skutku związanego ze zmniejszeniem się liczby pacjentów ze stożkiem rogówki wymagającym przeszczepienia rogówki oraz kosztów związanych z tą procedurą (np. koszt leków immunosupresyjnych), które będą miały prawdopodobnie przełożenia na skrócenie kolejki oczekujących

i zmniejszenie wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na świadczenia związane z przeszczepieniem rogówki;

- nie uwzględniano kosztów dostosowania podmiotów leczniczych do zapewnienia realizacji ocenianego świadczenia.

Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia 07.09.2022 r. otrzymano dwie opinie eksperckie.

Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki oraz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie wyrazili pozytywną opinię odnośnie do włączenia zabiegu cross-linking (CXL) u pacjentów ze stożkiem rogówki do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

W opinii ekspertów klinicznych skuteczność i bezpieczeństwo operacji stożka rogówki metodą cross-linking zostały dowiedzione w badaniach klinicznych. Sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking u większości pacjentów ze stożkiem rogówki powoduje stabilizację krzywizny rogówki i zatrzymanie progresji stożka rogówki. Procedura CXL zwiększa szanse na zachowanie i poprawę widzenia poprawiając stan zdrowia i jakość życia pacjentów ze stożkiem rogówki.

Konsultanci wskazują, że nie istnieje alternatywna technologia leczenia stożka rogówki. W celu poprawy widzenia w przypadku ustabilizowanego stożka rogówki stosuje się korekcję okularową i korekcję za pomocą soczewek kontaktowych.

W opinii ekspertów liczebność populacji pacjentów ze stożkiem rogówki w Polsce może wynosić około 19 000–20 000 pacjentów, w tym od 1 000 do 3 000 dzieci. Każdego roku od 300 do 500 pacjentów może potrzebować wykonania zabiegu CXL.

Wnioski

1. Stożek rogówki (ang. *keratoconus*) jest najczęściej występującą ektazją rogówki polegającą na postępującym ścięnczeniu i uwypukleniu rogówki. Choroba ta, w postaciach zaawansowanych, prowadzi do znacznych zaburzeń ostrości wzroku. Etiologia stożka rogówki jest wieloczynnikowa, uwzględniająca zarówno uwarunkowania genetyczne, jak i wpływ czynników środowiskowych. U większości pacjentów choroba występuje obustronnie i rozwija się niesymetrycznie. Upośledzenie widzenia z powodu stożka eliminuje chorego z samodzielnej egzystencji i w znacznym stopniu obniża jakość życia. Obecnie brak jest przyczynowego leczenia omawianego schorzenia.
2. Cross-linking (CXL) jest procedurą polegającą na sieciowaniu kolagenu rogówki, prowadzącą do wytworzenia nowych wiązań pomiędzy włóknami kolagenu, co prowadzi do stabilizacji i usztywnienia struktury rogówki. Cross-linking wykonuje się w celu zapobiegania progresji zmian stożka rogówki – dzięki zastosowaniu sieciowania kolagenu możliwe jest uniknięcie konieczności wykonania przeszczepienia rogówki lub odroczenie go w czasie.
3. Metoda CXL polega na zakropleniu do przygotowanej rogówki ryboflawiny (wit. B2), która w połączeniu ze światłem ultrafioletowym, wywołując reakcję fotochemiczną, powoduje wytworzenie większej ilości połączeń krzyżowych między włóknami kolagenu. Istnieje szereg protokołów dla tej metody leczenia, jednakże najbardziej rozpowszechnionym jest protokół drezdeński (in. epi-off CXL), w ramach którego wymagane jest usunięcie nabłonka celem przygotowania rogówki do zabiegu.
4. W Polsce w ramach systemu ochrony zdrowia pacjenci ze stożkiem rogówki mają obecnie dostęp do:
 - a. soczewek kontaktowych (twardych i miękkich) korygujących istniejącą wadę i działających w sposób doraźny, niepowstrzymujący procesu degeneracji rogówki, oraz
 - b. operacji przeszczepienia rogówki (postępowanie ostateczne, przynoszące wyleczenie).
5. Odnalezione wytyczne postępowania terapeutycznego podkreślają korzyści terapeutyczne z zastosowania metody CXL w stabilizacji przebiegu stożka rogówki. Wskazują także, iż u pacjentów dorosłych najbardziej efektywnym momentem, wspierającym korzyści terapeutyczne z przeprowadzenia operacji stożka rogówki

metodą cross-linking, jest progresywna postać choroby. W odniesieniu do populacji pediatrycznej bez udowodnionej progresji stożka rogówki wytyczne określają, iż decyzję o przeprowadzeniu CXL należy podejmować indywidualnie.

6. Analizowane wytyczne postępowania klinicznego, opinie ekspertów klinicznych oraz przedmiotowej Karty Świadczenia, wskazują, iż u pacjentów ze stożkiem rogówki można zastosować następujące metody terapeutyczne: korekcję ostrości wzroku soczewkami kontaktowymi i szklami okularowymi, keratoplastykę pełnościenną (PKP), głęboką keratoplastykę warstwową przednią (DALK), wszczepienie implantów/pierścieni śródrogówkowych ICRS oraz sieciowanie włókien kolagenowych rogówki (CXL). Metody chirurgiczne polegające na wszczepieniu pierścieni śródrogówkowych oraz sieciowanie włókien kolagenowych rogówki nie są technologiami medycznymi refundowanymi obecnie w Polsce ze środków publicznych. Wymienione wcześniej opcje terapeutyczne (z wyłączeniem keratoplastyki) mają na celu jedynie spowolnienie lub zatrzymanie postępu choroby, albo skorygowanie utraty wzroku na jej skutek.
7. Włączone do analizy skuteczności opracowanie wtórne (Kobashi 2017), badania RCT (Larkin 2021, Meyer 2021, Bhattacharyya 2019, Hersh 2017, Malik 2017) oraz badania obserwacyjne (Simantov 2021, Or 2018) dostarczają dowodów na to, że CXL jest skuteczną i stosunkowo bezpieczną procedurą prowadzącą do zatrzymania lub zmniejszenia progresji stożka rogówki, tak u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych. W zdecydowanej większości badań, w grupie badanej zaobserwowano spadek lub stabilizację średniej wartości keratometrii maksymalnej (Kmax) oraz polepszenie lub stabilizację ostrości wzroku (skorygowanej i nieskorygowanej), co świadczy o zahamowaniu progresji choroby.
8. Analiza badań włączonych do niniejszego opracowania pozwoliła zidentyfikować następujące zdarzenia niepożądane, występujące po zabiegu metodą CXL, m.in.: ból oka, przekrwienie, podrażnienie oka, sterylne nacieki rogówkowe, łzawienie, fotofobia, efekt olśnienia (ang. *glare*) bakteryjne zapalenie rogówki, zmętnienie rogówki, blizny, fałdy śródbłonna, nieregularny nabłonek oka, niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości widzenia, z czego część działań niepożądanych miała charakter przejściowy i ustępowała podczas okresu obserwacji.
9. Eksperci kliniczni pozytywnie odnieśli się do kwestii włączenia procedury *Operacja stożka rogówki metodą cross-linking* do katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. Opinie ekspertów wskazują, iż cross-linking jest skutecznym i bezpiecznym sposobem leczenia stożka rogówki. W opinii ekspertów skuteczność i bezpieczeństwo omawianej procedury zostały wystarczająco dowiedzione, a występujące powikłania po zabiegu mają charakter przemijający. Liczebność populacji chorych ze stożkiem rogówki, wskazana przez ekspertów klinicznych, obejmuje około 19 000–20 000 osób dorosłych i około 1 000–3 000 dzieci, każdego roku przybywa kolejnych 300–500 osób z tym rozpoznaniem.
10. Operacja stożka rogówki metodą CXL jest finansowana ze środków publicznych, m.in. w Australii, Chorwacji, Estonii, Francji i w Niemczech. W Australii i Niemczech procedura ta jest finansowana ze środków publicznych w przypadku udowodnionej progresji stożka rogówki, natomiast we Francji finansowanie może obejmować dodatkowo chorych z ektazją wtórną do chirurgii refrakcyjnej oraz populację pediatryczną bez potwierdzonej progresji. Jedynie dla Chorwacji odnaleziono informację, że przysługuje pacjentom do 45. r.ż., a procedura CXL w tym kraju podlega współfinansowaniu przez pacjenta.
11. Stożek rogówki często dotyka obu oczu jednocześnie, przy czym oczy mogą różnić się stopniem zaawansowania choroby. Odsetek pacjentów wymagających operacji obuocznych w jednym roku jest bardzo trudny do oszacowania, w związku z tym założono, iż w ciągu jednego roku pacjenci kwalifikujący się do zabiegu mogą przejść zabieg CXL: w jednym oku (wariant podstawowy) lub w obu oczach (wariant maksymalny).

Prognozowane, szacunkowe wydatki płatnika publicznego związane z ewentualną realizacją tej procedury zostały zaprojektowane w dwóch scenariuszach:

Scenariusz populacyjny	Liczba pacjentów	Koszt zabiegu dla jednego oka [zł]	Liczba operowanych oczu w 1 roku u 1 pacjenta	Koszt procedury dla płatnika [zł]
oparty na danych NFZ	188	2 500	1 gałka oczna	470 000
			2 gałki oczne	940 000
oparty na danych z KŚOZ	500		1 gałka oczna	1 250 000
			2 gałki oczne	2 500 000

Objaśnienia: Opracowanie własne AOTMiT

12. W opinii AOTMiT należy stwierdzić, iż w odniesieniu do wnioskowanego świadczenia należy:
- a. rozważyć możliwość realizacji świadczenia w trybie chirurgii jednego dnia w warunkach sali zabiegowej w przypadku pacjentów ze stożkiem rogówki, u których świadczenie będzie wykonywane w znieczuleniu miejscowym;
 - b. uzgodnić z ekspertami klinicznymi jednolity wykaz parametrów, na podstawie których można będzie przeprowadzić udokumentowanie progresji choroby, celem uwzględnienia go na poziomie legislacyjnym w wymaganych warunkach realizacji świadczenia;
 - c. na poziomie legislacyjnym uwzględnić lampę do wykonywania zabiegów CXL w wymaganiach dotyczących niezbędnego sprzętu i aparatury medycznej;
 - d. uwzględnić odrębną wycenę i odrębne produkty rozliczeniowe dla populacji pediatrycznej oraz dla populacji dorosłych, ze względu na konieczność zastosowania innego rodzaju znieczulenia podczas wykonywania omawianego świadczenia u dzieci.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Przedmiotem niniejszego raportu jest ocena nowego świadczenia opieki zdrowotnej:

- „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking”

w aspekcie zasadności jego zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

Przedmiotowe świadczenie, zgodnie z Kartą Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) przekazaną wraz ze zleceniem Ministra Zdrowia⁷, dedykowane jest dla pacjentów ze stożkiem rogówki (ICD-10 H18.6), w początkowym stadium (1 i 2 wg Amslera), w wieku od 0 do 40 r.ż., z grubością rogówki powyżej 400 µm. U pacjentów dorosłych dodatkowo wymagane jest udokumentowanie progresji, polegające na ocenie zmianę krzywizny rogówki (Kmax) o ≥ 1 D, przy keratometrii wyjściowej nie mniejszej niż 47 D, w co najmniej dwóch badaniach wykonywanych co 6 miesięcy (warunek konieczny). Dodatkowymi kryteriami wyznaczającymi progresję stożka rogówki są utrzymanie lub pogorszenie ostrości wzroku towarzyszące zmianie krzywizny rogówki oraz konieczność wymiany soczewki twardej.

[Zlecenie MZ 2022]

Podstawa prawna i historia Zlecenia. Pismem z dn. 26.07.2022 r. (znak: DLG.7000.49.2021) Minister Zdrowia, działając na mocy art. 31c ust.1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 poz. 1285, z późn. zm.), zlecił Prezesowi AOTMiT przygotowanie rekomendacji w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. Wraz z pismem przewodnim Minister Zdrowia przekazał w załączeniu Kartę Świadczenia Opieki Zdrowotnej.

W przekazanych do AOTMiT dokumentach Minister Zdrowia określił termin realizacji zlecenia do dn. 30.09.2022 r.

Historia korespondencji

Prezes NFZ. Agencja, działając na podstawie art. 31c ust. 3 pkt. 2 ustawy o świadczeniach, pismem znak: WS.420.6.2022.ElzS z dn. 24.08.2022 r. wystąpiła do Prezesa NFZ z prośbą o przekazanie opinii w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (CXL)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego. W dniu 1.09.2022 r. Agencja otrzymała pismo NFZ (znak: DSOZ-WLS.401.1.183.2022 / 2022.297070.MPRY) informujące o przekazaniu odpowiedzi na pierwotne pismo w terminie do 9.09.2022 r. Dnia 6.09.2022 r. otrzymano odpowiedź przekazującą opinię Prezesa NFZ w przedmiotowej sprawie (znak: DSOZ-WLS.401.1.183.2022 2022.305522.MPRY).

Eksperti kliniczni. W toku prac analitycznych wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do konsultanta krajowego w dziedzinie okulistyki, z prośbą o przekazanie opinii eksperckiej, zgodnie z art. 31c ust. 3 pkt. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie zasadności zakwalifikowania ww. świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego.

O ocenę zasadności finansowania ww. wnioskowanych świadczeń ze środków publicznych poproszeni zostali następujący eksperci:

- płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas – Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki (opinię otrzymano dnia 28.08.2022 r.),
- prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki dla woj. śląskiego (opinię otrzymano dnia: 05.09.2022 r.)

Do dnia przekazania opracowania analitycznego otrzymano odpowiedzi od dwóch ekspertów klinicznych.

⁷ Zlecenie Ministra Zdrowia przekazane pismem z dn. 26.07.2022 r. (znak: DLG.7000.49.2021)

4. Problem decyzyjny

Przedmiotowe zlecenie Ministra Zdrowia obejmuje ocenę zasadności zakwalifikowania nowego świadczenia opieki zdrowotnej pn. „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego.

Wg Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) załączonej do ww. zlecenia, populacją docelową są pacjenci ze stożkiem rogówki (ICD-10 H18.6), w początkowym stadium (1 i 2 wg Amslera), w wieku od 0 do 40 r.ż., z grubością rogówki powyżej 400 μm . U pacjentów dorosłych dodatkowo wymagane jest udokumentowanie progresji, polegające na ocenie zmianę krzywizny rogówki (Kmax) o ≥ 1 D, przy keratometrii wyjściowej nie mniejszej niż 47 D, w co najmniej dwóch badaniach wykonywanych co 6 miesięcy (warunek konieczny). Dodatkowymi kryteriami wyznaczającymi progresję są utrzymanie lub pogorszenie ostrości wzroku towarzyszące zmianie krzywizny rogówki oraz konieczność wymiany soczewki twardej.

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności wprowadzenia do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego (LSZ) nowego świadczenia opieki zdrowotnej: „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” dedykowanego pacjentom ze stożkiem rogówki (ICD-10 H18.6).

Obecnie oceniane świadczenie nie jest objęte finansowaniem ze środków publicznych, a do opcji terapeutycznych obecnie przysługujących pacjentom ze stożkiem rogówki i finansowanych ze środków publicznych należą: soczewki kontaktowe (miękkie i twarde) – w ramach wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, oraz przeszczepienie rogówki – w ramach lecznictwa szpitalnego.

W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki metoda cross-linking poprawia jakość życia i stan zdrowia pacjentów ze stożkiem rogówki, poprzez stabilizację krzywizny rogówki, zahamowanie progresji stożka rogówki oraz w konsekwencji brak dalszego pogarszania się wzroku. Równocześnie Konsultant Krajowy zauważa, iż stosowanie skomplikowanych okularów czy soczewek kontaktowych jest jedynie protezą poprawiającą lub umożliwiającą samodzielne życie, natomiast leczenie zaawansowanych postaci stożka prowadzi się przez wykonanie przeszczepienia rogówki, co powinno być wykonywane w ostateczności. W opinii Konsultanta Krajowego wnioskowane świadczenie ze względu na dużą skuteczność oraz wysokie bezpieczeństwo, powinno znaleźć się w katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, realizowane w trybie chirurgii jednego dnia.

Do spodziewanych efektów wprowadzenia ocenianego świadczenia do katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu LSZ należy:

- poprawa jakości życia pacjentów ze stożkiem rogówki, w tym utrzymanie zdolności do pracy osób znajdujących się w wieku produkcyjnym;
- rozszerzenie wachlarza opcji terapeutycznych stosowanych w leczeniu stożka rogówki w systemie ochrony zdrowia,
- opóźnienie wykonania przeszczepienia rogówki, a także ograniczenie ewentualnych niedogodności organizacyjnych związanych z przeszczepianiem, np. wynikających z kwestii dostępności do rogówek.

4.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja wg ICD-10:

H18 Inne zaburzenia rogówki

H18.6 Stożek rogówki (ang. *keratoconus*)

Definicja

Stożek rogówki (ang. *keratoconus*) 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 ektazji rogówki. W przebiegu choroby krzywizna rogówki przybiera stożkowaty kształt na skutek zmniejszenia grubości i nadmiernego uwypuklenia rogówki w jej części centralnej lub paracentralnej.

[OT.4320.2.2018]

Etiologia i patogeneza

Etiologia stożka rogówki jest wieloczynnikowa uwzględniająca zarówno uwarunkowania genetyczne, jak i wpływ czynników środowiskowych. 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 wrodzoną ślepotę Lebera, niektóre postacie zwyrodnienia barwnikowego siatkówki czy dystrofii rogówki. Wśród czynników środowiskowych mających wpływ na występowanie choroby postuluje się pocieranie oczu, a także wpływ narażenia na promieniowanie ultrafioletowe.

[KŚOZ CXL]

Obraz kliniczny

Stożek rogówki zwykle diagnozuje się u osób młodych, w późnych latach nastoletnich lub około 20 roku życia. Wczesne objawy choroby obejmują niewielkie rozmycie w polu widzenia, podwójne lub zamglone widzenie, którego nie da się skorygować za pomocą okularów lub soczewek kontaktowych. W miarę rozwoju choroby inne objawy mogą obejmować:

- blask i aureole wokół światła,
- zniekształcone widzenie,
- trudności z widzeniem w nocy,
- zwiększona wrażliwość na światło (światłowstręt),
- zwiększone niewyraźne widzenie,
- podrażnienie oczu, zaczerwienienie, obrzęk lub ból,
- bóle głowy,
- nagłe pogorszenie lub zmętnienie widzenia,
- zwiększona krótkowzroczność,
- trudności w skupieniu wzroku,
- problemy z dopasowaniem soczewek kontaktowych.

[SR UK 2022]

Do objawów zauważalnych podczas badania lampą szczelinową należą:

- 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 zbliźnowacenia 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 zbliźnowaceń.

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 skiaskopii,

- zmiany osi i wartości cylindra,
- krótkowzroczność i astygmatyzm nieregularny (astygmatyzm prosty lub pochyłe położenia osi),
- w przypadku zwyrodnienia brzeżnego przezroczystego – tendencja do nadwzroczności i astygmatyzmu odwrotnego.

[Pracownia HTA 2015 za OT.4320.2.2018]

Epidemiologia

Częstość występowania choroby w populacji szacuje się na 1: 2 000. 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 r., stożek stanowi trzecie pod względem częstości wskazanie do wykonania zabiegu przeszczepienia.

[KŚOZ CXL]

Zgłaszana częstość występowania stożka rogówki jest wysoce zmienna, ponieważ ma na nią wpływ wiele czynników, takich jak sposób wyboru kohorty pacjentów, położenie geograficzne i kryteria stosowane do diagnozy choroby. Dane dotyczące rozpowszechnienia stożka rogówki różnią się w zależności od kraju i mogą wynosić od 0,0003% w Rosji do 2,3% w Indiach. Przewiduje się, że rozpowszechnienie wykonywania badania topografii rogówki i ustalenie wspólnych kryteriów diagnostycznych spowoduje w przyszłości zwiększenie liczby zgłoszeń dotyczących rozpowszechnienia i zapadalności na stożek rogówki.

[Andreanos 2017]

Rozpoznanie

U każdego pacjenta, u którego podejrzewa się stożek rogówki należy wykonać kompleksowe badanie wzroku. W tym celu należy ocenić ogólny stan zdrowia oka i wykonać odpowiednie badania pomocnicze określające ostrość wzroku, astygmatyzm, krzywiznę oraz grubość rogówki. Do potencjalnych badań wykonywanych celem rozpoznania stożka rogówki należą:

- pomiar nieskorygowanej ostrości wzroku,
- pomiar skorygowanej ostrości wzroku do dali i, w stosownych przypadkach, do bliży,
- pomiar najlepiej skorygowanej ostrości wzroku za pomocą okularów oraz twardych lub gazoprzepuszczalnych soczewek kontaktowych,
- retinoskopia,
- biomikroskopia (badanie w lampie szczelinowej),
- keratometria,
- topografia komputerowa,
- tomografia komputerowa,
- pachymetria ultradźwiękowa.

[AAO 2022b]

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 przeprowadzona na podstawie m.in. analizy średniej wartości promieni centralnych. Najczęściej wykorzystuje się skalę opracowaną przez Amslera i Krumeicha. Klasyfikacja ta opiera się na pomiarach średnich wartości keratometrii K na sagitalnych mapach przedniej krzywizny rogówki, wartości pachymetrycznych w najcieńszym miejscu rogówki oraz wady refrakcji u chorego. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. 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 wypuklenie 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 za OT.4320.2.2018

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 m.in:

- systemy szczeliny skanującej,
- obrotowy system Scheimpflug,
- optyczna tomografia koherentna,
- pachymetria ultradźwiękowa.

Wymienione 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 μm powinien zostać skierowany do specjalisty w celu przeprowadzenia dokładnych badań w kierunku stożka rogówki.

[Pracownia HTA 2015 za OT.4320.2.2018]

Przebieg naturalny i rokowanie

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

[KŚOZ CXL]

Początek choroby zazwyczaj przypada na wiek 8–45 lat, natomiast najczęściej diagnozuje się go u pacjentów w wieku od 16 do 25 lat. U nieletnich stożek rogówki charakteryzuje się większą progresją, która może trwać do ok. 40 roku 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 nieźborność, 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 wypuklenia lub zbliznowacenia, wymagającego leczenia chirurgicznego. Zabiegi chirurgiczne wymagane są u od 10% do 26% chorych.

[Pracownia HTA 2015 za OT.4320.2.2018; KA 2022]

Progresja choroby prowadzi do astygmatyzmu, krótkowzroczności, ścięczenia rogówki, nieodwracalnego pogorszenia ostrości wzroku. W 2007 r. opublikowane zostały wyniki długofalowego, 8-letniego, wieloośrodkowego 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 południka płaskiego rogówki wynosiła 1,6 D, a u 24 % pacjentów stwierdzono zmianę przekraczającą 3,0 D).

[KŚOZ CXL]

Leczenie stożka rogówki

Istnieją różne niechirurgiczne i chirurgiczne opcje leczenia w stożku rogówki, jednak żadna z nich nie leczy przyczyny schorzenia ani nie jest w stanie odwrócić uszkodzeń rogówki powstałych na skutek choroby. Wszystkie dostępne metody leczenia (z wyłączeniem keratoplastyki) mają na celu spowolnienie lub zatrzymanie postępu choroby lub skorygowanie utraty wzroku na jej skutek.

[KA 2022]

Brak jest obecnie leczenia przyczynowego, 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.

[KŚOZ CXL]

Poniżej przedstawiono zestawienie najbardziej istotnych metod leczenia stożka rogówki.

Tabela 2. Charakterystyka najbardziej istotnych metod leczenia stożka rogówki.

Metody leczenia stożka rogówki	Charakterystyka szczegółowa
Soczewki kontaktowe i szkła okularowe	<p>We wczesnych stadiach choroby satysfakcjonującą ostrość wzroku można osiągnąć za pomocą szkieł korekcyjnych lub miękkich soczewek kontaktowych. Często w miarę postępu choroby pojawia się problem z nietolerancją lub złym dopasowaniem soczewek ze względu na to, że rogówka staje się zbyt stroma. Kiedy okulary i miękkie soczewki kontaktowe nie są już w stanie skorygować wzroku można użyć specjalistycznych soczewek, które zostały opracowane tak, aby lepiej pasowały do rogówek nieregularnych i stromych. Wśród soczewek specjalistycznych wyróżniamy m.in. soczewki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • twarde, gazoprzepuszczalne (RGP), • RoseK (dedykowane pacjentom ze stożkiem rogówki), • typu Piggyback (twarda soczewka na miękkiej soczewce), • hybrydowe, • twarówekowe i podtwardówekowe. <p>[AAO 2022b]</p>
Keratoplastyka pełnościenna (PKP)	<p>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.</p> <p>[Pracownia HTA 2015 za OT.4320.2.2018]</p>
Głęboka keratoplastyka warstwowa przednia (DALK)	<p>DALK jest techniką operacyjną polegającą na zastąpieniu centralnej przedniej rogówki biorcy rogówką dawcy z uprzednio usuniętą błoną Descemeta. W DALK następuje usunięciu około 90% grubości rogówki biorcy (nabłonka i istoty właściwej) natomiast śródbłonek pozostaje nienaruszony.</p> <p>Zaletą jest fakt, zmniejszone ryzyko odrzucenia przeszczepu, mniejsze ryzyko urazowego pknięcia gałki ocznej w miejscu nacięcia ze względu na to, że śródbłonek, błona Descemeta oraz części zrębu pozostają nienaruszone.</p> <p>Niestety procedura może być trudna technicznie i skutkować koniecznością przeprowadzenia keratoplastyki pełnościennej. Ponad to istnieje ryzyko powstania zamglenia prowadzące do zmniejszenia ostrości wzroku.</p> <p>[AAO 2022b]</p>
Implanty ICRS (ang. <i>intrastromal corneal ring segments</i>)	<p>ICRS zostały zatwierdzone do leczenia początkowych stadiów stożka rogówki u pacjentów z nietolerancją soczewek kontaktowych. Pacjenci muszą mieć rogówkę o grubość > 450 mikrometrów, bez zamglenia w centralnej części. Zaletą ICRS jest fakt, że nie wymagają one usunięcia tkanki rogówki ani nacięcia wewnątrzgałkowego. Po implantacji większość pacjentów nadal potrzebuje okularów i / lub soczewek kontaktowych, ale dzięki spłaszczeniu rogówki korzystanie z soczewek jest łatwiejsze. Jeśli pacjent nie uzyska oczekiwanych rezultatów, ICRS można usunąć, a następnie rozważyć inne opcje chirurgiczne.</p> <p>Wśród implantów ICRS wymienić należy m.in. implanty INTACS®. Są 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).</p>

Metody leczenia stożka rogówki	Charakterystyka szczegółowa
	<p>Pierścienie INTACS® zaleca się wszczepiać:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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. <p>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.</p> <p>[Pracownia HTA 2015 za OT.4320.2.2018, AAO 2022b]</p>
Cross-linking (CXL)	<p>Sieciowanie rogówki (CXL) to procedura stosowana w leczeniu postępującego stożka rogówki. Krople ryboflawiny (witaminy B2) są podawane do rogówki w połączeniu ze światłem ultrafioletowym, wywołując reakcję fotochemiczną, która powoduje wytworzenie większej ilości połączeń krzyżowych między włóknami kolagenu, wzrost sztywności i odporności mechanicznej rogówki co przyczynia się do zahamowania progresji stożka rogówki. Procedura ma na celu zatrzymanie lub przynajmniej spowolnienie progresji stożka rogówki. Jeśli po CXL choroba nadal postępuje, leczenie można powtórzyć.</p> <p>W praktyce stosuje się różne odmiany procedury CXL m.in:</p> <ul style="list-style-type: none"> • konwencjonalny CXL (epi-off CXL), gdzie przed zabiegiem usuwa się nabłonek, • transepitelialny CXL (epi-on CXL), gdzie nabłonek nie jest usuwany oraz • przyspieszony CXL (ang. accelerated CXL), który polega na naświetlaniu rogówki lampą UV o większej mocy, przy wykorzystaniu ryboflawiny z witaminą E, a czas zabiegu skracają się do 20–25 minut. <p>[Hafezi 2016 za OT.4320.2.2018]</p>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

4.2. Opis ocenianej technologii medycznej

4.2.1. Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (CXL)

Procedura sieciowania rogówki metodą cross-linking ma na celu zatrzymanie progresji stożka rogówki dzięki wzmocnieniu rogówki przy wykorzystaniu fotopolimeryzacji. Pod wpływem światła UVA roztwór ryboflawiny (wit. B2) wytwarza wysoce reaktywne formy tlenu, które oddziałują z otaczającymi cząsteczkami prowadząc do usieciowania wiązań chemicznych w kolagenie włókien warstwy zrębu rogówki. Wiązanie włókien kolagenowych w rogówce wzmacnia i stabilizuje stożek rogówki.

Cross-linking stosuje się w leczeniu osób z postępującym stożkiem rogówki lub u których istnieje wysokie ryzyko progresji. Nie ma uniwersalnych kryteriów określania progresji choroby lub określania osób, u których wskazana jest CXL. Czynnikibrane pod uwagę mogą obejmować:

- Kmax i inne wartości keratometryczne (np. SimK, Kmean) oraz ich zmianę w czasie,
- wiek (młodszy pacjenci, zwłaszcza dzieci, są ogólnie uważani za bardziej narażonych na progresję),
- minimalna grubość rogówki,
- obecność choroby w obu oczach,
- utrata lub pogorszenie skorygowanej ostrości widzenia.

[HTW 2021]

Zgodnie ze Światowym Konsensusem w sprawie Stożka Rogówki i Ektazji z 2015 roku (ang. *Global Consensus on Keratoconus and Ectatic Diseases*), progresja jest definiowana jako zmiana co najmniej dwóch z określonych parametrów: stromienia (ang. *steepening*) przedniej powierzchni rogówki, stromienia (ang. *steepening*) tylnej powierzchni rogówki i ścieńczenia/wzrostu tępa zmiany grubości rogówki.

[Andreasos 2017]

Celem oceny skuteczności CXL, autorzy badań stosują kryteria oceny takie jak m.in:

- wzrost wartości keratometrii maksymalnej (Kmax) o >1 D względem wartości początkowej,

- wzrost wartości keratometrii minimalnej (Kmin) o >1 D względem wartości początkowej,
- wzrost keratometrii średniej (Kmean) o $>0,75$ D względem wartości początkowej,
- wzrost mocy wierzchołka rogówki o >1 D względem wartości początkowej,
- zmiana ekwiwalentu sferycznego wykazanej refrakcji o $>0,5$ D względem wartości początkowej,
- zmniejszenie centralnej grubości rogówki o $>2\%$ względem wartości początkowej.

[Andreanos 2017]

Konwencjonalne CXL. Konwencjonalne CXL, wykonywane wg protokołu drezdeńskiego (inna nazwa: epi-off CXL), rozpoczyna się od miejscowego podania środka znieczulającego (np. proksymetakainy, tetrakainy) zgodnie ze schematem: po jednej kropli do trzech razy, w ciągu dwóch minut. Celem utrzymania otwartej powieki stosuje się rozwórkę. Kolejnym krokiem jest usunięcie 8–9 mm zewnętrznej warstwy rogówki za pomocą suchej gąbki celulozowej, tępej szpatułki lub dwudziestoprocentowego roztworu alkoholu.

Metoda ta znajduje zastosowanie w początkowym i średniozaawansowanym stadium stożka rogówki i minimalnej grubości centralnej rogówki w wysokości 400 μm . W tym przypadku ryboflawina (dokładniej izoosmolarna, 0,1% roztwór ryboflawiny w 20% dekstranie T-500) jest nakładana na powierzchnię rogówki co 2–3 minuty przez 30 minut. W przypadku wykonania CXL na rogówce o grubości $<400\mu\text{m}$, istnieje zwiększone ryzyko uszkodzenia śródbłonna rogówki lub głębszej struktury oka.

Wysycenie zrębu ryboflawiną umożliwia absorpcję światła UVA (w celu uzyskania usieciowania), jednocześnie zapewniając ochronę leżącym niżej strukturom rogówki poprzez zapobieganie przenikaniu światła UVA. Źródło promieniowania UVA, aktywujące ryboflawinę, o natężeniu promieniowania 3 mW/cm^2 (całkowita dawka 5,4 J/cm^2) jest umieszczane 5 cm od rogówki i skupiane przez 30 minut na obszarze, z którego usunięto nabłonek.

Wkraplanie ryboflawiny jest kontynuowane co trzy minuty wraz z lekami o miejscowym działaniu znieczulającym.

Po procedurze CXL na rogówkę nakłada się krople z antybiotykiem o szerokim spektrum działania (np. moksyflokscynę), następnie na oko zakłada się miękką, opatrunkową soczewkę kontaktową, a pacjentowi zleca się stosowanie antybiotyków miejscowych oraz leków przeciwbólowych. Leczone oko monitoruje się przez 3 do 7 dni po zabiegu celem kontroli procesu gojenia się nabłonka.

CXL jest uznawany za zabieg stosunkowo bezpieczny; jednak mogą wystąpić drobne powikłania pooperacyjne. Mogą one obejmować m.in. infekcje, blizny i zmętnienie rogówki co upośledza widzenie. Większość powikłań ustępuje w ciągu 12 miesięcy.

[FOPH 2021]

Zabieg przeprowadza się jednorazowo, jednak czasami może dojść do mechanicznego rozluźnienia struktury rogówki i konieczności kolejnego zabiegu cross-linking.

[Pracownia HTA 2015 za OT.4320.2.2018]

Alternatywne protokoły CXL. W praktyce stosuje się również inne odmiany procedury CXL, np. cross-linking, gdzie naświetlanie przeprowadza się bez uprzedniego usunięcia nabłonka (epi-on CXL) czy przyspieszony CXL (ang. *accelerated CXL*, aCXL), podczas którego czas naświetlania promieniami UVA jest krótszy niż w przypadku standardowego CXL. W przyspieszonym CXL intensywności naświetlania jest jednorodnie zwiększana, tak aby całkowite poziomy energii osiągnięte podczas leczenia były takie same jak w protokole pierwotnym. Na przykład, zamiast promieniowania UVA o wartości 3 mW/cm^2 w ciągu 30 minut, przyspieszony CXL może dostarczyć 9 mW/cm^2 w ciągu 10 minut.

[Pracownia HTA 2015 za OT.4320.2.2018]

Przeciwwskazania do CXL. Istnieją schorzenia, które zwiększają prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji niepożądanych lub mogą prowadzić do znacznego opóźnienia gojenia się nabłonka po zabiegu cross-linking. Przeciwwskazania do CXL obejmują: grubość rogówki $< 400 \mu\text{m}$, aktywną chorobę oczu inną niż stożek rogówki, opryszczkowe zapalenie rogówki, niekontrolowane choroby alergiczne oczu, blizny na rogówce wpływające na widzenie, liszaj zwykły przewlekły, ciężki zespół suchego oka, ciąża.

[FOPH 2021]

4.2.2. Opis proponowanego świadczenia opieki zdrowotnej

Załączona do zlecenia Ministra Zdrowia Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej odnosi się do świadczenia opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking”.

Opis świadczenia. Zabieg metodą cross-linking (CXL) ma na celu zwiększenie sieciowania kolagenu istoty właściwej, dzięki czemu rogówka odzyskuje część wytrzymałości mechanicznej. Zabieg wywołuje następujące zmiany w biostrukturze rogówki: zagęszczenie macierzy międzykomórkowej, zmiany podnabłonkowych splotów nerwowych, zmiany gęstości keratocytów. Istotą zabiegu jest naświetlanie podanej uprzednio do rogówki ryboflawiny (witaminy B2).

W całym procesie ryboflawina ma dwie istotne funkcje: absorbuje promieniowanie UVA (przy długości fali 365 nm absorpcja jest optymalna) i działa fotouczulająco. Pod wpływem promieniowania UVA ryboflawina uwalnia wzbudzonego atom tlenu. Wzbudzone atomy tlenu indukują sieciowanie włókien kolagenu (tworzenie tzw. wiązań krzyżowych).

Kryteria kwalifikacji. Do zabiegu kwalifikują się pacjenci ze stożkiem rogówki (ICD-10 H18.6), w początkowym stadium choroby (1 i 2 wg Amslera), w wieku od 0 do 40 r.ż., z grubością rogówki powyżej 400 µm, a u pacjentów dorosłych – dodatkowo z udokumentowaną progresją.

Metoda cross-linking, tzw. metoda sieciowania włókien kolagenowych, jest stosowana w leczeniu stożka rogówki oraz ektazji rogówki. Procedura ta nie gwarantuje odstąpienia od zabiegu przeszczepienia rogówki, a jedynie opóźnia jego wykonanie i zmniejsza liczbę osób wymagających przeszczepienia w trybie planowym.

Tabela 3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji, przeciwwskazania, procedury medyczne oraz rodzaj wymaganego znieczulenia.

Kryteria:	Pacjenci dorośli	Pacjenci pediatryczni
Kryteria kwalifikacji (opisowo lub wg ICD-10)	ICD-10 H18.6 (stożek rogówki) + Wymagane określenie progresji choroby na podstawie co najmniej 2 badań wykonywanych co 6 mies. obserwacji	ICD-10 H18.6 (stożek rogówki) (samo rozpoznanie jest już wskazaniem wystarczającym do CXL) + obserwacja (co najmniej 2 badania potwierdzające progresję w czasie 3 mies. obserwacji)
	Jako progresję rozumie się (warunek konieczny): - zmianę krzywizny rogówki (Kmax) o ≥ 1 D, - keratometrię wyjściową ≥ 47 D.	
	Warunki opcjonalne, określające progresję: - utrzymanie lub pogorszenie ostrości wzroku towarzyszące zmianie krzywizny rogówki, - konieczność wymiany soczewki twardej.	
Przeciwwskazania (opisowo lub wg ICD-10)	Blizna w centralnej części rogówki Grubość rogówki <380–400 µm	
Procedury medyczne (wg ICD-9, jeżeli możliwe)	Ty ko CXL	
Rodzaj wymaganego znieczulenia	Zasadniczo zabieg w znieczuleniu miejscowym Znieczulenie ogólne: osoby dorosłe niewspółpracujące	Znieczulenie ogólne – dzieci, osoby niewspółpracujące Dopuszczalne miejscowe znieczulenie w przypadku pacjentów nastoletnich

Źródło: KŚOZ CXL

Znieczuleniem ogólnym powinny zostać objęte dzieci oraz osoby dorosłe niewspółpracujące (co należy uwzględnić w stosownej wycenie produktu rozliczeniowego).

Warunki realizacji świadczenia. Zabieg wymaga warunków sali operacyjnej, gdyż przed aplikacją ryboflawiny należy usunąć warstwę nabłonka z centralnej części rogówki. Szczegółowe warunki realizacji zawarte w przedmiotowej Karcie Świadczenia przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Warunki formalne, organizacyjne, jakościowe (doświadczenie ośrodka i personelu) lub inne szczególne warunki realizacji, jakie powinny być uwzględnione przy realizacji zabiegu CXL, aby procedura była możliwa do wykonania oraz bezpieczna dla pacjenta.

Warunki realizacji:	Pacjenci dorośli	Pacjenci pediatryczni
Warunki formalne (miejsce udzielania świadczenia, tryb udzielania świadczenia)	Ambulatoryjnie – poradnia okulistyczna przyszpitalna W przypadku znieczulenia ogólnego – oddział okulistyczny Sala zabiegowa	W przypadku znieczulenia ogólnego – oddział okulistyczny
Personel medyczny	1 lekarz (nie jest potrzebne szczególne szkolenie), pielęgniarka	
Sprzęt i aparatura medyczna	Lampa do CXL	
Organizacja udzielania świadczeń	Leki (ryboflawina – wit. B2)	
Kryteria jakości – doświadczenie operatora i ośrodka	Nie wymagane	
Warunki kontroli (np. liczba i częstota wizyt kontrolnych po zabiegu)	Opieka do 1 mies. jak po każdej operacji Później ocena progresji co 6 miesięcy	
Inne szczególne warunki realizacji	Brak	

Źródło: KŚOZ CXL

Poziom lub sposób finansowania świadczenia. Całkowity koszt jednostkowy zabiegu oszacowano w Karcie Świadczenia na poziomie 2 500 zł za 1 oko.

Przytoczono, iż wpływ na ww. koszty mają następujące elementy składowe: lampa do cross-linkingu (od ok. 100 tys. zł), barwnik – ryboflawina (450 zł netto/1 zabieg), narzędzia, znieczulenie miejscowe – standardowo, znieczulenie ogólne – w razie konieczności, orientacyjny czas trwania zabiegu – 1 godz. w znieczuleniu miejscowym.

[KŚOZ CXL]

4.3. Wcześniejsze oceny Agencji związane merytorycznie z przedmiotowym zleceniem

Świadczenie opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” było dotychczas trzykrotnie przedmiotem oceny Agencji.

Podsumowanie najważniejszych informacji ze stanowisk Rady Przejrzystości oraz rekomendacji i opinii Prezesa AOTMiT przedstawiono w poniższej tabeli w ujęciu odwrotnym do chronologicznego.

Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje wydane przez Radę Przejrzystości, Radę Konsultacyjną oraz Prezesa AOTMiT odnoszące się do przedmiotowego świadczenia.

Rok / Nr w BIP Agencji	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Rodzaj decyzji
2018 BIP: <u>5/2018</u>	<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 163/2018 z dnia 9 lipca 2018 roku</p> <p>w sprawie oceny zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego</p> <p><i>Rada Przejrzystości, odnosząc się do „Rekomendacji Prezesa AOTMiT w sprawie zakwalifikowania świadczenia »Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)« jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego”, w świetle dowodów naukowych odnalezionych po 2015 r. uznaje za zasadne zakwalifikowanie ww. świadczenia jako gwarantowanego.</i></p> <p><i>Główne argumenty decyzji:</i> CXL zmniejsza liczbę osób wymagających przeszczepienia, a u niektórych chorych opóźnia jego wykonanie. Omawiana metoda jest przeznaczona dla osób młodych z szybką progresją choroby, co może znacznie zmniejszyć problem wykluczenia zawodowego. Metoda pozwala na skrócenie czasu oczekiwania na przeszczep rogówki z innych wskazań. Zgodnie z oszacowaniami Agencji, koszt omawianej technologii jest niższy niż koszt przeszczepienia rogówki.</p>	POZYTYWNA
	<p>Opinia Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 10 lipca 2018 r. (znak pisma: BP.4320.10.2018.KW)</p> <p>Dotyczy: przygotowania opinii Rady Przejrzystości i opinii Prezesa Agencji 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.</p> <p><i>Uzasadnienie końcowe:</i> Biorąc pod uwagę, odnalezione dowody naukowe należy zaznaczyć, że w zakresie skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanie dot. omawianej technologii względem braku leczenia nie uległo zmianie. Niemniej jednak nadal brak jest badań, które porównywałyby metodę CXL z obecnym postępowaniem klinicznym. Ponadto w odnalezionych badaniach pierwotnych nie oceniano punktu końcowego związanego z przeszczepem rogówki oraz w większości badań brak jest informacji o stopniu zaawansowania stożka rogówki w skali Amslera-Krumeicha, co stanowi podstawę do kwalifikacji do zabiegu. Należy jednak wskazać, że odnalezione badania obserwacyjne sugerują na możliwe korzyści w zakresie odsunięcia w czasie konieczności wykonywania przeszczepu rogówki oraz braku progresji choroby, u pacjentów poddanych zabiegowi cross-linking. Niemniej jednak badania te stanowią próby obserwacyjne o ograniczonej wiarygodności. Tym samym utrudnione jest wnioskowanie na ich podstawie. Niemożliwe jest również na tym etapie oszacowanie efektywności kosztowej ocenianej technologii medycznej względem aktualnego postępowania klinicznego.</p>	NEGATYWNA
2015 BIP: <u>18/2015</u>	<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2015 z dnia 30 listopada 2015 roku</p> <p>w sprawie zasadności kwalifikacji świadczenia opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego</p> <p><i>Rada Przejrzystości uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego.</i></p> <p><i>Uzasadnienie:</i> CXL jest potencjalnie skuteczną i bezpieczną metodą terapeutyczną stożka rogówki o charakterze progresywnym, chociaż brak jest jednoznacznych dowodów naukowych mówiących o długookresowej skuteczności CXL. Jest to metoda powszechnie stosowana na świecie i powinna być bardziej dostępna dla polskich pacjentów.</p>	POZYTYWNA
	<p>Rekomendacja nr 93/2015 z dnia 1 grudnia 2015 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji</p> <p>w sprawie zakwalifikowania świadczenia „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego</p> <p><i>Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.</i></p> <p><i>Uzasadnienie:</i> Przedstawione dowody naukowe nie wykazały wyższej skuteczności wnioskowanej technologii medycznej nad obecnie stosowanymi schematami leczenia we wskazaniu stożek rogówki. Ponadto przedstawione dowody naukowe, nie wskazują, czy przeprowadzony zabieg metodą x-linking pozwala w przyszłości uniknąć zabiegu przeszczepu rogówki lub odsunąć ten zabieg w czasie. W związku z czym wnioskowana technologia medyczna może generować dodatkowe koszty dla płatnika publicznego. Oszacowania dotyczące kosztów zabiegów zostały oparte o komercyjne cenniki placówek medycznych, co może skutkować zawyżaniem rzeczywistych kosztów zabiegu. W Karcie Problemu Zdrowotnego nie wskazano liczby wizyt lekarskich niezbędnych do wykonania świadczenia, co utrudnia określenie standardu postępowania i oszacowanie przybliżonych kosztów procedury. Ponadto w Polsce brak jest danych epidemiologicznych dotyczących populacji, która kwalifikować się będzie do zabiegu. Wobec powyższego utrudnione jest oszacowanie całkowitych wydatków płatnika publicznego na finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w populacji docelowej we wskazaniu stożek rogówki.</p>	NEGATYWNA
2009 BIP <u>X</u> . posiedzenie	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 33/10/2009 z dnia 11 maja 2009 r.</p> <p>w sprawie finansowania ze środków publicznych operacji stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking)</p>	POZYTYWNA

Rok / Nr w BIP Agencji	Dokument AOTMiT oraz uzasadnienie	Rodzaj decyzji
Rady Konsultacyjnej	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje tymczasowe finansowanie ze środków publicznych operacji stożka rogówki metodą cross-linking (X-linking) w ramach odrębnej grupy w systemie JGP, na okres 2 lat.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Operacja stożka rogówki metodą cross-linking jest opcją terapeutyczną stosowaną głównie u ludzi młodych, opóźniająca proces uszkodzenia narządu wzroku oraz związane z tym postępujące upośledzenie aktywności życiowych. Dane dotyczące skuteczności tej metody, w tym wpływ na potrzebę przyszłego przeszczepu rogówki, pochodzą głównie z mało licznych badań obserwacyjnych, wobec czego wymagają uzupełnienia w postaci wiarygodnego rejestru pacjentów oraz powtórnej oceny efektywności klinicznej tej metody. Operacja metodą cross-linking wymaga warunków bloku operacyjnego oraz specjalistycznego sprzętu, ale wydaje się być mniej kosztowna od innych metod zabiegowych stosowanych w tym wskazaniu. Wobec powyższych, metoda cross-linking powinna być ponownie poddana ocenie po 2 latach celem wyjaśnienia wątpliwości wokół jej skuteczności oraz efektywności kosztowej.</p>	

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

4.4. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

4.4.1. Opis metodyki

W dniu 10.06.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie aktualizacyjne (od 2015 r.) 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/>
- Europejskiego Towarzystwa Zaćmy i Chirurgii Refrakcyjnej (ESCRS) - <https://www.escrs.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>
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre - <http://kce.fgov.be>
- Trip DataBase - <www.tripdatabase.com>
- Pubmed - <www.pubmed.gov>
- Embase - <http://gateway.ovid.com/autologin.cgi>

W wyszukiwaniu użyto następujących słów kluczowych: *keratoconus*, *cross-linking*, *stożek rogówki*.

W ramach wyszukania aktualizacyjnego odnaleziono wytyczne American Academy of Ophtalmology z 2018 r. oraz Kératocône National Reference Center we współpracy z SensGENE Sensory Rare Diseases Health Sector z 2021 r.

Dodatkowo w niniejszym opracowaniu zamieszczono wyciąg z raportu analitycznego z 2015 r. (Pracownia HTA 2015), przedstawiający wyniki przeglądu wytycznych dotyczących stosowania metody cross-linking w leczeniu stożka rogówki (Gomes 2015, Alio 2015, NICE 2013).

4.4.2. Wyniki wyszukiwania

W ramach wyszukania odnaleziono wytyczne KNRC/SensGENE 2021 oraz AAO 2018 dotyczące leczenia ekstazji rogówki. Najważniejsze informacje dotyczące stosowania metody cross-linking zawarte w ww. wytycznych zestawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania metody cross-linking w wytycznych KNRC/SensGENE 2021 oraz AAO 2018.

Organizacja / rok	Rekomendacje
<p>KNRC/SensGENE 2021 Kératocône National Reference Center / SensGENE Sensory Rare Diseases Health Sector Francja</p> <p>Stożek Rogówki. Narodowy protokół diagnostyki i opieki</p> <p>https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_keratocone_sensgene_15_nov_2021_vfinale.pdf</p> <p>Metodyka: metodologia opracowana przez HAS, przegląd literatury w bazie PubMed oraz konsensus ekspercki</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Najważniejsze wnioski i zalecenia dotyczące leczenia stożka rogówki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Postępowanie terapeutyczne stożka rogówki opiera się na trzech głównych filarach: <ul style="list-style-type: none"> profilaktyka wtórna związana z badaniami przesiewowymi i edukacją terapeutyczną; stabilizacja choroby polegająca na usunięciu czynników nasilających i fotosieciowaniu włókien kolagenu rogówki (CXL); poprawa jakości widzenia poprzez korekcję deformacji rogówki: w pierwszej kolejności poprzez dobór sztywnych soczewek kontaktowych, które wygładzają nierówności powierzchni rogówki, w drugiej kolejności poprzez metody chirurgiczne (wszczepienie segmentów pierścieni śródrogówkowych, fotoablacja laserem excimerowym, allogeniczne przeszczepienie rogówki). Czasami zaleca się zastosowanie zabiegu chirurgicznego w celu przywrócenia widzenia. W pierwszej kolejności należy rozważyć, w zależności od stadium zaawansowania, najmniej inwazyjną terapię, która może łączyć wszczepienie segmentów pierścieni śródrogówkowych, fotoablację laserem excimerowym i CXL. Ostateczną opcją jest allogeniczne przeszczepienie rogówki. <p>Szczegółowe informacje dot. kwalifikacji pacjentów do operacji metodą cross-linking:</p> <p>1. Wskazania:</p> <ul style="list-style-type: none"> – progresywny stożek rogówki, – stożek rogówki o wysokim ryzyku progresji (zaawansowane stadium choroby u młodych pacjentów – dzieci i młodzieży). <p>W przypadku, kiedy pacjent spełnia kryterium progresji, brak jest górnej granicy wiekowej, do której może być wykonany CXL. Jednocześnie decyzję o wykonaniu CXL u dzieci i młodzieży bez udokumentowanej progresji stożka rogówki należy podejmować indywidualnie w zależności od przypadku. W momencie zaniechania CXL u młodego pacjenta, należy podać go ściśle monitorowaniu (co 1–3 miesięcy).</p> <p>2. Przeciwwskazania</p> <ul style="list-style-type: none"> – ciąża, karmienie piersią, – historia opryszczki rogówki, – pachymetria <400 µm, – centralne zmętnienie rogówki, – ciężki zespół suchego oka, neurotroficzne zapalenie rogówki.
<p>AAO 2018 American Academy of Ophthalmology Stany Zjednoczone</p> <p>Ektazja rogówki – preferowany wzorzec praktyki</p> <p>https://www.aao.org/preferred-practice-pattern/comeal-ectasia-ppp-2018</p> <p>Metodyka: przegląd systematyczny literatury oraz konsensus ekspercki. Wszyscy eksperci nie mieli powiązań finansowych do ujawnienia</p> <p>Źródło finansowania: autorzy i recenzenci wytycznych są wolontariuszami i nie otrzymują żadnej rekompensaty finansowej za swój wkład w tworzenie dokumentów</p>	<p>Najważniejsze wnioski i zalecenia dotyczące metody cross-linking w leczeniu ekstazji rogówki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ściepowanie rogówki (CXL, ang. corneal cross-linking) zmniejsza ryzyko postępującej ekstazji u pacjentów ze stożkiem rogówki (szczególnie w jego wczesnych stadiach) i stabilizuje rogówkę. Stabilizuje również przypadki ekstazji rogówki występujące po operacji keratorefrakcyjnej. <p>Szczegółowe informacje dot. kwalifikacji pacjentów do operacji metodą cross-linking:</p> <p>1. Wskazania</p> <ul style="list-style-type: none"> – Celem CXL jest zatrzymanie lub spowolnienie postępu ekstazji rogówki w jej najwcześniejszym stadium. – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) zatwierdziła procedurę dla pacjentów w wieku od 14 do 65 lat z postępującym stożkiem rogówki lub ekstazją rogówki po operacji rogówki. <p>Nie zidentyfikowano spójnej ani jasnej definicji progresji ekstazji, jednak ki ka wartości uzyskanych z badania tomograficznego (samodzielnie lub w połączeniu) oceniono jako wyznaczniki progresji. Obejmują one maksymalną keratometrię, stromienie przedniej lub tylnej powierzchni rogówki i ścięczenie i/lub zwiększenie tempa zmiany grubości rogówki od obrzeża do najcieńszego punktu, a także zmiany refrakcji, takie jak nasilająca się krótkowzroczność i astygmatyzm.</p> <p>2. Przeciwwskazania</p> <ul style="list-style-type: none"> – grubość zrębu rogówki poniżej 400 µm w czasie ekspozycji na promieniowanie UV; – zachować ostrożność podczas wykonywania CXL u pacjentów z wcześniejszym zapaleniem rogówki wywołanym wirusem opryszczki pospolitej, ponieważ ekspozycja na światło UV może spowodować reaktywację zakażenia wirusem opryszczki pospolitej.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Poniżej przedstawiono wyciąg z raportu HTA z października 2015 r. pn.: „Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Operacja stożka rogówki metodą cross-linking”, sporządzonego na potrzeby AOTMiT, w którym w ramach wyszukania wytycznych odnaleziono trzy wytyczne dotyczące stosowania metody cross-linking w leczeniu stożka rogówki, tj.: Gomes 2015 (międzynarodowe), Alio 2015 (Hiszpania) oraz NICE 2013 (Wielka Brytania).

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania metody cross-linking w leczeniu stożka rogówki.

Organizacja / autor i rok (kraj)	Rekomendacje
<p>Gomes 2015</p> <p>Wytyczne międzynarodowe</p> <p>Metodyka tworzenia rekomendacji (źródło finansowania: Konsensus ekspertów z wielu krajów - metoda delficka, przegląd systematyczny (niezależny grant edukacyjny od Asia Cornea Foundation oraz stowarzyszeń naukowych zajmujących się problematyką leczenia schorzeń rogówki)</p> <p>Uwzględnione dowody naukowe: Zaangażowano 36 ekspertów z różnych krajów (3 panele dyskusyjne – definicje/diagnoza, postępowanie nieoperacyjne, postępowanie operacyjne; w każdym 12 ekspertów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Młodzi (np. 15 lat) pacjenci ze stabilną chorobą oraz satysfakcjonującym widzeniem przy pomocy okularów: Sugeruje się stosowanie okularów tylko lub okularów w połączeniu z soczewkami lub CXL • Młodzi (np. 15 lat) pacjenci z progresywną chorobą oraz satysfakcjonującym widzeniem przy pomocy okularów: Należy przeprowadzić CXL oraz przepisać okulary i/lub bez soczewek kontaktowych • Starsi (np. 55 lat) pacjenci ze stabilną chorobą oraz satysfakcjonującym widzeniem przy pomocy okularów: Sugeruje się stosowanie okularów tylko lub okularów w połączeniu z soczewkami • Starsi (np. 55 lat) pacjenci z progresywną chorobą oraz satysfakcjonującym widzeniem przy pomocy okularów: Należy przeprowadzić CXL tylko lub CXL z przepisaniem okularów / soczewek kontaktowych • Pacjenci ze stabilną chorobą, brak satysfakcjonującego widzenia przy pomocy okularów, satysfakcjonujące widzenie przy pomocy twardych soczewek kontaktowych i ich tolerancja: Ekwiwalent sferyczny dla tych pacjentów odpowiada umiarkowanej miopii (- 5 D). Należy przepisać soczewki kontaktowe (w tym soczewki skleralne) • Pacjenci ze stabilną chorobą, brak satysfakcjonującego widzenia przy pomocy okularów, dobre widzenie przy pomocy twardych soczewek kontaktowych i ich tolerancja: Ekwiwalent sferyczny dla tych pacjentów odpowiada dużej miopii (- 15 D). Należy przepisać soczewki kontaktowe (w tym soczewki skleralne) • Pacjenci ze stabilną chorobą, brak satysfakcjonującego widzenia przy pomocy okularów, twardych soczewek kontaktowych, soczewek skleralnych lub brak tolerancji soczewek: Ekwiwalent sferyczny dla tych pacjentów odpowiada umiarkowanej miopii (- 5 D). Należy przeprowadzić przeszczep warstwowy głęboki przedni rogówki (dDALK). Można rozważyć ICRS w przypadku oczu z odpowiednim ścięciem rogówki oraz w celu zminimalizowania blizn • Pacjenci ze stabilną chorobą, brak satysfakcjonującego widzenia przy pomocy okularów, twardych soczewek kontaktowych, soczewek skleralnych lub brak tolerancji soczewek: Ekwiwalent sferyczny dla tych pacjentów odpowiada dużej miopii (- 15 D). Należy przeprowadzić przeszczep warstwowy głęboki przedni rogówki (dDALK) • Pacjenci ze stabilną ciężką postacią choroby, brak satysfakcjonującego widzenia przy pomocy okularów, twardych soczewek kontaktowych, soczewek skleralnych: U pacjentów występują blizny przedniej rogówki o umiarkowanym nasileniu, brak objawów obrzęku rogówki. Należy przeprowadzić przeszczep warstwowy głęboki przedni rogówki (dDALK) • Pacjenci ze stabilną ciężką postacią choroby, brak satysfakcjonującego widzenia przy pomocy okularów, twardych soczewek kontaktowych, soczewek skleralnych: U pacjentów występują blizny głębokie i przedniej rogówki o umiarkowanym nasileniu z objawami obrzęku rogówki w historii. Należy przeprowadzić przeszczep drążący rogówki lub próbować pdDALK
<p>Alio 2015</p> <p>Hiszpania</p> <p>Metodyka tworzenia rekomendacji (źródło finansowania: Przegląd doniesień naukowych (badanie sfinansowane ze środków projektu m.in. Spanish Ministry of Economy and Competitiveness – nr projektów: RD07/0062 oraz RD12/0034)</p> <p>Uwzględnione dowody naukowe: Opracowania pierwotne i wtórne</p>	<p>CXL jest obecnie jedyną interwencją, która zatrzymuje progresję choroby.</p> <p>Najbardziej efektywnym momentem przeprowadzenia zabiegu jest progresywna postać choroby, z zachowaną dobrą ostrością widzenia (stopień II i III w klasyfikacji RETICS).</p> <p>W celu przeprowadzenia tej procedury następujące aspekty trzeba wziąć pod uwagę:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazania: <ul style="list-style-type: none"> – kliniczna manifestacja choroby progresywnej, – wiek <35 lat, – ostrość widzenia <0,8 (20/25; LogMAR 0,1), – pachymetria >400 mikronów, – keratometria <58D; • przeciwwskazania: <ul style="list-style-type: none"> – ciąża i karmienie piersią, – wiek: może stanowić czynnik ryzyka utraty wzroku, aczkolwiek na chwilę obecną nie ustalono granicy, – ostrość widzenia: jako czynnik ryzyka utraty wzroku, CVA ≥0,8 (20/25; LogMAR 0,1), – zmętnienia centralnej części rogówki, – zespół suchego oka o ciężkim przebiegu.
<p>NICE 2013</p> <p>Wielka Brytania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • W przypadku łagodnej do umiarkowanej choroby ostrość widzenia może być korygowana przy zastosowaniu okularów korekcyjnych, soczewek kontaktowych lub, w niektórych przypadkach, pierścieni śródrogówkowych. • W zaawansowanych przypadkach konieczne może być przeszczepienie rogówki.

Organizacja / autor i rok (kraj)	Rekomendacje
<p>Metodyka tworzenia rekomendacji (źródło finansowania: Konsensus ekspertów na podstawie przeglądu systematycznego (NICE)</p> <p>Uwzględnione dowody naukowe: RCT, metaanaliza, badania z grupą kontrolną, serie przypadków</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Większość danych dotyczących efektywności klinicznej procedury cross-linking w terapii stożka rogówki dotyczy metody z mechanicznym usunięciem nabłonka („epithelium-off CXL”). Ilość i jakość danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa tej metody są wystarczające, aby procedura ta mogła być stosowana pod warunkiem, że odpowiednie ustalenia dotyczące zarządzania klinicznego, zgód i audytu zostały wdrożone. • Jakość i ilość danych klinicznych dotyczących procedury cross-linking bez mechanicznego usunięcia nabłonka (epithelium-on CXL; transepithelial) oraz CXL w połączeniu z innymi procedurami (CXL-plus) jest niewystarczająca, dlatego te interwencje mogą być stosowane tylko po uzyskaniu specjalnych pozwoleń lub w ramach badań klinicznych. Klinicyści, którzy chcieliby zastosować te metody (epithelium-on CXL albo CXL-plus) muszą: <ul style="list-style-type: none"> – poinformować kierownictwo zarządzania klinicznego przy odpowiednim <i>NHS trusts</i>, – upewnić się, że pacjent lub jego opiekun zrozumiał niepewność w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa proponowanej procedury w długim okresie obserwacji i otrzymał jasne informacje na ten temat (wykorzystanie informacji dla pacjenta opracowanych przez NICE jest zalecane), – przeprowadzić audyt i przegląd wyników klinicznych u wszystkich pacjentów ze stożkiem lub ektazją rogówki poddanych tej procedurze. • Selekcja pacjentów do leczenia powinna obejmować ocenę ścieńczenia rogówki oraz ocenę prawdopodobieństwa progresji choroby. • Procedura powinna być wykonywana przez okulistów z doświadczeniem w terapii chorób rogówki, po przeszkoleniu w zakresie stosowania światła UV lub przez odpowiednio przeszkolony zespół pod nadzorem specjalistów z okulistyki. • NICE zachęca do przeprowadzania dalszych badań klinicznych w szczególności dotyczących procedury cross-linking bez mechanicznego usunięcia nabłonka oraz w połączeniu z innymi metodami u pacjentów ze stożkiem lub ektazją rogówki. Badania powinny przedstawiać szczegółowy opis zastosowanej techniki oraz uwzględniać punkty końcowe dotyczące ostrości widzenia, topografii rogówki i jakości życia. Dane dotyczące długoterminowej skuteczności obu metod procedury cross-linking byłyby użyteczne, w szczególności dane dotyczące prewencji progresji wymagającej przeszczepienia rogówki oraz konieczności powtarzania zabiegu i jego skuteczności.

Źródło: „Ocena świadczenia opieki zdrowotnej. Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” – wersja 1.0, Kraków, październik 2015, Pracownia HTA Magdalena Mrozek-Gąsiorowska, Marcin Gąsiorowski, Oskar Pankiewicz S.C. [Pracownia HTA 2015]

4.4.3. Podsumowanie

Odnalezione wytyczne wskazują, iż:

- francuskie wytyczne z 2021 roku wskazują, iż leczenie stożka rogówki opiera się na trzech filarach: profilaktyki wtórnej (badania przesiewowe i edukacja terapeutyczna), stabilizacji choroby (poprzez usunięcie czynników nasilających i/lub wykonanie procedury cross-linking) oraz poprawy jakości widzenia (poprzez zastosowanie sztywnych soczewek kontaktowych, wygładzających nierówności rogówki, czy w drugiej kolejności – metod chirurgicznych, takich jak: wszczepienie segmentów pierścieni śródrogówkowych, fotoablację laserem excimerowym, allogeniczne przeszczepienie rogówki). Jako wskazania do CXL wytyczne podają progresywny stożek rogówki (bez określenia górnej granicy wiekowej) oraz stożek rogówki o wysokim ryzyku progresji (zaawansowane stadium choroby u dzieci i młodzieży). Jednocześnie podkreślono, iż decyzję o przeprowadzeniu CXL u młodych pacjentów bez udowodnionej progresji należy podejmować indywidualnie w zależności od przypadku (KNRC/SensGENE 2021);
- procedura cross-linking jest zatwierdzona przez FDA dla pacjentów w wieku od 14 do 65 lat z postępującym stożkiem rogówki lub ektazją rogówki po operacji rogówki. Wyznacznikami progresji są: maksymalna keratometria, stromienie przedniej lub tylnej powierzchni rogówki i ścieńczenie i/lub zwiększenie tempa zmiany grubości rogówki od obrzeża do najcieńszego punktu, a także zmiany refrakcji, takie jak nasilająca się krótkowzroczność i astygmatyzm (AAO 2018);
- konsensus z 2015 roku wypracowany przez zespół międzynarodowy ekspertów klinicznych (Gomes 2015) wskazuje, że operację stożka rogówki metodą cross-linking można rozważyć u pacjentów młodszych ze stabilną postacią choroby, natomiast należy przeprowadzić u pacjentów młodszych i starszych z progresywną postacią choroby, u których obserwuje się satysfakcjonujące widzenie z pomocą okularów. U młodszych pacjentów z progresją choroby zaleca się przeprowadzenie operacji stożka rogówki metodą cross linking oraz przepisanie okularów i/lub bez soczewek kontaktowych, natomiast u starszych pacjentów z progresją choroby można przeprowadzić tylko operację cross-linking

lub cross-linking z przepisaniem okularów albo soczewek kontaktowych. W wytycznych wskazano, że jedyną opcją terapeutyczną, która przywraca ostrość widzenia bez użycia soczewek jest przeszczepienie rógówki;

- rekomendacje hiszpańskie (Alio 2015) wskazują, że najbardziej efektywnym momentem przeprowadzenia operacji metodą cross-linking jest progresywna postać choroby u pacjentów, u których dobra ostrość widzenia jest jeszcze zachowana (stopień II i III w klasyfikacji RETICS). Szczegółowe wskazania do przeprowadzenia tej operacji to: kliniczna manifestacja choroby progresywnej; wiek <35 lat; ostrość widzenia <0,8 (20/25; LogMAR 0,1), pachymetria >400 mikronów; keratometria <58 D;
- W wytycznych NICE z 2013 r. wskazano natomiast, że jakość i ilość zebranych dowodów naukowych przemawiają za stosowaniem operacji metodą cross-linking z mechanicznym usunięciem nabłonka u pacjentów ze stożkiem rogówki. Operacja przeprowadzana bez mechanicznego usunięcia nabłonka oraz operacja metodą cross-linking w połączeniu z innymi interwencjami nie jest wystarczająco przebadana, aby mogła być stosowana rutynowo. Wytyczne NICE nie wskazują jednoznacznie, jakie grupy pacjentów odnosząby największe korzyści z tej metody leczenia, a selekcja pacjentów powinna zawierać ocenę prawdopodobieństwa progresji choroby oraz ocenę ścięczenia rogówki. Cross-linking może być użyteczna u chorych wymagających stosowania szkieł kontaktowych, u których ich zastosowanie nie jest możliwe (NICE 2013).

4.5. Aktualny stan realizacji i finansowania ze środków publicznych w Polsce

Wnioskowane świadczenie opieki zdrowotnej nie jest aktualnie objęte refundacją w ramach systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

Obecnie w Polsce w leczeniu stożka rogówki wśród terapii, które są w całości lub częściowo finansowane ze środków publicznych, należy wymienić:

1. soczewki kontaktowe (miękkie i twarde) – w ramach wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie, oraz
2. przeszczepienie rogówki – w ramach lecznictwa szpitalnego.

Ad. 1. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia⁸ z dnia 29 maja 2021 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz.U. 2017 poz. 1061, z późn. zm.) 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 informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyroby medyczne stosowane u pacjentów ze stożkiem rogówki dostępne na wykazie wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie.

Grupa	Lp.	Wyroby medyczne	Osoby uprawnione do wystawiania zlecenia na zaopatrzenie w wyroby medyczne	Limit finansowania ze środków publicznych	Wysokość udziału własnego świadczeniobiorcy w limicie finansowania ze środków publicznych*	Kryteria przyznawania	Okres użytkowania**	Limit cen napraw
P. Wyroby medyczne wykonywane seryjnie	75.	Soczewka kontaktowa twarda	Lekarz posiadający specjalizację w dziedzinie okulistyki	500 zł	30%	stożek rogówki; anizometropia powyżej 4 dptr; afakia	raz na rok	0 zł
	76.	Soczewka kontaktowa miękka		150 zł				

Źródło: opracowanie własne AOTMiT w oparciu o Załącznik do rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. (poz. 1061, ze zm.)

⁸ <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20170001061/O/D20171061.pdf>, data dostępu: 23.06.2022 r.;

<https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210001691/O/D20211691.pdf>, data dostępu: 23.06.2022 r.

Ad. 2. Przeszczepienie rogówki jest w pełni finansowane ze środków publicznych. Zgodnie z załącznikiem nr 1a do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ (z późn. zm.) Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia przeszczepienie rogówki może być rozliczone jedną z trzech grup JGP: B04, B05 oraz B06 (wartość punktowa hospitalizacji dla tych grup wynosi odpowiednio: 7 521 pkt, 5 516 pkt oraz 4 067 pkt).

Zgodnie z *Katalogiem produktów do sumowania* (zał. 1c do ww. zarządzenia Prezesa NFZ), koszt rogówki finansowany jest w ramach produktu rozliczeniowego *Koszt rogówki niezawarty w kosztach świadczenia* (kod: 5.53.01.0001529), którego wartość punktowa wynosi 3 400. Natomiast w przypadku wykorzystania rogówki otrzymanej nieodpłatnie z Banku Tkanek i Komórek produkt ten nie podlega rozliczeniu. Koszt rogówki można dosumowywać do grup JGP: B04–B06.

Powyższe świadczenia przeznaczone do przeszczepienia rogówki (ww. grupy JGP i produkt jednostkowy) finansowane są w ramach tzw. skojarzonego zakresu świadczeń.

Ponadto 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* lub B98a *Leczenie zachowawcze okulistyczne >17 r.ż.* i P49 *Leczenie zachowawcze okulistyczne <18 r.ż.*

W Katalogu produktów do sumowania widnieje produkt rozliczeniowy *Znieczulenie ogólne lub dożylnie u dziecka* (kod: 5.53.01.0001473) o wartości 270 punktów i przeznaczony do stosowania dla grup innych niż oznaczone * (oznaczenie grup o charakterze zabiegowym) w przypadku wykonania badania diagnostycznego lub zabiegu diagnostycznego (sprawozdanego kodem ICD-9) oraz m.in. dla okulistycznych grup JGP: B24⁹ (*Małe zabiegi na soczewce **), B33 (*Średnie zabiegi na aparacie ochronnym oka **), B34⁹ (*Małe zabiegi na aparacie ochronnym oka*), B44⁹ (*Małe zabiegi na oczodole i aparacie łzowym **), B74 (*Małe zabiegi w jaskrze i na naczyniówce **), B84 (*Małe zabiegi witreoretinalne **), B94 (*Inne procedury w zakresie oka **) oraz PZB07 (*Małe zabiegi w obrębie oka <18 r.ż. **).

Szczegółowe informacje dotyczące wyceny punktowej ww. produktów rozliczeniowych przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 9. Wycena punktowa grup JGP dotyczących przeszczepienia rogówki – wyciąg z katalogu grup (zał. 1a do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, z późn. zm.).

Lp.	Kod grupy	Nazwa grupy, kod produktu	Wartość punktowa			Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa		Zakresy świadczeń: okulistyka / okulistyka dla dzieci	Uwagi
			hospitalizacja	hospitalizacja planowa	„leczenie jednego dnia”		hospitalizacji < 3 dni - typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa	osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą - typ umowy hospitalizacja		
43	B04	Przeszczep rogówki - kategoria I* 5.51.01.0002004	7 521			30		334	3	- zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. nr 3a - można łączyć z produktem 5.53.01.00001529 - nie można łączyć z produktami o kodach od 5.53.01.0005019 do 5.53.01.0006077
44	B05	Przeszczep rogówki - kategoria II* 5.51.01.0002005	5 516			30		334	3	- zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. nr 3a - można łączyć z produktem 5.53.01.0001529 - nie można łączyć z produktami o kodach od 5.53.01.0005019 do 5.53.01.0006077
45	B06	Przeszczep rogówki - kategoria III* 5.51.01.0002006	4 067			30		334	3	- zgodnie z wytycznymi określonymi w zał. nr 3a - można łączyć z produktem 5.53.01.0001529 - nie można łączyć z produktami o kodach od 5.53.01.0005019 do 5.53.01.0006077

⁹ - grupy JGP usunięte z rozliczeń po czerwcu 2018 r.

Lp.	Kod grupy	Nazwa grupy, kod produktu	Wartość punktowa			Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa		Zakresy świadczeń: okulistyka / okulistyka dla dzieci	Uwagi
			hospitalizacja	hospitalizacja planowa	leczenie "jednego dnia"		hospitalizacji < 3 dni - typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa	osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą - typ umowy hospitalizacja		

Objaśnienia: (*) oznaczenie grup o charakterze zabiegowym; 3 – możliwość realizacji danej JGP we wszystkich zakresach wskazanych w kolumnie „zakresy świadczeń”

Źródło: opracowanie własne AOTMiT w oparciu o zał. 1a zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospesjalistyczne

Tabela 10. Wycena punktowa grup JGP umożliwiających rozliczenie zabiegu sieciowania włókien kolagenowych stożka rogówki metodą cross-linking – wyciąg z katalogu grup (zał. 1a do zarządzenia 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, z późn. zm.).

Lp.	Kod grupy	Nazwa grupy, kod produktu	Wartość punktowa			Liczba dni pobytu finansowana grupą - typ umowy hospitalizacja	Wartość punktowa		Zakresy świadczeń: okulistyka / okulistyka dla dzieci	Uwagi
			hospitalizacja	hospitalizacja planowa	leczenie "jednego dnia"		hospitalizacji < 3 dni - typ umowy hospitalizacja/hospitalizacja planowa	osobodnia ponad ryczałt finansowany grupą - typ umowy hospitalizacja		
61	B52	Duże zabiegi na rogówce i twardówce * 5.51.01.0002052	1 793	1 650		17		222	1	
62	B53	Średnie zabiegi na rogówce i twardówce * 5.51.01.0002053	1 226	1 128	1 043				3	
71	B98A	Leczenie zachowawcze okulistyczne > 17 r.ż. 5.51.01.0002099	2 339	2 153			666		3	
510	P49	Leczenie zachowawcze okulistyczne < 18 r.ż. 5.51.01.0014049	2 339	2 153					3	

Objaśnienia: (*) oznaczenie grup o charakterze zabiegowym; 1 – możliwość realizacji danej JGP w pierwszym z zakresów wskazanych w kolumnie „zakresy świadczeń”; 3 – możliwość realizacji danej JGP we wszystkich zakresach wskazanych w kolumnie „zakresy świadczeń”

Źródło: opracowanie własne AOTMiT w oparciu o zał. 1a zarządzenie nr 41/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 marca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospesjalistyczne

Tabela 11. Produkty rozliczeniowe dot. znieczulenia ogólnego lub dożylnego u dzieci wskazane w aktualnym Zarządzeniu Prezesa NFZ dot. warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wyskospesjalistyczne.

Nazwa i kod produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Uwagi	Możliwość sumowania:	
			katalog	produkty dedykowane do sumowania dla określonego produktu z katalogu 1b, 1c i 1d
Znieczulenie ogólne lub dożylnie u dziecka (5.53.01.0001473)	270	- dla grup innych niż oznaczone * w przypadku wykonania badania diagnostycznego lub zabiegu diagnostycznego (sprawozdanego kodem ICD-9) oraz dla grup: A24, B24 ¹ , B33, B34 ¹ , B44 ¹ , B74, B84, B94, C15, C24, C34, C44, C64, D05, E44, F04, F34, F44, F94, G14, H23, H84, J06, K05, L09, L17, L30, L47, L54, L64, L104, M04, M15, PZB07, PZC04, PZC08, PZC17, PZC21, PZD03, PZ99, PZF06, PZH14, PZJ03, PZK01, PZL03, PZL04, PZL09, Q20, Q48	1b - Katalog produktów odrębnych	5.07.01.0000055 (Radioterapia protonowa nowotworów zlokalizowanych poza narządem wzroku) 5.52.01.0001568 (Pobyt diagnostyczny do monitorowania minimalnej choroby resztkowej (MRD))

Objaśnienia: (*) oznaczenie grup o charakterze zabiegowym; ¹ – grupy JGP okulistyczne usunięte z rozliczeń po czerwcu 2018 r.

Nazwy grup JGP okulistycznych wymienionych dla tego produktu rozliczeniowego: B24 (Małe zabiegi na soczewce *), B33 (Średnie zabiegi na aparacie ochronnym oka *), B34 (Małe zabiegi na aparacie ochronnym oka), B44 (Małe zabiegi na oczodole i aparacie łzowym *), B74 (Małe zabiegi w jaskrze i na naczyniówce *), B84 (Małe zabiegi witreoretinalne *), B94 (Inne procedury w zakresie oka *) oraz PZB07 (Małe zabiegi w obrębie oka <18 r.ż. *)

Nazwa i kod produktu rozliczeniowego	Wartość punktowa	Uwagi	Możliwość sumowania:	
			katalog	produkty dedykowane do sumowania dla określonego produktu z katalogu 1b, 1c i 1d

Źródło: opracowanie własne AOTMiT w oparciu o zał. 1c zarządzenia nr 87/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lipca 2022 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne, oraz <https://statystyki.nfz.gov.pl/Benefits/1a>

4.5.1. Analiza danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ

W trakcie prac nad niniejszą analizą przeanalizowano dane sprawozdawczo-rozliczeniowe z bazy RUM-NFZ (AOTMiT) dotyczące realizacji świadczeń w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz w leczeniu szpitalnym za lata 2018–2021, dotyczących:

- liczby zrefundowanych soczewek kontaktowych dla rozpoznania głównego lub współistniejącego H18.6 wg ICD-10;
- liczby pacjentów, liczby hospitalizacji oraz wartości rozliczonych świadczeń w grupach JGP: B04, B05, B06, B07, B52, B53, B98/B98a, P49, osobno dla każdej z grup, dla rozpoznania głównego lub współistniejącego ICD-10: H18.6.

W odniesieniu do poziomu refundacji soczewek kontaktowych stwierdzono, iż liczba zrefundowanych soczewek w analizowanym okresie dla pacjentów ze stożkiem rogówki kształtuje się na poziomie od 3,2–3,7 tys. sztuk/rok (poz. P.075 i P.076 łącznie), przy czym w każdym roku zdecydowanie dominuje refundacja soczewek kontaktowych twardych (>3,0 tys. szt./rok).

W zakresie liczby przeszczepień rogówki u pacjentów ze stożkiem rogówki obserwowano spadek wykonań ze 104 pacjentów w roku 2019 do 57 pacjentów w 2021 r.

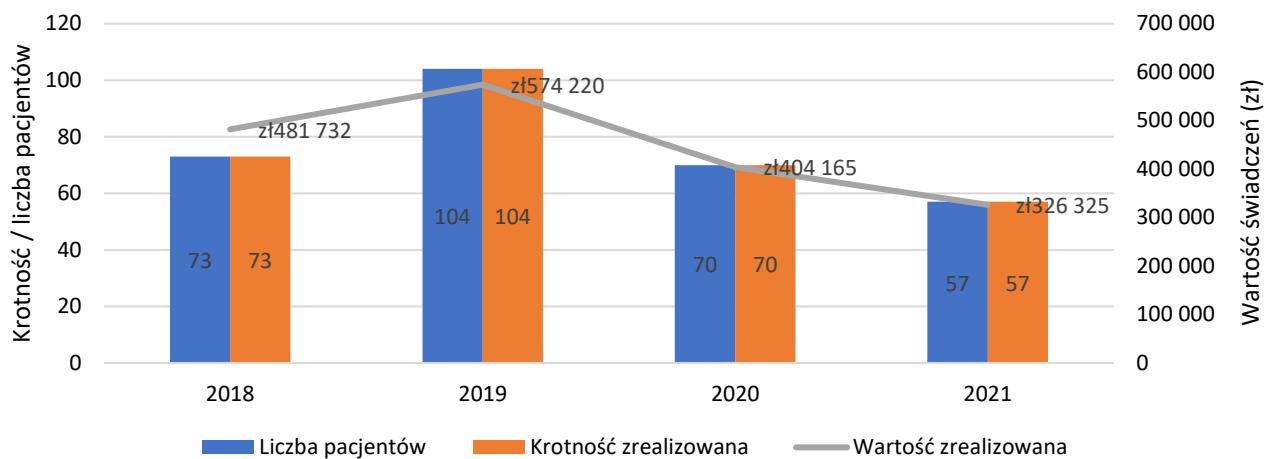
W leczeniu szpitalnym, oprócz JGP związanych z przeszczepieniem rogówki, realizacja świadczeń u pacjentów ze stożkiem rogówki raportowana była przede wszystkim w JGP: B52 *Duże zabiegi na rogówce i twardówce* oraz B53 *Średnie zabiegi na rogówce i twardówce*.

Szczegółowe dane przedstawiono w poniżej.

Tabela 12. Liczba zrefundowanych soczewek w latach 2018–2021 dla rozpoznania głównego lub współistniejącego H18.6 (stożek rogówki) wg ICD-10.

Rok	Produkt jednostkowy		Liczba soczewek (szt.)	Wartość refundacji (zł)	Wartość dopłaty pacjenta (zł)
	kod	nazwa			
2018	P.075	soczewka kontaktowa twarda	3 410	1 193 650	2 054 685
	P.076	soczewka kontaktowa miękka	169	16 349	14 128
	Ogółem:		3 579	1 209 999	2 068 813
2019	P.075	soczewka kontaktowa twarda	3 556	1 244 250	2 171 795
	P.076	soczewka kontaktowa miękka	182	17 856	14 139
	Ogółem:		3 738	1 262 106	2 185 934
2020	P.075	soczewka kontaktowa twarda	3 092	1 082 200	1 986 390
	P.076	soczewka kontaktowa miękka	114	11 173	10 507
	Ogółem:		3 206	1 093 373	1 996 897
2021	P.075	soczewka kontaktowa twarda	3 616	1 265 250	2 324 905
	P.076	soczewka kontaktowa miękka	131	13 446	13 970
	Ogółem:		3 747	1 278 696	2 338 875

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z bazy RUM-NFZ (AOTMiT)

Wykres 1. Realizacja hospitalizacji pacjentów ze stożkiem rogówki (ICD-10: H18.6) w kontekście przeszczepień rogówki (JGP: B04–B06) w latach 2018–2021.

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z bazy RUM-NFZ (AOTMiT)

Tabela 13. Realizacja hospitalizacji pacjentów ze stożkiem rogówki (ICD-10: H18.6) w kontekście przeszczepień rogówki oraz innego leczenia zabiegowego i zachowawczego (JGP: B04, B05, B06, B52, B53, B98, P49) w latach 2018–2021.

Rozpoznanie główne wg ICD-10	Nazwa, kod produktu jednostkowego	Kod grupy JGP	Liczba pacjentów (unikalne nr PESEL) w latach:				Krotność udzielonych świadczeń w latach:				Wartość (zł) rozliczonych świadczeń w latach:				
			2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021	2018	2019	2020	2021	
H18.6 Stożek rogówki	Przeszczep rogówki - kategoria I (5.51.01.0002004)	B04	7	4	9	5	7	4	9	5	57 114	29 865	67 689	37 755	
	Przeszczep rogówki - kategoria II (5.51.01.0002005)	B05	64	100	61	52	64	100	61	52	416 720	544 355	336 476	288 570	
	Przeszczep rogówki - kategoria III (5.51.01.0002006)	B06	2	0	0	0	2	0	0	0	7 898	0	0	0	
	Ogółem dla przeszczepień:			73	104	70	57	73	104	70	57	481 732	574 220	404 165	326 325
	Duże zabiegi na rogówce i twardówce (5.51.01.0002052)	B52	39	43	41	55	44	44	45	67	85 351	79 242	80 004	119 521	
	Średnie zabiegi na rogówce i twardówce (5.51.01.0002053)	B53	5	8	13	3	5	10	16	3	3 808	13 234	19 616	3 627	
	Leczenie zachowawcze okulistyczne* (5.51.01.0002098)	B98	19	0	0	0	19	0	0	0	26 557	0	0	0	
	Ogółem dla wszystkich produktów, w tym przeszczepień:			136	155	124	115	141	158	131	127	597 448	666 696	503 785	449 473
	Leczenie zachowawcze okulistyczne <18 r.ż. (5.51.01.0014049)	P49	0	3	4	2	0	3	4	2	0	8 285	9 496	5 052	

Źródło: opracowanie własne na podstawie danych z bazy RUM-NFZ (AOTMiT)

Objaśnienia: * - dane za I połowę 2018 r.; „-” - grupa wycofana z rozliczeń

4.5.2. Dostępności do rogówek w Polsce

Przeszczepienie rogówki jest zabiegiem chirurgicznym polegającym na zamianie patologicznie zmienionej rogówki na zdrową rogówkę dawcy.

Obecnie w Polsce funkcjonuje siedem banków tkanek oka:

- Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej Okręgowy Szpital Kolejowy w Katowicach,
- Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1 w Lublinie,
- Wojewódzki Szpital Specjalistyczny nr 5 im. św. Barbary w Sosnowcu,
- Zachodniopomorski Bank Tkanek Oka Sp. z o.o. – Szczecin,
- Bank Tkanek Oka w Warszawie,
- Wojskowy Instytut Medyczny – Warszawa,
- Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej „FRK Homograft” Sp. z o.o. – Zabrze.

Dystrybucja rogówek przez banki tkanek jest prowadzona na trzy sposoby:

- dystrybucja o zasięgu krajowym: rogówka jest wysyłana dla biorcy zgłoszonego na listę oczekujących przez dowolny ośrodek przeszczepiający w kraju;
- dystrybucja regionalna: rogówka jest wysyłana dla biorcy zgłoszonego z ośrodka przeszczepiającego znajdującego się w regionie banku; zasięg dystrybucji regionalnej wynika głównie z rozmieszczenia geograficznego banków tkanek i ośrodków przeszczepiających;
- dystrybucja lokalna: rogówka jest wysyłana dla biorcy zgłoszonego z ośrodka przeszczepiającego, który dokonał pobrania, dystrybucji lokalnej podlega tylko jedna z pary pobranych rogówek.

Lista rozpoznań chorób będących wskazaniem do przeszczepienia rogówki jest następująca:

- stożek rogówki;
- inne ektazje rogówki;
- dystrofia przednia rogówki;
- dystrofia istoty właściwej;
- dystrofia Fuchsa;
- inne dystrofie rogówki;
- blizna pourazowa;
- inne blizny rogówki;
- zwyrodnienie pęcherzowe;
- inne zwyrodnienie rogówki;
- zapalenie rogówki;
- bielmo;
- inne zmętnienie rogówki;
- owrzodzenie rogówki;
- malacja rogówki;
- zagrażająca perforacja rogówki;
- dokonana perforacja rogówki;
- wrodzone nieprawidłowości rogówki;
- dekompensacja płotka przeszczepionej rogówki;
- inne choroby rogówki.

[POLTRANSPLANT]

Na podstawie danych przedstawianych na stronie internetowej POLTRANSPLANTU, w latach 2018–2021 obserwuje się systematyczny wzrost liczby przeszczepień rogówki: z 1 059 w 2018 r. do 1 321 w 2021 r. W tym okresie liczba osób oczekujących na przeszczepienie rogówki była na zbliżonym poziomie, ok. 3,0-3,2 tys. osób (stan na koniec grudnia każdego roku). Dane te odnoszą się do wszystkich rozpoznań uprawnionych do przeprowadzenia tej procedury. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 14. Liczba osób oczekujących na przeszczepienie rogówki vs liczba wykonanych przeszczepień w latach 2018–2021.

Lata:	2018	2019	2020	2021
Liczba przeszczepień rogówki	1 059	1 264	1 269	1 321
Liczba osób oczekujących wg krajowej listy oczekujących (stan na koniec grudnia)	3 187	3 221	2 955	3 046

Źródło: opracowanie AOTMiT na podstawie danych POLTRANSPLANT

4.6. Opinie ekspertów klinicznych

Do dnia 05.09.2022 r. otrzymano dwie opinie eksperckie dotyczące przedmiotowej oceny.

Tabela 15. Podsumowanie otrzymanych opinii ekspertów klinicznych odnośnie do ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej.

Ekspert	Stanowisko
<p>Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko eksperta: pozytywne. • Rekomendacja finansowania: finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych. • Zakres rekomendacji: wykonywanie operacji stożka rogówki metodą cross-linking w ramach leczenia szpitalnego w procedurze operacji jednego dnia lub w AOS przyszpitalnym. • W opinii eksperta operacja stożka rogówki metodą cross-linking powinna znaleźć się w katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego. • Wykonanie operacji stożka rogówki w odpowiednim czasie pozwala na unknienie w większości przypadków przeszczepienia rogówki, z którym wiąże się ryzyko wystąpienia powikłań po tym zabiegu lub jego odrzutu. Przeszczepienie rogówki dla pacjentów z stożkiem rogówki powinien być ostatecznością. • Wg eksperta najtańszą technologią stosowaną u pacjentów ze stożkiem rogówki są korekcja okularowa i soczewki kontaktowe, takiego rozwiązania nie należy jednak traktować jako leczenia, a jedynie jako korektę istniejącego stanu. • Najskuteczniejszą i rekomendowaną technologią medyczną wskazaną przez eksperta jest cross-linking. Pozostałe rekomendowane technologie to przeszczep warstwowy przedni rogówki, przeszczep rogówki pełnej grubości oraz zastosowanie wszczepów typu INTA – obecnie nie refundowana metoda. • Populacja pacjentów ze stożkiem rogówki zwiększa się o 500 osób rocznie, wszystkich chorych w Polsce może być około 20 tys., w tym 1 tys. dzieci. • Około 10% pacjentów, u których wykonano cross-linking wymaga ponownego przeprowadzenia procedury CXL w ciągu 5–10 lat. • Ekspert oszacował liczbę pacjentów poddawanych operację cross-linking na rynku prywatnym na około 1 000 w ciągu roku. • U niektórych pacjentów nie udaje się powstrzymać progresji choroby pomimo wykonania sieciowania rogówki, w takim przypadku konieczne jest wykonanie przeszczepienia rogówki w ciągu 20 lat od wcześniejszej operacji CXL, odsetek takich pacjentów ekspert oszacował na 10–20%. • Wykonanie operacji cross-linking nie wiąże się ze stosowaniem długotrwałej farmakoterapii lub dodatkowych wyrobów medycznych. • Ekspert wskazał, iż cross-linking jest bezpieczną metodą, powikłania śródoperacyjne i pooperacyjne mogą być związane z wykonaną abrazją rogówki co zwiększa ryzyko dyskomfortu po operacji, bólu, przetrwałego ubytku nabłonka, infekcji rogówki. Wszystkie powikłania mają charakter przemijający i raczej należą do powikłań małych.
<p>Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Stanowisko eksperta: pozytywne. • Rekomendacja finansowania: finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych. • Zakres rekomendacji: wykonywanie operacji stożka rogówki metodą cross-linking w ramach leczenia szpitalnego w trybie jednodniowym. • Sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking jest sposobem zapobiegania progresji stożka rogówki. Ograniczenie progresji tej choroby zmniejsza koszty opieki specjalistycznej nad pacjentem z tą chorobą, zmniejsza również potrzebę wykonywania przeszczepienia rogówki. • Ekspert wskazał, iż populacja wszystkich pacjentów ze stożkiem rogówki w Polsce to około 19 000 chorych, dzieci stanowią około 3 000 osób z tej liczby. Każdego roku około 300–400 osób powinno mieć wykonany zabieg cross-linking. Koszt operacji wskazany przez eksperta wynosi 2 500 zł. • Korzyści dla pacjenta wynikające z możliwości skorzystania z zabiegu cross-linking obejmują długoterminową poprawę jakości życia, możliwość prowadzenia praktycznie nieograniczonej aktywności zawodowej. • Ekspert wskazał, iż cross-linking jest uznaną i finansowaną w ramach ubezpieczenia publicznego procedurą w Niemczech, Republice Czeskiej, Holandii, Włochach, Francji i Austrii. Wykonywanie cross-linking zmniejszyło na zachodzie Europy częstość wykonywania przeszczepień rogówki z powodu stożka rogówki. • W przypadku niektórych pacjentów istnieje konieczność ponownego wykonania operacji cross-linking, ekspert wskazał, iż odsetek reoperacji wynosi poniżej 10%, dodatkowo poinformował, że odsetek pacjentów wymagających przeszczepienia rogówki pomimo wcześniej wykonanego cross-linking wynosi 5%. • W opinii eksperta zostały zawarte elementy dotyczące określenia warunków wykonywania operacji stożka rogówki metoda cross-linking. W przypadku wykonywania zabiegu u pacjentów dorosłych w składzie zespołu medycznego powinien znaleźć się lekarz okulista i dwie pielęgniarki. Zabiegi z udziałem pacjentów pediatrycznych wymagają dodatkowo obecności lekarza anestezjologa i trzeciej pielęgniarki. Zabieg powinien odbywać się na oddziale okulistycznym, w ramach trybu jednodniowego, jeśli nie istnieją ku temu dodatkowe przeciwwskazania. Kontrola po zabiegu powinna dotyczyć oceny keratometrii, topografii i pachymetrii.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie otrzymanych opinii eksperckich

Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych

Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki oraz Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie zgodnie wskazali, iż operacja stożka rogówki metodą cross-linking powinna zostać wprowadzona do katalogu

świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego i powinna być finansowana ze środków publicznych. Jak wskazano w opiniach cross-linking u większości pacjentów ze stożkiem rogówki stabilizuje krzywiznę rogówki i zatrzymuje progresję stożka rogówki. Według ekspertów klinicznych procedura CXL skutecznie poprawia stan zdrowia i jakość życia pacjentów ze stożkiem rogówki.

W opinii ekspertów cross-linking cechuje się dużą skutecznością i wysokim bezpieczeństwem, oraz stanowi standardową metodę leczenia stożka rogówki w wielu krajach, a na zachodzie Europy jej stosowanie wpłynęło na redukcję liczby wykonywanych przeszczepień rogówki spowodowanych zawnosowanym stanem stożka rogówki. Obecnie dostępne są pozytywne wyniki obserwacji długofalowych dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa metody cross-linking. Metoda cross-linking stosowana jest obecnie w ponad 60 krajach na świecie jako metoda standardowa, w Europie, m.in. w Niemczech, Republice Czeskiej, Holandii, Włoszech, Francji i Austrii, procedura CXL jest uznaną metodą terapeutyczną, finansowaną w ramach ubezpieczenia publicznego.

Jedyną uznaną metodą stabilizacji i zahamowania progresji w stożku jest cross-linking. U pacjentów, u których w przebiegu choroby doszło do nieodwracalnego uszkodzenia struktury rogówki wykonuje się różnego typu przeszczepienia rogówki.

Do słabych stron ocenianej technologii medycznej jeden z ekspertów zaliczył długi proces diagnostyczny przy kwalifikacji do zabiegu oraz dłuższy czas trwania samego zabiegu w porównaniu ze standardowymi procedurami okulistycznymi (np. długością operacji zaćmy).

Ankietowani eksperci wskazują, że nie istnieje alternatywna technologia leczenia stożka rogówki, a konsekwencje braku leczenia wiążą się z nieodwracalnym uszkodzeniem widzenia. W celu poprawy widzenia w przypadku ustabilizowanego stożka rogówki stosuje się korekcję okularową i korekcję za pomocą soczewek kontaktowych. W przypadku wprowadzenia operacji cross-linking dla pacjentów ze stożkiem rogówki do katalogu świadczeń gwarantowanych z zakresu leczenia szpitalnego, eksperci kliniczni uważają, iż częściowo zastąpione zostaną obecnie refundowane świadczenia okularowe w skomplikowanych wadach, świadczenia związane z zastosowaniem soczewek kontaktowych twardych oraz miękkich skleralnych, a także liczba przeszczepień rogówki z powodu stożka rogówki, która może zmniejszyć się o 20–30%. Jednakże eksperci zaznaczają, że około 10% pacjentów może wymagać ponownego wykonania zabiegu, a kolejnych 10–20% przeszczepienia rogówki, pomimo wcześniejszej operacji metodą CXL.

W opinii ekspertów liczebność populacji pacjentów ze stożkiem rogówki w Polsce może wynosić około 19 000–20 000 pacjentów, w tym oszacowaniu zawiera się od 1 000 do 3 000 dzieci. Każdego roku od 300 do 500 pacjentów może potrzebować wykonania zabiegu CXL.

4.7. Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnych

Na podstawie analizy wytycznych i stanowisk towarzystw naukowych, a także w ramach analizy problemu decyzyjnego, opinii ekspertów klinicznych oraz KŚOZ, wśród metod stosowanych w terapii stożka rogówki wyróżnia się:

- korekcję ostrości wzroku soczewkami kontaktowymi i szklami okularowymi,
- keratoplastykę pełnościenną (PKP),
- głęboką keratoplastykę warstwową przednią (DALK),
- wszczepienie implantów śródrogówkowych ICRS, oraz
- sieciowanie włókien kolagenowych rogówki (CXL).

W odniesieniu do powyższych opcji terapeutycznych, należy mieć na uwadze, iż wszczepienie implantów ICRS oraz sieciowanie włókien kolagenowych rogówki (CXL) nie są procedurami medycznymi finansowanymi w Polsce ze środków publicznych.

Jednocześnie należy podkreślić, iż wymienione opcje terapeutyczne (z wyłączeniem keratoplastyki) mają na celu jedynie spowolnienie lub zatrzymanie postępu choroby, albo skorygowanie utraty wzroku na jej skutek – żadna z tych metod nie leczy przyczyny schorzenia ani nie jest w stanie odwrócić uszkodzeń rogówki powstałych na skutek choroby.

Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki zaznacza w swojej opinii, że korekcja okularowa i soczewki kontaktowe mogą skutecznie doprowadzić do poprawy widzenia, gdy stożek rogówki jest ustabilizowany, czyli nie odbywa się

progresja choroby. Stosowanie tych metod bez leczenia przyczyny czy istoty choroby jest tak naprawdę obserwacją naturalnego przebiegu choroby. Według Konsultanta Krajowego jedyną uznaną metodą stabilizacji i zahamowania progresji w stożku rogówki jest CXL, a w przypadkach, w przebiegu których doszło do nieodwracalnego uszkodzenia struktury rogówki – wykonuje się różnego typu przeszczepienia rogówki.

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. 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 17 maja 2022 r. dla badań:

- pierwotnych i opracowań wtórnych oceniających skuteczność kliniczną (analiza podstawowa), oraz
- oceniających skuteczność praktyczną (analiza uzupełniająca).

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 10. *Załączniki*.

Tabela 16. Kryteria selekcji dowodów naukowych.

Element PICOS	Kryterium włączenia	Komentarz
Populacja	Pacjenci w początkowym, progresywnym stadium rozwoju stożka rogówki, w wieku do 40 lat, przy grubości rogówki $\geq 380\mu\text{m}$	Wykluczano pacjentów ze stabilnym stadium stożka rogówki
Interwencja	Sieciowanie rogówki metodą cross-linking (CXL)	Uwzględniano dowolny typ protokołu CXL
Komparator	Brak leczenia, soczewki, okulary, przeszczepienie rogówki	W przypadku badań komparatywnych nie uwzględniano badań, gdzie porównywano różne protokoły CXL
Punkty końcowe	W zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> - wartość keratometrii (maksymalnej Kmax, - nieskorygowana ostrość wzroku/ nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UCVA/UDVA)*, - skorygowana ostrość wzroku/ najlepiej skorygowana ostrość wzroku/ najlepiej skorygowana okularami ostrość wzroku (CDVA/BCVA, BSCVA)*, - dodatkowo dla badań obserwacyjnych: czas do przeszczepienia rogówki, konieczność powtórzenia zabiegu CXL; • bezpieczeństwa: nie ograniczono 	Istotne klinicznie punkty końcowe dotyczące skuteczności ocenianej technologii medycznej zostały zdefiniowane podczas konsultacji z ekspertami klinicznymi w ramach odrębnego procesu analitycznego realizowanego w AOTMiT dotyczącego „Oceny świadczeń zdrowotnych z zakresu okulistyki w ramach koszyka świadczeń gwarantowanych – analiza problemu decyzyjnego” (raport nr WS.4220.13.2021 z 11.03.2022 r.).
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Ocena skuteczności klinicznej: <ul style="list-style-type: none"> - metaanaliza badań RCT lub CCT - badania RCT - badania CCT • Ocena skuteczności praktycznej: <ul style="list-style-type: none"> - badania obserwacyjne z liczebnością minimum 5 oczu w jednym ramieniu oraz minimalnym średnim okresie obserwacji 2 lata. 	<ul style="list-style-type: none"> • Wykluczano: <ul style="list-style-type: none"> - publikacje prezentujące wyniki badań analitycznych, stanowiskowych, immunohistochemicznych, - abstrakty konferencyjne, - opisy pojedynczych przypadków, - serie przypadków < 5 oczu i okresem obserwacji < 2 lat
Inne	Publikacje dostępne w wersji pełnotekstowej, w języku angielskim lub polskim opublikowane od 1 stycznia 2017 r.	

Objaśnienia: * – istotne klinicznie punkty końcowe wskazane przez ekspertów klinicznych.

Definicje punktów końcowych

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie punktów końcowych w zakresie skuteczności, określonych w kryteriach włączenia do niniejszego opracowania.

Tabela 17. Opis punktów końcowych dotyczących skuteczności.

Punkt końcowy	Skrót	Jednostka	Definicja
Keratometria maksymalna	Kmax	D (dioptrie)	Najbardziej stromy punkt na mapie strzałkowej, mierzony za pomocą keratometru lub oftalmometru. W stożku rogówki zwiększanie wartości Kmax wskazuje na progresję choroby.
Keratometria symulowana	simK	D (dioptrie)	Wartość keratometrii symulowanej (ang. <i>simulated keratometry</i>).
Nieskorygowana ostrość wzroku	UCVA	LogMAR/ linie na tablicy Snellena	Wartość ostrości wzroku bez korekcji (ang. <i>uncorrected visual acuity</i>).
Nieskorygowana ostrość wzroku do dali	UDVA	LogMAR/ linie na tablicy Snellena	Wartość ostrości wzroku do dali bez korekcji (ang. <i>uncorrected distance visual acuity</i>).
Najlepiej skorygowana ostrość wzroku	BCVA	LogMAR/ linie na tablicy Snellena	Wartość ostrości wzroku najlepiej skorygowanej za pomocą okularów lub soczewek kontaktowych (ang. <i>best corrected visual acuity</i>).
Najlepsza ostrość wzroku z korekcją okularową	BSCVA	LogMAR/ linie na tablicy Snellena	Wartość najlepszej ostrości wzroku z korekcją okularową (ang. <i>best spectacle-corrected visual acuity</i>).
Skorygowana ostrość wzroku do dali	CDVA	LogMAR/ linie na tablicy Snellena	Wartość skorygowanej ostrości wzroku do dali (ang. <i>corrected distance visual acuity</i>).

Źródło: opracowanie własne AOTMIT

Komentarz analityczny: W analizie Agencji za skorygowaną ostrość wzroku przyjmowano ostrość wzroku z dowolną, najlepszą korekcją (okularową lub za pomocą soczewek kontaktowych) bez sprecyzowania czy wartość odnosi się do bliży/dali, ponieważ w dostępnych publikacjach ocena skorygowanej ostrości wzroku jest przedstawiana w różnorodny sposób, często bez zdefiniowania metody korekcji.

Ocena jakości włączonych dowodów naukowych

Analitycy Agencji dokonali oceny jakości badań włączonych do niniejszego opracowania:

- ocenę jakości przeglądów systematycznych wykonano w skali AMSTAR II;
- ocenę randomizowanych badań klinicznych (RCT) wykonano za pomocą narzędzia do oceny ryzyka błędu systematycznego według Cochrane Collaboration (RoB 2);
- ocenę badań obserwacyjnych wykonano za pomocą kwestionariusza NOS (ang. *Newcastle-Ottawa Scale*).

Do prezentacji wyników wg wiarygodności dowodów naukowych (badania pierwotne) wykorzystano skalę ACC/AHA. Definicję poszczególnych poziomów dowodów naukowych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Poziomy wiarygodności doniesień naukowych wg ACC/AHA 2019.

Poziom dowodów naukowych	Opis
A	<ul style="list-style-type: none"> Wyniki >1 poprawnie zaprojektowanych RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji); Metaanaliza poprawnie zaprojektowanych RCTs; Wyniki ≥1 RCT uzupełnione danymi z wysokiej jakości rejestrów;
B	<ul style="list-style-type: none"> Poprawnie zaprojektowane RCT, wysoka wiarygodność wyników (reprezentatywność próby, ITT, zaślepienie, właściwa metoda randomizacji)
C	<ul style="list-style-type: none"> RCT z nielicznymi (≤2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, ograniczenia metody randomizacyjnej, zmodyfikowana analiza wyników (mITT))
D	<ul style="list-style-type: none"> Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji, Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe, Poprawnie zaprojektowany rejestr, Metaanaliza wyżej wymienionych badań pierwotnych.
E	<ul style="list-style-type: none"> Randomizowane lub nierandomizowane próby kliniczne z licznymi (>2) ograniczeniami metodycznymi (brak zaślepienia, mała liczebność próby, niewłaściwa metoda randomizacyjna, brak ITT), Badania obserwacyjne prospektywne z licznymi ograniczeniami metodycznymi, retrospektywne badania z grupą kontrolną
F	<ul style="list-style-type: none"> Badania eksperymentalne bez grupy kontrolnej, badania obserwacyjne opisowe (serie przypadków)
G	<ul style="list-style-type: none"> Opis przypadku

Poziom dowodów naukowych	Opis
--------------------------	------

Opracowanie własne AOTMiT na podstawie: 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines.

Dostęp online: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIR.0000000000000678>

Dla badań komparatywnych, w tabelach zastosowano oznaczenie graficzne wybranych wyników punktów końcowych według następującego schematu:

- Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji – istotny klinicznie punkt końcowy;
- Istotne statystycznie różnice na korzyść interwencji – zastępczy punkt końcowy;
- Brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania;
- Istotne statystycznie różnice na korzyść komparatora – zastępczy punkt końcowy;
- Istotne statystycznie różnice na korzyść komparatora – istotny klinicznie.

5.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono osiem badań z lat 2017–2021 spełniających predefiniowane kryteria włączenia do raportu dla wskazania stożek rogówki, tj.:

- 1 przegląd systematyczny badań RCT: *Kobashi 2017*;
- 5 badań eksperymentalnych z randomizacją:
 - *Larkin 2021* (wieloośrodkowe, dwuramienne, randomizowane),
 - *Meyer 2021* (jednoośrodkowe, dwuramienne, randomizowane, bez zaślepienia),
 - *Bhattacharyya 2019* (jednoośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, randomizowane, zaślepienie),
 - *Malik 2017* (jednoośrodkowe, dwuramienne, randomizowane, bez zaślepienia),
 - *Hersh 2017* (wieloośrodkowe, prospektywne, dwuramienne, randomizowane, bez zaślepienia);
- 2 badania obserwacyjne z grupą kontrolną:
 - *Simantov 2021* (retrospektywne, kohortowe),
 - *Or 2018* (retrospektywne, kohortowe).

Poniżej przedstawiono charakterystykę włączonych badań oraz ocenę ich jakości metodycznej, w podziale na ww. rodzaje badań.

1. Przeglądy systematyczne

Tabela 19. Charakterystyka przeglądu systematycznego Kobashi 2017.

Przegląd systematyczny	Charakterystyka włączonych badań RCT	Punkty końcowe																		
<p>Kobashi 2017</p> <p>Cel: ocena skuteczności metody CXL 1 rok po operacji stożka rogówki w porównaniu do braku leczenia</p> <p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa</p>	<p>Włączone badania: 5 badań RCT (Greenstein 2011, O'Bart 2011, Wittig-Silva 2014, Lang 2015, Seyedian 2015)</p> <p>Populacja: 289 oczu z progresywnym stożkiem rogówki, w tym 158 oczu w grupie badanej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Badanie RCT</th> <th>Kraj</th> <th>Liczba oczu w grupie badanej</th> <th>Średni wiek pacjentów (lata)</th> <th>Komparator</th> <th>Okres obserwacji w badaniu (miesiące)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Greenstein 2011</td> <td>USA</td> <td>49</td> <td>bd</td> <td>przeciwstronne oko</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>O'Bart 2011</td> <td>Wielka Brytania</td> <td>22</td> <td>29,6</td> <td>przeciwstronne oko</td> <td>18</td> </tr> </tbody> </table>	Badanie RCT	Kraj	Liczba oczu w grupie badanej	Średni wiek pacjentów (lata)	Komparator	Okres obserwacji w badaniu (miesiące)	Greenstein 2011	USA	49	bd	przeciwstronne oko	12	O'Bart 2011	Wielka Brytania	22	29,6	przeciwstronne oko	18	<p>Pierwszorzędowe punkty końcowe: dot. zmian w następujących parametrach pomiędzy badaniem na początku i po 1. roku obserwacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - keratometria maksymalna (Kmax), - najcieńsza grubość rogówki (TCT), - najlepsza ostrość wzroku z korekcją okularową (BSCVA), - nieskorygowana ostrość wzroku (UCVA); <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ekwiwalent sferyczny (SE) wady refrakcji,
Badanie RCT	Kraj	Liczba oczu w grupie badanej	Średni wiek pacjentów (lata)	Komparator	Okres obserwacji w badaniu (miesiące)															
Greenstein 2011	USA	49	bd	przeciwstronne oko	12															
O'Bart 2011	Wielka Brytania	22	29,6	przeciwstronne oko	18															

Przeгляд systematyczny	Charakterystyka włączonych badań RCT						Punkty końcowe
Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: 2003–2015	Witting-Silva 2014	Australia	46	25,7	inni pacjenci	36	- refrakcja cylindryczna. W analizie uwzględniono najlepszą ostrość wzroku skorygowana soczewkami kontaktowymi, ponieważ ocena ostrości widzenia była ograniczona do BSCVA lub UCVA w większości poprzednich badań.
	Lang 2015	Niemcy	15	29,5	inni pacjenci	36	
	Seydian 2015	Iran	26	25,6	przeciwstronne oko	12	
Źródła finansowania: brak źródeł finansowania	Interwencja: operacja stożka rogówki metodą cross-linking						Prezentacja wyników: w przeglądzie pokazano wyniki z włączonych badań w 12 miesiącu obserwacji po zabiegu CXL.
Konflikt interesów: brak konfliktu	Komparator: brak leczenia						
	Kryteria włączenia badań do przeglądu systematycznego: <ul style="list-style-type: none"> - pacjenci ze zdiagnozowanym postępującym stożkiem rogówki (stopień I i III w skali Amsler-Krumeich); <i>Progresję rozumiano jako wzrost o co najmniej 0,75 dioptrii (D) w najbardziej stromej keratometrii, pogorszenie ostrości wzroku i wzrost o 0,75 D lub więcej w widocznym cylindrze w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</i> - min. 1 rok okresu obserwacji w badaniu; - zabieg CXL wykonano wg protokołu dreźnieńskiego; - badania, w których porównano CXL do drugiego oka pacjenta lub z innymi pacjentami ze stożkiem rogówki, - badania na ludziach, publikowane w języku angielskim. Kryteria wykluczenia badań z przeglądu systematycznego: <ul style="list-style-type: none"> - badania, w których pacjenci przeszli wcześniej operację rogówki, - badania obejmujące pacjentów z grubością rogówki < 300 µm, - badania, w których porównywano metodę CXL w skojarzeniu z innym leczeniem, takim jak keratektomia fotorefrakcyjna oparta na topografii rogówki lub implantacja segmentów rogówkowych, - badania kohortowe, kliniczno-kontrolne oraz badania, w których nie zastosowano randomizacji, - pacjenci, którzy otrzymali oftalmiczny roztwór ryboflawiny jako interwencję pozorowaną w grupie kontrolnej. Metodyka: Wyszukiwanie przeprowadzono 1.01.2016 r. w trzech bazach publikacji medycznych (Medline, Embase, Cochrane Central). Selekcję abstraktów i pełnych tekstów przeprowadziło dwóch niezależnych analityków. Włączone badania RCT oceniono pod względem ryzyka występowania błędów systematycznego wg metodyki Cochrane Collaboration. Ekstrakcję danych przeprowadziło dwóch niezależnych autorów. Dla poziomu heterogeniczności I ² >50% nie przeprowadzono metaanalizy.						

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Ocena jakości. Przegląd systematyczny *Kobashi 2017* oceniono w 16 punktowej skali AMSTAR2 na podstawie której został zaklasyfikowany jako przegląd o krytycznie niskiej jakości uzyskując dwie wady krytyczne i jedną słabość niekrytyczną. Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości przeglądu systematycznego.

Tabela 20. Ocena jakości przeglądu systematycznego Kobashi 2017 za pomocą skali AMSTAR2 przeprowadzona przez Agencję (zakres punktowy 0–16).

Pytanie	Odpowiedź		
	Tak	Nie	Częściowo tak
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu obejmowały komponenty PICO?	x		
2. Czy zawarto wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek istotne odstępstwa od ustalonego protokołu?	x		
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?	x		
4. Czy autorzy przeglądu zastosowali kompleksową strategię przeszukiwania dostępnej literatury?	x		
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch niezależnych analityków?	x		
6. Czy autorzy wykonali ekstrakcję danych do przeglądu w dwóch egzemplarzach?	x		
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili powód ich wykluczenia?		x	
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?			x

Pytanie	Odpowiedź		
	Tak	Nie	Częściowo tak
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali zadowalającą technikę do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach uwzględnionych w przeglądzie?	x		
10. Czy autorzy recenzji zamieścili informacje o źródłach finansowania badań uwzględnionych w przeglądzie?		x	
11. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednie metody statystyczne do zestawienia wyników?	x		
12. Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy oceniano potencjalny wpływ wystąpienia błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub innej kumulacji wyników?	x		
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach podczas interpretacji/omawiania wyników przeglądu?		x	
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili zadowalające wyjaśnienie i dyskusję na temat wszelkich niejednorodności zaobserwowanych w wynikach przeglądu?	x		
15. Jeśli wykonano syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?		x	
16. Czy autorzy recenzji zgłosili jakiegokolwiek potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie fundusze, które otrzymali na przeprowadzenie recenzji?		x	

Źródło: tłumaczenie własne AOTMiT na podstawie <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

2. Badania pierwotne – RCT

Tabela 21. Charakterystyka badań RCT włączonych do opracowania.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Larkin 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Granty Narodowego Instytutu Badań nad Zdrowiem oraz Kolegium Uniwersyteckie w Londynie</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie zadeklarowano</p>	<p>- wieloośrodkowe, - dwuramienne (przeciwnie oko w grupie kontrolnej), - prospektywne, - randomizowane. - czas obserwacji: 18 miesięcy</p> <p>Interwencja: cross-linking (CXL) wg protokołu drezdeńskiego</p> <p>Komparator: opieka standardowa (z korekcją okularową/ soczewkami w razie potrzeby)</p> <p>Uwagi: pomiary punktach czasowych: przed CXL oraz 3, 6, 9, 12, 15, 18 miesięcy po CXL</p>	<p>Kryteria włączenia: - pacjenci z progresywnym stożkiem rogówki, - pacjenci w wieku 10–16 lat, - stwierdzona jednostronna lub obustronna progresja stożka rogówki.</p> <p>Kryteria wykluczenia: - grubość rogówki <400 μm, - wartość keratometrii w południowym Ksteep > 62 D, - zmętnienie rogówki, - zespół Downa, - niezdolność do powstrzymania się od noszenia soczewek kontaktowych przez 7 dni,</p> <p>Liczba oczu/ pacjentów: 1. Randomizacja: n= 60 oczu u 60 pacjentów (po 30 w każdej grupie) 2. ITT: łącznie n= 58 oczu u 58 pacjentów, w tym: - grupa CXL: 30 oczu u 30 pacjentów - grupa kontrolna: 28 oczu u 28 pacjentów</p> <p>Udział pacjentów pediatrycznych: 100% (n=60)</p> <p>Średni wiek (n= 60): 15,2±1,4 lat, w tym: - grupa CXL: 15,2±1,1 lat (n= 30) - grupa kontrolna: 15,2±1,6 lat (n= 30)</p> <p>Proporcja płci: 16 kobiet / 44 mężczyzn, w tym w grupie: - CXL: 5 kobiet / 25 mężczyzn - kontrolnej: 11 kobiet / 19 mężczyzn</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> keratometria w południowym Ksteep <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> progresja stożka rogówki definiowana jako wzrost Ksteep o >1,5 D parametry ostrości widzenia: - nieskorygowana ostrość wzroku (UCVA), - najlepiej skorygowana ostrość wzroku (BCVA), parametry topograficzne: - grubość rogówki w wierzchołku stożka rogówki

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Meyer 2021</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nieograniczony grant badawczy od Maurice & Phyllis Paykel Trust.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie zadeklarowana</p>	<p>- jednoosrodkowe, - dwuramienne (przeciwległe oko w grupie kontrolnej), - prospektywne - randomizowane (przydział liczb losowych), - brak zaślepienia, - brak informacji o hipotezie, - czas obserwacji: 5 lat</p> <p>Interwencja: cross-linking (CXL) wg protokołu drezdeńskiego</p> <p>Komparator: brak leczenia w oku przeciwległym</p> <p>Uwaga: pomiary w punktach czasowych: przed CXL oraz 1, 3, 7, 21, 42 dni oraz 6, 12 i >60 miesięcy po CXL</p>	<p>Kryteria włączenia: - pacjenci z postępującym stożkiem rogówki, - pacjenci w wieku 14 lat i więcej, - stwierdzona obustronna progresja stożka rogówki w obu oczach;</p> <p>Kryteria wykluczenia: - minimalna grubość rogówki $\leq 400 \mu\text{m}$, - bliznowacenie rogówki, - choroba oka inna niż stożek rogówki, - wcześniejsze epizody obrzęku rogówki lub zapalenia rogówki, - wcześniejszy zabieg chirurgiczny oka lub uraz - stabilny stożek rogówki w jednym lub obu oczach (do badania włączono tylko pacjentów z progresją w obu oczach).</p> <p>Liczba oczu/pacjentów: łącznie 38 oczu u 38 pacjentów, w tym w poszczególnych punktach pomiaru: - wejściowo: 38 oczu u 38 pacjentów w grupie CXL, 38 oczu u 38 pacjentów w grupie kontrolnej; - 6 mies.: 35 oczu u 35 pacjentów w grupie CXL, 35 oczu u 35 pacjentów w grupie kontrolnej; - 12 mies.: 25 oczu u 25 pacjentów w grupie CXL, 22 oczu u 22 pacjentów w grupie kontrolnej; - >60 mies.: 21 oczu u 21 pacjentów w grupie CXL, 9 oczu u 9 pacjentów w grupie kontrolnej;</p> <p>Udział pacjentów pediatrycznych: bd</p> <p>Średni wiek pacjentów (\pmSD): 21,1\pm6,7 lat</p> <p>Proporcja płci: bd</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> keratometria maksymalna (K_{max}) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> parametry ostrości widzenia: - nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA), - skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA), - ekwiwalent sferyczny (SE); parametry tomograficzne: - symulowana keratometria (simK w południku stromym i w południku płaskim), - symulowany astygmatyzm rogówki, - minimalna grubość rogówki (TCT)
<p>Bhattacharyya 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak źródła finansowania.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak konfliktu</p>	<p>- jednoosrodkowe, - dwuramienne, - prospektywne, - randomizowane. - czas obserwacji: 6 miesięcy</p> <p>Interwencja: cross-linking (CXL) wg protokołu drezdeńskiego</p> <p>Komparator: brak leczenia (podanie sztucznych łez)</p> <p>Uwagi: pomiary punktach czasowych: przed CXL oraz 1, 3, 7 dni oraz po 1, 3, 6 miesięcy po CXL.</p>	<p>Kryteria włączenia: - pacjenci z progresywnym stożkiem rogówki, - pacjenci w wieku 15–50 lat, - stwierdzona obustronna progresja stożka rogówki,</p> <p>Kryteria wykluczenia: - minimalna grubość rogówki $< 400 \mu\text{m}$, - wartość keratometrii maksymalnej $K_{\text{max}} > 60 \text{ D}$, - wcześniejsze epizody obrzęku rogówki lub zapalenia rogówki, - przebyte zabiegi chirurgiczne oka, - przebyte oparzenia termiczne lub chemiczne, - blizny na rogówce, zmiany na powierzchni oka, obrzęk gałki ocznej, opryszczka, owrzodzenia lub niegojąca się rogówka w wywiadzie, - choroby towarzyszące (autoimmunologiczne, cukrzyca) - ciąża, karmienie piersią.</p> <p>Liczba oczu/pacjentów: łącznie 78 oczu u 39 pacjentów (randomizacja i per analysis), w tym:</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> keratometria maksymalna (K_{max}) <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> parametry topograficzne - keratometria minimalna (K_{min}) - keratometria symulowana (simK) parametry widzenia - nieskorygowana ostrość wzroku (UCVA), - najlepiej skorygowana ostrość wzroku (BCVA), - moc cylindra, ekwiwalent sferyczny SE wrażliwość na kontrast (CS) ciśnienie wewnątrzgałkowe, gęstość komórek śródbłonka,

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>- grupa CXL: 39 oczu u 39 pacjentów - grupa kontrolna: 39 oczu u 39 pacjentów</p> <p>Udział pacjentów pediatrycznych: bd</p> <p>Średni wiek pacjentów (±SD): 23,795±5,44 lat</p> <p>Proporcja płci: 13 kobiet / 26 mężczyzn</p>	
<p>Hersh 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Avedro, Inc., Waltham, Massachusetts</p>	<p>- wieloośrodkowe, - prospektywne, - dwuramiennie, - randomizowane, - brak informacji o zaślepieniu, - brak informacji o hipotezie, - czas obserwacji: 12 mies.</p> <p>Interwencja: cross-linking (CXL) wg protokołu drezdeńskiego</p> <p>Komparator: pozorowane leczenie (podanie ryboflawiny bez usuwania nablönka)</p> <p>Uwagi: pomiary w punktach czasowych: przed CXL oraz 1, 3, 6 i 12 miesięcy po CXL. Analizę statystyczną oparto o populację ITT oraz per-analysis. W analizie skuteczności uwzględniono tyko oczy zrandomizowane: 205 oczu u 205 pacjentów i nie obejmowały wynków z cross-over lub innych oczu. Ostatnia z udokumentowanych wartości (metoda LOCF) została wykorzystana do przypisania brakujących danych do analizy 12-miesięcznej.</p>	<p>Kryteria włączenia: - pacjenci w wieku > 14 r.ż., - progresywny stożek rogówki - maksymalna keratometria Kmax ≥47D - stopień nachylenia dolnej części rogówki w porównaniu z górną częścią rogówki > 1,5, - skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA) gorsza niż 20/20, - grubość rogówki ≥ 300 µm</p> <p>Kryteria wykluczenia: - przebyta operacja rogówki, - grubość rogówki < 300 µm, - przebyte choroby rogówki (tj. uraz chemiczny, opóźnione gojenie nablönka), - ciąża, karmienie piersią</p> <p>Liczba oczu/pacjentów: łącznie 205 oczu (u 205 pacjentów, ITT), w tym: - grupa CXL: 102 (w tym 90 pozostało w badaniu) oczu/pacjentów - grupa kontrolna: 103 (w tym 76 pozostało w badaniu) oczu/pacjentów</p> <p>Udział pacjentów pediatrycznych: bd</p> <p>Średni wiek pacjentów (±SD): 33,0±10,9 lat, w tym: - grupa CXL: 31,1±9,5 lat - grupa kontrolna: 35±11,8 lat</p> <p>Proporcja płci: 62 kobiety / 143 mężczyzn</p>	<p><u>Pierwszorzędowe punkty końcowe:</u> - keratometria maksymalna (Kmax)</p> <p><u>Drugorzędowe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> parametry ostrości widzenia: skorygowana ostrość wzroku do dali (CDVA), nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UDVA), ekwiwalent sferyczny wykazanej refrakcji (MRSE), liczba komórek śródbłonkowych, zdarzenia niepożądane <p><u>Pozostałe punkty końcowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> zakrzywienie rogówki ocenione przy użyciu kamery Scheimpfluga, 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, oślnienie, poświata, rozchodzące się promienie, suchość oka, ból, uczucie obecności ciała obcego w oczach) obecność zamglenia
<p>Malik 2017</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak źródła finansowania.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>- jednoośrodkowe, - dwuramiennie, - randomizowane, - brak informacji o zaślepieniu, - brak informacji o hipotezie, - okres obserwacji: 3 miesiące,</p> <p>Interwencja: cross-linking (CXL) wg protokołu drezdeńskiego</p> <p>Komparator: brak leczenia</p> <p>Uwagi: pomiary w punktach czasowych: przed CXL oraz 1 dzień, 2 i 4 tygodnie, oraz 3 miesiące po CXL</p>	<p>Kryteria włączenia: - pacjenci z obustronnym, postępującym stożkiem rogówki</p> <p>Kryteria wykluczenia: brak informacji</p> <p>Liczba oczu/pacjentów: łącznie 60 oczu u 30 pacjentów, w tym: - grupa CXL: 30 oczu u 30 pacjentów - grupa kontrolna: 30 oczu u 30 pacjentów</p> <p>Udział pacjentów pediatrycznych: bd</p> <p>Średni wiek pacjentów (±SD): 23,13±7,62 lat</p> <p>Proporcja płci: 34 kobiety / 26 mężczyzn</p>	<ul style="list-style-type: none"> symulowana keratometria (simK), skuteczność leczenia określona jako poprawa lub stabilizacja

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Ocena jakości. Dokonano szczegółowej oceny jakości badań RCT włączonych do niniejszego przeglądu. W tym celu wykorzystano narzędzie Cochrane Collaboration oceniające ryzyko błędu systematycznego w odniesieniu do kryteriów przedstawionych w tabeli poniżej. Włączone do analizy Agencji, badania RCT charakteryzują się stosunkowo niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego wynikającego z zastosowanej metody randomizacji oraz selektywności raportowania. Ewentualne błędy systematyczne mogą wynikać przede wszystkim z braku lub jedynie częściowego zaślepienia badaczy, pacjentów czy oceny efektów. Szczegółowa ocena badań RCT została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg The Cochrane Collaboration.

Badanie	Metoda randomizacji	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane nt. efektów	Selektywne raportowanie
Larkin 2021	niskie	niskie	umiarkowane	umiarkowane	niskie	niskie
Meyer 2021	umiarkowane	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie
Bhattacharyya 2019	niskie	umiarkowane	wysokie	wysokie	niskie	niskie
Hersh 2017	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie
Malik 2017	niskie	wysokie	wysokie	wysokie	niskie	niskie

Źródło: <http://handbook.cochrane.org>; <https://sites.google.com/site/riskofbiastool/welcome/rob-2-0-tool>

3. Badania obserwacyjne

Tabela 23. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do analizy – skuteczność praktyczna.

Badanie	Metodyka	Populacja	Oceniane punkty końcowe
<p>Simantov 2021</p> <p>Źródło finansowania: brak źródła finansowania</p> <p>Konflikt interesów: brak konfliktu</p>	<ul style="list-style-type: none"> - retrospektywne, - kohortowe, - randomizowane, - okres obserwacji: 7 lat <p>Interwencja: cross-linking (CXL) z usunięciem nabłonka</p> <p>Komparator: brak leczenia</p> <p>Uwagi: CXL wykonywano na oku z najgorszą nieskorygowaną ostrością wzroku do dali, podczas gdy inne nieleczone oko ze stożkiem rogówki pozostawało pod ścisłą obserwacją co 3–4 mies. Pomiary dokonywane punktach czasowych: przed CXL oraz 1, 2, 5, 6, 7 lat po CXL.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stożek rogówki 1 i 2 stopnia wg skali Amslera-Krumeicha, - wiek do 18 roku życia <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zakażenie lub obrzęk rogówki, - zawansowany stożek rogówki (3 lub stopnia wg skali Amslera-Krumeicha), - blizny na rogówce - minimalna grubość rogówki <400 µm <p>Liczba oczu/pacjentów: łącznie 60 oczu u 30 pacjentów, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa CXL: 30 oczu u 30 pacjentów - grupa kontrolna: 30 oczu u 30 pacjentów <p>Udział pacjentów pediatrycznych: 100% (n= 30)</p> <p>Średni wiek pacjentów (±SD): 16±2,1 lat (zakres: 11–18 lat).</p> <p>Proporcja płci: 10 kobiet / 20 mężczyzn</p>	<ul style="list-style-type: none"> - keratometria maksymalna (Kmax), - keratometria średnia (Kavg), - najcieńsza grubość rogówki (TCT), - nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UCDVA), - najlepiej skorygowana ostrość wzroku do dali z korekcją okularową (BCDVA), - zdarzenia niepożądane.
<p>Or 2018</p> <p>Źródło finansowania: brak źródła finansowania</p> <p>Konflikt interesów: brak konfliktu</p>	<ul style="list-style-type: none"> - retrospektywne, - kohortowe, - randomizowane, - okres obserwacji: 5 lat <p>Interwencja: cross-linking (CXL) z usunięciem nabłonka</p> <p>Komparator: brak leczenia</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - stożek rogówki 1 i 2 stopnia wg skali Amslera-Krumeicha - wiek do 18 roku życia <p>Do grupy CXL zakwalifikowano „gorsze oko” bez udokumentowanej progresji.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - keratometria maksymalna (Kmax), - keratometria średnia (Kavg), - pachymetria: najcieńsza grubość rogówki (TCT), - nieskorygowana ostrość wzroku do dali (UCDVA) - najlepiej skorygowana ostrość wzroku do dali z korekcją okularową (BCDVA) - wykazana refrakcja

Badanie	Metodyka	Populacja	Oceniane punkty końcowe
	<p><u>Uwagi:</u> CXL wykonywano na oku z gorszą nieskorygowaną ostrością wzroku, podczas gdy inne nieleczone oko ze stożkiem rogówki pozostawało pod ścisłą obserwacją co 3–4 mies.</p> <p>Pomiary dokonywane w punktach czasowych: przed CXL oraz 1, 3, 6 miesięcy i 1, 2, 5 lat po CXL.</p>	<p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - zawansowany stożek rogówki, - blizny na rogówce, - minimalna grubość rogówki <400 µm <p>Liczba oczu/pacjentów: łącznie ostatecznie 80 oczu (u 40 pacjentów), w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> - grupa CXL: 40 oczu u 40 pacjentów - grupa kontrolna: 40 oczu u 40 pacjentów <p>Udział pacjentów pediatrycznych: 100% (n= 40)</p> <p>Średni wiek pacjentów (±SD): 15,6±2,1 lat (zakres: 11–18 lat).</p> <p>Proporcja płci: 7 kobiet / 33 mężczyzn</p>	<ul style="list-style-type: none"> - aberracja sferyczna wyższego rzędu HOAs - zdarzenia niepożądane

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Ocena jakości. Jakość badania Simantov 2021 oceniono na 7/9 pkt w skali NOS. W przypadku tego badania zastrzeżenia wynikają z faktu, iż podczas obserwacji liczebność grup uległa zmianie co nie zostało jednoznacznie udokumentowane a wpłynęło na prezentowane wyniki. Ponadto badanie było niezaślepienie, grupę kontrolną stanowiło drugie nieleczone oko pacjenta a przydział do grupy nie był losowy (do grupy badanej włączono oczy, które miały gorszą nieskorygowaną ostrość wzroku).

Jakość badania Or 2018 oceniono na 8/9 pkt w skali NOS. W przypadku tego badania zastrzeżenia wynikają z faktu, iż badanie było niezaślepienie, grupę kontrolną stanowiło drugie nieleczone oko pacjenta, a przydział do grupy nie był losowy (do grupy badanej włączono oczy, które miały bardziej zawansowany stożek rogówki).

Poniżej przedstawiono szczegółową ocenę jakości badań obserwacyjnych.

Tabela 24. Ocena wiarygodności metodologicznej włączonych badań obserwacyjnych w skali NOS.

Obszar	Szczegółowe zagadnienia	Punktacja dla badania:	
		Simantov 2021	Or 2018
Selekcja pacjentów (maks. 4 pkt)	Reprezentatywność kohorty poddanej ekspozycji	1/1	1/1
	Dobór kohorty niepoddawanej ekspozycji (grupy kontrolnej)	1/1	1/1
	Stwierdzenie narażenia na ekspozycję	1/1	1/1
	Wykazanie braku obecności określonego punktu końcowego na początku badania	1/1	1/1
Porównywalność grup (maks. 2 pkt)	Porównywalność kohort	2/2	2/2
Wyniki (maks. 3 pkt)	Ocena wyniku	0/1	0/1
	Wystarczająco długa obserwacja, aby pojawiły się wyniki	1/1	1/1
	Adekwatność obserwacji kohort	0/1	1/1
Łącznie (maks. 9 pkt)		7/9	8/9

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

5.3. Wyniki odnoszące się do skuteczności

5.3.1. Przegląd systematyczny

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jeden przegląd systematyczny badań RCT *Kobashi 2017* dotyczący oceny wpływu sieciowania włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL) na wybrane parametry wzroku u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki. W przeglądzie przedstawiono wyniki dla 12-miesięcznego okresu obserwacji.

Poniżej przedstawiono wyniki dla punktów końcowych zdefiniowanych w kryteriach włączenia do niniejszego przeglądu.

1. Kmax

We wszystkich pięciu włączonych badaniach stwierdzono spadek wartości Kmax po roku od zastosowanego leczenia metodą CXL, jednakże ze względu na znaczną heterogeniczność badań ($I^2 = 81\%$) autorzy przeglądu odstąpili od przeprowadzenia metaanalizy. Natomiast wyniki dla poszczególnych badań wykazały istotnie statystyczną zmianę wartości Kmax na korzyść ramienia interwencyjnego. Wyniki poszczególnych badań przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Zmiana keratometrii maksymalnej (Kmax) między grupami CXL i kontrolną w badaniach RCT włączonych do przeglądu Kobashi 2017.

Punkt końcowy	Badanie	CXL			Kontrola			Waga (%)	Średnia różnica (MD) (IV, model efektów losowych, 95%CI)	p*	Poziom jakości dowodów
		średnia	SD	n	średnia	SD	n				
Kmax [D]	Greenstein 2011	-2,03	4,4	49	0,29	1,19	21	11,6	-2,32 [-3,65, -0,99]	bd	E
	Wittig-Silva 2014	-0,72	1,02	46	1,2	1,79	41	21,0	-1,92 [-2,54, -1,30]	<0,001	E
	O'Brart 2011	-0,9	1,26	22	-0,1	1,26	22	19,1	-0,80 [-1,54, -0,06]	0,04	C
	Seyedian 2015	-0,22	0,6	26	0,41	0,74	26	24,6	-0,63 [-1,00, -0,26]	0,002	E
	Lang 2015	-0,35	0,58	15	0,11	0,61	14	23,7	-0,46 [-0,89, -0,03]	0,02	E

Heterogeniczność badań: $I^2 = 81\%$

Objaśnienia: * – wartość z badania źródłowego

2. BSCVA / CDVA

Metaanaliza średnich różnic (MD) w zakresie parametru najlepszej ostrości wzroku z korekcją okularową (BSCVA) z czterech badań (Greenstein 2011, O'Brart 2011, Wittig-Silva 2014, Seyedian 2015: ogółem 253 oczu, w tym 143 oczu poddanych leczeniu CXL i 110 oczu w ramieniu kontrolnym) wykazała istotną statystycznie przewagę na korzyść ramienia CXL w porównaniu z ramieniem kontrolnym (MD= -0,09 [95%CI: -0,14, -0,04]; $p = 0,0005$, $I^2 = 0\%$, w badaniu nie podano wartości średnich zmian dla poszczególnych ramion). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku z korekcją okularową (BSCVA, logMAR) między grupą CXL i grupą kontrolną w badaniach RCT włączonych do przeglądu Kobashi 2017.

Punkt końcowy	Badanie	CXL			Kontrola			Waga (%)	Średnia różnica (MD) (IV, model efektów losowych, 95%CI)	p*	Poziom jakości dowodów
		średnia	SD	n	średnia	SD	n				
BSCVA [logMAR]	Greenstein 2011	-0,14	0,21	49	-0,04	0,14	21	37,7	-0,10 [-0,18, -0,02]	bd	E
	O'Brart 2011	-0,06	1,35	22	-0,07	1,32	22	0,4	0,01 [-0,78, 0,80]	0,98**	C
	Seyedian 2015	-0,13	0,21	26	-0,01	0,19	26	22,4	-0,12 [-0,23, -0,01]	0,014	E
	Wittig-Silva 2014	-0,09	0,2	46	-0,02	0,19	41	39,5	-0,07 [-0,15, 0,01]	0,094	E
	Wynik skumulowany	bd		143	bd		110	100	-0,09 [-0,14, -0,04] p= 0,0005, I² = 0%	–	D

Heterogeniczność badań: $I^2 = 0\%$

Objaśnienia: * – wartość z badania źródłowego; ** – wartość p dla parametru podanego w badaniu w zapisie dziesiętnym dla tablicy Snellena

Uwagi analityczne: w badaniu Greenstein 2011 przedstawiono wyniki dla skorygowanej ostrości wzroku do dali CDVA.

3. UCVA

Niekorygowaną ostrość wzroku (UCVA) oceniono w trzech włączonych do przeglądu badaniach (Greenstein 2011, O'Bart 2011, Wittig-Silva 2014). Ze względu na znaczną heterogeniczność badań ($I^2 = 57\%$) autorzy przeglądu odstąpili od przeprowadzenia metaanalizy. Wyniki poszczególnych badań przedstawia tabela poniżej.

Tabela 27. Zmiana nieskorygowanej ostrości wzroku (UCVA) między grupami CXL i kontrolną w badaniach RCT włączonych do przeglądu Kobashi 2017.

Punkt końcowy	Badanie	CXL			Kontrola			Waga (%)	Średnia różnica (MD) (IV, model efektów stałych, 95%CI)	p*	Poziom jakości dowodów
		średnia	SD	n	średnia	SD	n				
UCVA [logMAR]	Greenstein 2011	-0,05	0,37	49	-0,04	0,18	21	43,3	-0,01 [-0,14, 0,12]	bd	E
	Wittig-Silva 2014	-0,09	1,28	46	0,02	1,28	41	1,3	-0,11 [-0,87, 0,65]	0,094	E
	O'Brart 2011	-0,14	0,34	22	0,06	0,19	22	55,4	-0,20 [-0,31, -0,09]	0,2**	C

Heterogeniczność badań: $I^2 = 57\%$

Objaśnienia: * – wartość z badania źródłowego; ** – wartość p dla parametru podanego w badaniu w zapisie dziesiętnym tablicy Snellena

Wnioski autorów przeglądu:

- CXL może skutecznie zatrzymać postęp stożka rogówki przez co najmniej rok w określonych warunkach;
- dowody są ograniczone ze względu na znaczną heterogeniczność i niedostatek badań z randomizacją.

5.3.2. Badania pierwotne – RCT

Poniżej zaprezentowano wyniki skuteczności klinicznej dla analizowanych w niniejszym opracowaniu punktów końcowych dotyczących pomiarów keratometrycznych rogówki (Kmax, simK) oraz ostrości widzenia (CDVA, UDVA), przedstawione w odnalezionych badaniach pierwotnych.

Larkin 2021

W badaniu Larkin 2021 odnotowano następujące wyniki w 18. miesiącu obserwacji:

- nieistotną statystycznie skorygowaną różnicę w Kmax pomiędzy grupami, która wyniosła -2,11 D (I vs K (średnia±SD): 57,0±6,2 vs 60,3±7,7 D; 95%CI: -4,81–0,60 D, p=0,13; n: 30 vs 28 oczu);
- stwierdzono i.s. rosnącą różnicę w średniej nieskorygowanej (UCVA) i najlepiej skorygowanej ostrości wzroku (BCVA) między grupą badaną a grupą kontrolną (p=0,002, zarówno dla różnicy BCVA – I vs K (średnia±SD): 0,4±0,4 vs 0,6±0,6 logMAR, jak i dla UCVA – I vs K (średnia±SD): 0,5±0,3 vs 0,8±0,6 logMAR; n: 30 vs 28 oczu).

W kontekście skuteczności długoterminowej w 18 mies. obserwacji w badaniu Larkin 2021, pomimo braku określania istotności statystycznej trendów, stwierdzono, iż względem wartości początkowych:

- parametr Kmax wykazał mniejszą dynamikę wzrostu w grupie po CXL (średnia±SD: 59,0±4,8 vs 57,0±6,2 D, n= 30 oczu) niż w grupie kontrolnej (średnia±SD: 57,2±5,7 vs 60,3±7,7 D, n= 28 oczu);
- u pacjentów w grupie badanej wartości BCVA (średnia±SD: 0,5±0,4 vs 0,4±0,4 logMAR, n= 30 oczu) oraz UCVA (średnia±SD: 0,6±0,4 vs 0,5±0,3 logMAR, n= 30 oczu) zmniejszyły się po 18 mies. od przeprowadzenia zabiegu, podczas gdy w grupie kontrolnej wartości BCVA i UCVA zwiększyły się po tym okresie (BCVA (średnia±SD): 0,5±0,3 vs 0,6±0,6 logMAR, n= 28 oczu; UCVA (średnia±SD): 0,7±0,4 vs 0,8±0,6 logMAR, n= 28 oczu).

Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 28. Larkin 2021 – wyniki dla punktów końcowych Kmax, BCVA, UCVA.

Larkin 2021 (liczba oczu)		Średnia wartość początkowa (średnia \pm SD)	Średnia wartość w 18 mies. po zabiegu (średnia \pm SD)	Poziom jakości dowodów
Kmax [D]	CXL (n=30)	56,0 \pm 4,8	57,0 \pm 6,2	C
	Grupa kontrolna (n=28)	57,2 \pm 5,7	60,3 \pm 7,7	
	p*	–	0,13	
BCVA [logMAR]	CXL (n=30)	0,5 \pm 0,4	0,4 \pm 0,4	
	Grupa kontrolna (n=28)	0,5 \pm 0,4	0,6 \pm 0,6	
	p*	–	0,002	
UCVA [logMAR]	CXL (n=30)	0,6 \pm 0,4	0,5 \pm 0,3	
	Grupa kontrolna (n=28)	0,7 \pm 0,4	0,8 \pm 0,6	
	p*	–	0,002	

Objaśnienia: * – wartość p dla różnicy między grupą badaną (CXL) a grupą kontrolną w danym punkcie czasowym; „–” – nie określano w publikacji.

Meyer 2021

W badaniu Meyer 2021 wykazano, iż dla:

- Kmax
 - stwierdzono istotnie statystyczne różnice między grupą badaną (CXL) a grupą kontrolną w 12. miesiącu obserwacji na korzyść grupy badanej (I vs K (średnia \pm SD): -1,27 \pm 2,38 vs 1,26 \pm 2,20 D, p<0,001; różnica średnich = 2,53 D; n: 25 vs 22 oczu), utrzymującą się także po 60 miesiącach od zabiegu (I vs K (średnia \pm SD): -1,45 \pm 2,25 vs 1,71 \pm 2,46 D, p<0,001, różnica średnich = 3,16 D; n: 21 vs 9 oczu),
 - w perspektywie długoterminowej w porównaniu ze stanem wyjściowym wystąpiły statystycznie istotne zmiany w keratometrii maksymalnej (Kmax), które wskazywały na ogólne zwiększenie krzywizny rogówki w grupie kontrolnej (średnie różnice w 6., 12. i >60 mies. (\pm SD): 0,96 \pm 1,67 D, p<0,01 (n= 35 oczu), 1,26 \pm 2,20 D, p<0,01 (n= 22 oczu) oraz 1,71 \pm 2,46 D, p<0,001 (n= 9 oczu)) w stosunku do wartości wyjściowej: 59,7 \pm 7,0 D (n= 38 oczu)) i spłaszczenie w grupie leczonej (średnie różnice w 6., 12. i >60 mies. (\pm SD): 0,77 \pm 2,5 D p=0,08 (n= 35 oczu); -1,27 \pm 2,38 D, p<0,01 (n= 25 oczu) oraz -1,45 \pm 2,25 D, p<0,01 (n= 21 oczu) w stosunku do wartości wyjściowej (\pm SD): 59,7 \pm 7,0 D (n= 38 oczu)), z różnicami utrzymującymi się po 5 latach obserwacji;
- simK w południku stromym i simK w południku płaskim
 - odnotowano znamienne statystycznie różnice między grupą leczoną a grupą kontrolną w każdym z punktów czasowych, zarówno dla simK w południku stromym (średnia różnica > 60 mies. po zabiegu, (\pm SD), I vs K: -1,45 \pm 2,25 vs 1,71 \pm 2,46 D, p<0,001; n: 21 vs 9 oczu), jak i dla simK w południku płaskim;
 - w kontekście oceny efektywności długoterminowej, dla simK w południku stromym oraz simK w południku płaskim, w grupie oczu po CXL odnotowano istotnie statystycznie, ogólne spłaszczenie, a w grupie kontrolnej ogólne zwiększenie krzywizny, utrzymujące się w czasie obserwacji;
- CDVA
 - nie odnotowano znaczących różnic dla średniej wartości parametru skorygowanej ostrości wzroku do dali (CDVA) w żadnym punkcie czasowym w porównaniu z wartością wyjściową zarówno dla grupy badanej, jak i kontrolnej;
- UDVA
 - porównując grupę badaną (CXL) i kontrolną, stwierdzono istotne różnice w średniej zmianie dla parametru nieskorygowanej ostrości wzroku do dali (UDVA) jedynie po 12 miesiącach obserwacji (I vs K (\pm SD): -0,21 \pm 0,29 vs -0,01 \pm 0,20 logMAR, p<0,01; n: 25 vs 22 oczu);
 - w porównaniu z pomiarami przedoperacyjnymi, średnia wartość UDVA leczonych oczu uległa znacznej poprawie w całym okresie obserwacji (średnie różnice w 6., 12. i >60 mies. (\pm SD): -0,20 \pm 0,31 logMAR, p<0,001 (n= 35 oczu); -0,21 \pm 0,29 logMAR, p<0,001 (n= 25 oczu) oraz -0,13 \pm 0,31 logMAR, p=0,02 (n= 21 oczu) względem wartości wyjściowej (średnia \pm SD): 0,81 \pm 0,34 logMAR (n= 38 oczu)). Nie

stwierdzono znaczących różnic w średniej UDVA dla grupy kontrolnej w porównaniu z wartością początkową.

Szczegółowe wyniki przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Meyer 2021 – wyniki dla punktów końcowych Kmax, simK, CDVA, UDVA.

Meyer 2021		Wartość początkowa (średnia ±SD)	Średnia różnica w 6 mies. po zabiegu (średnia ±SD)	p**	Średnia różnica w 12 mies. po zabiegu (średnia ±SD)	p**	Średnia różnica >60 mies. po zabiegu (średnia ±SD)	p**	Poziom jakości dowodów
Liczba oczu (I/K)		38/38	35/35		25/22		21/9		C
Kmax [D]	CXL	59,7±7,0	-0,77±2,5	0,08	-1,27±2,38	<0,01	-1,45±2,25	<0,01	
	Grupa kontrolna	55,9±7,5	0,96±1,67	<0,01	1,26±2,20	<0,01	1,71±2,46	<0,001	
	p*	0,10	0,05		<0,001		<0,001		
simK w południk u stromym (D)	CXL	53,7±5,5	-0,63±1,21	<0,01	-0,79±1,15	<0,001	-1,07±1,22	<0,001	
	Grupa kontrolna	51,2±5,2	0,58±1,06	<0,01	0,79±1,42	<0,01	0,96±1,97	<0,01	
	p*	0,11	<0,001		<0,001		<0,001		
simK w południk u płaskim (D)	CXL	47,7±4,4	-0,66±1,22	<0,01	-0,56±1,03	<0,01	-0,61±1,34	0,01	
	Grupa kontrolna	46,6±3,9	0,33±0,84	0,04	0,41±0,96	0,04	0,43±1,12	0,04	
	p*	0,38	<0,001		<0,001		<0,01		
CDVA [logMAR]	CXL	0,33±0,26	-0,03±0,17	0,35	-0,06±0,14	0,24	-0,04±0,23	0,32	
	Grupa kontrolna	0,28±0,23	-0,04±0,14	0,32	-0,02±0,14	0,47	-0,02±0,20	0,54	
	p*	0,42	0,80		0,43		0,76		
UDVA [logMAR]	CXL	0,81±0,34	-0,20±0,31	<0,001	-0,21±0,29	<0,001	-0,13±0,31	0,02	
	Grupa kontrolna	0,64±4,41	-0,05±0,22	0,54	-0,01±0,20	0,72	0,02±0,29	0,72	
	p*	0,12	0,05		<0,01		0,06		

Objaśnienia: * – istotność statystyczna w grupach kontrolnych i leczonych w tym samym punkcie czasowym. ** – istotność statystyczna w 6, 12 i po 60 miesiącach z wartościami wyjściowymi; I – interwencja; K – komparator.

Bhattacharyya 2019

W badaniu Bhattacharyya 2019 wykazano, iż dla parametrów:

- Kmax
 - w 3. i 6. mies. obserwacji nie odnotowano znamienych statystycznie różnic pomiędzy grupą oczu po CXL a grupą kontrolną, jednakże niższe wartości Kmax odnotowano w grupie oczu leczonych;
 - w kontekście efektów długoterminowych dla poszczególnych ramion stwierdzono, iż:
 - w grupie oczu po CXL leczenie spowodowało n.s. zmniejszenie średniego Kmax w 3 mies. (średnia±SD: 57,62±7,17 D, p= 1,0; n= 39 oczu) i 6 mies. (średnia±SD: 57,39±7,21 D, p= 1,0; n= 39 oczu) w porównaniu z wartością wyjściową (średnia±SD: 59,02±7,3 D; n= 39 oczu);
 - z kolei w grupie kontrolnej zaobserwowano n.s. wzrost średnich wartości Kmax (średnia±SD) w czasie, z wartości wyjściowych 58,6±7,2 D (n= 39 oczu) do 59,31±7,3 D (n= 39 oczu) po 3 mies. i 59,97±7,34 D (n= 39 oczu) po 6 mies., ale wzrost ten nie był istotny statystycznie;
- simK
 - porównanie pomiędzy grupami wykazało i.s. różnice wartości simK po 3 mies. (I vs K (średnia±SD): 53,33±4,44 vs 55,71±4,75, p= 0,025; n: 39 vs 39) oraz 6 mies. (I vs K (średnia±SD): 52,71 ± 4,76 vs 56,12 ± 4,84, p= 0,002; n= 39 vs 39 oczu);

- w kontekście efektów długoterminowych dla poszczególnych ramion stwierdzono, iż:
 - w grupie badanej średnia wartość simK (średnia±SD) spadła do poziomu 53,33±4,44 D po 3 mies. oraz 52,71±4,67 D po 6 mies. obserwacji (n= 39 oczu) względem wartości początkowej (54,78±4,58 D; n= 39 oczu) (nie uzyskano i.s. w obu punktach czasowych);
 - natomiast w grupie kontrolnej obserwowano wzrost średniej wartości simK (średnia±SD) w 3 mies. (55,71±4,75 D, n= 39 oczu), jak i w 6 mies. (56,12±4,84 D, n= 39 oczu) obserwacji, względem wartości wyjściowej (54,8±4,63 D, n= 39 oczu) (nie uzyskano i.s. w obu punktach czasowych);
- BCVA
 - porównanie pomiędzy grupami wykazało i.s. różnice w 6. mies. po CXL na korzyść grupy badanej (I vs K (średnia±SD): 0,0674±0,1060 vs 0,2638±0,1218 logMAR, p< 0,001; n: 39 vs 39 oczu);
 - w analizie efektów długoterminowych dla poszczególnych ramion:
 - w grupie badanej uzyskano najpierw i.s. wzrost średniej wartości BCVA (±SD) w 3. mies. (0,2074±0,1103 logMAR, p= 0,001, n= 39 oczu), a następnie spadek wartości w 6. mies. (0,0674±0,1060 logMAR, p= 0,038, n= 39 oczu), w porównaniu z wartością wyjściową (0,1251±0,944 logMAR; n= 39 oczu);
 - w grupie kontrolnej obserwowano i.s. przyrost średniej wartości BCVA (±SD) w całym okresie obserwacji (0,2023±0,1103 logMAR, p= 0,003 (n= 39 oczu) oraz 0,2638±0,1218 logMAR, p< 0,001 (n= 39 oczu), odpowiednio w 3. i 6. mies. obserwacji) względem wartości wyjściowej (0,115±0,09 logMAR, n= 39 oczu).
- UCVA
 - podobnie jak w przypadku BRVA porównanie pomiędzy grupami wykazało i.s. różnice w UCVA jedynie w 6. mies. po CXL na korzyść grupy badanej (I vs K (średnia±SD): 0,2774±0,2267 vs 0,4590±0,1649 logMAR, p< 0,001; n: 39 vs 39 oczu);
 - w analizie efektów długoterminowych dla poszczególnych ramion:
 - w grupie badanej uzyskano najpierw wzrost średniej wartości UCVA w 3 mies. (średnia±SD: 0,3674±0,1691 logMAR, p= 1,0, n= 39 oczu), a następnie spadek wartości w 6. mies. (średnia±SD: 0,2774±0,2267 logMAR, p= 1,0, n= 39 oczu), w porównaniu z wartością wyjściową (średnia±SD: 0,323±0,1224 logMAR, n= 39 oczu), nie odnotowawszy i.s. dla ww. zmian;
 - w grupie kontrolnej obserwowano przyrost średniej wartości UCVA w całym okresie obserwacji (średnia±SD: 0,4026±0,1813 logMAR, p= 0,109 (n= 39 oczu) oraz 0,4590±0,1649 logMAR, p= 0,001 (n= 39 oczu), odpowiednio w 3. i 6. mies. obserwacji) względem wartości wyjściowej (średnia±SD: 0,318±0,143 logMAR, n= 39 oczu).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Bhattacharyya 2019 – wyniki dla punktów końcowych Kmax, SimK, CDVA, UDVA.

Bhattacharyya 2019		Wartość początkowa (średnia ±SD)	Wartość w 3 mies. po zabiegu (średnia ±SD)	p**	Wartość w 6 mies. po zabiegu (średnia ±SD)	p**	Poziom jakości dowodów
Kmax [D]	CXL	59,02±7,3	57,62±7,17	1,00	57,39±7,21	1,00	C
	Grupa kontrolna	58,6±7,2	59,31±7,3	1,00	59,97±7,34	1,00	
	p*	0,805	0,308		0,122		
simK [D]	CXL	54,78±4,58	53,33±4,44	0,98	52,71±4,76	0,267	
	Grupa kontrolna	54,80±4,63	55,71±4,75	1,00	56,12±4,84	1,00	
	p*	0,987	0,025		0,002		
BCVA [logMAR]	CXL	0,1251±0,944	0,2074±0,1103	0,001	0,0674±0,1060	0,038	
	Grupa kontrolna	0,115±0,097	0,2023±0,1103	0,003	0,2638±0,1218	<0,001	
	p*	0,674	0,812		<0,001		
CXL	0,323±0,1224	0,3674±0,1691	1,00	0,2774±0,2267	1,00		

Bhattacharyya 2019		Wartość początkowa (średnia ±SD)	Wartość w 3 mies. po zabiegu (średnia ±SD)	p**	Wartość w 6 mies. po zabiegu (średnia ±SD)	p**	Poziom jakości dowodów
UCVA [logMAR]	Grupa kontrolna	0,318±0,143	0,4026±0,1813	0,109	0,4590±0,1649	0,001	
	p*	0,865	0,379		<0,001		

Objaśnienia: * – porównanie pomiarów w 3 i 6 między grupa badaną CXL a grupą kontrolną; ** – porównanie pomiarów w 3 lub 6 miesiącu z wartościami wyjściowymi dla każdej z grup.

Komentarz analityczny: W badaniu Bhattacharyya 2019 założono, iż wzrost o 1 D lub więcej w odczycie Kmax oznacza progresję ektazji. Spadek odczytu Kmax o więcej niż 1 D uznano za regresję. Ektazja jest stabilna w tych przypadkach, w których wartość Kmax nadal mieściła się w zakresie ±1 D.

Hersh 2017

W badaniu Hersh 2017 wykazano, iż dla parametrów:

- Kmax
 - w 12. mies. obserwacji odnotowano znamienne statystyczną różnicę na korzyść grupy oczu po CXL w porównaniu do grupy kontrolnej (I vs K (średnia±SD): 59,2±8,3 vs 62,1±0,8 D, p< 0,0001, różnica średnich = 2,6 D; n: 89 vs 2 oczu);
 - w kontekście efektów długoterminowych dla poszczególnych ramion, oszacowanych w modelu LOCF, stwierdzono, iż między wartością wyjściową a 12 miesiącami po zabiegu:
 - w grupie leczonej CXL nastąpił istotny spadek średniej maksymalnej wartości keratometrii (±SD) (1,6±4,2 D) (początek vs 12 mies. (średnia±SD): 60,9±9,2 vs 59,2±8,3 D, p< 0,001; n: 102 vs 102 oczu),
 - w grupie kontrolnej nastąpił istotny wzrost średniej maksymalnej wartości keratometrii (±SD) (1,0±5,1 D) (początek vs 12 mies. (średnia±SD): 60,4±8,9 vs 61,4±10,7 D, p< 0,001; n: 103 vs 103 oczu)
- CDVA
 - w 12. mies. obserwacji odnotowano znamienne statystyczną różnicę (3,5 litery na tablicy ETDRS) na korzyść grupy oczu po CXL w porównaniu do grupy kontrolnej (I vs K (średnia±SD): 39,4±11,7 vs 40,0±0,0 logMAR Letters Read, p< 0,01; n: 86 vs 2 oczu).
 - w kontekście efektów długoterminowych dla poszczególnych ramion, oszacowanych w modelu LOCF, stwierdzono, iż między wartością wyjściową a 12 miesiącami po zabiegu:
 - nastąpiła znacząca poprawa ostrości wzroku o 5,7 litery na tablicy ETDRS (początek vs 12 mies. (średnia±SD): 33,2±13,4 vs 38,9±11,8 logMAR Letters Read; n: 102 vs 102 oczu, nie określano i.s. w badaniu),
 - w grupie kontrolnej nastąpił wzrost o około 2,2 litery na tablicy ETDRS (początek vs 12 mies. (średnia±SD): 32,8±13,6 vs 35,0±13,8 logMAR Letters Read; n: 103 vs 103 oczu, nie określano i.s. w badaniu).
- UDVA
 - w 12. mies. obserwacji odnotowano brak istotnie statystycznej różnicy (4,4 litery na tablicy ETDRS) między grupą oczu po CXL a grupą kontrolną (I vs K (średnia±SD): 16,8±14,7 vs 4,0±0,80 logMAR Letters Read, p >0,05, n: 86 vs 2 oczu);
 - w kontekście efektów długoterminowych dla poszczególnych ramion, oszacowanych w modelu LOCF, stwierdzono, iż między wartością wyjściową a 12 miesiącami po zabiegu:
 - nastąpiła znacząca poprawa ostrości wzroku o 4,4 litery na tablicy ETDRS (początek vs 12 mies. (średnia±SD): 11,9±12,2 vs 16,3±14,5 logMAR Letters Read, n: 102 vs 102 oczu, nie określano i.s. w badaniu),
 - w grupie kontrolnej nastąpił wzrost o około 2,2 litery na tablicy ETDRS (początek vs 12 mies. (średnia±SD): 8,2±11,0 vs 10,8±12,9 logMAR Letters Read, n: 102 vs 102 oczu, nie określano i.s. w badaniu).

Komentarz analityczny: Pomiarzy ostrości wzroku przedstawione w powyższym badaniu uzyskano w kontrolowanych warunkach oświetleniowych przy użyciu drugiego wydania zmodyfikowanej karty ostrości wzroku (ang. Lighthouse

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), z literami Sloana. Jeśli pacjenci nie byli w stanie odczytać liter znajdujących się w odległości 4 metrów, badano ich w odległości 2m od karty. Ostrość wzroku rejestrowano i analizowano jako liczbę liter w badaniu ETDRS w logarytmach jednostek minimalnego kąta rozdzielczości (logMAR). Należy mieć również na uwadze, iż w przypadku parametrów CDVA i UDVA stwierdzono nierównomiernie liczebnie grupy – wyniki dla grupy kontrolnej obliczono w oparciu o dane pochodzące jedynie od dwóch pacjentów, podczas gdy w grupie badanej było ich odpowiednio 86 i 89 osób.

Tabela 31. Hersh 2017 – wyniki dla punktów końcowych Kmax, CDVA, UDVA.

Hersh 2017		Wartość początkowa (średnia ±SD, n oczu)	Wartość w 1 mies. po zabiegu (średnia ±SD, n oczu)	Wartość w 3 mies. po zabiegu (średnia ±SD, n oczu)	Wartość w 6 mies. po zabiegu (średnia ±SD, n oczu)	Wartość w 12 mies. po zabiegu (średnia ±SD, n oczu)	p**	Poziom jakości dowodów
Kmax [D]	CXL	60,9±9,2 (102)	62,4±9,1 (99)	60,6±8,8 (96)	59,9±8,3 (95)	59,2±8,3 (89)	–	C
	Grupa kontrolna	60,4±8,9 (103)	59,2±12,6 (101)	61,0±10,6 (96)	62,6±10,9 (39)	62,1±0,8 (2)	–	
	p*	–	–	–	–	<0,0001		
Kmax [D] (metoda LOCF)	CXL	60,9±9,2 (102)	62,2±9,1 (102)	60,4±8,7 (102)	59,9±8,2 (102)	59,3±8,3 (102)	<0,001	
	Grupa kontrolna	60,4±8,9 (103)	59,2±12,5 (103)	61,0±10,5 (103)	61,3±10,7 (103)	61,4±10,7 (103)	<0,001	
CDVA [logMAR Letters Read]	CXL	33,2±13,4 (102)	32,8±13,0 (101)	37,9±11,6 (98)	38,7±11,8 (96)	39,4±11,7 (86)	–	
	Grupa kontrolna	32,8±13,6 (103)	35,3±13,4 (99)	35,1±14,1 (98)	34,1±13,0 (37)	40,0±0,0 (2)	–	
	p*	–	–	–	–	<0,01		
CDVA [logMAR Letters Read] (metoda LOCF)	CXL	33,2±13,4 (102)	32,8±12,9 (102)	37,2±12,1 (102)	38,1±12,1 (102)	38,9±11,8 (102)	–	
	Grupa kontrolna	32,8±13,6 (103)	35,3±13,2 (103)	35,3±13,9 (103)	35,0±13,8 (103)	35,0±13,8 (103)	–	
UDVA [logMAR Letters Read]	CXL	11,9±12,2 (102)	12,7±11,8 (99)	15,0±13,6 (98)	15,2±13,9 (96)	16,8±14,7 (89)	–	
	Grupa kontrolna	8,2±11,0 (103)	10,2±12,4 (98)	10,3±12,2 (96)	7,9±12,3 (37)	4,0±0,80 (2)	–	
	p*	–	–	–	–	>0,05		
UDVA [logMAR Letters Read] (metoda LOCF)	CXL	11,9±12,2 (102)	12,9±11,8 (102)	15,2±13,5 (102)	15,5±13,8 (102)	16,3±14,5 (102)	–	
	Grupa kontrolna	8,2±11,0 (103)	10,4±12,5 (103)	10,5±12,6 (103)	10,8±12,9 (103)	10,8±12,9 (103)	–	

Objaśnienia: * – wartość odnosząca się do różnicy wartości w 12. mies. między grupą badaną (CXL) a kontrolną, ** – wartość odnosząca się do różnicy wartości po 12 miesiącach obserwacji względem wartości początkowej, dla danej grupy; „–” – nie określano lub nie podano w publikacji

Malik 2017

W badaniu Malik 2019 wykazano, iż dla parametru:

- simK
 - w 3. mies. obserwacji odnotowano znamiennej statystycznie różnicę pomiędzy grupą oczu po CXL a grupą kontrolną, na korzyść grupy badanej (I vs K (średnia±SD): 48,28±4,47 vs 51,11±4,85, p= 0,022; n: 30 vs 30 oczu);
 - w kontekście efektów długoterminowych dla poszczególnych ramion stwierdzono, iż w 3. mies. obserwacji:
 - w grupie oczu po CXL leczenie spowodowało zmniejszenie średniego simK (średnia±SD: 48,28±4,47 D, p= bd, n= 30 oczu) w porównaniu z wartością wyjściową (średnia±SD: 50,94±4,84 D, n= 30 oczu);

- z kolei w grupie kontrolnej zaobserwowano wzrost średnich wartości Kmax (średnia±SD: 51,11±4,85 D, p= bd, n= 30 oczu) w porównaniu z wartością wyjściową (średnia±SD: 49,73±5,24 D, n= 30 oczu).

Tabela 32. Malik 2017 – wyniki dla punktu końcowego SimK.

Malik 2017		Średnia wartość początkowa (średnia ±SD, n oczu)	Średnia wartość w 3 mies. po zabiegu (średnia ±SD, n oczu)	p	Poziom jakości dowodów
Sim K [D]	CXL	50,94±4,84 (30)	48,28±4,47 (30)	–	C
	Grupa kontrolna	49,73±5,24 (30)	51,11±4,85 (30)		
	p*	–	0,022		

Objaśnienia: * - wartość p dla różnicy między grupą badaną (CXL) a kontrolną; „–” – nie określano w publikacji

5.3.3. Ocena skuteczności praktycznej

W ocenie skuteczności praktycznej uwzględniono dwa badania kohortowe: Simantov 20201 i Or 2018, w których analizowano skuteczność CXL u pacjentów pediatrycznych ze stożkiem rogówki.

Simantov 2021

- W grupie badanej wartość Kmax pozostała stabilna przez całe 7 lat obserwacji (średnia±SD: 56,86±3,22 D na początku badania i 57,26±3,19 D po 7 latach; p= 0,13, n= 30 oczu). Wartości UDVA oraz BDVA uległy poprawie w ciągu 7 lat obserwacji, ale bez istotności statystycznej (UDVA (średnia±SD): zmiana z 0,78±0,22 logMAR na początku do 0,58±0,26 logMAR po 7 latach; p= 0,13 (n= 30 oczu); BDVA (średnia±SD): z 0,23±0,1 logMAR do 0,17±0,05 logMAR, p>0,3, n= 30 oczu).
- W grupie kontrolnej średnia wartość Kmax znacznie wzrosła w ciągu całego okresu obserwacji (średnia±SD: z 46,97±3,82 D na początku badania do 49,5±3,26 D po 7 latach, p= 0,002, n= 30 oczu). UDVA pozostawało stabilne przez cały okres obserwacji (średnia±SD: 0,54±0,49 na początku i 0,47±0,49 logMAR po 7 latach, p >0,9, n= 30 oczu), a BSVA wykazała łagodne pogorszenie osiągające istotność statystyczną (średnia±SD: od 0,06±0,06 na początku do 0,13±0,1 logMAR po 7 latach, p= 0,001, n= 30 oczu).

Or 2018

- W grupie badanej wartość Kmax zmniejszyła się względem wartości początkowej (średnia±SD) z 58,7±4,9 D do 57,6±4,2 D (n= 40 oczu) po 5 latach obserwacji. Wartość UDVA uległa znacznej poprawie (średnia±SD: z 0,83±0,30 do 0,72±0,28 logMAR; p=0,01, n= 40 oczu), podczas całego pięcioletniego okresu obserwacji. Pod koniec okresu obserwacji stwierdzono także poprawę BDVA, jednakże nie wykazano istotności statystycznej (średnia±SD: z 0,28±0,19 do 0,23±0,15 logMAR, p=0,06, n= 40 oczu).
- W grupie kontrolnej względem wartości początkowej wartość Kmax nie wykazała znaczącej zmiany podczas całego 5-letniego okresu obserwacji (średnia±SD: z 49,6±6,9 do 50,5±6,2 D, p=0,18, n= 40), a średnie wartości UDVA i BDVA pozostały stabilne (odpowiednio (średnia±SD): 0,45±0,40 vs 0,52±0,46 logMAR, p=0,21 oraz 0,10±0,10 vs 0,13±0,10 logMAR, p=0,08).

Szczegółowe wyniki z ww. badań przedstawiono poniżej.

Tabela 33. Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności CXL z badań obserwacyjnych włączonych do analizy.

Parametr	Badanie	Grupa	Wartość początkowa (średnia ± SD)	Wartość w 5 roku obserwacji (średnia ± SD)	p*	Wartość w 7 roku obserwacji (średnia ± SD)	p*	Poziom jakości dowodów
Kmax [D]	Simantov 2021	CXL	56,86±3,22	57,204±3,21	–	57,26±3,19	0,13	E
		kontrolna	46,97±3,82	49,14±3,42	–	49,5±3,26	0,00	
	Or 2018	CXL	58,7±4,9	57,6±4,2	bd	–	–	E
		kontrolna	49,6±6,9	50,5±6,2	0,18	–	–	
UDVA	Simantov 2021	CXL	0,78±0,22	0,61±0,18	–	0,58±0,26	0,13	E

Parametr	Badanie	Grupa	Wartość początkowa (średnia ± SD)	Wartość w 5 roku obserwacji (średnia ± SD)	p*	Wartość w 7 roku obserwacji (średnia ± SD)	p*	Poziom jakości dowodów
[logMAR]		kontrolna	0,54±0,49	0,474±0,49	–	0,47±0,49	>0,9	
	Or 2018	CXL	0,83±0,30	0,72±0,28	0,01	–	–	E
kontrolna		0,45±0,40	0,52±0,46	0,21	–	–		
BDVA [logMAR]	Simantov 2021	CXL	0,23±0,1	0,2±0,1	–	0,17±0,05	>0,3	E
		kontrolna	0,06±0,06	0,106±0,02	–	0,13±0,1	0,001	
	Or 2018	CXL	0,28±0,19	0,23±0,15	0,06	–	–	E
		kontrolna	0,10±0,10	0,13±0,10	0,08	–	–	

Objaśnienia: * – wartość odnosząca się do różnicy pomiędzy wartością początkową a końcową w punkcie czasowym obserwacji dla danej grupy, bd – brak jednoznacznych danych w treści publikacji.

5.4. Wyniki odnoszące się do bezpieczeństwa

Analiza włączonych publikacji (badania RCT, badania obserwacyjne) wykazała, iż:

- w badaniu Malik 2017 nie podano informacji na temat wystąpienia potencjalnych powikłań;
- w badaniu Larkin 2021 nie zarejestrowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z wykonaniem sieciowaniem rogówki;
- zmętnienie rogówki było najczęstszym pojawiającym się zdarzeniem niepożądanym w analizowanych badaniach: Meyer 2021 (4/38 oczu, 11%), Simantov 2021 (5/30 oczu, 17%), Bhattacharyya 2019 (39/39 oczu, 100%), Or 2018 (5/30 oczu, 17%) i Hersh 2017 (58/102 oczu, 57%), przy czym jak wskazują wyniki tych badań powikłanie to ustępuje w czasie;
- pogorszenie ostrości wzroku odnotowano w dwóch badaniach RCT. W badaniu Meyer 2021 w ostatnim pomiarze po 60 miesiącach od zabiegu zarejestrowano utratę ≥ 2 linii CDVA pomimo przezroczystej rogówki i braku powikłań, prawdopodobnie w wyniku przebudowy rogówki (2/21, 10%), a w badaniu Hersh 2017 odnotowano pogorszenie ostrości wzroku u ok. 10% oczu z grupy badanej (u 10 na 102 oczu);
- bakteryjne zapalenie rogówki zaobserwowano w pierwszym tygodniu po zabiegu w badaniu Meyer 2021 (1/38, 3%) oraz w badaniu Bhattacharyya 2019 (1/39 oczu, 3%), bez odniesienia się do punktu czasowego;
- progresję stożka rogówki raportowano jedynie w badaniu Bhattacharyya 2019, w którym postęp choroby zaobserwowano w grupie badanej CXL w czterech przypadkach (4/39 oczu, 10%) oraz we wszystkich przypadkach w grupie kontrolnej (39/39 oczu, 100%) w 6-miesięcznym okresie obserwacji.
- o konieczności powtórzenia zabiegu CXL doniesiono jedynie w badaniu obserwacyjnym Simantov 2021, w którym 1 z 30 leczonych oczu (3,33%) wymagało ponownego zabiegu CXL 4,75 roku po pierwszym CXL. Ww. pacjent przeszedł również zabieg CXL w drugim, nieleczonym wcześniej oku (po prawie 5 latach obserwacji). W ciągu siedmiu lat obserwacji 8 z 30 (26,6%) nieleczonych oczu z grupy kontrolnej przeszło CXL celem zatrzymania progresji choroby (pięciu pacjentów zostało poddanych CXL pomiędzy 1. a 5. rokiem obserwacji, a pozostałych trzech pacjentów między 5. i 7. rokiem obserwacji).
- w żadnym z włączonych badań nie raportowano przypadków konieczności przeprowadzenia przeszczepienia rogówki po wcześniejszym leczeniu CXL.

Poniżej przedstawiono szczegółowe zestawienie tabelaryczne zdarzeń niepożądanych raportowanych w analizowanych badaniach eksperymentalnych i obserwacyjnych uwzględniając długości obserwacji po wykonaniu sieciowaniu rogówki zgodnie z protokołem epi-off.

Tabela 34. Zestawienie zdarzeń niepożądanych po leczeniu CXL raportowane w badaniach włączonych do niniejszego opracowania analitycznego.

Punkt końcowy związany z bezpieczeństwem	Badanie	Zdarzenie niepożądane n/N (%) w grupach:		Czas obserwacji	Dodatkowe informacje
		CXL	kontrolnej		
Progresja stożka rogówki	Bhattacharyya 2019	4/39 (10,25%)	39/39 (100%)	6 mies.	– –

Punkt końcowy związany z bezpieczeństwem	Badanie	Zdarzenie niepożądane n/N (%) w grupach:		Czas obserwacji	Dodatkowe informacje
		CXL	kontrolnej		
Zmętnienie rogówki	Bhattacharyya 2019	39/39 (100%)	0/39 (0%)	6 mies.	Wszyscy pacjenci w grupie badanej CXL mieli zamglenie zrębu rogówki w pierwszym miesiącu po zabiegu, które samoistnie zmniejszyło w ciągu trzech miesięcy.
	Hersh 2017	58/102 (57%)	4/103 (3,88%)	1 rok	U 57% oczu zidentyfikowano zmętnienie w pierwszym badaniu po zabiegu, na ostatniej wizycie kontrolnej zmętnienie rogówki wystąpiło w dwojgu oczu.
	Meyer 2021	4/38 (10,53%)	–	5 lat	Przypadki zidentyfikowane w ostatnim badaniu kontrolnym.
	Or 2018	5/40 (12,50%)	–	5 lat	Łagodne zmętnienie rogówki, ustąpiło do 1 roku po zabiegu.
	Simantov 2021	5/30 (16,67%)	–	7 lat	Łagodne zmętnienie rogówki, ustąpiło do 1 roku po zabiegu Komentarz analityczny: obserwacja dot. prawdopodobnie tych samych pacjentów, co w badaniu Or 2018).
Mgławicowe zmętnienie rogówki	Bhattacharyya 2019	5/39 (12,82%)	0/39 (0%)	6 mies.	We wszystkich przypadkach stosowano soczewkę kontaktową po zabiegu.
Efekt olśnienia (ang. glare)	Bhattacharyya 2019	24/39 (61,54%)	0/39 (0%)	6 mies.	Pacjenci zgłaszali olśnienie w nocy, w ciągu pierwszego miesiąca po zabiegu, które samoistnie poprawiło się po trzech miesiącach.
Bakteryjne zapalenie rogówki/ Punktowe powierzchowne zapalenie rogówki	Bhattacharyya 2019	1/39 (2,56%)	0/39 (0%)	6 mies.	W pierwszym tygodniu od zabiegu.
	Hersh 2017	26/102 (25%)	8/103 (8%)	1 rok	–
	Meyer 2021	1/38 (3%)	–	5 lat	Infekcja (<i>S. aureus</i>) została diagnozowana w 3 dobie po operacji, zastosowano leczenie antybiotykami. Przypadek został usunięty z badania. Infekcja ustąpiła z następową przednią blizną zrębową i utratą skorygowanej ostrości widzenia. Oko poddano fototerapeutycznej keratektomii w celu zmniejszenia blizny.
Ból i/lub przekrwienie	Hersh 2017	17/102 (17%)	3/103 (3%)	1 rok	–
	Bhattacharyya 2019	15/39 (38,46%)	0/39 (0%)	6 mies.	Diagnozowane do 3 dni po zabiegu.
Sterylnie nacieki rogówkowe	Meyer 2021	2/38 (5,26%)	–	5 lat	Obserwowane w pierwszym tygodniu po CXL i ustępujące na skutek leczenia w ciągu 2 tyg. od zabiegu.
Bliznowacenie zrębu/ bliznowacenie rogówki	Meyer 2021	4/38 (10,53%)	–	5 lat	Identyfikowane w ostatnim badaniu kontrolnym.
Utrata ≥ 2 linii CDVA	Meyer 2021	3/38 (8%)	–	5 lat	Zdarzenia zarejestrowano przy ostatnim pomiarze, tj. po 60 miesiącach od zabiegu: - jedno oko miało utratę 2 linii CDVA przypisywaną zamgleniu (od 6/7,5 do 6/12). - dwoje oczu utraciło ≥ 2 linii CDVA prawdopodobnie w wyniku przebudowy rogówki, pomimo posiadania przezroczystej rogówki i braku innych powikłań.
Wada nabłonka	Bhattacharyya 2019	1/39 (2,56%)	0/39 (0%)	6 mies.	Przypadek leczony miejscowo antybiotykami i sztucznymi łzami.
	Hersh 2017*	23/102 (23%)	1/103 (1%)	1 rok	Dotyczy występowania wady nabłonka po 1 tyg. od zabiegu
Rozstępy rogówki	Hersh 2017*	24/102 (24%)	12/103 (12%)	1 rok	–
Rozmazany obraz	Hersh 2017	16/102 (16%)	2/103 (2%)	1 rok	–
Światłowstręt	Hersh 2017	11/102 (11%)	0/103 (0%)	1 rok	–
Przekrwienie spojówki	Hersh 2017	10/102 (10%)	1/103 (1%)	1 rok	–
Podrażnienie oczu	Hersh 2017	10/102 (10%)	1/103 (1%)	1 rok	–
Pogorszenie ostrości wzroku	Hersh 2017	10/102 (10%)	9/103 (9%)	1 rok	–
Suche oko	Hersh 2017	6/102 (6%)	2/103 (1%)	1 rok	–

Punkt końcowy związany z bezpieczeństwem	Badanie	Zdarzenie niepożądane n/N (%) w grupach:		Czas obserwacji	Dodatkowe informacje
		CXL	kontrolnej		
Nasilone izawienie	Hersh 2017	5/102 (5%)	0/103 (0%)	1 rok	–
Powtórne wykonanie CXL	Simantov 2021	1/30 (3,33%)	–	7 lat	Okno wymagało ponownego zabiegu CXL 4,75 roku po pierwszym CXL.

Objaśnienia: * – podano zdarzenia niepożądane, raportowane z częstością >5% w całym badaniu; n – liczba oczu, w których wystąpiło określone działanie niepożądane, N – całkowita liczba oczu w grupie badanej/kontrolnej; „–” – brak informacji w badaniu

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

5.4.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W dniu 02.06.2022 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.

5.5. Podsumowanie

Podsumowanie analizy skuteczności klinicznej. Wnioski płynące z powyższej analizy dowodów naukowych kształtują się następująco:

1. w odniesieniu do wartości keratometrycznych – Kmax i simK

Przegląd systematyczny Kobashi 2017 wykazał, iż we wszystkich pięciu włączonych badaniach RCT (Greenstein 2011, O'Brart 2011, Wittig-Silva 2014, Lang 2015, Seyedian 2015) obserwowano średnią różnicę (MD) wartości Kmax po roku od zastosowanego leczenia metodą CXL u pacjentów ze stożkiem rogówki wyniosła od -2,32 D do -0,46 D, co świadczy o zahamowaniu progresji stożka rogówki. Ze względu na znaczną heterogeniczność ww. badań, autorzy przeglądu odstąpili od przeprowadzenia metaanalizy, a wyniki dot. różnic średnich dla Kmax z poszczególnych badań prezentują się następująco:

- Greenstein 2011: MD= -2,32 D [95%CI: -3,65, -0,99]
(CXL vs kontrola (średnia±SD): -2,03±4,4 vs 0,29±1,19 D, p*= bd; n: 49 vs 21 oczu);
- O'Brart 2011: MD= -0,80 D [95%CI: -1,54, -0,06]
(CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,9±1,26 vs -0,1±1,26 D, p*=0,04; n: 22 vs 22 oczu);
- Wittig-Silva 2014: MD= -1,92 D [95%CI: -2,54, -1,30]
(CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,72±1,02 vs 1,2±1,79 D, p*<0,001; n: 46 vs 41 oczu);
- Lang 2015: MD= -0,46 D [95%CI: -0,89, -0,03]
(CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,35±0,58 vs 0,11±0,61 D, p*= 0,02; n: 15 vs 14 oczu);
- Seyedian 2015: MD= -0,63 D [95%CI: -1,00, -0,26]
(CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,22±0,6 vs 0,41±0,74 D, p*<0,002; n: 26 vs 26 oczu).

Objaśnienia: * – wartość p z badania źródłowego

Włączone do niniejszego opracowania badania RCT z lat 2017–2021, tj. opublikowane po dacie wydania przeglądu systematycznego Kobashi 2017, wykazały wpływ zabiegu cross-linking na zmiany wartości z pomiarów

keratometrycznych, przemawiający w tym zakresie za korzyściami klinicznymi płynącymi z zastosowania tej interwencji u pacjentów ze stożkiem rogówki:

- w czterech badaniach odnotowano spadek wartości keratometrii maksymalnej (Larkin 2021, Meyer 2021, Hersh 2017 – w modelu LOCF) lub keratometrii symulowanej (Bhattacharyya 2019, Malik 2017) podczas obserwacji po zabiegu CXL, względem wartości początkowej:
 - Kmax:
 - Larkin 2021: średnia wartość (\pm SD) wyniosła 57,0 \pm 6,2 D (n= 30 oczu) w 18. mies. obserwacji (brak wartości p), a wartość wyjściowa wynosiła 56,0 \pm 4,8 D (n= 30 oczu);
 - Meyer 2021: średnia zmiana (\pm SD) wyniosła -1,45 \pm 2,25 D (n= 21 oczu) w >60 mies. obserwacji (p< 0,01), a wartość wyjściowa wynosiła 59,7 \pm 7,0 D (n= 38 oczu);
 - Hersh 2017 – model LOCF: średnia wartość (\pm SD) wyniosła 59,3 \pm 8,3 D (n= 102 oczu) w 12. mies. obserwacji (p< 0,001), a wartość wyjściowa wynosiła 60,9 \pm 59,3 D (n= 102 oczu);
 - simK:
 - Bhattacharyya 2019: średnia wartość (\pm SD) wyniosła 52,71 \pm 4,76 D (n= 39 oczu) w 6. mies. obserwacji (p= 0,267), a wartość wyjściowa wynosiła 54,78 \pm 4,58 D (n= 39 oczu);
 - Malik 2017: średnia wartość (\pm SD) wyniosła 48,28 \pm 4,47 D (n= 30 oczu) w 3. mies. obserwacji (brak wartości p), a wartość wyjściowa wynosiła 50,94 \pm 4,84 D (n= 30 oczu);
- tylko w jednym badaniu (Larkin 2021) odnotowano nieistotny statystycznie wzrost wartości Kmax w grupie po CXL (n= 30 oczu) podczas 18-miesięcznego okresu obserwacji (średnia \pm SD: z 56,0 \pm 4,8 do 57,0 \pm 6,2 D, brak wartości p), wykazując mniejszą dynamikę wzrostu w porównaniu do grupy badanej (średnia \pm SD: z 57,2 \pm 5,7 do 60,3 \pm 7,7, brak wartości p, n= 28 oczu);
- w odniesieniu do różnicy w zmianie wartości keratometrycznych (Kmax, simK) podczas obserwacji w grupie badanej względem zmian w grupie kontrolnej, w 4 badaniach (Meyer 2021, Bhattacharyya 2019, Hersh 2017, Malik 2017) zaobserwowano różnice istotne statystycznie na korzyść pacjentów poddanych zabiegowi CXL:
 - Kmax:
 - Meyer 2021: średnia zmiana (\pm SD) wyniosła -1,45 \pm 2,25 D w grupie po CXL (n= 21 oczu) vs 1,71 \pm 2,46 D w grupie kontrolnej (n= 9 oczu), >60. mies. obserwacji (p< 0,001);
 - Hersh 2017: średnia wartość (\pm SD) wyniosła 59,2 \pm 8,3 D w grupie po CXL (102 oczu) vs 62,1 \pm 0,8 D w grupie kontrolnej (103 oczu), w 12. mies. obserwacji (p< 0,0001);
 - simK:
 - Bhattacharyya 2019: średnia wartość (\pm SD) wyniosła 52,71 \pm 4,76 D w grupie po CXL (n= 39 oczu) vs 56,12 \pm 4,84 D w grupie kontrolnej (n= 39 oczu), w 6. mies. obserwacji (p= 0,002);
 - Malik 2017: średnia wartość (\pm SD) wyniosła 48,28 \pm 4,47 D w grupie po CXL (n= 30 oczu) vs 51,11 \pm 4,85 D w grupie kontrolnej (30 oczu), w 3. mies. obserwacji (p= 0,002);

w grupach kontrolnych ze wszystkich opisywanych badań odnotowano wzrost wartości Kmax, co świadczy o postępie choroby w oczach nieleczonych.

Szczegółowe dane przedstawia poniższa tabela.

Tabela 35. Wyniki dotyczące keratometrii rogówki (Kmax i simK) u pacjentów ze stożkiem rogówki leczonych metodą CXL w porównaniu do grupy kontrolnej, z badań RCT włączonych do niniejszej analizy.

Badanie	Grupa	Wartość początkowa (średnia \pm SD)	Wartość po 3 mies. (średnia \pm SD)	p**	Wartość po 6 mies. (średnia \pm SD)	p**	Wartość po 12 mies. (średnia \pm SD)	p**	Wartość po 18 mies. (średnia \pm SD)	p**	Wartość po >60 mies. (średnia \pm SD)	p**
Kmax [D] (średnia wartość\pmSD)/ (średnia zmiana \pmSD)***												
Larkin 2021	CXL	56,0 \pm 4,8	–	–	–	–	–	–	57,0 \pm 6,2	bd	–	–
	kontrola	57,2 \pm 5,7	–	–	–	–	–	–	60,3 \pm 7,7	bd	–	–
	p*	–	–	–	–	–	–	–	0,13	–	–	–
Meyer 2021	CXL	59,7 \pm 7,0	–	–	-0,77 \pm 2,5 ***	0,08	-1,27 \pm 2,38***	<0,01	–	–	-1,45 \pm 2,25 ***	<0,01

Badanie	Grupa	Wartość początkowa (średnia ±SD)	Wartość po 3 mies. (średnia ±SD)	p**	Wartość po 6 mies. (średnia ±SD)	p**	Wartość po 12 mies. (średnia ±SD)	p**	Wartość po 18 mies. (średnia ±SD)	p**	Wartość po >60 mies. (średnia ±SD)	p**
	kontrola	55,9±7,5	–	–	0,96±1,67 ***	<0,01	1,26±2,20***	<0,01	–	–	1,71±2,46 ***	<0,001
	p*	–	–	–	–	–	<0,001	–	–	–	<0,001	–
Hersh 2017	CXL	60,9±9,2	–	–	–	–	59,2±8,3	–	–	–	–	–
	kontrola	60,4±8,9	–	–	–	–	62,1±0,8	–	–	–	–	–
	p*	–	–	–	–	–	<0,0001	–	–	–	–	–
	CXL (metoda LOCF)	60,9±9,2	–	–	–	–	59,3±8,3	<0,001	–	–	–	–
	Kontrola (metoda LOCF)	60,4±8,9	–	–	–	–	61,4±10,7	<0,001	–	–	–	–
	p* (metoda LOCF)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
simK [D] (średnia ±SD)												
Bhattacharyya 2019	CXL	54,78±4,58	53,33±4,44	0,98	52,71±4,76	0,267	–	–	–	–	–	–
	kontrola	54,80±4,63	55,71±4,75	1,00	56,12±4,84	1,00	–	–	–	–	–	–
	p*	0,987	0,025	–	0,002	–	–	–	–	–	–	–
Malik 2017	CXL	50,94±4,84	48,28±4,47	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	kontrola	50,94±4,84	51,11±4,85	–	–	–	–	–	–	–	–	–
	p*	–	0,022	–	–	–	–	–	–	–	–	–

Objaśnienia: * – wartość odnosząca się do różnicy wartości w danym punkcie czasowym między grupą badaną (CXL) a kontrolną, ** – wartość odnosząca się do różnicy wartości po określonej ilości miesięcy obserwacji względem wartości początkowej, dla danej grupy; ***- wielkość zmiany w danym punkcie czasowym, „–” – brak danych lub bwyniki nieistotne statystycznie;

Uwagi analityczne- w badaniu Larkin 2021 nie została określona istotność statystyczna jednak zostało ono uwzględnione w tabeli z uwagi na znaczącą zmianę wartości Kmax podczas okresu obserwacji.

Włączone do analizy skuteczności praktycznej dwa długoletnie badania obserwacyjne, w których obserwowano pacjentów pediatrycznych ze stożkiem rogówki poddanych zabiegowi CXL, wykazały:

- w badaniu Simantov 2021 po 7 latach obserwacji nieznaczny n.s. wzrost wartości Kmax względem wartości początkowej w grupie badanej, co świadczy o kontroli schorzenia (średnia±SD: zmiana z 56,86±3,22 D na 57,26±3,19 D, p= 0,13, n= 30 oczu), oraz i.s. wzrost wartości Kmax w grupie kontrolnej, świadczący o pogarszaniu się stanu rogówki (średnia±SD: zmiana z 46,97±3,82 D na 49,5±3,26 D, p= 0,0, n= 30 oczu);
- w badaniu Or 2018 w 5. roku obserwacji, w grupie oczu poddanych zabiegowi CXL nastąpił spadek wartości Kmax (średnia±SD: z 58,7±4,9 do 57,6±4,2 D, p= bd, n= 40 oczu), a w grupie kontrolnej n.s. wzrost (średnia±SD: z 49,6±6,9 do 50,5±6,2 D, p= 0,18, n= 40 oczu);
- badanie Simantov 2021 i Or 2018 sugerują, że sieciowanie rogówki metodą cross-linking jest skuteczną metodą spowolnienia progresji stożka rogówki w populacji pediatrycznej, przy czym wyniki z badania Or 2018 sugerują, że nie ma pilnej potrzeby leczenia pacjentów pediatrycznych ze stożkiem rogówki bez dowodu progresji, ponieważ wartość Kmax nie wykazała znaczącego spadku podczas całego okresu obserwacji.

2. w odniesieniu do parametrów ostrości wzroku (UCVA, BCVA, BSCVA, CDVA):

W przeglądzie systematycznym Kobashi 2017:

- przeprowadzona metaanaliza w zakresie najlepszej ostrości wzroku z korekcją okularową (BSCVA) wykazała u pacjentów ze stożkiem rogówki i.s. korzyści z zastosowania CXL w porównaniu z grupą kontrolną (MD= -0,09 logMAR [95%CI: -0,14, -0,04]; p= 0,0005; 4 RCT, 253 oczu, w tym I vs K: 143 vs 110 oczu);

- w zakresie niekorygowanej ostrości wzroku zestawienie wyników z trzech pojedynczych RCT (Greenstein 2011, O'Brart 2011, Wittig-Silva 2014) przemawia za poprawą ostrości widzenia:
 - Greenstein 2011: MD= -0,01 logMAR [95%CI: -0,14, 0,12] (CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,05±0,37 vs -0,04±0,18 logMAR, p= bd; n: 49 vs 21 oczu);
 - O'Brart 2011: MD= -0,20 logMAR [95%CI: -0,31, -0,09] (CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,14±0,34 vs 0,06±0,19 logMAR, p=0,2*; n: 22 vs 22 oczu);
 - Wittig-Silva 2014: MD= -0,11 logMAR [95%CI: -0,87, 0,65] (CXL vs kontrola (średnia±SD): -0,09±1,28 vs 0,02±1,28 logMAR, p=0,094; n: 46 vs 41 oczu);

*Komentarz analityczny: Autorzy przeglądu odstąpili od przeprowadzenia metaanalizy ze względu na znaczną heterogeniczność badań dla tego punktu końcowego (I²= 57%). W badaniu O'Brart 2011 uwzględniono wartość p dla parametru nieskorygowanej ostrości wzroku w zapisie dziesiętnym tablicy Snellena (oznaczone *).*

W odnalezionych w wyniku wyszukiwania systematycznego AOTMiT czterech badaniach RCT (Larkin 2021, Meyer 2021, Bhattacharyya 2019, Hersh 2017), opublikowanych po dacie przeglądu Kobashi 2017, oceniano wpływ procedury CXL na parametry ostrości wzroku u pacjentów ze stożkiem rogówki. We wszystkich wymienionych badaniach odnotowano polepszenie ostrości wzroku zarówno skorygowanej, jak i nieskorygowanej po przeprowadzeniu zabiegu metodą CXL u tych pacjentów.

W odniesieniu do skorygowanej ostrości wzroku:

- w badaniu Bhattacharyya 2019 wykazano w 6 mies. obserwacji:
 - istotną statystycznie poprawę skorygowanej dowolną metodą ostrości wzroku w grupie pacjentów po CXL (BCVA (średnia±SD): 0,0674±0,1060 logMAR, p= 0,038, n= 39 oczu) w porównaniu z wartością wyjściową (BCVA (średnia±SD): 0,1251±0,944 logMAR; n= 39 oczu);
 - w grupie kontrolnej niepoddawanej procedurze CXL zaobserwowano i.s. pogorszenie tego parametru (BCVA (średnia±SD): 0,2638±0,1218 logMAR, p< 0,001, n= 39 oczu); względem wartości początkowej (BCVA (średnia±SD): 0,115±0,097 logMAR, n= 39 oczu);
- w pozostałych badaniach nie określono (Larkin 2021, Hersh 2017) lub nie uzyskano (Meyer 2021) istotności statystycznej dla zmiany wartości skorygowanej ostrości wzroku w grupie pacjentów ze stożkiem rogówki leczonych CXL w całkowitym okresie obserwacji:
 - w badaniu Larkin 2021 wykazano poprawę skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) w 18. mies. obserwacji (spadek z 0,5±0,4 do 0,4±0,4 logMAR, n= 30 oczu);
 - w badaniu Meyer 2021 w całym okresie obserwacji (6., 12. i >60. mies.) wykazano stabilne obniżenie wartości CDVA ze średnią wielkością zmiany utrzymującą się w przedziale 0,03–0,06 logMAR (n.s.; n: 35, 25, 21 odpowiednio w 6., 12. i >60. mies.);
 - w badaniu Hersh 2017 wyniki oszacowań wg modelu LOCF¹⁰ wykazały poprawę ostrości widzenia o 5,7 litery na tablicy ETDRS w 12. miesiącu obserwacji (początek vs 12 mies.: 33,2±13,4 vs 38,9±11,8 logMAR Letters Read; n= 102 oczu);
- w trzech badaniach (Larkin 2021, Bhattacharyya 2019, Hersh 2017), pod koniec okresów obserwacji odnotowano istotne statystycznie różnice między wartościami skorygowanej ostrości wzroku w grupie badanej względem grupy kontrolnej, przemawiającymi za poprawą po zastosowaniu leczenia metodą CXL:
 - w badaniu Larkin 2021 wykazano i.s. mniejsze wartości skorygowanej ostrości widzenia (BCVA) w 18. mies. obserwacji (I vs K (średnia±SD): 0,4±0,4 vs 0,6±0,6 logMAR; p=0,002, n: 30 vs 28 oczu);
 - w badaniu Bhattacharyya 2019 w 6. mies. po CXL wykazano i.s. różnice na korzyść grupy leczonej CXL (BCVA, I vs K (średnia±SD): 0,0674±0,1060 vs 0,2638±0,1218, p< 0,001; n: 39 vs 39 oczu);
 - w badaniu Hersh 2017 w 12. mies. obserwacji odnotowano znamienne statystyczną różnicę (3,5 litery na tablicy ETDRS) na korzyść grupy oczu po CXL w porównaniu do grupy kontrolnej (CDVA, I vs K (średnia±SD): 39,4±11,7 vs 40,0±0,0 logMAR Letters Read, p< 0,01; n: 86 vs 2 oczu).

¹⁰ Metoda LOCF – analiza ostatniego dostępnego punktu danych w kolejnych brakujących punktach czasowych (ang. last observation carried forward)

W odniesieniu do nieskorygowanej ostrości wzroku:

- istotne statystycznie różnice nieskorygowanej ostrości wzroku między grupą leczoną a grupą kontrolną uzyskano w trzech badaniach w następujących punktach czasowych:
 - Larkin 2021 – w 18 miesiącu obserwacji (UCVA, I vs K (średnia±SD): 0,05±0,03 vs 0,8±0,6 logMAR, p=0,002, n: 30 vs 28 oczu),
 - Meyer 2021 – w 12 miesiącu obserwacji (UDVA, I vs K (średnia±SD): -0,21±0,29 vs -0,01±0,20 logMAR, p< 0,01, n: 25 vs 22 oczu), oraz
 - Bhattacharyya 2019 – w 6 miesiącu obserwacji (UCVA, I vs K (średnia±SD): 0,2274±0,2267 vs 0,4590±0,1649 logMAR, p< 0,001, n: 39 vs 39 oczu);
- w badaniu Meyer 2021 zaobserwowano nieistotną statystycznie różnicę w pomiarze >60 mies. między grupą leczoną a kontrolną (UDVA, I vs K (średnia±SD): -0,13±0,31 vs 0,02±0,29 logMAR, p=0,06, n: 21 vs 9 oczu);
- w badaniu Meyer 2021 w grupach pacjentów leczonych CXL stwierdzono i.s. poprawę ostrości wzroku pod koniec okresów obserwacji:
 - średnia wartość UDVA leczonych oczu uległa poprawie w >60 mies. obserwacji (średnia±SD: -0,13±0,31 logMAR, p=0,02 (n= 21 oczu)) względem wartości wyjściowej (0,81±0,34 logMAR (n= 38 oczu));
- natomiast w trzech badaniach (Larkin 2021, Bhattacharyya 2019 i Hersh 2017) nie określano lub nie stwierdzono i.s. różnic pomiędzy początkowym a końcowym pomiarem w okresie obserwacji w grupach leczonych CXL:
 - w badaniu Larkin 2021 odnotowano spadek średniej wartości UCVA w 18. mies. (średnia±SD: z 0,06±0,4 do 0,05±0,3 logMAR, nie określano i.s., n= 30 oczu);
 - w badaniu Bhattacharyya 2019 odnotowano spadek średniej wartości UCVA w 6. mies. (średnia±SD: z 0,323±0,1224 do 0,2774±0,2267 logMAR, p= 1,0, n=39 oczu)
 - w badaniu Hersh 2017 w 12. mies. obserwacji odnotowano poprawę ostrości widzenia (średnia±SD: 16,3±14,5 logMAR letters read (wg metody LOCF), n= 102, nie określano i.s.) względem wartości początkowej (średnia±SD: 11,9±12,2 logMAR letters read (wg metody LOCF), n= 102).
- w grupach kontrolnych z 3 badań (Bhattacharyya 2019, Larkin 2021, Hersh 2017) wystąpiło pogorszenie ostrości wzroku podczas okresu obserwacji, przy czym w badaniu Bhattacharyya 2019 zmiana osiągnęła i.s., a w dwóch pozostałych badaniach istotność statystyczna nie została określona.
- jednocześnie podczas obserwacji odnotowano pogorszenie nieskorygowanej ostrości wzroku w grupie kontrolnej (Larkin 2021, Meyer 2021, Bhattacharyya 2019, Hersh 2017). W jednym badaniu (Bhattacharyya 2019) zmiana była i.s., natomiast w pozostałych badaniach istotność statystyczna nie została podana lub nie została osiągnięta. Poprawę UDVA w zaobserwowano jedynie w grupie kontrolnej badania Hersh 2017 (model LOCF).

Tabela 36. Najważniejsze wyniki dotyczące nieskorygowanej ostrości wzroku (do dali/ bliży) u pacjentów ze stożkiem rogówki leczonych metodą CXL w porównaniu do grupy kontrolnej, z badań RCT włączonych do niniejszej analizy.

Badanie	Grupa	Wartość początkowa (średnia ±SD)	Wartość po 6 mies. (średnia ±SD)	p**	Wartość po 12 mies. (średnia ±SD)	p**	Wartość po 18 mies. (średnia ±SD)	p**	Wartość po >60 mies. obserwacji (średnia ±SD)	p**
Larkin 2021	CXL	0,6±0,4	–	–	–	–	0,5±0,3	–	–	–
	kontrola	0,7±0,4	–	–	–	–	0,8±0,6	–	–	–
	p*	–	–	–	–	–	0,002	–	–	–
Meyer 2021	CXL	0,81±0,34	-0,20±0,31***	<0,001	-0,21± 0,29***	<0,001	–	–	-0,13±0,31***	0,02
	kontrola	0,64±4,41	-0,05±0,22***	0,54	-0,01± 0,20***	0,72	–	–	0,02±0,29***	0,72
	p*	–	–	–	<0,01	–	–	–	0,06	–
Bhattacharyya 2019	CXL	0,323±0,1224	0,2774±0,2267	1,00	–	–	–	–	–	–
	kontrola	0,318±0,143	0,4590±0,1649	0,001	–	–	–	–	–	–
	p*	0,865	<0,001	–	–	–	–	–	–	–

Badanie	Grupa	Wartość początkowa (średnia \pm SD)	Wartość po 6 mies. (średnia \pm SD)	p**	Wartość po 12 mies. (średnia \pm SD)	p**	Wartość po 18 mies. (średnia \pm SD)	p**	Wartość po >60 mies. obserwacji (średnia \pm SD)	p**
---------	-------	---------------------------------------	---------------------------------------	-----	--	-----	--	-----	--	-----

Objaśnienia: * – wartość odnosząca się do różnicy wartości w danym punkcie czasowym między grupą badaną (CXL) a kontrolną, ** – wartość odnosząca się do różnicy wartości po określonej ilości miesięcy obserwacji względem wartości początkowej, dla danej grupy, *** – wielkość zmiany w danym punkcie czasowym, „–” – brak danych lub wyniki nieistotne statystycznie.

Uwagi analityczne: przedstawione wyniki ostrości wzroku wyrażone są w jednostkach „logMAR” i dotyczą UCVA (Larkin 2021, Bhattacharyya 2019) oraz UDVA (Meyer 2021).

3. w odniesieniu do bezpieczeństwa CXL

We włączonych do analizy Agencji publikacjach odnotowano zdarzenia niepożądane po CXL m.in. takie jak: ból oka, przekrwienie, podrażnienie oka, sterylne nacieki rogówkowe, łzawienie, fotofobia, efekt olśnienia (ang. *glare*) bakteryjne zapalenie rogówki, zmętnienie rogówki, blizny, fałdy śródbłonna, nieregularny nabłonek oka, niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości widzenia. Znacząca część z tych powikłań miała charakter przejściowy i ustępowała podczas okresu obserwacji.

Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym po zabiegu CXL było zmętnienie rogówki – zostało ono odnotowane w badaniach: Simantov 2021 (5/30 oczu), Or 2018 (5/30 oczu), Meyer 2021 (4/35 oczu), Bhattacharyya 2019 (39/39 oczu) oraz Hersh 2017 (58/102 oczu). Bakteryjne zapalenie rogówki zaobserwowano w badaniu Meyer 2021 (1/35 oczu) w pierwszym tygodniu po zabiegu oraz w badaniach Bhattacharyya 2019 (1/39 oczu) i Hersh 2017 (2/293 oczu) bez odniesienia się do punktu czasowego. Ponadto w badaniu Meyer 2021 w ostatnim pomiarze po 60 miesiącach od zabiegu zarejestrowano utratę ≥ 2 linii CDVA pomimo przezroczystej rogówki i braku powikłań, co prawdopodobnie nastąpiło w wyniku przebudowy rogówki (2/21).

W części publikacjach nie zarejestrowano żadnych zdarzeń niepożądanych związanych z wykonaniem CXL (Larkin 2021) lub nie zamieszczono informacji na temat wystąpienia potencjalnych powikłań (Kobashi 2017, Malik 2017).

Autorzy publikacji zwracali uwagę, iż pacjenci z zaawansowanym stanem stożka rogówki mają zwiększone ryzyko zamglenia rogówki po CXL, czego przyczyną jest mała grubość i wysoka krzywizna rogówki (Bhattacharyya 2019). Ponadto w badaniu Hersh 2017 zwrócono uwagę, że większość działań niepożądanych była związana z usuwaniem nabłonka podczas operacji i późniejszą reepitelializacją.

W odniesieniu do powtórnego wykonania CXL lub konieczności przeszczepienia rogówki w grupie badanej we włączonych do niniejszej analizy przeglądzie systematycznym Kobashi 2017, badaniach RCT oraz badaniu obserwacyjnym Or 2018 nie zgłaszano przypadków ponownego wykonania zabiegu CXL w grupie badanej, czy postępow choroby prowadzących w konsekwencji do przeszczepienia rogówki.

Jedynie w badaniu obserwacyjnym Simantov 2021 doniesiono o konieczności przeprowadzenia ponownego wykonania CXL. Jedno z 30 leczonych oczu (3,33%) wymagało ponownego zabiegu CXL, przeprowadzonego 4,75 roku po pierwszym CXL. Pacjent ten przeszedł również zabieg CXL w drugim, nieleczonym wcześniej oku (po prawie 5 latach obserwacji). W ciągu siedmiu lat obserwacji 8 z 30 (26,6%) nieleczonych oczu z grupy kontrolnej badania Simantov 2021 przeszło CXL celem zatrzymania progresji choroby (pięciu pacjentów zostało poddanych CXL pomiędzy 1. a 5. rokiem obserwacji, a pozostałych trzech pacjentów między 5. i 7. rokiem obserwacji).

Wnioski ogólne. Włączone do niniejszej analizy opracowania wtórne (Kobashi 2017), badania RCT (Larkin 2021, Meyer 2021, Bhattacharyya 2019, Hersh 2017, Malik 2017) oraz badania obserwacyjne (Simantov 2021, Or 2018) dostarczają dowodów na to, że CXL jest skuteczną i stosunkowo bezpieczną procedurą prowadzącą do zatrzymania lub zmniejszenia progresji stożka rogówki, tak u pacjentów dorosłych, jak i pediatrycznych. W zdecydowanej większości badań, w grupie badanej zaobserwowano spadek lub stabilizację średniej wartości keratometrii maksymalnej (Kmax) oraz polepszenie lub stabilizację ostrości wzroku (skorygowanej i nieskorygowanej), co świadczy o zahamowaniu progresji choroby⁵.

Jednocześnie badania obserwacyjne (Simantov 2021, Or 2018) pokazują, że pacjenci pediatryczni mogą osiągnąć samoistną stabilizację stożka rogówki. W świetle powyższych doniesień autorzy ww. publikacji poddali wątpliwości potrzebę rutynowego przeprowadzania CXL u dzieci bez udokumentowanej progresji choroby.

We włączonych do analizy Agencji publikacjach odnotowano zdarzenia niepożądane po CXL m.in. takie jak: ból oka, przekrwienie, podrażnienie oka, sterylne nacieki rogówkowe, łzawienie, fotofobia, efekt olśnienia (ang. *glare*)

bakteryjne zapalenie rogówki, zmętnienie rogówki, blizny, fałdy śródbłonka, nieregularny nabłonek oka, niewyraźne widzenie i pogorszenie ostrości widzenia, z czego część działań niepożądanych miała charakter przejściowy i ustępowała podczas okresu obserwacji.

Autorzy publikacji zwracali uwagę, iż pacjenci z zaawansowanym stanem stożka rogówki mają zwiększone ryzyko zamglenia rogówki po CXL, czego przyczyną jest mała grubość i wysoka krzywizna rogówki. Ponadto w badaniu zwrócono uwagę na to, że większość działań niepożądanych była związana z usuwaniem nabłonka podczas operacji i późniejszą reepitelializacją.

5.6. Ograniczenia

Poniżej przedstawiono ograniczenia w odniesieniu do pojedynczych badań, jak i całej analizy skuteczności i bezpieczeństwa:

1) w odniesieniu do przeglądu systematycznego Kobashi 2017:

Autorzy przeglądu wskazali następujące ograniczenia swojej analizy:

- mała liczba przypadków w poszczególnych badaniach oraz ogólnie niska całkowita liczba przypadków w przeglądzie systematycznym, co przekłada się na niską moc przeprowadzonych oszacowań statystycznych;
- uwzględniono dane tylko z opublikowanych artykułów, pominięcie danych nieopublikowanych nie miało charakteru intencjonalnego;
- w niektórych RCT wykorzystano drugie oko tego samego pacjenta jako grupę kontrolną, co może być nieodpowiednie, ponieważ stożek rogówki rozwija się asymetrycznie i mogą występować różnice między oczami u poszczególnych osób;
- brak oceny wpływu CXL na minimalną keratometrię i ciśnienie wewnątrzgałkowe;
- do metaanalizy włączono trzy badania oceniające najlepszą ostrość wzroku z korekcją okularową (BSCVA), tj. O'Brart 2011, Witting-Silva 2014, Seyedian 2015, oraz jedno badanie Greenstein 2011 oceniające zmianę wartości skorygowanej ostrości wzroku do dali (CDVA) bez sprecyzowania rodzaju korekcji (okularowa, soczewki kontaktowe);
- ponadto autorzy wskazują następujące źródła heterogeniczności badań:
 - zróżnicowanie jakościowe grupy kontrolnej w każdym RCT (w trzech badaniach wykorzystano drugie oko tego samego pacjenta jako kontrolę, ale w dwóch wykorzystano różnych pacjentów);
 - różnice w charakterystyce wejściowej włączonych pacjentów, w tym duże różnice w średnim początkowym Kmax między włączonymi badaniami.

Ponadto analitycy AOTMiT zwrócili uwagę, iż:

- autorzy przeglądu wskazali źródła heterogeniczności, jednakże nie przedstawili odrębnych wyników metaanaliz przedstawiających wpływ pojedynczych badań;
- autorzy nie analizowali relacji pomiędzy miarą efektu a miarą precyzji badania;
- w analizach niekorygowanej ostrości wzroku autorzy uwzględnili wyniki z 18-miesięcznej obserwacji z badania O'Brart 2011, natomiast z pozostałych trzech badań autorzy uwzględnili wyniki z 12-miesięcznego okresu obserwacji.

2) w odniesieniu do poszczególnych badań RCT:

a) Larkin 2021 – autorzy wskazali, iż:

- ograniczeniem badania może być możliwość zastosowania uzyskanych wyników w innych populacjach ze względu na istniejące różnice etniczne w częstości występowania ciężkiego stadium stożka rogówki. 45% pacjentów rekrutowanych do tego badania biorących w badaniu miało pochodzenie południowoazjatyckie. Jednocześnie badanie charakteryzuje się zbyt małą liczebnością populacji, aby wykazać interakcję między efektem leczenia a pochodzeniem etnicznym.

b) Meyer 2021 – autorzy wskazali następujące wątpliwości:

- w grupie leczonej stwierdzono ogólnie cięższą postać choroby (bardziej nasiloną keratometrią) w porównaniu do oczu kontrolnych, co mogło być czynnikiem ryzyka dalszej progresji po epi-off CXL;
- znaczny procent oczu kontrolnych, które wykazywały progresję po 6 miesiącach, wybrało epi-off CXL w oku kontrolnym, potencjalnie zaniżając zmierzony efekt leczenia epi-off CXL w porównaniu z kontrolą;
- noszenie soczewek kontaktowych przez pacjentów mogło wpłynąć na wyniki pomiarów keratometrii, zwłaszcza na wielkość astygmatyzmu. Pomimo, iż poinstruowano pacjentów, aby nie wkładali sztywnych soczewek kontaktowych przez 2 tygodnie przed oceną, mogło dojść do przebudowy rogówki utrzymującej się dłużej, mogącej mieć wpływ na pomiary tomograficzne.

Ponadto analitycy AOTMiT zwrócili uwagę, iż:

- znacznie mniejsza populacja pacjentów w grupie kontrolnej w 5. roku obserwacji (9 oczu) w porównaniu do grupy badanej (21 oczu). W ciągu 5 lat obserwacji z 38 oczu w grupie kontrolnej nastąpiła utrata 29 oczu, w tym w 10 przypadkach przeprowadzono epi-off CXL, a w 2 – przeszczepienie rogówki;

c. Bhattacharyya 2019 – autorzy nie wskazali ograniczeń.

Analitycy AOTMiT zwrócili uwagę, iż:

- badanie charakteryzowało się stosunkowo krótkim okresem obserwacji (6 miesięcy).

d) Hersh 2017 – ograniczenia wskazane przez autorów to:

- oczy z grupy kontrolnej zostały przeniesione do grupy badanej po 3 miesiącach obserwacji (w 12 miesiącu obserwacji w grupie kontrolnej znajdowało się tylko dwoje oczu). W celu przypisania brakujących danych do 12-miesięcznej analizy grupy leczonej w porównaniu z grupą kontrolną zastosowano analizę LOCF.
- w oczach z grupy kontrolnej nie usunięto nabłonka. Pacjenci z tej grupy otrzymali roztwór ryboflawiny jednak umieszczano ich pod wyłączoną lampą UV.

e) Malik 2019 – autorzy wskazali, iż:

- badanie charakteryzowało się krótkim okresem obserwacji (3 miesiące),
- w ocenie wyników nie uwzględniono powikłań występujących po CXL.

3) w odniesieniu do badań obserwacyjnych:

a) Simantov 2021 – autorzy stwierdzili następujące ograniczenia:

- do grupy badanej zakwalifikowano oczy z bardziej zaawansowanym stadium stożka rogówki, a nie oczy z szybciej postępującą chorobą,
- z 88 oczu u 44 pacjentów, którzy rozpoczęli badanie i przeszło CXL, tylko 60 oczu u 30 pacjentów przekroczyło 5-letnią obserwację (z różnymi długościami czasu obserwacji). W rezultacie populacja badana była stosunkowo ograniczona. Zjawisko to ograniczyło szansę osiągnięcia istotności statystycznej, a jednocześnie mogło przyczynić się do otrzymywania fałszywych wyników na korzyść CXL.

Ponadto analitycy AOTMiT zwrócili uwagę, iż:

- do badania włączono pacjentów pediatrycznych (do 18 r. ż).
- w treści publikacji Simantov 2021 ma miejsce nieścisłość w prezentowanych wartościach początkowych parametrów Kmax, UDVA oraz BDVA zarówno dla grupy badanej jak i kontrolnej. Najprawdopodobniej wynika to ze zmiany liczebności grupy badanej oraz kontrolnej w trakcie badania, jednak nie zostało to zaraportowane przez autorów publikacji. W powyższej analizie uwzględniono wartości podane w kontekście analizy wyników badania.
- na podstawie analizy badań obserwacyjnych włączonych do opracowania Agencji zachodzi duże prawdopodobieństwo, iż skład grupy badanej oraz kontrolnej włączonych do badania Simantov 2021 wchodziłi pacjenci, których wyniki obserwacji opisane zostały wcześniej w badaniu Or 2018.
- pacjenci pediatryczni, którzy przeszli operację CXL w badaniu Simantov 2021 mieli nowo zdiagnozowaną stożek rogówki. Ze względu na fakt, iż w przypadku populacji pediatrycznej przy kwalifikacji do zabiegu

sieciowania rogówki często nie jest wymagane potwierdzenie progresywnego przebiegu stożka rogówki, zatem brak jest udokumentowanej progresji u pacjentów włączonych do tego badania.

b) Or 2018 – autorzy wskazali, iż:

- kwalifikacja do grupy badanej nie była oparta na ocena progresji stożka rogówki. CXL przeprowadzono na rogówce z bardziej zaawansowaną chorobą, która niekoniecznie była postępująca. Żadne z oczu włączonych do badania zarówno do grupy badanej jak i kontrolnej nie miały udokumentowanej wcześniej progresji.

Ponadto analitycy AOTMiT zwrócili uwagę, iż:

- do badania włączono pacjentów pediatrycznych (do 18 r.ż).
- w badaniu Or 2018 zauważono nieścisłości w prezentowanych danych dotyczących wartości Kmax w grupie badanej (różne wyniki dla tego samego punktu czasowego oraz brak jednoznacznej wartości p).

4) w odniesieniu do niniejszej analizy Analitycy dostrzegli następujące ograniczenia:

- włączone do analizy badania dotyczyły jedynie protokołu CXL z usunięciem nabłonka (epi-off CXL). Zatem należy mieć na uwadze, że część opisywanych działań niepożądanych wynikała z samej procedury usunięcia nabłonka i można byłoby je wyeliminować stosując inną procedurę CXL bez usunięcia nabłonka (epi-on CXL);
- we włączonych do analizy Agencji badaniach RCT brak jest badań uwzględniających przeszczepienie rogówki jako punkt końcowy, co może wynikać m.in. z relatywnie niewystarczającego okresu obserwacji, nawet w badaniach oceniających skuteczność praktyczną;
- wartość minimalnej grubości rogówki nie stanowiła kryterium włączenia do części uwzględnionych w niniejszej analizie Agencji badań w związku z tym, w części publikacji brak jest informacji odnoszących się do minimalnej grubości rogówki pacjentów zakwalifikowanych do badania.

5.7. Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa z zagranicznych raportów HTA oceniających technologię medyczną CXL

W wyniku wyszukiwania wolnotekstowego odnaleziono dwa raporty oceny technologii medycznych z 2021 r. dotyczące zastosowania CXL w leczeniu stożka rogówki:

- Federal Office of Public Health (FOPH) – Szwajcaria;
- Health Technology Wales (HTW) – Walia, Wielka Brytania;

Charakterystykę powyższych raportów, podsumowanie najważniejszych wyników (zgodnych z prezentowanymi w kryteriach włączenia do opracowania analitycznego AOTMiT) oraz główne wnioski przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 37. Charakterystyka i najważniejsze wyniki odnoszące się do analizy klinicznej w odnalezionych raportach HTA dotyczących sieciowania rogówki metodą cross-linking (CXL) w leczeniu stożka rogówki.

Raport HTA	Wyszczególnienie	Opis
FOPH 2021 Federal Office of Public Health Szwajcaria Sieciowanie rogówki metodą cross-linking w leczeniu progresywnego stożka rogówki (ang. <i>Corneal collagen crosslinking for the treatment of</i>	Charakterystyka	<p><u>Wyszukiwanie:</u> systematyczne przeszukiwanie publikacji w czterech bazach danych (PubMed, Embase, Cochrane Library, CINAHL). Ponadto przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe w celu odnalezienia raportów HTA dotyczących CXL.</p> <p><u>Data wyszukiwania:</u> 14–22 kwietnia 2020 r.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja: pacjenci w każdym wieku z progresywnym stożkiem rogówki którzy przeszli sieciowanie metodą cross-linking. • komparatory: brak leczenia, leczenie pozorowane lub leczenie standardowe (szkła okularowe, soczewki kontaktowe, pierścienie śródrogówkowe) u pacjentów w grupie kontrolnej, • punkty końcowe: UCVA, BCVA/ BSCVA, CCT, TCT, Kmax, Kmean, Kmin, astygmatyzm, jakość życia, wskaźnik przeżycia, bezpieczeństwo

Raport HTA	Wyszczególnienie	Opis
<p><i>progressive keratoconus</i>)</p>		<ul style="list-style-type: none"> typ badania: przeglądy systematyczne (SR) oraz randomizowane badania kontrolowane (RCT) opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim oraz włoskim. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci poddawani jednocześnie innym zabiegom chirurgicznym <p><u>Włączone badania:</u> W celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa procedury CXL do raportu włączono jeden przegląd systematyczny (Shalchi 2015) oraz dziesięć publikacji badań RCT (Hersh 2017a, Hersh 2017b, Lang 2015, Malk 2017, Seyedian 2015, Sharma 2015, Witting-Silva 2014, Da Candelaria Renesto 2012, O'Bart 2011, Witting-Silva 2008).</p> <p>W raporcie przedstawiono również wyniki z pięciu innych raportów HTA (HTW 2018, IQWiG 2016, CC 2015, HAS 2015, NUTH & YHEC 2013) dotyczących sieciowania rogówki metodą cross-linking i opracowanych przez różne Agencje w latach 2013–2018.</p>
	Najważniejsze wyniki	<p><u>Skuteczność:</u></p> <p>Istotna statystycznie różnica między grupą badaną a kontrolną korzyść najdłuższego okresu obserwacji po CXL (36 miesięcy) dla:</p> <ol style="list-style-type: none"> Kmax: MD= -1,85D (95%CI: - 3,44, -0,25) (2 RCT, 123 uczestników) UCVA: SMD= -0,71 logMAR (95%CI: -1,28, -0,14) (1 RCT, 94 uczestników) <p><u>Bezpieczeństwo:</u></p> <p>W jednym badaniu RCT podano wskaźnik przeszczepień rogówki (10% w grupie kontrolnej przy braku przeszczepień w grupie badanej).</p> <p>Zgłoszone zdarzenia nieżądne obejmują: zapalenie rogówki, zmętnienie, jałowe nacieki, obrzęk zębca, blizny na rogówce, światłowstręt, zwiększone łzawienie, suchość i podrażnienie oka, niewyraźne widzenie, ból oka, nadżerki rogówki, ubytki nabłonka i unaczynienie rogówki.</p>
	Główne wnioski	<p>Pod koniec okresu obserwacji wystąpiła istotna statystycznie poprawa Kmax oraz UCVA w grupie badanej względem grupy kontrolnej a najczęściej zgłaszanym zdarzeniem po CXL było zmętnienie (częstością występowania sięgającą 100%) jednak wyniki obarczone są dużym stopniem niepewności.</p> <p>Ze względu na niewielkie populacje badanych we włączonych badaniach oraz niejednoznaczną definicję progresji stożka rogówki nie ma pewności co do jakości dowodów zaprezentowanych w raporcie.</p>
<p>HTW 2021 Health Technology Wales Walia, Wielka Brytania</p> <p>Skuteczność i opłacalność metody cross-linking z usunięciem nabłonka w leczeniu dorosłych i dzieci ze stożkiem rogówki</p> <p>(ang. <i>Clinical and cost effectiveness of epithelium-off corneal cross-linking to treat adults and children with keratoconus</i>)</p>	Charakterystyka	<p><u>Wyszukiwanie:</u> Raport został opracowany na podstawie wyników z randomizowanych badań kontrolowanych oraz w przypadku braku spełniających kryteria włączenia badań RCT - badań obserwacyjnych. Uwzględniono również publikacje opisujące wpływ CXL na jakość życia, wcześniejsze wytyczne HTW i Walijskiego Komitetu ds. Usług Specjalistycznych ds. Zdrowia (WHSSC) oraz inne badania spełniające kryteria włączenia, które zostały opublikowane w terminie 11.2016 – 01.2021 r. Raport ten stanowi aktualizację oryginalnego raportu oceny dowodów opublikowanego przez Health Technology Wales w lutym 2018 r.</p> <p><u>Uwagi analityczne:</u> brak ogólnodostępnej informacji jakie bazy publikacji zostały przeszukane oraz kiedy przeprowadzono wyszukiwanie – strategia wyszukiwania jest dostępna na żądanie.</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> populacja: pacjenci w każdym wieku z progresywnym stożkiem rogówki, którzy przeszli sieciowanie metodą CXL w protokole z usunięciem nabłonka, komparator: brak leczenia, leczenie pozorowane, implant rogówkowy lub korekcja wzroku (szkła okularowe, soczewki kontaktowe, inne) u pacjentów w grupie kontrolnej, punkty końcowe: UCVA, BCVA, pachymetria, Kmax, HRQoL, czas do kolejnego leczenia, tempo progresji, działania niepożądane, typ badań: przeglądy systematyczne (SR) oraz randomizowane badania kontrolowane (RCT), nierandomizowane badania z grupą kontrolną, badania bez grupy kontrolnej opublikowane w języku angielskim <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> protokół CXL bez usunięcia nabłonka <p><u>Włączone badania:</u></p> <p>W celu przeprowadzenia analizy skuteczności klinicznej do raportu włączono dwa przeglądy (Kobashi i Rong 2017, Sykakis 2015) oceniające skuteczność CXL w porównaniu do braku leczenia u dorosłych i młodzieży, jedno badanie RCT (Hersh 2017) oraz przegląd (McAnena 2017) zawierający nierandomizowane badania oceniające skuteczność CXL głównie u dzieci. Ponadto w raporcie uwzględniono publikacje porównujące różne protokoły CXL (przegląd systematyczny Kobashi i Tsubota 2020, badanie nierandomizowane Eissa i Yassin 2019).</p>
	Najważniejsze wyniki	<p><u>Skuteczność:</u></p> <ol style="list-style-type: none"> Kmax:

Raport HTA	Wyszczególnienie	Opis
		<p>W pięciu badaniach RCT poprawa Kmax do 12 miesięcy po CXL względem grupy kontrolnej. Różnice wahały się od -2,60 D (95%CI: -3,88 do -1,32) do -0,46 D (95%CI: -0,89 do -0,03).</p> <p>W jednym badaniu RCT z 36 miesięcznym okresem obserwacji pod koniec okresu obserwacji Kmax dla grupy badanej zmniejszyła się średnio o -1,03 D względem wartości początkowej oraz wzrosła o 1,75 D w oczach z grupy kontrolnej.</p> <p>W ośmiu badaniach obserwacyjnych odnotowano poprawę w średniej wartości Kmax względem wartości wyjściowej (zmiana o -0,9 do -3,6 D).</p> <p>2. Ostrość wzroku:</p> <p>We włączonej metaanalizie zaobserwowano istotną poprawę w oczach leczonych, po 12 miesiącach obserwacji w porównaniu z oczami z grupy kontrolnej:</p> <p>BCVA: -0,09 (95%CI: -0,14 do -0,04)</p> <p>UCVA: -0,12 (95%CI: -0,20 do -0,03)</p> <p>Poprawa względem wartości wyjściowej (zakres średniej różnicy od wartości początkowej do ostatniej obserwacji):</p> <p>BCVA: od -0,06 do -0,35 logMAR – w ośmiu badaniach obserwacyjnych</p> <p>UCVA: od -0,05 do -0,24 logMAR – w trzech badaniach obserwacyjnych</p> <p>Dwa z badań obserwacyjnych wykazały odsetek oczu, w których nastąpiła poprawa lub utrata ostrości wzroku pod koniec okresu obserwacji.</p> <p>W jednym zgłoszono spadek BCVA dla 12,5% oczu (3/27); po sześciu latach obserwacji 62,3% oczu (17/27) miało poprawę BCVA.</p> <p>W drugim badaniu po pięciu latach BCVA poprawiło się w 88,9% (8/9) oczu leczonych i w 22,2% (2/9) oczach nieleczonych. BCVA spadło po pięciu latach w 0% (0/9) oczu leczonych CXL i 44,4% (4/9) oczu nieleczonych.</p> <p>Bezpieczeństwo:</p> <p>W jednym przeglądzie systematycznym odnotowano zdarzenia niepożądane z dwóch badań RCT. Zdarzenia niepożądane zgłoszono w 8,8% oczu leczonych CXL (6/68 oczu). Odnotowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: obrzęk rogówki, zapalenie komory przedniej, nawracające nadżerki rogówki, obwodowe unaczynienie rogówki i nacieki podnabłonkowe. Nie zgłoszono żadnych powikłań dla oczu z grup kontrolnych.</p> <p>W jednym badaniu obserwacyjnym odnotowano blizny u 7,2% (8/110) pacjentów. W drugim badaniu jedynymi zdarzeniami niepożądanymi zgłoszonymi w piątym roku obserwacji były blizny (0,9% oczu) i utrzymujący się ubytek nabłonka (0,9% oczu). W dwóch innych badaniach stwierdzono, że żaden pacjent nie doświadczył długotrwałych powikłań w ciągu 60 miesięcy.</p>
	Główne wnioski	<p>Progresja choroby jest mniej prawdopodobna po CXL niż w oczach nieleczonych, jednak autorzy przeglądu opisali badania jako obciążone ryzykiem błędu systematycznego. Zwrócono uwagę na to, że mała liczba zarejestrowanych przypadków progresji może być spowodowane małą liczebnością próby w poszczególnych badaniach. Ponadto przeważająca ilość badań obserwacyjnych miała charakter retrospektywny i albo nie było jasne, w jaki sposób pacjenci zostali wybrani do włączenia, albo wyniki były zgłaszane tylko dla pacjentów, którzy ukończyli pełny okres obserwacji.</p> <p>Dowody z dwóch przeglądów systematycznych badań RCT sugerują, że 12 miesięcy po CXL obserwuje się poprawę Kmax i ostrości wzroku w porównaniu do oczu nieleczonych. Wyniki te sugerują, że oprócz zmian w progresji choroby, CXL może również zmniejszyć zniekształcenie rogówki, a tym samym w pewnym stopniu poprawić widzenie. W przypadku ostrości wzroku, pomimo iż wyniki były statystycznie istotne na korzyść CXL, nie jest jasne, czy różnice mają znaczenie kliniczne.</p> <p>Dane z długoterminowych badań obserwacyjnych pokazują poprawę Kmax i ostrości wzroku po CXL utrzymującą się przez długi okres obserwacji. Dowody na skuteczność CXL, szczególnie w populacjach pediatrycznych, są stosunkowo ograniczone: żadne randomizowane kontrolowane badania nie oceniały CXL w porównaniu z brakiem leczenia szczególnie u dzieci. Przeprowadzona metaanaliza badań obserwacyjnych wykazała poprawę niektórych wyników w okresie do 24 miesięcy, ale wiarygodność tych danych jest niska.</p>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Podsumowanie. Wyniki zaprezentowane w najnowszych raportach HTA z Wielkiej Brytanii (HTW 2021) oraz Szwajcarii (FOPH 2021) sugerują, że u chorych ze stożkiem rogówki progresja jest mniej prawdopodobna po zastosowaniu sieciowania włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking (CXL) w oczach leczonych niż w oczach nieleczonych. Autorzy raportów podkreślili, iż włączone badania obciążone są ryzykiem błędu

systematycznego, a także, iż jakość dowodów jest niepewna ze względu na niewielkie populacje grup badanych oraz niejednoznaczną definicję progresji stożka rogówki.

W raporcie FOPH 2021 odnotowano istotną statystycznie poprawę Kmax oraz UCVA pod koniec 36-mies. okresu obserwacji w grupie badanej względem grupy kontrolnej (kolejno: MD= -1,85 D (95%CI: -3,44, -0,25; oraz SMD= -0,71 logMAR (95%CI: -1,28, -0,14)), a najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym po CXL było zmętnienie rogówki (z częstością występowania sięgającą 100% operowanych oczu), jednakże wyniki obarczone były dużym stopniem niepewności.

Dowody z dwóch przeglądów systematycznych badań RCT włączonych do raportu HTW 2021 sugerują, że 12 miesięcy po CXL obserwuje się poprawę Kmax i ostrości wzroku w porównaniu do wartości tych parametrów dla oczu nieleczonych. W pięciu badaniach RCT poprawa Kmax nastąpiła do 12 miesięcy po CXL względem grupy kontrolnej (różnice wahały się od -2,60 D do -0,46 D). W jednym badaniu RCT z 36-miesięcznym okresem obserwacji pod koniec okresu obserwacji Kmax dla grupy badanej zmniejszyła się średnio o -1,03 D względem wartości początkowej oraz wzrosła o 1,75 D w oczach z grupy kontrolnej. W ośmiu badaniach obserwacyjnych odnotowano poprawę w średniej wartości Kmax względem wartości wyjściowej (zmiana o -0,9 do -3,6 D). W odniesieniu do ostrości wzroku zastąpiła zmiana BCVA: -0,09 (95%CI: -0,14 do -0,04) oraz UCVA: -0,12 (95%CI: -0,20 do -0,03). W przypadku ostrości wzroku, pomimo iż wyniki były statystycznie istotne na korzyść CXL, nie jest jasne, czy różnice mają znaczenie kliniczne.

W odniesieniu do progresji stożka rogówki dane z długoterminowych badań obserwacyjnych opisanych w raporcie HTW 2021 pokazują poprawę w zakresie keratometrii maksymalnej (Kmax) oraz ostrości wzroku w oczach poddanych CXL, utrzymującą się przez długi okres obserwacji. Dowody na skuteczność CXL, szczególnie w populacjach pediatrycznych, są stosunkowo ograniczone: żadne randomizowane kontrolowane badania nie oceniały CXL w porównaniu z brakiem leczenia szczególnie u dzieci. Przeprowadzona metaanaliza badań obserwacyjnych wykazała poprawę niektórych wyników w okresie do 24 miesięcy, ale wiarygodność tych danych jest niska.

Komentarz analityczny AOTMiT: W niniejszej analizie Agencji uwzględniono dwie publikacje opisywane w raporcie HTW (metaanalizę Kobashi 2017 oraz badanie Hersh 2017) oraz 5 publikacji opisanych w raporcie FOPH (Hersh 2017, Lang 2015, Seyedian 2015, Witting-Silva 2014, O’Bart 2011). Pozostałe badania włączone do raportu walijskiego oraz szwajcarskiego nie spełniały kryteriów włączenia do niniejszej analizy. W powyższym opracowaniu zostały przedstawione jedynie wyniki dla punktów końcowych uwzględnionych w niniejszej analizie Agencji. Biorąc pod uwagę powyższe, pomimo różnic w zakresie włączonych badań, można stwierdzić zbieżność powyższych raportów z wnioskowaniem przedstawionym w niniejszym opracowaniu analitycznym Agencji.

5.8. Aktualnie trwające badania kliniczne

Analitycy Agencji w dniu 6.06.2022 r. dokonali wyszukania aktualnie prowadzonych badania kliniczne dotyczące sieciowania rogówki (CXL) w progresywnym stożku rogówki rejestrze badań klinicznych ClinicalTrials.gov. Podczas przeszukiwania użyto takich samych słów kluczowych jak podczas wykonywania przeglądu systematycznego w bazach medycznych, tj.: *keratoconus, cross linking, cross-linking, CXL*.

Ogółem w rejestrze zidentyfikowano łącznie 81 badań klinicznych, w tym:

- 33 badania o statusie: Ukończone „Completed”, w tym 3 z opublikowanymi wynikami,
- 14 o statusie: Nieznany „Unknown”,
- 13 z informacją o trwającej rekrutacji „Recruiting”,
- 8 aktywnych nieprowadzących rekrutacji „Active – not recruiting”,
- 8 ze statusem: Zakończzone „Terminated”,
- 3 nieprowadzące jeszcze rekrutacji „Not yet recruiting” oraz
- po jednym badaniu o statusie: „Enrolling by invitation” i „Withdrawn”.

Szczegółowe zestawienie tabelaryczne ww. odnalezionych badań klinicznych znajduje się w rozdziale *Załączniki* do niniejszego raportu. Zaś w poniższej tabeli przedstawiono syntetyczne podsumowanie odnalezionych

aktualnie trwających badań klinicznych, dla których wyniki zostały opublikowane, dotyczących ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej.

Tabela 38. Podsumowanie odnalezionych trwających badań klinicznych dotyczących procedury cross-linkingu u pacjentów ze stożkiem rogówki.

Nazwa badania, akronim, link	Status	Rozpoznanie	Interwencja	Typ badania
Badania ukończone z opublikowanymi wynikami				
Simultaneous TransPRK and Corneal Collagen Cross-Linking, TransPRKCXL https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208089	ukończone, posiada wyn ki	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura medyczna: keratektomia fotorefrakcyjna metodą bezdotykową (TransPRK) Procedura medyczna: sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL) 	interwencyjne
Corneal Collagen Cross-linking for Progressive Keratoconus, CXL https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00647699	ukończone, posiada wyn ki	progresywny stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Lek: ryboflawina (roztwór do oczu) Procedura medyczna: napromieniowanie UVA 	interwencyjne
Transepithelial Corneal Cross-linking Using Iontophoresis, T-iontoCL https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117999	ukończone, posiada wyn ki	progresywny stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura medyczna: sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking z jonoforezą Procedura medyczna: standardowe sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking 	interwencyjne
Badania ukończone, bez opublikowanych wyników				
Simultaneous TransPRK and Corneal Collagen Cross-Linking, TransPRKCXL https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208089	ukończone, posiada wyn ki	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura medyczna: keratektomia fotorefrakcyjna metodą bezdotykową (TransPRK) Procedura medyczna: sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL) 	interwencyjne
Corneal Collagen Cross-linking for Progressive Keratoconus, CXL https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00647699	ukończone, posiada wyn ki	progresywny stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Lek: ryboflawina (roztwór do oczu) Wyrób medyczny: napromieniowanie UVA 	interwencyjne
Transepithelial Corneal Cross-linking Using Iontophoresis, T-iontoCL PED-CXL https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117999	ukończone, posiada wyn ki	progresywny stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Wyrób medyczny: sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking z jonoforezą Wyrób medyczny: standardowe sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking 	interwencyjne
Conventional Collagen Crosslinking in Young Keratoconus PED-CXL https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008175	ukończone, brak dostępnych wyn ków	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Konwencjonalny CXL 	interwencyjne
Blurring Strength & Aberrometric Changes Following Corneal Cross-linking (CxL) and CxL Combined With Photorefractive Keratectomy (PRK) in Keratoconus, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527721	ukończone, brak dostępnych wyn ków	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura medyczna: sieciowanie włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking i w połączeniu z t-PRK 	interwencyjne
Simultaneous Corneal Wavefront-Guided Trans-PRK and Corneal Collagen Crosslinking After ICRS Implantation for Moderate Keratoconus, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355430	ukończone, brak dostępnych wyn ków	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura: połączona przeznablonkowa fotorefrakcyjna keratektomia (tPRK) Procedura: przyspieszone sieciowanie kolagenu rogówki (CXL) 	obserwacyjne
Iontophoretic Transepithelial Collagen Cross-linking Versus Epithelium-off Collagen Cross-linking in Pediatric Patients. Three Year Follow up., b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753009	ukończone, brak dostępnych wyn ków	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura medyczna: sieciowanie włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking 	obserwacyjne
Variability of Pentacam-derived Back Elevation Measurements in Keratoconus and Cross-linked Corneas, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471873	ukończone, brak dostępnych wyn ków	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura medyczna: sieciowanie włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking 	obserwacyjne

Nazwa badania, akronim, link	Status	Rozpoznanie	Interwencja	Typ badania
Standard Versus Transepithelial Corneal Crosslinking, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349165	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Zabieg: Przeznablonkowy kontra nablonkowy CXL Lek: Ricrolin TE Lek: Izotoniczna ryboflawina 	interwencyjne
Combined CXL/UV and PRK or LASIK in Forme Fruste Keratoconus or Eyes With Potential Risk of Ectasia, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726283	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Sieciowanie włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking Lek: Ryboflawina 	obserwacyjne
Treatment of Keratoconus With Advanced Corneal Crosslinking, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425150	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura: Korekcja/sieciowanie rogówki (CRXL) Procedura: Sieciowanie rogówki (CXL) 	interwencyjne
Transepithelial Corneal Collagen Cross-linking (CXL) in Treatment of Keratoconus, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181219	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura: CXL bez usunięcia nabłonka Procedura: CXL z usunięciem nabłonka 	interwencyjne
Corneal Sensitivity Cross-linking Keratoconus, CSK, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743443	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Pomiary wrażliwości w centralnej części rogówki za pomocą estezjometru Cochet-Bonnet 	interwencyjne
Accuracy of Curvature and Wavefront Aberrations of Posterior Corneal Surface, in Keratoconic and Post-CXL Corneas, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527708	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Sieciowanie włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking 	obserwacyjne
MyoRing Implantation With Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590549	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Sieciowanie włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking 	interwencyjne
Corneal Thickness Changes During Corneal Collagen Cross-linking With Ultraviolet-A Irradiation and Riboflavin, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485211	ukończone, brak dostępnych wyników	postępujący stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Leki: Sieciowanie włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking z użyciem hiposmolarniej ryboflawiny 	interwencyjne
Impact of Keratoconus, Cross-linking and Cross-linking Combined With Topo-guided Photorefractive Keratectomy on Self-reported Quality of Life. A Three-year Update, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845714	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Sieciowanie włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking Sieciowanie włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking w połączeniu z PRK 	interwencyjne
Topo-pachimetric Accelerated Epi-On Cross-linking Compared to Dresden Protocol Using Riboflavin With Vitamin E TPGS, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05019768	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Sieciowanie włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking protokół klasyczny i przyspieszony 	interwencyjne
Correlation Between Q-value Changes and Progression of Pediatric Keratoconus, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05114928	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura: Przeznablonkowe sieciowanie kolagenu rogówki Test diagnostyczny: aparat Scheimpflug 	obserwacyjne
Epi Off Versus Epi on Corneal Collagen Cross-linking in Keratoconus Patients, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598634	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura: wykorzystanie ryboflawiny do sieciowania epi-off Procedura: podanie ryboflawiny do sieciowania epi-on 	interwencyjne
IOP Measurements Using ORA After ACXL in Keratoconus, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464083	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Test diagnostyczny: pomiar IOP 	obserwacyjne
Standard Corneal Collagen Crosslinking Versus Transepithelial Corneal Crosslinking by Iontophoresis of Riboflavin, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456961	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Zabieg: jonoforeza ryboflawiny Zabieg: usuwanie nabłonka Zabieg: Sieciowanie kolagenu rogówki Urządzenie: galwanizator, Potok-1 Lek: Dextralink Lek: Ryboflawina 0,1% Urządzenie: UFalink 	interwencyjne
Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Epi-on Corneal Cross-linking in Eyes With Progressive Keratoconus, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03442751	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Lek: Paracel, Paracel Placebo, Paracel 2 R0185 Urządzenie: KXL High Power System (2 J), KXL High Power System (10 J) 	interwencyjne

Nazwa badania, akronim, link	Status	Rozpoznanie	Interwencja	Typ badania
Iontophoretic Transepithelial Corneal Cross-linking in Pediatric Patients, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661164	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Sieciowanie włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking 	obserwacyjne
Evaluation of Corneal Hysteresis and Corneal Resistance Factor After Corneal Cross-linking for Keratoconus, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01411384	ukończone, brak dostępnych wyników	postępujący stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Sieciowanie włókien kolagenowych rogówki metodą cross-linking Analizator reakcji oka (ORA) 	interwencyjne
Efficacy and Safety of CACXL in the Treatment of Keratoconus With Thin Corneas, CACXL https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04504578	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura: sieciowanie rogówki wspomagane soczewkami kontaktowymi 	interwencyjne
Accelerated Corneal Cross-linking With Different Riboflavin Solutions, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187912	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Lek: ryboflawina 	interwencyjne
Microwave Treatment and Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672814	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Lek: ryboflawina roztwór do oczu Urządzenie: System mikrofalowy Vedera KXS 	interwencyjne
Stromal Demarcation Line: is it Predictive for Cross-Linking Efficiency?, STROMA-CROSS, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883868	ukończone brak dostępnych wyników	postępujący stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> b/d 	obserwacyjne
Epi-On Corneal Crosslinking for Keratoconus, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245853	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Lek: ryboflawina 5'-fosforan 	interwencyjne
Pain Management in Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867176	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Lek: Gabapentyna Lek: Ketorolac 	interwencyjne
Combined Corneal Wavefront-guided TPRK and ACXL Following ICRS Implantation in Management of Moderate Keratoconus, b/d, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383301	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> Procedura: Implantacja segmentu pierścienia śródrogówkowego jako pierwszy etap Procedura: ACXL 	interwencyjne
Tobacco Smoking Among Crosslinked-keratoconus Patients, TOBACOLINK, https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462355	ukończone, brak dostępnych wyników	stożek rogówki	<ul style="list-style-type: none"> b/d 	obserwacyjne

Źródło: ClinicalTrials.gov, data dostępu: 06.06.2022 r.

6. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu odnalezienia analiz ekonomicznych dotyczących stosowania sieciowania włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL) u pacjentów ze stożkiem rogówki dokonano przeszukiwania systematycznego w bazach publikacji medycznych MEDLINE via PubMed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 31.05.2022 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale *Załączniki*. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Przegląd prowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Ostatecznie w wyniku przeprowadzonego przeglądu do niniejszego opracowania włączono cztery analizy ekonomiczne: Lindstrom 2021, Leung 2017, Godefraoij 2017 oraz Salmon 2015.

Ponadto wyszukiwanie wolnotekstowe w bazach ogólnodostępnych, pozwoliło odnaleźć dwa najnowsze raporty HTA, w których przeprowadzono oszacowanie efektywności kosztowej metody CXL:

- FOPH 2021 (Szwajcaria) – dot. sieciowania włókien kolagenowych w leczeniu postępującego stożka rogówki,
- HTW 2021 (Walia) – dot. sieciowania rogówki z usunięciem nabłonka (oryg. *epithelium-off*) w leczeniu dorosłych i dzieci ze stożkiem rogówki.

Nie odnaleziono żadnych analiz ekonomicznych odnoszących się do warunków polskich w kontekście ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej.

Szczegółowe wyniki odnalezionych raportów HTA oraz analiz ekonomicznych przedstawiono poniżej.

Wyniki analiz ekonomicznych przedstawione w odnalezionych raportach HTA

Tabela 39. Wyniki analiz ekonomicznych z odnalezionych raportów HTA.

Raport HTA	Wyszczególnienie	Opis																						
FOPH 2021 Federal Office of Public Health Szwajcaria	Cel	Sieciowanie kolagenu rogówki w leczeniu postępującego stożka rogówki																						
	Metodyka analizy własnej	<p>Typ analizy ekonomicznej: analiza użyteczności kosztów (CUA)</p> <p>Perspektywa: płatnika publicznego</p> <p>Waluta: frank szwajcarski (CHF)</p> <p>Koszty z roku: nie wskazano</p> <p>Horyzont czasowy: 25 lat</p> <p>Dyskontowanie: 3% rocznie – dla kosztów</p> <p>Wiek wejścia do modelu: 11 lat</p> <p>Populacja: pacjenci z postępującym stożkiem rogówki</p> <p>Interwencja: sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL)</p> <p>Komparator: brak leczenia</p> <p>Zastosowany model: model Markowa, bazowano na istniejącym modelu z Wiekiej Brytanii autorstwa Salmona (2015), dostosowując w miarę możliwości do wyników klinicznych dla populacji szwajcarskiej</p>																						
	Wyniki własnej analizy ekonomicznej	<p>Analiza podstawowa. CXL jest bardziej kosztowna niż brak leczenia, przy dodatkowym koszcie 8 161 CHF (36 473 zł) w 25-letnim horyzoncie czasowym. Całkowite koszty braku leczenia i CXL oszacowano na 19 013 i 27 174 CHF (84 968 i 121 440 zł), a odpowiadające im QALY bez leczenia i CXL oszacowano odpowiednio na 15,233 i 15,549. Oznacza to, że oczekiwano, że kohorta pacjentów w ramieniu CXL uzyska dodatkowe 0,316 QALY uzyskane w 25-letnim horyzoncie czasowym. Przypadek bazowy ICER porównujący CXL z brakiem leczenia oszacowano na 25 840 CHF (115 481 zł) na dodatkowy zysk QALY, czyli mniej niż hipotetyczna gotowość do płacenia 100 000 CHF (446 890 zł) oraz PKB na mieszkańca w 2019 r. w wysokości 78 890,51 CHF (351 554 zł).</p> <p>Tabela. Wyniki analizy podstawowej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Strategia terapeutyczna</th> <th colspan="2">Koszty</th> <th colspan="2">QALY</th> <th rowspan="2">ICER</th> </tr> <tr> <th>całkowite</th> <th>inkrementalne</th> <th>całkowite</th> <th>inkrementalne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brak leczenia</td> <td>19 013,16 CHF 84 968 zł</td> <td>–</td> <td>15,233</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>CXL</td> <td>27 174,58 CHF 121 440 zł</td> <td>8 161,43 CHF 36 473 zł</td> <td>15,549</td> <td>0,316</td> <td>25 841 CHF/QALY 115 481 zł / QALY</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Objaśnienia:</i> 1 CHF = 4,4689 zł wg średniego kursu NBP z 2.06.2022 r.</p>	Strategia terapeutyczna	Koszty		QALY		ICER	całkowite	inkrementalne	całkowite	inkrementalne	Brak leczenia	19 013,16 CHF 84 968 zł	–	15,233	–	–	CXL	27 174,58 CHF 121 440 zł	8 161,43 CHF 36 473 zł	15,549	0,316	25 841 CHF/QALY 115 481 zł / QALY
Strategia terapeutyczna	Koszty			QALY		ICER																		
	całkowite	inkrementalne	całkowite	inkrementalne																				
Brak leczenia	19 013,16 CHF 84 968 zł	–	15,233	–	–																			
CXL	27 174,58 CHF 121 440 zł	8 161,43 CHF 36 473 zł	15,549	0,316	25 841 CHF/QALY 115 481 zł / QALY																			

Raport HTA	Wyszczególnienie	Opis																						
		<p><i>Źródło: Tabela nr 106/A/NBP/2022 z dnia 2022-06-02, dostęp: https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html, data: 2.06.2022 r.</i></p> <p>Analiza wrażliwości. Kluczowe czynniki różnicujące model obejmowały skuteczność kliniczną CXL i użyteczności w różnych stadiach choroby. Analizy wrażliwości sugerują, że ICER jest najbardziej wrażliwy na skuteczność CXL, co było reprezentowane przez odsetek niepowodzeń CXL wymagających powtórnego leczenia. Jest również wrażliwy na różnicę użyteczności między wczesnym stadium choroby (1 stadium wg skali Amsler-Krumeich) a bardziej zaawansowanym (2 stadium wg skali Amsler-Krumeich). Wyniki wszystkich jednokierunkowych deterministycznych analiz wrażliwości są znacznie poniżej hipotetycznego progu ICER wynoszącego 100 000 CHF. Dwukierunkowa analiza wrażliwości wykazała, że stosowanie CXL jest opłacalne nawet w przypadku niektórych scenariuszy powyżej hipotetycznego progu opłacalności 100 000 CHF. Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że CXL ma 99,4% prawdopodobieństwa opłacalności w stosunku do progu. Jednak do interpretacji tych wyników należy zachować ostrożność, biorąc pod uwagę wykorzystanie wartości wejściowych, które nie były specyficzne dla populacji szwajcarskiej.</p>																						
	Wnioski autorów	CXL jest prawdopodobnie opłacalnym sposobem leczenia stożka rogówki; jednak nadal istnieje niepewność co do zastosowania wyniku oceny ekonomicznej w kontekście szwajcarskim ze względu na wykorzystanie w modelu danych wejściowych, które nie były specyficzne dla populacji szwajcarskiej.																						
	Źródło finansowania	Brak informacji																						
	Konflikt interesów	Autorzy nie zgłosili żadnych finansowych, akademickich, osobistych lub innych konfliktów interesów w związku z tym projektem																						
HTW 2021 Health Technology Wales Walia	Cel	oszacowanie opłacalności CXL u dorosłych i dzieci z postępującym stożkiem rogówki																						
	Metodyka analizy własnej	<p>Typ analizy ekonomicznej: analiza efektywności kosztów (CEA) Perspektywa: płatnika publicznego (UK NHS) i służb socjalnych (PSS) Waluta: funt szterling (GBP) Koszty z roku: 2019 Horizont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3,5% rocznie – dla kosztów i wyników zdrowotnych Średni wiek wejścia do modelu: 22 lata Populacja: postępujący stożek rogówki (dorośli i dzieci) Interwencja: sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL) Komparator: standardowe leczenie (nie wyjaśniono w raporcie) Zastosowany model: model Markowa</p>																						
	Wyniki własnej analizy ekonomicznej	<p>Analiza podstawowa. Wyniki analizy wskazują, że CXL jest skuteczniejsza i droższa niż standardowe leczenie. Wynikowy ICER w wysokości 24 944 GBP za 1 QALY (134 279 zł / QALY) przekracza powszechnie stosowany próg 20 000 GBP/QALY (107 664 zł / QALY), co wskazuje, że CXL nie jest opłacalne.</p> <p>Tabela. Wyniki analizy podstawowej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Strategia terapeutyczna</th> <th colspan="2">Koszty</th> <th colspan="2">QALY</th> <th rowspan="2">ICER</th> </tr> <tr> <th>całkowite</th> <th>inkrementalne</th> <th>całkowite</th> <th>inkrementalne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Standardowe leczenie</td> <td>2 361 GBP 12 710 zł</td> <td>–</td> <td>20,34</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>CXL</td> <td>4 076 GBP 21 941 zł</td> <td>1 715 GBP 9 232 zł</td> <td>20,41</td> <td>0,07</td> <td>24 944 GBP/QALY 134 279 zł / QALY</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Objaśnienia: 1 GBP = 5,3832 zł wg średniego kursu NBP z 2.06.2022 r. Źródło: Tabela nr 106/A/NBP/2022 z dnia 2022-06-02, dostęp: https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html, data: 2.06.2022 r.</i></p> <p>Analiza wrażliwości.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Wykazano wrażliwość analizy na zmiany w zakresie: czasu trwania efektu leczenia CXL i prawdopodobieństwo powtórnego przeszczepienia. CXL uznano za opłacalny w wielu scenariuszach, w których te zmienne zostały zmienione (tj. ICER: 20 000 GBP / QALY). – Analiza progowa wykazała, że CXL stało się opłacalne przy wartości 20 000 GBP za QALY, przy utrzymaniu efektu leczenia CXL przez 14 lat lub dłużej. – W probabilistycznej analizie wrażliwości, przy progu 20 000 GBP za QALY, stwierdzono, że CXL ma 31% prawdopodobieństwo opłacalności, podczas gdy standardowe leczenie ma 69% prawdopodobieństwo opłacalności. Ponowne przeprowadzenie probabilistycznej analizy wrażliwości, zakładające dożywotnie utrzymanie się efektu leczenia, prawdopodobieństwo, że CXL będzie opłacalne przy wartości 20 000 GBP za QALY, wzrosło do 83%. 	Strategia terapeutyczna	Koszty		QALY		ICER	całkowite	inkrementalne	całkowite	inkrementalne	Standardowe leczenie	2 361 GBP 12 710 zł	–	20,34	–	–	CXL	4 076 GBP 21 941 zł	1 715 GBP 9 232 zł	20,41	0,07	24 944 GBP/QALY 134 279 zł / QALY
Strategia terapeutyczna	Koszty			QALY		ICER																		
	całkowite	inkrementalne	całkowite	inkrementalne																				
Standardowe leczenie	2 361 GBP 12 710 zł	–	20,34	–	–																			
CXL	4 076 GBP 21 941 zł	1 715 GBP 9 232 zł	20,41	0,07	24 944 GBP/QALY 134 279 zł / QALY																			

Raport HTA	Wyszczególnienie	Opis
	Wnioski autorów	Analiza ekonomiczna w modelu własnym wykazała, że CXL jest bardziej skuteczna, ale droższa niż standardowa opieka. Uznanie CXL za opłacalne pod względem kosztu na QALY zależy w dużym stopniu od założenia dotyczącego czasu trwania efektu leczenia za pomocą CXL. W analizie podstawowej, w której założono, że po 10 latach u pacjentów choroba postępuje tak, jakby nie byli leczeni, CXL nie była opłacalna przy progu 20 000 GBP za QALY. Stwierdzono jednak, że CXL jest opłacalny, gdy czas utrzymywania się efektu leczenia wynosi 14 lat lub dłużej. Ostatecznie rekomendacja Health Technology Wales nr 0002-2 (Marzec 2021) wskazuje iż, „modelowanie ekonomiczne sugeruje, że u dorosłych i dzieci z postępującym stożkiem rogówki CXL jest opłacalne przy założeniu utrzymania się trwałych korzyści klinicznych przez co najmniej 14 lat”.
	Źródło finansowania	Brak informacji
	Konflikt interesów	Brak informacji

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Analizy ekonomiczne

W wyniku wyszukiwania własnego AOTMiT odnaleziono cztery analizy ekonomiczne: Lindstrom 2021, Godefrooij 2017, Leung 2017 i Salmon 2015, których charakterystykę oraz podsumowanie wyników przedstawiono w poniższej tabeli. Należy nadmienić, iż w powyżej opisanych raportach HTA również włączono do przeglądów trzy z poniższych analiz ekonomicznych: Godefrooij 2017, Leung 2017 i Salmon 2015.

Tabela 40. Wyniki analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.

Publikacje, kraj	Wyszczególnienie	Opis																					
Lindstrom 2021	Porównanie	Interwencja: sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL) Komparator: standardowe leczenie (brak leczenia z CXL)																					
Stany Zjednoczone	Metodyka	Typ analizy ekonomicznej: analiza użyteczności kosztów (CUA) Perspektywa: płatnik publiczny Waluta: dolar amerykański (USD) Koszty z roku: 2019 Horyzont czasowy: dożywotni Dyskontowanie: 3% rocznie – dla kosztów i efektów zdrowotnych Populacja: pacjenci z postępującym stożkiem rogówki (obustronnym) Wiek wejścia do modelu: 31 lata (średnia) Zastosowany model: model mikrosymulacji metodą zdarzeń dyskretnych, przyjęto 10-letni efekt stabilizujący po zastosowaniu CXL; 1 tys. pacjentów (2 tys. oczu) w analizie podstawowej; dodatkowe analizy dla pacjentów z powolnym i szybko postępującym stożkiem rogówki.																					
	Wyniki	Analiza podstawowa. Próg opłacalności zgodnie z wytycznymi dla USA: ICER <150 000 USD za QALY (643 965 zł). 1. <u>Wyniki dla ogólnej populacji pacjentów w horyzoncie dożywotni:</u> CXL była dominującą strategią leczenia, wiążącą się z niższymi całkowitymi bezpośrednimi kosztami leczenia (-8 677 USD; 30 994 vs. 39 671 USD / -37 251 zł; 133 060 vs 170 312 zł) i większą liczbą QALY (1,88; 21,80 vs 19,93) w porównaniu z standardowym leczeniem bez CXL. Tabela. Wyniki analizy podstawowej w horyzoncie dożywotnim dla ogólnej populacji pacjentów. <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Strategia terapeutyczna</th> <th colspan="2">Koszty</th> <th colspan="2">QALY</th> <th rowspan="2">ICER*</th> </tr> <tr> <th>całkowite</th> <th>inkrementalne</th> <th>całkowite</th> <th>inkrementalne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Standardowe leczenie bez CXL</td> <td>39 671 USD 170 312 zł</td> <td>–</td> <td>19,93</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>CXL</td> <td>30 994 USD 133 060 zł</td> <td>-8 677 USD -37 251 zł</td> <td>21,80</td> <td>1,88</td> <td>4 615 USD/QALY 19 813 zł / QALY</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Objaśnienia:</i> 1 USD = 4,2931 zł wg średniego kursu NBP z 2.06.2022 r. * - wartość obliczona przez analityka AOTMiT w oparciu o dane przytoczone w publikacji. Źródło: Tabela nr 106/A/NBP/2022 z dnia 2022-06-02, dostęp: https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html, data: 2.06.2022 r.</p>	Strategia terapeutyczna	Koszty		QALY		ICER*	całkowite	inkrementalne	całkowite	inkrementalne	Standardowe leczenie bez CXL	39 671 USD 170 312 zł	–	19,93	–	–	CXL	30 994 USD 133 060 zł	-8 677 USD -37 251 zł	21,80	1,88
Strategia terapeutyczna	Koszty			QALY		ICER*																	
	całkowite	inkrementalne	całkowite	inkrementalne																			
Standardowe leczenie bez CXL	39 671 USD 170 312 zł	–	19,93	–	–																		
CXL	30 994 USD 133 060 zł	-8 677 USD -37 251 zł	21,80	1,88	4 615 USD/QALY 19 813 zł / QALY																		

Publikacje, kraj	Wyszczególnienie	Opis																	
		<p>2. <u>Wyniki dla osób o powolnym postępie stożka rogówki:</u> Wykazano wyższe bezpośrednie koszty leczenia (2 612 USD; 30 667 vs. 28 055 USD / 11 214 zł; 131 656 vs 120 443 zł) i wyższymi QALY (1,71; 21,80 w porównaniu z 20,10). Powstały ICER 1 526 USD (6 551 zł) za każdy uzyskany QALY był opłacalny przy maksymalnej gotowości do płacenia wynoszącej 150 000 USD (643 965 zł) na uzyskany QALY.</p> <p>3. <u>Wyniki dla osób o szybkim postępie stożka rogówki:</u> CXL była technologią dominującą, biorąc pod uwagę niższe bezpośrednie koszty leczenia (-53 832 USD; 32 300 vs 86 133 USD / -231 106 zł; 138 667 vs 369 778 zł) i wyższe QALY (2,55; 21,80 w porównaniu z 19,20).</p> <p>Analiza wrażliwości. Seria jednokierunkowych analiz wrażliwości wykazała, że wyniki były najbardziej wrażliwe na stosunek osób z wolno postępującą do osób z szybko postępującą chorobą, koszt keratoplastyki penetrującej oraz wartości jakości życia dla stadiów choroby wg skali Amsler-Krumeicha. W probabilistycznej analizie wrażliwości stwierdzono, że CXL ma 96% prawdopodobieństwo dominacji. Analiza progowa dot. oszacowania kosztów nabycia preparatu Photrexa® (składnik farmaceutyczny systemu do wykonywania CXL w USA), przy którym osiągnięto neutralność kosztową wykazała, iż w tym kontekście CXL pozostaje neutralna kosztowo, przy koszcie nabycia Photrexa® wynoszącym do 5 763 USD (24 741 zł) na 1 oko i pozostaje opłacalna do wysokości 12 985 USD (55 746 zł). W analizie eksploracyjnej, w której uwzględniono wpływ progresji choroby na produktywność, CXL wiązało się z obniżeniem kosztów życia (w tym utraconej wydajności) o 43 759 USD (187 862 zł) w perspektywie dożywotniej.</p>																	
	Wnioski autorów	CXL wiąże się z niższymi kosztami i lepszymi wynikami klinicznymi w przypadku leczenia stożka rogówki w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem bez CXL. Korzyści te wynikały przede wszystkim ze zdolności CXL do zmniejszania częstości występowania kosztownych zabiegów farmakokinetycznych, które mogą wystąpić w miarę postępu stożka rogówki i które w przeciwnym razie mogą powodować znaczne obciążenie. Co więcej, korzyści z CXL są maksymalizowane wśród młodszych pacjentów, tak że im wcześniej osoba ze stożkiem rogówki przechodzi CXL, tym więcej korzyści klinicznych i ekonomicznych odniesie.																	
	Źródło finansowania	Glaukos Corp. (właściciel znaku towarowego iLink – systemu do CXL złożonego z produktu leczniczego i wyrobów medycznych, który został zatwierdzony przez FDA w 2016 r.)																	
	Konflikt interesów	Autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów.																	
Godefrooij 2017	Porównanie	Interwencja: sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL) Komparator: brak leczenia																	
Holandia	Metodyka	<p>Typ analizy ekonomicznej: analiza efektywności kosztów (CEA)</p> <p>Perspektywa: płatnik publiczny</p> <p>Waluta: euro (EUR)</p> <p>Koszty z roku: 2016 r.</p> <p>Horyzont czasowy: dożywotni</p> <p>Dyskontowanie: 3% rocznie – dla kosztów i QALY</p> <p>Populacja: pacjenci z postępującym stożkiem rogówki</p> <p>Wiek wejścia do modelu: 22 lata (średnio)</p> <p>Zastosowany model: kohortowy model Markowa (analiza probabilistyczna), cykl 1-roczny, ostrość wzroku i keratoplastyka jako stany zdrowia; przyjęto 10-letni efekt stabilizujący po zastosowaniu CXL</p>																	
	Wyniki	<p>Analiza podstawowa. Zyskane QALY = 0,051 ICER = 54 384 EUR/QALY (95%CI: 16 350 – 257 589) [ICER = 249 492 zł/QALY, 95%CI: 75 007 – 1 181 715] Próg gotowości do zapłaty (WTP) = 115 518 EUR (529 950 zł) Płaszczyzna opłacalności wskazała, że zdecydowana większość symulacji (82,9%) skutkowałą wartością ICER poniżej tego progu WTP.</p> <p>Tabela. Wyniki analizy podstawowej dla analizowanej kohorty (n= 1000 pacjentów).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Strategia terapeutyczna</th> <th rowspan="2">Koszty całkowite</th> <th colspan="2">QALY</th> <th rowspan="2">ICER</th> </tr> <tr> <th>całkowite</th> <th>inkrementalne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Brak leczenia</td> <td>5,05 mln EUR 23,17 mln zł</td> <td>23 457</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>CXL</td> <td>7,87 mln EUR 36,10 mln zł</td> <td>23 508</td> <td>51</td> <td>54 384 EUR/QALY 249 492 zł / QALY</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Objaśnienia: 1 EUR = 4,5876 zł wg średniego kursu NBP z 2.06.2022 r.</i></p>	Strategia terapeutyczna	Koszty całkowite	QALY		ICER	całkowite	inkrementalne	Brak leczenia	5,05 mln EUR 23,17 mln zł	23 457	–	–	CXL	7,87 mln EUR 36,10 mln zł	23 508	51	54 384 EUR/QALY 249 492 zł / QALY
Strategia terapeutyczna	Koszty całkowite	QALY			ICER														
		całkowite	inkrementalne																
Brak leczenia	5,05 mln EUR 23,17 mln zł	23 457	–	–															
CXL	7,87 mln EUR 36,10 mln zł	23 508	51	54 384 EUR/QALY 249 492 zł / QALY															

Publikacje, kraj	Wyszczególnienie	Opis																						
		<p><i>Źródło: Tabela nr 106/A/NBP/2022 z dnia 2022-06-02, dostęp: https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html, data: 2.06.2022 r.</i></p> <p>Analiza wrażliwości. W deterministycznej i probabilistycznej analizie wrażliwości do kluczowych czynników modelujących ICER należały (uszeregowanych według wpływu): efekt stabilizacyjny CXL, wartość stóp dyskontowych, początkowe nasilenie choroby, koszty opieki zdrowotnej i koszty CXL. Przy założeniu dożywotniego efektu stabilizującego po CXL, ICER spadł do poziomu 10 149 EUR/QALY (46 560 zł/QALY).</p>																						
	Wnioski autorów	CXL jest opłacalną interwencją, przy proggu gotowości do zapłaty ok. 530 tys. zł (trzykrotność wartości PKB na mieszkańca Holandii z 2016 r.).																						
	Źródło finansowania	Brak informacji																						
	Konflikt interesów	Autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów.																						
Leung 2017	Porównanie	Interwencja: sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL) Komparator: konwencjonalne leczenie z keratoplastyką penetrującą (PKP)																						
Kanada	Metodyka	<p>Typ analizy ekonomicznej: analiza efektywności kosztów (CEA) Perspektywa: płatn ka publicznego (Ontario's Ministry of Health and Long Term Care) Waluta: dolar kanadyjski (CAD) Koszty z roku: nie wskazano Horyzont czasowy: dożywotni (do 110 lat) Dyskontowanie: 5% rocznie – dla kosztów i QALY Populacja: pacjenci ze stożkiem rogówki Wiek wejścia do modelu: 25 lat Zastosowany model: metoda m krosymulacji kosztów, cykl 1-miesięczny, ostrość wzroku jako użyteczność stany zdrowia; przyjęto 10-letni efekt stabilizujący po zastosowaniu CXL</p>																						
	Wyniki	<p>Analiza podstawowa. ICER = 9 090 CAD/QALY (30 848 zł / QALY) Próg opłacalności dla interwencji efektywnych kosztowo = 20 000 – 100 000 CAD/QALY (67 872 – 339 360 zł/QALY)</p> <p>Tabela. Wyniki analizy podstawowej.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Strategia terapeutyczna</th> <th colspan="2">Koszty (całkowite/ dyskontowane)</th> <th colspan="2">QALY (całkowite/ dyskontowane)</th> <th rowspan="2">ICER</th> </tr> <tr> <th>całkowite</th> <th>inkrementalne</th> <th>całkowite</th> <th>inkrementalne</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Standardowe leczenie z PKP</td> <td>2 675 / 1 508 CAD 9 078 / 5 118 zł</td> <td>–</td> <td>48,93 / 16,09</td> <td>–</td> <td>–</td> </tr> <tr> <td>CXL</td> <td>5 530 / 4 512 CAD 18 767 / 15 312 zł</td> <td>2 856 / 3 004 CAD 9 692 / 10 194 zł</td> <td>50,12 / 16,42</td> <td>1,19 / 0,33</td> <td>9 090 CAD/QALY 30 848 zł/QALY</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>Objaśnienia: 1 CAD = 3,3936 zł wg średniego kursu NBP z 2.06.2022 r.</i> <i>Źródło: Tabela nr 106/A/NBP/2022 z dnia 2022-06-02, dostęp: https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html, data: 2.06.2022 r.</i></p> <p>Analiza wrażliwości. W deterministycznej i probabilistycznej analizie wrażliwości do kluczowych czynników modelujących ICER należały (uszeregowanych według wpływu): warianty użyteczności, koszty CXL, koszty opieki zdrowotnej i efekt stabilizacji stożka rogówki</p>	Strategia terapeutyczna	Koszty (całkowite/ dyskontowane)		QALY (całkowite/ dyskontowane)		ICER	całkowite	inkrementalne	całkowite	inkrementalne	Standardowe leczenie z PKP	2 675 / 1 508 CAD 9 078 / 5 118 zł	–	48,93 / 16,09	–	–	CXL	5 530 / 4 512 CAD 18 767 / 15 312 zł	2 856 / 3 004 CAD 9 692 / 10 194 zł	50,12 / 16,42	1,19 / 0,33	9 090 CAD/QALY 30 848 zł/QALY
Strategia terapeutyczna	Koszty (całkowite/ dyskontowane)			QALY (całkowite/ dyskontowane)		ICER																		
	całkowite	inkrementalne	całkowite	inkrementalne																				
Standardowe leczenie z PKP	2 675 / 1 508 CAD 9 078 / 5 118 zł	–	48,93 / 16,09	–	–																			
CXL	5 530 / 4 512 CAD 18 767 / 15 312 zł	2 856 / 3 004 CAD 9 692 / 10 194 zł	50,12 / 16,42	1,19 / 0,33	9 090 CAD/QALY 30 848 zł/QALY																			
	Wnioski autorów	CXL jest opłacalną technologią w ramach progów gotowości do zapłaty wynoszących od 20 000 CAD do 100 000 CAD/QALY.																						
	Źródło finansowania	Wydział Okulistyki i Nauk o Widzeniu Uniwersytetu w Toronto, Toronto, Kanada – Wydział nie uczestniczył w projektowaniu ani prowadzeniu tego badania.																						
	Konflikt interesów	Autorzy nie posiadali potencjalnych konfliktów interesów.																						
Salmon 2015	Porównanie	Interwencja: sieciowanie włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL) Komparator: standardowe leczenie Założono korekcję za pomocą soczewek kontaktowych w obu ramionach (nowe soczewki co rok).																						
Wielka Brytania	Metodyka	<p>Typ analizy ekonomicznej: analiza użyteczności kosztów (CUA) Perspektywa: płatn ka publicznego (UK NHS) Waluta: funt szterling (GBP) Koszty z roku: 2012–2013</p>																						

Publikacje, kraj	Wyszczególnienie	Opis
		<p>Horyzont czasowy: 25-letni</p> <p>Dyskontowanie: 3,5% rocznie – dla kosztów i wyników zdrowotnych</p> <p>Średni wiek wejścia do modelu: 21 lat</p> <p>Populacja: postępujący stożek rogówki (dorośli)</p> <p>Zastosowany model: model Markowa, cykle 4-tygodniowe;</p>
	Wyniki	<p>Analiza podstawowa.</p> <p>ICER = 3 174 GBP/QALY (17 086 zł/QALY)</p> <p><i>Komentarz analityczny: podano tylko wartość ICER. Całkowite koszty i QALY dla każdej strategii, jak również wyniki przyrostowe nie zostały zaraportowane w publikacji.</i></p> <p><i>Objaśnienia: 1 GBP = 5,3832 zł wg średniego kursu NBP z 2.06.2022 r.</i></p> <p><i>Źródło: Tabela nr 106/A/NBP/2022 z dnia 2022-06-02, dostęp: https://www.nbp.pl/Kursy/KursyA.html, data: 2.06.2022 r.</i></p> <p>Analiza wrażliwości.</p> <p>W deterministycznej i probabilistycznej analizie wrażliwości do kluczowych czynników modelujących ICER należały (uszeregowanych według wpływu): skuteczność CXL, użyteczność dla ciężkiej choroby, początkowe nasilenie choroby.</p> <p>W jednokierunkowej analizie wrażliwości stwierdzono, że ICER wzrósł do 33 263 GBP za QALY (179 061 zł/QALY), gdy założono, że nie będzie korzyści z leczenia dłużej niż pięć lat.</p>
	Wnioski autorów	CXL jest opłacalny przy progu ICER w Wielkiej Brytanii (zakres progów WTP wg NICE: od 20 000 GBP do 30 000 GBP za zyskany QALY [107 664 – 161 496 zł]).
	Źródło finansowania	National Institute for Health Research (NIHR) Collaboration for Leadership in Applied Health Research and Care South West Peninsula at the Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust
	Konflikt interesów	Autorzy zadeklarowali brak konfliktów interesów.

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Podsumowując, odnalezione raporty HTA z 2021 r. (Szwajcaria, Wielka Brytania) oraz analizy ekonomiczne z lat 2015–2021 (Stany Zjednoczone, Holandia, Kanada, Wielka Brytania) wskazują na opłacalność leczenia stożka rogówki z zastosowaniem sieciowania włókien kolagenowych metodą cross-linking (CXL) w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem, także u dzieci. Analizy ekonomiczne wskazują również na większą opłacalność terapii z zastosowaniem CXL w przypadku utrzymywania się trwałych korzyści klinicznych przez okres 14 lat (Wielka Brytania).

7. Rozwiązania organizacyjne i refundacyjne w innych krajach

W celu odnalezienia rozwiązań organizacyjnych i refundacyjnych procedury CXL w innych krajach dokonano wyszukania wolnotekstowego na stronach internetowych następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>,
- Walia – <http://www.awmsg.org/>,
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>,
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>,
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>,
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>,
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>,
- Australia – <http://www.mbsonline.gov.au/internet/mbsonline/publishing.nsf/>,
- Szwajcaria – <https://www.bag.admin.ch/bag/de/home.html>,
- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>; <https://www.nhsbsa.nhs.uk/>,
- Portugalia – <https://dre.pt/>,
- Litwa – <https://e-seimas.lrs.lt>,
- Estonia – <https://www.riigiteataja.ee/akt/122122015054>,
- Chorwacja – <https://www.hzzo.hr/zdravstveni-sustav-rh/popis-ugovorenih-zdravstvenih-partnera-usluga/>.

Ponadto dokonano wyszukiwania wolnotekstowego w ogólnodostępnych wyszukiwarkach internetowych (w tym www.google.com). Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 16.08–23.08.2022 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *cross-linking*, *cross-linking*, *crosslinking*, *CXL*, *corneal cross-linking*, *X-linking*, *corneal cross-linkage*, *photopolymérisation de la cornée*, *réticulation cornéenne*, *sarvkesta sildamine riboflaviiniga hornhautvernetzung*, *UV-Vernetzung*.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono informacje dotyczące warunków realizacji procedury CXL w Australii oraz czterech krajach europejskich: Chorwacji, Estonii, Francji i Niemczech. Należy mieć na uwadze, iż wszystkie z wymienionych państw, za wyjątkiem Chorwacji, charakteryzują się PKB per capita wyższym niż w Polsce. W tabeli poniżej przedstawiono najważniejsze informacje dotyczące zasad organizacji i finansowania sieciowania rogówki w stożku rogówki w ww. krajach.

Tabela 41. Realizacja procedury CXL w innych krajach.

Państwo	Rozwiązania organizacyjne
Australia	Od 1 maja 2018 r. Medicare wypłaca świadczenie w wysokości do 1 200 dolarów australijskich (3 972,48 zł*) za oko w ramach zwrotu kosztów CXL wykonanego komercyjnie (koszt na rynku prywatnym to ok. 2 500–4 000 dolarów za jedno oko). Dofinansowanie przysługuje pacjentom z progresywnym stożkiem rogówki. Źródło: https://www.keratoconus.org.au/treatments/corneal-collagen-crosslinking/
Chorwacja	Procedura CXL jest współfinansowana przez Chorwacki Zakład Ubezpieczeń Zdrowotnych HZZO (Hrvatski zavod za zdravstvo osiguranje). Zabieg CXL w ramach refundacji jest wykonywany w ramach procedury (kod OL019) dla SKZZ (Specjalistyczno-konsultacyjnej opieki zdrowotnej). Cena 2 047,44 HRK (1 301,15 zł*) obejmuje wszystkie koszty diagnostyczne i terapeutyczne procedury (koszty badania wstępnego i kontrolnych), codzienną opiekę szpitalną, zakwaterowanie i wyżywienie i dotyczy pacjentów do 45 roku życia (koszt jest zwiększony o 15% dla dzieci w wieku 0–3 lata, o 10% dla dzieci w wieku 4–7 lat i o 5% w wieku 8–11 lat). Źródło: https://e-usluge.hzzo.hr/trazilicapostupaka/ , https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fhzzo.hr%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2Finline-files%2FDTP_postupci_u_SKZZ_web_2022_PCR.xlsx&wdOrigin=BROWSELINK
Estonia	Procedura CXL znajduje się w wykazie świadczeń zdrowotnych realizowanych w warunkach szpitalnych i finansowanych przez Estoński Fundusz Ubezpieczeń Zdrowotnych (Eesti Haigekassa). Na wykazie cen limitowych za operacje okulistyczne znajduje się usługa o kodzie 1C2101, która obejmuje keratektomię fototerapeutyczną, fotokeratektomię refrakcyjną oraz CXL. Koszt dla Funduszu wynosi 525,41 euro (2 505,05 zł*) za jedno oko. Źródło: https://www.riigiteataja.ee/akt/105072022004 , https://www.riigiteataja.ee/akt/12781155
Francja	CXL jest wykonywany u chorych z progresywnym stożkiem rogówki bez obecności zmętnienia (kod CCAM ¹ : BDRP027). Wyjątek stanowią dzieci oraz chorzy z ektazją wtórną do chirurgii refrakcyjnej, kiedy to obecność progresji stożka rogówki nie jest wymagana. Sieciowanie jest wykonywane na sali operacyjnej. Powszechne Ubezpieczenie Zdrowotne finansuje jedynie część kosztów hospitalizacji w związku z zabiegiem CXL. Pozostałą część pacjent pokrywa z własnej kieszeni lub jest hospitalizacja jest finansowana przez dodatkowe dobrowolne uzupełniające ubezpieczenie zdrowotne (jeżeli pacjent takowe posiada).

Państwo	Rozwiązania organizacyjne
	<p>Źródło: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000032174097, https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/hospitalisation-chirurgie, https://www.ameli.fr/loire-atlantique/assure/remboursements/rembourse/tableau-recapitulatif-taux-remboursement</p>
Niemcy	<p>Od 1 kwietnia 2019 r. okuliści mogą wykonywać CXL w ramach świadczeń ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego. Procedura sieciowania rogówki (kod OPS² 5-126.8) jest wykonywana u pacjentów, u których występuje progresywny stożek rogówki i subiektywne pogorszenie widzenia zgodnie z wytycznymi Wspólnego Komitetu Federalnego (Gemeinsamen Bundesausschuss).</p> <p>CXL jest wyceniona na 304,64 euro (1 452,46 zł) i jest ambulatoryjną usługą chirurgiczną rozliczaną pozycją harmonogramu opłat GOP³ nr 31364. Może być naliczana tyko raz na dane oko (przy czym dwukrotne naliczenie opłaty wymaga szczegółowego uzasadnienia konieczności medycznej).</p> <p>Źródło: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/31364_2903710276207360258848.html, https://www.kbv.de/tools/ebm/html/31_2_13_162393947817138258329088.html, https://www.aok.de/gp/news-arzt-praxis/newsdetail/keratokonius-hornhautvernetzung-wird-kassenleistung</p>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Objaśnienia: * - przeliczeń dokonano w oparciu o średnie kursy walut NBP z dnia 23.08.2022 r.

¹ – CCAM – fr. La classification communes des actes médicaux; ² – OPS – The Operation and Procedure Code; ³ – GOP – Gebührenordnungsposition (pozycja harmonogramu opłat)

Dodatkowo w toku wyszukiwania odnaleziono decyzję niemieckiego GBA (*Gemeinsamen Bundesausschuss, Wspólny Komitet Federalny*) z 2018 roku dotyczącą zakwalifikowania CXL do uznanych metod diagnostycznych i leczniczych, co w konsekwencji doprowadziło do wpisania sieciowania rogówki w progresywnym stożku rogówki do wykazu Świadczeń Ustawowego Ubezpieczenia Zdrowotnego. Odnaleziono również decyzję francuskiej instytucji HAS (*Haute Autorité de Santé*) z 2015 roku dotyczącą zasadności włączenia CXL do Wykazu Czynności i Świadczeń, o których mowa w art. L. 162-1-7 francuskiego Kodeksu Ubezpieczenia Społecznego. Opis ww. dokumentów przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 42. Opis decyzji refundacyjnych GBA i HAS.

Instytucja	Opis decyzji
GBA (Gemeinsame Bundesausschuss) Niemcy	<p>19 lipca 2018 r. Wspólny Komitet Federalny GBA (Gemeinsame Bundesausschuss) przyjął decyzję o zmianie w wytycznych dotyczących metod badania i leczenia w opiece lekarskiej poprzez dodanie CXL w stożku rogówki do wykazu uznanych metod diagnostycznych i leczniczych. Jednocześnie podano kryteria jakie powinien spełniać pacjent poddawany procedurze CXL.</p> <p>Zgodnie z wytycznymi GBA CXL można wykonywać u pacjentów z progresywnym stożkiem rogówki, czyli w przypadku, kiedy w ciągu ostatnich 12 miesięcy:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpił wzrost maksymalnej mocy refrakcji rogówki o min. 1 D, nastąpił wzrost astygmatyzmu określony przez subiektywną refrakcję o min. 1 D, odnotowano zmniejszenie krzywej bazowej najlepiej dopasowanej soczewki kontaktowej o min. 0,1 mm, grubość rogówki określona za pomocą tomografii rogówki w najcieńszym punkcie wynosi co najmniej 400 mikrometrów. <p>[GBA 2018]</p> <p>Wytyczne GBA weszły w życie w październiku 2018 r., a od 1 kwietnia 2019 r. CXL jest świadczeniem ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego.</p> <p>[AOK 2019]</p>
HAS (Haute Autorité de Santé) Francja	<p>Dnia 3 czerwca 2015 roku, na podstawie raportu HTA „Sieciowanie kolagenu rogówki i pierścienie śródrogówkowe w leczeniu ektazji rogówki” (Crosslinking du collagène cornéen et anneaux intra-cornéens dans le traitement des ectasies cornéenne) kolegium HAS (Haute Autorité de Santé) wydało pozytywną opinię (nr 2015.0049/AC/SEAP) w sprawie włączenia CXL do Wykazu Czynności i Świadczeń, o których mowa w art. L. 162-1-7 francuskiego Kodeksu Ubezpieczenia Społecznego.</p> <p>[HAS 2015b]</p> <p>Powyższy raport HTA miał na celu przedstawienie oceny CXL i pierścieni wewnątrzrogówkowych (AIC) jako alternatywy dla przeszczepiania rogówki.</p> <p>Metoda oceny zastosowana w niniejszym sprawozdaniu opierała się na krytycznej analizie danych z literatury naukowej oraz przedstawieniu opinii interesariuszy, tj. Francuskiej Akademii Okulistyki – Krajowej Rady Zawodowej Okulistyki (AFO-CNP) oraz Stowarzyszenia Pacjentów ze Stożkiem Rogówki.</p> <p>Wnioski ze sprawozdania opierały się na zebranych danych i były badane przez Krajową Komisję ds. Oceny Wyrobów Medycznych i Technologii Medycznych CNEDI-MTS (<i>La Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé</i>), a następnie zostały zatwierdzone przez Kolegium HAS.</p>

Instytucja	Opis decyzji
	<p>W kontekście CXL uznano, m.in., że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CXL jest możliwą metodą terapeutyczną u pacjentów ze udowodnionym progresywnym stożkiem rogówki bez zmętnienia rogówki i z odpowiednią pachymetrią ($\geq 400 \mu\text{m}$). • Zasadność wykonywania CXL u dzieci ze stożkiem rogówki i pacjentów z ektazią po LASIK bez udowodnionej progresji stożka rogówki nie może zostać oceniona z powodu braku danych literaturowych. Jednakże AFO-CNP uważa za zasadne stosowanie CXL bez udowadniania progresji u ww. grup pacjentów ze względu na wysokie prawdopodobieństwo szybkiego postępu choroby. W związku z powyższym HAS zaznaczył, że CXL u dzieci i pacjentów po LASIK powinien być wykonywany na podstawie decyzji podjętej w porozumieniu między pacjentem, rodziną i wysoko wyspecjalizowanym zespołem. • CXL powinno być wykonywane w warunkach szpitalnych, na sali operacyjnej. • Długoterminowa skuteczność CXL nie jest wystarczająco udokumentowana ze względu na brak prospektywnych badań porównawczych z długoterminowymi obserwacjami opublikowanymi w literaturze. W związku z tym zaleca przeprowadzenie badań w celu dostarczenia tych informacji. <p>[HAS 2015a]</p>

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, że oceniana technologia medyczna jest współfinansowana lub całkowicie finansowana ze środków publicznych w takich krajach jak: Australia, Chorwacja, Estonia, Francja czy Niemcy. W Australii i Niemczech CXL jest finansowane w przypadku progresywnego stożka rogówki, natomiast we Francji finansowanie może obejmować dodatkowo chorych z ektazią wtórną do chirurgii refrakcyjnej oraz populację pediatryczną bez potwierdzonej progresji. Nie odnaleziono natomiast kryteriów kwalifikacji do CXL finansowanego z estońskich oraz chorwackich środków publicznych.

Nie odnaleziono również o informacji granicach wiekowych pacjentów, w zakresie których procedura CXL jest refundowana w poszczególnych krajach. Wyjątek stanowi Chorwacja, gdzie CXL w ramach współfinansowania przez HZZO przysługuje pacjentom do 45 roku życia.

Odnaleziono dwie pozytywne decyzje refundacyjne z Niemiec (GBA) i Francji (HAS), które rekomendują stosowanie metody CXL u pacjentów ze stożkiem rogówki. Decyzja francuska wskazuje, iż zabieg powinien odbywać się w warunkach szpitalnych (na sali operacyjnej).

Konsultant Krajowy w przesłanej opinii podkreśla, że metoda cross-linking stosowana jest obecnie w ponad 60 krajach na świecie jako metoda standardowa.

8. Analiza wpływu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych na system ochrony zdrowia

8.1. Stanowisko Prezesa NFZ

Pismem z dnia 06.09.2022 r. (znak: DSOZ-WLS.401.1.183.2022 2022.305522.MPRY) Prezes Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) przekazał stanowisko, w kontekście przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia, odnośnie oceny skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych, w przypadku ewentualnego zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu leczenia szpitalnego.

W odniesieniu do metodyki oszacowań kosztów, Prezes NFZ wskazał, iż „zgodnie z informacjami przedstawionymi w dołączonej Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) świadczeniem mogą być objęci pacjenci w początkowym stadium stożka rogówki, z udokumentowaną progresją w stadium 1 i 2 wg Amslera, w wieku do 40 lat, przy grubości rogówki powyżej 400 µm. Przyjęte kryteria kwalifikacji do realizacji świadczenia obejmują szereg cech klinicznych, które nie są sprawozdawane w systemie informatycznym Narodowego Funduszu Zdrowia, tj. grubość rogówki >400 µm, zmiana krzywizny rogówki (Kmax) o ≥ 1 D, keratometria wyjściowe ≥ 47 D. Mając na uwadze powyższe nie jest możliwe wygenerowanie w systemie informatycznym (SI) NFZ dokładnych danych dotyczących wielkości populacji pacjentów, która miałaby być objęta przedmiotowym świadczeniem.”

Na podstawie dostępnych danych sprawozdawczo-rozliczeniowych z lat 2019–2021 Prezes NFZ przekazał następujące informacje dotyczące pacjentów ze stożkiem rogówki w kontekście:

- przeszczepiania rogówek oraz innych świadczeń zabiegowych z sekcji B *Choroby Narządu Wzroku*, w ramach leczenia szpitalnego

„Na rzecz pacjentów z rozpoznaniem stożkiem rogówki w 2019 r. wykonano 104 przeszczepienia rogówki na kwotę 574 220 zł + koszt rogówki 170 tys. zł oraz 57 na rzecz 55 pacjentów inne świadczenia zabiegowe z zakresu okulistyki o wartości 106 180 zł. W 2020 r. wykonano 70 przeszczepień rogówki na kwotę 404 165 zł + koszt rogówki 102 tys. zł oraz 54 osobom inne świadczenia zabiegowe z zakresu okulistyki o wartości 105 429 zł. W 2021 r. 57 przeszczepień rogówki na kwotę 326 325 zł + koszt rogówki 102 391 zł oraz na rzecz 59 świadczeniobiorców inne świadczenia zabiegowe o wartości 138 689 zł. Warto zauważyć, że przeszczepienia rogówki dotyczyły w ponad 50% pacjentów w wieku poniżej 40 r.ż., natomiast inne zabiegi z zakresu okulistyki 85–92% pacjentów w tym wieku. Wprowadzenie operacji stożka rogówki metodą cross-linking spowoduje przesunięcie wieku pacjentów wymagających przeszczepienia rogówki i zmniejszenie liczby świadczeniobiorców wymagających innych zabiegów z zakresu okulistyki”;

- liczby pacjentów korzystających z zaopatrzenia w soczewki kompaktowe twarde (P.075), dostępne w ramach wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie¹¹

Ogółem w latach 2019–2021 soczewki kompaktowe twarde wydano 33–44 pacjentom ze stożkiem rogówki (zakres wieku: 11–75 lat). Stwierdzono „wzrost odsetka osób młodych poniżej 40 r.ż. korzystających z tego świadczenia z 66% w roku 2019 do 80% w 2021 r.”;

- liczby pacjentów z rozpoznaniem zasadniczym ICD-10 H18.6 Stożek rogówki w wieku do 40 lat, którzy uzyskali świadczenia w poradni okulistycznej/ poradni okulistycznej dla dzieci i mogą być kwalifikowani do przedmiotowego świadczenia

Kategoria wiekowa	2019	2020	2021
Do 5 lat		2	1
6–10 lat	4		
11–15 lat	18	12	10
16–20 lat	35	28	24
21–25 lat	20	19	26

¹¹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 maja 2017 r. w sprawie wykazu wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie (Dz. U. z 2021 r. poz. 704, z późn. zm.)

Kategoria wiekowa	2019	2020	2021
26–30 lat	26	23	25
31–35 lat	29	18	25
36–40 lat	28	25	17
Suma	160	127	128

Źródło: opinia Prezesa NFZ (pismo z dnia 06.09.2022 r., znak: DSOZ-WLS.401.1.183.2022 2022.305522.MPRY)

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki analiz oraz przyjęte poniżej założenia Prezes NFZ wskazał, iż szacunkowa ocena skutków finansowych w perspektywie 1 roku wyniesie od 650 tys. zł do 1,5 mln zł.

W oszacowaniu skutku finansowego założono:

- koszt nowego świadczenia w wysokości 2,5 tys. zł (na podst. Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ));
- stożek rogówki jest w większości przypadków chorobą obuoczną (choć rozwój stożka w drugim oku często jest przesunięty w czasie);
- szacunkową liczbę pacjentów na poziomie: ok. 130–300 (wartość minimalna – przyjęta na podstawie danych z roku 2021, natomiast maksymalna – na podstawie Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej).

Rozpiętość proponowanej szacunkowej oceny skutków finansowych wynika w ocenie Funduszu z okresu poddanego analizie, który przypadał na lata pandemii, co mogło realnie wpłynąć na sprawozdawczość świadczeń.

8.2. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia – oszacowanie własne AOTMiT

8.2.1. Liczebność populacji wnioskowanej

KŚOZ. W załączonej do przedmiotowego zlecenia Ministra Zdrowia Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej wskazano, że szacowana całkowita liczebność populacji pacjentów ze stożkiem rogówki wynosi w Polsce 20 000 pacjentów. Biorąc pod uwagę przedział wiekowy pacjentów w zakresie 0–40 r.ż., liczba chorych wymagających zabiegu wynosi 300–500 osób rocznie.

Tabela 43. Szacowana liczebność populacji docelowej ze stożkiem rogówki, która mogłaby skorzystać z przedmiotowej technologii.

Przedział wiekowy (lata życia)	Ogólna liczba pacjentów z H18.6*	Liczba nowych pacjentów z H18.6*	Liczba pacjentów z H18.6 kwalifikujących się do CXL*	Odsetek jednoczesnych operacji obuocznych metodą CXL (%)*	Źródło
1) do 40 r.ż. 2) ew. 10–40 r.ż.	ok. 20 000, w tym ok. 1 000 dzieci**	do 400 nowych w roku	300–400/rok/ kraj 500 /rok/kraj	Brak potrzeby jednoczesnych obuocznych operacji	Oszacowanie własne zespołu ekspertów (konsensus)

Źródło: KŚOZ CXL

Objaśnienia: * – w ujęciu rocznym, ** – duże różnice regionalne (większa liczba pacjentów w woj. podkarpackim, na Podhalu)

Opinie ekspertów klinicznych. W tabeli poniżej zebrano opinie ekspertów dotyczące liczebności populacji chorych ze stożkiem rogówki w Polsce. Ekspersi wskazali roczną liczbę pacjentów dorosłych oraz liczbę dzieci ze zdiagnozowanym CXL wymagających operacji.

Tabela 44. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji według ekspertów klinicznych.

Ekspert/Źródło	Oszacowanie
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	„Wszystkich chorych w Polsce może być około 20 tys., w tym 1 tys. dzieci. W ciągu roku pojawiają się około 500 nowych przypadków w roku. Liczba operacji maksymalnie może być dwa razy większa niż liczba nowych przypadków.”

Ekspert/Źródło	Oszacowanie
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	„Polska populacja osób ze stożkiem rogówki może być szacowana na 19 000–20 000 pacjentów. Nowe rozpoznania nie przekraczają rocznie 300–400. Na taką trzeba też szanować liczbę koniecznych procedur do wykonania w skali kraju.”

Źródło: stanowiska eksperckie w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej: „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking (CXL)” otrzymane w ramach procesu analitycznego

Eksperci kliniczni wskazują w opiniach, że stożek rogówki zwykle rozwija się równolegle w obu gałkach ocznych, w związku z tym, pacjenci z tym schorzeniem potrzebują dwóch zabiegów, które nie są przeprowadzane jednocześnie. Zgodnie z informacjami uzyskanymi od Konsultanta Krajowego w dziedzinie okulistyki oraz ekspertów około 10% pacjentów potrzebuje ponownego przeprowadzenia procedury CXL w okresie 5–10 lat po zabiegu.

Dane sprawozdawczo-rozliczeniowe NFZ. Przeanalizowano dane z bazy RUM-NFZ (AOTMiT) z lat 2018–2021, dotyczące liczby pacjentów ze stożkiem rogówki, leczonych w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz lecznictwa szpitalnego, w podziale na pacjentów pediatrycznych (w dwóch przedziałach wiekowych 0–9 r.ż. i 10–17 r.ż.) oraz pacjentów dorosłych (w przedziale wiekowym: 18–40 lat).

W analizowanym okresie w obu zakresach leczono ogółem od 1,5 tys. do 1,9 tys. pacjentów ze stożkiem rogówki w wieku 0–40 lat. Pacjenci pediatryczni (w wieku 0–17 lat) stanowili w tym okresie od 91 do 243 osób, przy czym w 2021 r. obserwowano prawie dwukrotny przyrost w stosunku do roku poprzedzającego. Zdecydowana większość pacjentów ze stożkiem rogówki, zarówno pediatrycznych, jak i dorosłych, leczona była na poziomie AOS.

Szczegółowe dane przedstawiono poniżej.

Tabela 45. Liczba pacjentów (unikalne nr PESEL) z rozpoznaniem stożek rogówki (ICD-10: H18.6) leczonych w latach 2018–2021 w ramach AOS i LSZ.

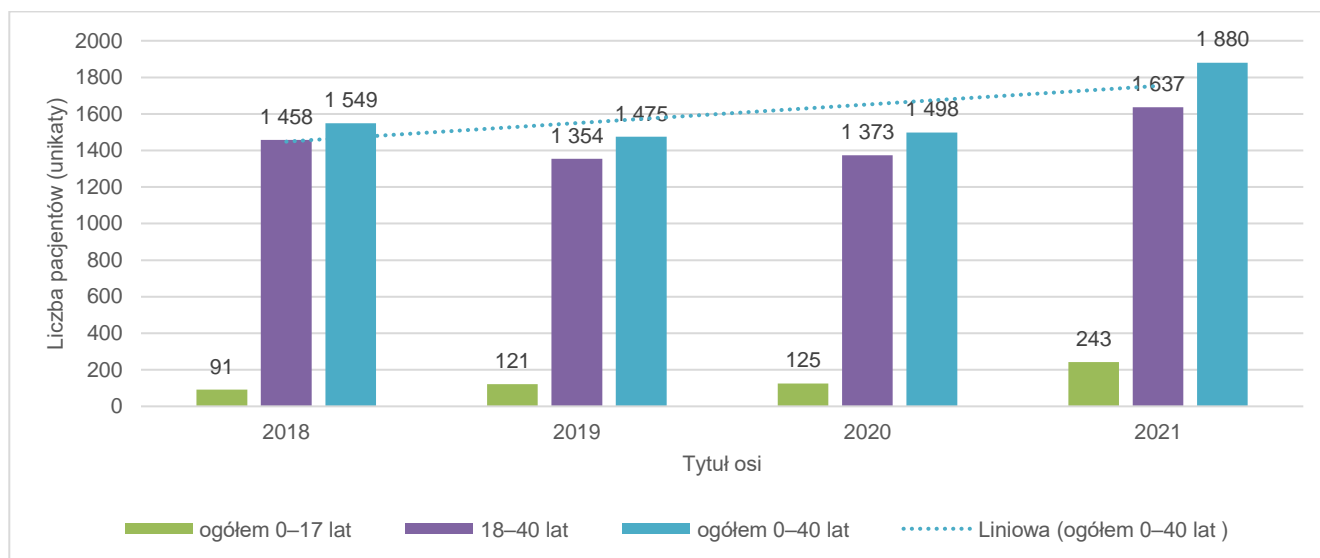
Przedział wiekowy	Liczba pacjentów (unikaty) ze stożkiem rogówki (ICD-10 H18.6) w roku*:				Prognozowana liczba pacjentów ze stożkiem rogówki (ICD-10 H18.6) wymagających leczenia chirurgicznego: (na podst. sprawozdanej liczby chorych z roku 2021)	
	2018	2019	2020	2021	10%**	26%**
Wszystkie zakresy (AOS + LSZ)						
0–9 lat	9	8	15	32	–	–
10–17 lat	82	113	110	211	–	–
ogółem 0–17 lat	91	121	125	243	24	63
18–40 lat	1 458	1 354	1 373	1 637	164	426
ogółem 0–40 lat	1 549	1 475	1 498	1 880	188	489
Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna (AOS)						
0–9 lat	5	6	13	31	–	–
10–17 lat	73	97	104	208	–	–
ogółem 0–17 lat	78	103	117	239	24	62
18–40 lat	1 394	1 289	1 332	1 599	160	416
ogółem 0–40 lat	1 472	1 392	1 449	1 838	184	478
Leczenie szpitalne (LSZ)						
0–9 lat	4	2	2	1	–	–
10–17 lat	17	34	23	25	–	–
ogółem 0–17 lat	21	36	25	26	3	7
18–40 lat	137	149	121	130	13	34
ogółem 0–40 lat	158	185	146	156	16	41

Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podstawie: * – danych sprawozdawczo-rozliczeniowych z bazy RUM-NFZ; ** – dokumentu KA 2022

W tabeli powyżej zawarto dodatkowo wyliczenia wykonane na podstawie informacji zawartych w dokumencie *Correction of Keratoconus with GP Lenses* [KA 2022] wskazującym, iż odsetek chorych ze stożkiem rogówki wymagających wykonania zabiegu chirurgicznego wynosi od 10% do 26%. Na podstawie danych NFZ zawierających liczbę pacjentów z rozpoznaniem: stożek rogówki, leczonych w 2021 w ramach AOS i LSZ oszacowano minimalną (188 pacjentów) i maksymalną (489 pacjentów) liczbę chorych do wykonania zabiegu cross-linking w ciągu jednego roku.

Na podstawie powyższych wyliczeń można stwierdzić, iż dane epidemiologiczne zawarte w publikacji *Correction of Keratoconus with GP Lenses* [KA 2022] w zakresie maksymalnej liczby pacjentów ze stożkiem rogówki wymagających wykonania zabiegu chirurgicznego są zbliżone z danymi zwanymi w KŚOZ (wskazano około 500 pacjentów) oraz opiniach ekspertów klinicznych (wskazano 500 pacjentów).

Wykres 2. Liczba pacjentów (unikaty) z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym H18.6 leczona w latach 2018–2021 w ramach AOS i LSZ (ogółem), w podziale na wybrane grupy wiekowe: pediatryczna (0–17 lat), dorosłych (18–40 lat) oraz ogółem (0–40 lat).



Źródło: opracowanie własne AOTMiT na podst. danych z bazy RUM-NFZ

8.2.2. Koszty procedury CXL

KŚOZ. Koszt operacji stożka rogówki metodą cross-linking, wskazany w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej, wynosi około 2,5 tysiąca złotych dla jednego oka. Wskazana kwota obejmuje koszty: ryboflawiny, niezbędnego sprzętu, a także znieczulenia miejscowego oraz ogólnego w szczególnych przypadkach.

Cenniki komercyjne. Analitycy AOTMiT zidentyfikowali koszty wykonania procedury CXL, aktualne na dzień 25.08.2022 r., w oparciu o informacje zamieszczone w cennikach na stronach internetowych ośmiu losowo wybranych prywatnych ośrodków okulistycznych (patrz: tabela poniżej). Na tej podstawie stwierdzono, iż koszt wykonania zabiegu CXL w sektorze prywatnym waha się od 2 000 zł do 3 000 zł, w zależności od protokołu CXL oraz lokalizacji ośrodka. W przypadku niektórych placówek w cenie zabiegu ujmowano koszty wizyt kontrolnych po zabiegu.

Tabela 46. Koszt operacji cross-linking w Polsce w sektorze komercyjnych usług zdrowotnych (stan na 25.08.2022 r.).

Placówka medyczna	Nazwa usługi medycznej	Koszt brutto [zł]	Informacje uzupełniające ze strony internetowej ośrodka
Wrocławskie EYE-LASER CENTER (eyelaser.pl) Wrocław	Cross-Linking	2 100	Decyzję o zastosowanej metodzie podejmuje lekarz okulista po ocenie zaawansowania stożka.
Warszawski Szpital Okulistyczny (wszo.pl) Warszawa	Zabieg Cross-linking	2 500	Ustalenie najlepszej metody odbywa się w trakcie konsultacji z okulistą.
Optegra Polska Sp. z o.o.	Terapia stożka rogówki Cross-Linking	3 000	–

Placówka medyczna	Nazwa usługi medycznej	Koszt brutto [zł]	Informacje uzupełniające ze strony internetowej ośrodka
(optegra.com.pl) Katowice, Poznań, Szczecin, Warszawa	(nie wskazano rodzaju protokołu)		
ArtLife Centrum Okulistyczne w Gdańsku (artlife.com.pl) Gdańsk	Zabieg cross-linking (nie wskazano rodzaju protokołu)	2 900	W cenie pierwsza kontrola po zabiegu
Optomed (okulista.pl) Chorzów, Siedlce	Cross-linking (CCL/CXL)	2 000	Zabieg Cross-linking – protokół tradycyjny
Centrum Diagnostyki i Mikrochirurgii Oka LENS (okulistykalens.com.pl) Olsztyn	Cross linking ze zdjęciem nabłonka separatorom (CXL EPI-OFF-EpiClear)	2 900	–
Klinika Okulistyczna OFTALMIKA (oftamika.pl) Bydgoszcz	Cross-linking z usunięciem nabłonka	2 200	W cenie zabiegu dwie wizyty kontrolne
Visum Clinic (visum-clinic.pl) Rzeszów	Zabieg CXL Cross Linking (nie wskazano rodzaju protokołu)	2 400	–

Źródło: opracowanie własne AOTMiT w oparciu o przegląd wybranych cenników placówek komercyjnych wykonujących procedurę CXL (stan na 25.08.2022 r.)

Komentarz analityczny: Powyższy przegląd cen procedury CXL stanowi jedynie analizę pogładową cenników komercyjnych. Należy mieć na uwadze, że ceny te są cenami brutto, zawierającymi podatek oraz marżę handlową. Jednocześnie analizowane ośrodki okulistyczne wskazywały, że podane w cenniku kwoty mają charakter informacyjny i nie stanowią oferty w rozumieniu Kodeksu Cywilnego. Ponadto niektóre z podanych w powyższym zestawieniu cen zawierają koszt wizyt kontrolnych po zabiegu.

W części ośrodków okulistycznych nie sprecyzowano stosowanego protokołu CXL.

8.2.3. Założenia i metodyka prowadzonych oszacowań

Poniżej przedstawiono założenia metodyczne przyjęte na potrzeby niniejszego oszacowania skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w przypadku ewentualnego wprowadzenia nowego świadczenia.

Tabela 47. Założenia przyjęte w oszacowaniu własnym AOTMiT odnośnie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w przypadku objęcia refundacją świadczenia „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking”.

Założenia ogólne	<ul style="list-style-type: none"> Zabieg odbywa się na podstawie skierowania od lekarza specjalisty w dziedzinie okulistyki, po przeprowadzeniu ścieżki diagnostycznej. Realizacja procedury będzie odbywała się w ramach leczenia szpitalnego. W przypadku pacjentów wymagających wykonania zabiegu w znieczuleniu ogólnym, procedura będzie wykonywana w ramach leczenia szpitalnego na oddziale okulistycznym (dotyczy dzieci i osób dorosłych niewspółpracujących). Świadczeniem zostaną objęci dorośli pacjenci do 40 r.ż. z progresywnym stożkiem rogówki oraz pacjenci poniżej 18 r.ż. bez konieczności potwierdzenia progresji choroby.
Horyzont czasowy	<ul style="list-style-type: none"> jeden rok ze względu na trudną do oszacowania liczebność populacji pacjentów, potencjalnie kwalifikujących się do wnioskowanego świadczenia, wynikającą z wielu zmiennych mogących mieć wpływ na wynik końcowy, przyjęty został roczny horyzont czasowy.
Perspektywa:	<ul style="list-style-type: none"> płatnika publicznego
Liczebność populacji	<ul style="list-style-type: none"> Założenia populacyjne oparto na podstawie danych zawartych w: <ul style="list-style-type: none"> Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej; opiniach ekspertów klinicznych; sprawozdaniach NFZ z realizacji świadczeń w latach 2018–2021. Przyjęto następujące założenia populacyjne: <ul style="list-style-type: none"> 188 osób – scenariusz oparty na danych NFZ

	<p>wartość obliczona na podstawie: danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ z 2021 r. odnośnie do liczby pacjentów ze stożkiem rogówki leczonych w AOS i LSZ oraz informacji zwartych w literaturze odnośnie minimalnego odsetka pacjentów ze stożkiem rogówki wymagających leczenia chirurgicznego metodą CXL (10%);</p> <ul style="list-style-type: none"> – 500 osób – scenariusz oparty na KŚOZ <p>wartość wynika z informacji przekazanych w KŚOZ i opinii eksperckich, wskazujących maksymalną liczbę pacjentów, kwalifikujących się do zabiegu cross-linking w ciągu jednego roku.</p>
Liczba oczu poddanych operacji w ciągu roku u 1 pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> • Założono, iż w ciągu jednego roku pacjenci kwalifikujący się do zabiegu mogą przejść zabieg CXL: <ul style="list-style-type: none"> – w jednym oku (wariant podstawowy) – w obu oczach (wariant maksymalny). • Odsetek pacjentów wymagających operacji obuocznych w jednym roku jest bardzo trudny do oszacowania.
Koszty jednostkowe procedury	<ul style="list-style-type: none"> • Koszt zabiegu został wskazany na podstawie Karty Świadczenia

Źródło: opracowanie własne AOTMiT

8.2.4. Wyniki

Szacowane wydatki bezpośrednio związane z wykonaniem ocenianej procedury medycznej ponoszone przez płatnika publicznego dotyczące finansowania procedury cross-linking przedstawione zostały w tabeli poniżej.

Tabela 48. Oszacowanie prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego w przypadku ewentualnego wprowadzenia procedury cross-linking do katalogu świadczeń gwarantowanych w ramach leczenia szpitalnego.

Scenariusz populacyjny	Liczba pacjentów	Koszt zabiegu dla jednego oka [zł]	Liczba operowanych oczu w 1 roku u 1 pacjenta	Koszt procedury dla płatnika [zł]
oparty na danych NFZ	188	2 500	1 gałka oczna	470 000
			2 gałki oczne	940 000
oparty na danych z KŚOZ	500		1 gałka oczna	1 250 000
			2 gałki oczne	2 500 000

Objaśnienia: Opracowanie własne AOTMiT

8.2.5. Podsumowanie i ograniczenia analizy

W obecnie istniejących wykazach świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i leczenia szpitalnego brak jest świadczenia, które zaspokajałoby w wystarczający sposób potrzeby pacjentów ze stożkiem rogówki. Wprowadzenie ww. procedury mogło by się przyczynić do zmniejszenia liczby pacjentów wymagających przeszczepienia rogówki. Dodatkowo mogłoby również doprowadzić do zmniejszenia wydatków związanych z refundacją dotychczas stosowanych wyrobów medycznych.

Ewentualne włączenie ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej do katalogu świadczeń gwarantowanych w ramach leczenia szpitalnego, prawdopodobnie wiązać się będzie z wydatkami płatnika publicznego na poziomie od 470 tys. zł do 2,5 mln zł w zależności od scenariusza populacyjnego oraz liczby operowanych oczu u jednego pacjenta w ciągu roku:

- w przypadku scenariusza opartego na danych NFZ:
 - 470 000 zł – dla operacji wykonanej w ciągu roku w jednej gałce ocznej;
 - 940 000 zł – dla operacji wykonanych w ciągu roku w dwóch gałkach;
- w przypadku scenariusza opartego na danych z KŚOZ:
 - 1 250 000 zł – dla operacji wykonanej w ciągu roku w jednej gałce ocznej;
 - 2 500 000 zł – dla operacji wykonanych w ciągu roku w dwóch gałkach ocznych.

Ograniczenia

W odniesieniu do powyższego oszacowania należy mieć na uwadze następujące ograniczenia:

- oszacowanie skutków finansowych w okresie dłuższym niż rok obarczone jest dużym ryzykiem niepewności wynikających z braku informacji dotyczących: liczby pacjentów kwalifikujących się do zabiegu (wykonanie procedury na jednym oku lub obuocznie) oraz liczby pacjentów wymagających

powtórnego cross-linking w perspektywie wieloletniej, a także kosztu jednostkowego procedury dla populacji dorosłych i dzieci (różnica dotyczy kosztu procedury znieczulenia);

- istnieje ryzyko, iż liczba pacjentów kwalifikowana przez okulistów się do zabiegu CXL będzie większa niż obecnie sugerowana w KŚOZ, co wynikać może z udostępnienia metody leczenia jako świadczenia gwarantowanego;
- oszacowano prognozowane koszty świadczenia bez wyodrębnienia wariantów kosztowych dla populacji pediatrycznej z powodu konieczności zastosowania innego rodzaju znieczulenia podczas wykonywania omawianego świadczenia, co będzie wymagało odrębnej wyceny i odrębnych produktów rozliczeniowych dla populacji pediatrycznej oraz dla populacji dorosłych;
- nie wskazywano skutku związanego ze zmniejszeniem liczby pacjentów ze stożkiem rogówki wymagających przeszczepienia rogówki oraz kosztów związanych z tą procedurą (np. koszt leków immunosupresyjnych), które będą miały prawdopodobnie przełożenia na skrócenie kolejki oczekujących na przeszczepienie rogówki i zmniejszenie wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego na świadczenia związane z tą procedurą;
- nie uwzględniano kosztów dostosowania podmiotów leczniczych do zapewnienia realizacji ocenianego świadczenia.

9. Piśmiennictwo

Wytyczne	
AAO 2018	American Academy of Ophthalmology, 2018. Corneal Ectasia Preferred Practice Pattern®. Źródło: https://www.aao.org/Assets/3806f63d-7e2d-4e1d-9803-2fed6ff01279/636777146051830000/corneal-ectasia-preferred-practice-pattern-2018-pdf , data dostępu: 27.09.2021 r.
Alio 2015	Alio JL, Vega-Estrada A, Peña García P, Durán García ML, Sanz-Díez P. Keratoconus Management Guidelines. <i>Int J Ker Cor Ect Dis</i> 2015;4 (1): 1-39.
Gomes 2015	Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, et al.; Group of Panelists for the Global Delphi Panel of Keratoconus and Ectatic Diseases. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. <i>Cornea</i> 2015 Apr;34(4):359-69.
KNRC/ SensGENE 2021	Kératocône National Reference Center / SensGENE Sensory Rare Diseases Health Sector, 2021. Protocole National de Diagnostic et de Soins PNDS 2021. Kératocône. Texte du PNDS. Źródło: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-11/pnds_keratocone_sensgene_15_nov_2021_vfinale.pdf , data dostępu: 25.08.2022 r.
NICE 2013	NICE interventional procedure guidance 466. Photochemical corneal collagen cross-linkage using riboflavin and ultraviolet A for keratoconus and keratectasia. September 2013 - guidance.nice.org.uk/ipg466
Raporty HTA	
FOPH 2021	Federal Office of Public Health, 2021. Corneal collagen crosslinking for the treatment of progressive keratoconus. Authors: Vandeppeer M, Forel D, Jacobsen JH, Ampofo A, Ma N, Vreugdenburg T (Royal Australasian College of Surgeons), 21 January 2021, Health Technology Assessment (HTA), HTA Short Report. Źródło: https://www.bag.admin.ch/bag/en/home/versicherungen/krankenversicherung/krankenversicherung-leistungen-tarife/hta/hta-projekte/crosslinking.html , data dostępu: 1.06.2022 r.
HTW 2021	Health Technology Wales, 2021. Evidence Appraisal Report No. EAR002-2. Clinical and cost effectiveness of epithelium-off corneal cross-linking to treat adults and children with keratoconus. March 2021. Źródło: https://healthtechnology.wales/reports-guidance/corneal-cross-linking/ , data dostępu: 1.06.2022 r.
Opracowania wtórne	
Kobashi 2017	Kobashi H, Rong SS. Corneal Collagen Cross-Linking for Keratoconus: Systematic Review. <i>Biomed Res Int</i> . 2017;2017:8145651. doi:10.1155/2017/8145651 Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5485290/ , data dostępu: 01.06.2022 r.
Badania pierwotne	
Bhattacharyya 2019	Bhattacharyya A, Sarma P, Das K, Agarwal B, Medhi J, Das Mohapatra SS. Safety and efficacy of riboflavin-assisted collagen cross-linking of cornea in progressive keratoconus patients: A prospective study in North East India. <i>Indian J Pharmacol</i> . 2019;51(3):157-167. doi:10.4103/jp.IJP_75_19 Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6644189/ , data dostępu: 01.06.2022 r.
Greenstein 2011	Greenstein SA, Fry KL, Hersh PS. Corneal topography indices after corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. <i>J Cataract Refract Surg</i> . 2011;37(7):1282-1290. doi:10.1016/j.jcrs.2011.01.029
Hersh 2017	Hersh PS, Stulting RD, Muller D, Durrie DS, Rajpal RK; United States Crosslinking Study Group. United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment [published correction appears in <i>Ophthalmology</i> . 2017 Dec;124(12):1878]. <i>Ophthalmology</i> . 2017; 124(9): 1259-1270. doi:10.1016/j.ophtha.2017.03.052 Źródło: https://www.vision-institute.com/wp-content/uploads/United-States-Multicenter-Clinical-Trial-of-Corneal-Collagen-Crosslinking-for-Keratoconus-Treatment.pdf , data dostępu: 01.06.2022 r.
Larkin 2021	Larkin DFP, Chowdhury K, Burr JM, et al. Effect of Corneal Cross-linking versus Standard Care on Keratoconus Progression in Young Patients: The KERALINK Randomized Controlled Trial. <i>Ophthalmology</i> . 2021;128(11):1516-1526. doi:10.1016/j.ophtha.2021.04.019 Źródło: https://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(21)00297-9/fulltext , data dostępu: 01.06.2022 r.
Meyer 2021	Meyer JJ, Jordan CA, Patel DV, et al. Five-year results of a prospective, randomised, contralateral eye trial of corneal crosslinking for keratoconus. <i>Clin Exp Ophthalmol</i> . 2021;49(6):542-549. doi:10.1111/ceo.13959
Malik 2017	Malik S, Humayun S, Nayyar S, Ishaq M. Determining the efficacy of corneal crosslinking in progressive keratoconus. <i>Pak J Med Sci</i> . 2017;33(2):389-392. doi:10.12669/pjms.332.11690 Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5432710/ , data dostępu: 01.06.2022 r.
O'Brart 2011	O'Brart D. P. S., Chan E., Samaras K., Patel P., Shah S. P. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. <i>British Journal of Ophthalmology</i> . 2011;95(11):1519-1524. doi: 10.1136/bjo.2010.196493 Źródło: https://bjo.bmj.com/content/95/11/1519.long , data dostępu: 01.06.2022 r.
Seyedian 2011	Seyedian M. A., Aliakbari S., Mirafteb M., Hashemi H., Asgari S., Khabazkhoob M. Corneal collagen cross-linking in the treatment of progressive keratoconus: a randomized controlled contralateral eye study. <i>Middle East African Journal of Ophthalmology</i> . 2015;22(3):340-345. doi: 10.4103/0974-9233.159755 Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4502179/ , data dostępu: 01.06.2022 r.
Wittig-Silva 2014	Wittig-Silva C, Chan E, Islam FM, Wu T, Whiting M, Snibson GR. A randomized, controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: three-year results. <i>Ophthalmology</i> . 2014;121(4):812-821. doi:10.1016/j.ophtha.2013.10.028

Badania obserwacyjne

- Simantov 2021** Simantov I, Or L, Gazit I, et al. Seven years follow-up of corneal cross-linking (CXL) in pediatric patients: Evaluation of treated and untreated eye. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(3):1482-1490. doi:10.1177/11206721211020632
- Or 2018** Or L, Rozenberg A, Abulafia A, Avni I, Zadok D. Corneal Cross-Linking in Pediatric Patients: Evaluating Treated and Untreated Eyes-5-Year Follow-Up Results. *Cornea.* 2018;37(8):1013-1017. doi:10.1097/ICO.0000000000001629

Analizy ekonomiczne

- Godefrooij 2017** Godefrooij DA, Mangen M-JJ, Chan E, O'Brart DPS, Imhof SM, de Wit GA, Wisse RPL. 2017. Cost-Effectiveness Analysis of Corneal Collagen Crosslinking for Progressive Keratoconus. *Ophthalmology* 2017;:-:1e11
- Leung 2017** Leung VC, Pechlivanoglou P, Chew HF, et al., 2017. Corneal Collagen Cross-Linking in the Management of Keratoconus in Canada. A Cost-Effectiveness Analysis in managing keratoconus. *Ophthalmology* 2017; 1–12
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.019> data dostępu: 01.06.2022 r
- Lindstrom 2021** Lindstrom RL, Berdahl JP, Donnenfeld ED, Thompson V, Kratochvil D, Wong C, Falvey H, Lytle G, Botteman MF, Carter JA, 2021. Corneal cross-linking versus conventional management for keratoconus: a lifetime economic model, *Journal of Medical Economics*, 24:1, 410-420, DOI: 10.1080/13696998.2020.1851556
- Salmon 2015** Salmon HA, Chalk D, Stein K, et al., 2015. Cost effectiveness of collagen crosslinking for progressive keratoconus in the UK NHS. *Eye (Lond).* 2015;29(11):1504–1511.

Pozostałe publikacje

- AAO 2022a** Feldman B, Dutton O. American Academy of Ophthalmology. Pediatric Keratoconus, EyeW ki 2022 r.
Źródło: https://eyewiki.org/Pediatric_Keratoconus, data dostępu: 09.06.2022 r.
- AAO 2022b** Asbell P, Petratos T. American Academy of Ophthalmology. Keratoconus, EyeW ki 2022 r.
Źródło: <https://eyewiki.org/Keratoconus>, data dostępu: 09.06.2022 r.
- Andreanos 2017** Andreanos KD, Hashemi K, Petrelli M, Droutsas K, Georgalas I, Kymionis GD. Keratoconus Treatment Algorithm. *Ophthalmol Ther.* 2017;6(2):245-262.
Źródło: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5693837/pdf/40123_2017_Article_99.pdf, data dostępu: 20.06.2022 r.
- AOK 2019** Allgemeine Ortskrankenkasse. Keratokonus: Hornhautvernetzung wird Kassenleistung, 2019.
Źródło: <https://www.aok.de/gp/news-arzt-praxis/newsdetail/keratokonus-hornhautvernetzung-wird-kassenleistung>, data dostępu: 24.08.2022 r.
- GBA 2018** Gemeinsame Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: UV-Vernetzung mit Riboflavin bei Keratokonus,
Źródło: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3417/2018-07-19_MVV-RL_UV-Vernetzung-Riboflavin-Keratokonus_BAnz.pdf, data dostępu: 24.08.2022 r.
- Godefrooij 2017** Godefrooij DA, de Wit GA, Uiterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific Incidence and Prevalence of Keratoconus: A Nationwide Registration Study. *Am J Ophthalmol.* 2017;175:169-172.
Źródło: https://www.avellino.com/wp-content/uploads/2021/11/Keratoconus_4.pdf, data dostępu: 20.06.2022 r.
- HAS 2015a** Haute Autorité de Santé, Crosslinking du collagène cornéen et anneaux intra-cornéens dans le traitement des ectasies cornéennes. 2015.
Źródło: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/rapport_keratocone.pdf, data dostępu: 24.08.2022 r.
- HAS 2015b** Haute Autorité de Santé. Avis n°2015.0049/AC/SEAP du 3 juin 2015 du collège de la HAS relatif à l'inscription sur la Liste des actes et prestations, mentionnée à l'article L. 162-1-7 du code de la sécurité sociale, du crosslinking du collagène cornéen et anneaux intracornéens dans le traitement des ectasies cornéennes, 2015.
Źródło: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/a_2015_0049_keratocone.pdf, data dostępu: 24.08.2022 r.
- KA 2022** Keratoconus Australia, FAQ, 2022.
Źródło: <https://www.keratoconus.org.au/about-kc/faq/>, data dostępu: 08.06.2022 r.
- SR UK 2022** Keratoconus. Sight Research UK, 2022.
Źródło: <https://www.sightresearchuk.org/eye-health-conditions/a-z-eye-conditions/d-n/keratoconus/>, data dostępu: 08.06.2022 r.
- Woodward 2016** Woodward MA, Blachley TS, Stein JD. The Association Between Sociodemographic Factors, Common Systemic Diseases, and Keratoconus: An Analysis of a Nationwide Health Care Claims Database. *Ophthalmology.* 2016;123(3):457-65.e2.
Źródło: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4766030/>, data dostępu: 20.06.2022 r.

10. Załączniki

10.1. Pełna treść opinii eksperckich

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

Ogółem otrzymano jedną opinię ekspercką, której pełna treść została przedstawiona w poniższych zestawieniach tabelarycznych.

Tabela 49. Opinie ekspertów dotyczące kluczowych przyczyn, dla których wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych.

Ekspert	Przyczyny, z powodu których wnioskowana technologia medyczna
a) powinna być finansowana ze środków publicznych:	
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	<ul style="list-style-type: none"> 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); we wszystkich cywilizowanych krajach na świecie jest dostępność do tej metody leczenia.
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	<ul style="list-style-type: none"> metoda sieciowania włókien kolagenowych cross-linking może być traktowana jako zapobieganie progresji stożka rogówki, co zmniejsza dalsze koszty opieki ambulatoryjnej i szpitalnej, zapobiega absencji chorobowej i wyłączeniu pacjentów z aktywności zawodowych i społecznych; postępująca progresja stożka rogówki powoduje konieczność stosowania drogich terapii finansowanych z budżetu NFZ, w tym przeszczepiania rogówki; u dzieci wykonanie na wczesnym etapie cross-linking może zapobiec ciężkiemu upośledzeniu widzenia jak również przeszczepom rogówki.
b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych:	
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Nie ma argumentów
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	nd

Tabela 50. Opinie ekspertów dotyczące stanowiska w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.

Ekspert	Stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	<p>Stożek rogówki jest chorobą rogówki, której istota polega na postępującym ścięczeniu istoty właściwej rogówki i zwiększeniu mocy keratometrycznej przedniej i tylnej powierzchni rogówki. Jest najczęściej występującą ektazją rogówki. W patogenezie choroby podkreśla się rolę zaburzeń we właściwościach biomechanicznych rogówki.</p> <p>Stożek rogówki zazwyczaj jest diagnozowany w drugiej dekadzie życia, ale opisywane są też przypadki z początkiem choroby wystąpienia w pierwszej dekadzie życia. Właściwie można stwierdzić, że w drugiej dekadzie są to już przypadki wymagające leczenia. Progresja choroby prowadzi do astygmatyzmu, krótkowzroczności, ścięczenia rogówki, nieodwracalnego pogorszenia ostrości wzroku. W 2007 r. opublikowane zostały wyniki długofalowego, 8-letniego, wielośrodkowego badania obserwacyjnego CLEK (The Collaborative Longitudinal Evaluation of Keratoconus) dotyczącego przebiegu choroby, obejmującego 1209 pacjentów, które potwierdziły postępujący charakter choroby (średnia zmiana wartości keratometrycznej połówki płaskiej rogówki wyniosła 1,6 D, a u 24 % pacjentów stwierdzono zmianę przekraczającą 3,0D).</p> <p>Finansowanie zmniejszy liczbę przeszczepień w stożku rogówki, a środki przeznaczone na przeszczepianie pokryją się z kosztem sfinansowania cross-linkingu – finansowanie nie wywoła dodatkowego kosztu w refundacji leczenia stożka rogówki.</p> <p>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. Finansowanie jak najbardziej uzasadnione.</p>
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała	Metoda cross-linking stanowi skuteczną metodę leczenia progresji stożka rogówki na całym świecie, zapobiega znacznej dysfunkcji narządu wzroku, ogranicza konieczność stosowania kosztownych pomocy

Ekspert	Stanowisko w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych
Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	<p>optycznych (okularów o dużych mocach, sztywnych soczewek kontaktowych, pierścieni śródrogówkowych) czy zmniejsza liczbę kwalifikacji do przeszczepiania rogówki.</p> <p>Polska populacja osób ze stożkiem rogówki może być szacowana na 19 000–20 000 pacjentów. Nowe rozpoznania nie przekraczają rocznie 300–400. Na taką trzeba też szanować liczbę koniecznych procedur do wykonania w skali kraju. Liczba ta ma charakter stały, więc szacowany całkowity koszt nie będzie oscylował wokół 857 000 zł rocznie przy szacunkowej wycenie procedury około 2 500zł w formule leczenia jednodniowego.</p> <p>Korzyści w postaci ograniczenia innych form terapii stożka rogówki powinny w pełni skompensować ten koszt.</p>

Tabela 51. Opinie eksperckie dotyczące zastosowania wnioskowanej technologii medycznej we wszystkich wskazaniach, które są związane z następującym priorytetem zdrowotnym.

Ekspert	Priorytety zdrowotne:*	
	rehabilitacja	poprawa diagnostyki i leczenia chorób rzadkich
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	✓	✓
	<i>Uzasadnienie: Stożek nie jest chorobą rzadką ale rzadko rozpoznawaną z racji małej dostępności do leczenia. Konsekwencje braku leczenia wiążą się z nieodwracalnym uszkodzeniem widzenia. Pacjenci często noszą skomplikowane okulary i soczewki kontaktowe, które są tylko protezą poprawiającą lub umożliwiającą samodzielne życie. Zaawansowane stożki można leczyć poprzez wykonanie przeszczepu rogówki. Postępowanie chirurgiczne naraża pacjenta na powikłania i odrzuty a czasami również utratę gałki ocznej. Przeszczep powinien być wykonywany w ostateczności, a wprowadzenie crosslinkingu uzdrowi tę sytuację w Polsce.</i>	
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	–	✓

Objaśnienia: ✓ - pozycja zaznaczona przez eksperta; „–” - pole niewskazane przez eksperta;

Komentarz analityczny: w tabeli zawarto jedynie te priorytety, które zostały wskazane przez ekspertów w formularzu z następujących: choroby układu krążenia, choroby nowotworowe, choroby układu oddechowego, cukrzyca, rehabilitacja, zapobieganie otyłości, leczenie uzależnień, choroby psychiczne, choroby zakaźne i antybiotykoterapia, zdrowie w środowisku nauki, pracy i zamieszkania, opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3, leczenie bólu, leczenie pacjentów geriatrycznych, niepełnosprawnych oraz niesamodzielnych, poprawa diagnostyki i leczenia chorób rzadkich.

Tabela 52. Opinie eksperckie dotyczące skutków następstw choroby lub stanu zdrowotnego – wymienionych w formularzu.

Ekspert	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego określone w formularzu eksperckim:			
	niezdolność do samodzielnej egzystencji	niezdolność do pracy	przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	obniżenie jakości życia
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	✓	✓	✓	✓
	<i>Uzasadnienie: Upośledzenie widzenia z powodu stożka eliminuje chorego z samodzielnej egzystencji i w znacznym stopniu obniża jakość życia.</i>			
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	–	✓	–	✓
	<i>Uzasadnienie: leczenie wymaga korekcji okularowej lub soczewkami stabilnego kształtu, obniżenie ostrości wzroku może eliminować z licznych zawodów, powikłania związane z zaawansowanym stożkiem rogówki znacznie podnoszą absencję chorobową.</i>			

Tabela 53. Opinie eksperckie dotyczące technologii medycznych stosowanych w Polsce we wskazaniu stożek rogówki.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane w Polsce we wskazaniu stożek rogówki	
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	technologie najtańsze:	<ul style="list-style-type: none"> – Korekcja okularowa, jeżeli może być skutecznie dobrana. Samo skorygowanie wady wzroku nie ma wpływu na przebieg stożka. – Soczewki kontaktowe – poprawiają widzenie, ale jednocześnie przez to, że znajdują się na powierzchni oka mogą przyspieszać progresję stożka.
	technologie najskuteczniejsze:	– Cross-linking (CXL)
	technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce:	<ul style="list-style-type: none"> – Cross-linking (CXL) – Zastosowanie wszczepów intaks – obecnie nierfundowana metoda – Przeszczep warstwowy przedni rogówki – Przeszczep rogówki pełnej grubości

Ekspert	Technologie medyczne stosowane w Polsce we wskazaniu stożek rogówki	
	<i>Uzasadnienie:</i> Korekcja okularowa i różnego typu soczewki kontaktowe mogą skutecznie doprowadzić do poprawy widzenia, gdy stożek jest ustabilizowany czyli nie odbywa się progresja. Traktowanie tych metod bez leczenia przyczyny czy istoty choroby jest tak naprawdę obserwacją naturalnego przebiegu choroby. Jedyną uznaną metodą stabilizacji i zahamowania progresji w stożku jest CXL. W przypadkach w przebiegu których doszło do nieodwracalnego uszkodzenia struktury rogówki wykonuje się różnego typu przeszczepy rogówki.	
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	technologie najtańsze:	Korekcja okularowa lub soczewkami stabilnego kształtu (terapia objawowa)
	technologie najskuteczniejsze:	Cross-linking (terapia przyczynowa)
	technologie rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce:	Cross-linking (terapia przyczynowa)
	<i>Uzasadnienie:</i> Cross-linking jako terapia przyczynowa eliminuje progresję choroby w postaci progresji wad refrakcji i zmian kształtu rogówki (ektazji).	

Tabela 54. Opinie ekspertów dotyczące zastąpienia obecnych świadczeń przez wnioskowaną technologię.

Ekspert	Świadczenia, które najprawdopodobniej zostaną zastąpione przez wnioskowane świadczenie, w przypadku objęcia go refundacją
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	<ul style="list-style-type: none"> Świadczenia okularowe w skomplikowanych wadach (częściowo). Świadczenia związane z zastosowaniem soczewek kontaktowych twardych, miękkich skleralnych (częściowo). Liczba przeszczepów rogówki z powodu stożka rogówki zmniejszy się o 20-30%.
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	Ograniczenie terapii ambulatoryjnej i refundacji oku/arów korekcyjnych i soczewek stabilnego kształtu, zmniejszenie liczby przeszczepień rogówki o 70%.

Tabela 55. Opinie eksperckie dotyczące istotności wnioskowanej technologii.

Ekspert	Rodzaj istotności wnioskowanej technologii:*
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	<ul style="list-style-type: none"> technologia ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia technologia poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość <i>Uzasadnienie:</i> CXL stabilizuje krzywiznę rogówki i nie doprowadza do progresji stożka rogówki co w konsekwencji nie doprowadza do pogorszenia widzenia. Procedura poprawia jakość życia i stan zdrowia pacjenta
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	<ul style="list-style-type: none"> technologia poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość <i>Uzasadnienie:</i> Poprawia długoterminowo jakość życia

Objaśnienia: * – w tabeli przedstawiono wyłącznie pozycje zaznaczone przez ekspertów w formularzu spośród następujących: ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia; ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia; zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi; poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość.

Tabela 56. Opinie eksperckie odnoszące się do finansowania ze środków publicznych wnioskowanej procedury medycznej w innych krajach.

Ekspert	Państwa, w których wnioskowana technologia medyczna jest finansowana ze środków publicznych danego kraju wraz z wskazaniem zasad jej finansowania
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	<p>Pierwsze prospektywne nierandomizowane badanie kliniczne zastosowania metody cross-linkingu zostało opublikowane w 2003 roku [20]. Badanie prowadzone było z zastosowaniem tak zwanego protokołu drezdeńskiego obejmującego centralną abrazję rogówki (8–9 mm), aplikację kropli z 0,1% ryboflawiny co 5 minut przez 30 minut, ekspozycję na światło ultrafioletowe UVA (370 nm, 3 mW/cm²) z odległości 1 cm przez 30 minut. Badanie obejmowało 23 oczu 22 pacjentów, a czas obserwacji wynosił od 3 miesięcy do 4 lat. Stwierdzono zahamowanie progresji stożka rogówki u wszystkich badanych, zmniejszenie wartości keratometrycznych stromego południka rogówki u 16 pacjentów oraz poprawę ostrości wzroku u 15 pacjentów przy braku powikłań śród i pooperacyjnych [21].</p> <p>W kolejnych latach metoda cross-linkingu zyskała uznanie i została wprowadzona w wielu krajach na świecie. Do 2015 roku opublikowane zostały trzy prospektywne, randomizowane badania kliniczne dotyczące metody crosslinkingu przeprowadzonej zgodnie z protokołem Drezdeńskim [22, 23, 24]. Badania przeprowadzone zostały w Australii (Wittig-Silva 2008), Stanach Zjednoczonych (Hersh 2011) oraz Wielkiej Brytanii (O'Brart 2011). Witting-Silva C. i wsp. stwierdzili 100% stabilizacji wartości keratometrycznych rogówki w rocznym okresie obserwacji. Wyniki kolejnego badania klinicznego autorstwa O'Brart DP. i wsp. potwierdziły zahamowanie progresji stożka, poprawę wartości keratometrycznych rogówki oraz ostrości wzroku po 18 miesiącach obserwacji w porównaniu z grupą kontrolną. Natomiast Hersh PS. i wsp. analizowali skuteczność</p>

Ekspert	Państwa, w których wnioskowana technologia medyczna jest finansowana ze środków publicznych danego kraju wraz z wskazaniem zasad jej finansowania
	<p>metody cross-linkingu w oczach z diagnozą stożka rogówki lub ektazją rogówki. Autorzy potwierdzili poprawę wartości keratometrycznych rogówki oraz ostrości wzroku.</p> <p>Łącznie powyższe badania obejmowały analizę 119 oczu poddanych zabiegowi cross-linkingu oraz 100 oczu w grupie kontrolnej. Badania potwierdziły jednoznacznie bezpieczeństwo metody.</p> <p>W chwili obecnej są również dostępne wyniki obserwacji długofalowych skuteczności metody cross-linkingu rogówki.</p> <p>W 2015 roku Raiskup F. i wsp. opublikowali 10-letnie wyniki zastosowania metody w oparciu o protokół Drezdeński. Autorzy potwierdzili bezpieczeństwo metody, długotrwały wynik dotyczący zmniejszenia wartości keratometrycznych (z 61,5 D na 55,3 D) oraz poprawę ostrości wzroku (0,14 logMAR) [29]. Poli M. i wsp. na podstawie 6-letniego badania zaobserwowali zahamowanie progresji stożka u 89% pacjentów po przeprowadzeniu zabiegu, natomiast O'Brart DP. i wsp. w 7-letnim okresie obserwacji nie stwierdzili progresji choroby u żadnego włączonych do badania pacjentów [30, 31]. Metoda cross-linking stosowana jest obecnie w ponad 60 krajach na świecie jako metoda standardowa.</p> <ul style="list-style-type: none"> Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. <i>Am J Ophthalmol</i> 2003;135:620–7. Wollensak G, Spoerl E, Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. <i>Am J Ophthalmol</i>. 2003;135(5):620–627. Wittig-Silva C, Whiting M, Lamoureux E, et al. A randomized controlled trial of corneal collagen cross-linking in progressive keratoconus: preliminary results. <i>J Refract Surg</i> 2008;24:S720–5. O'Brart DP, Chan E, Samaras K, et al. A randomised, prospective study to investigate the efficacy of riboflavin/ultraviolet A (370 nm) corneal collagen cross-linkage to halt the progression of keratoconus. <i>Br J Ophthalmol</i> 2011;95:1519–24. Hersh PS, Greenstein SA, Fry KL. Corneal collagen crosslinking for keratoconus and corneal ectasia: one-year results. <i>J Cataract Refract Surg</i> 2011;37:149–60. Sykakis E, Karim R, Evans JR, et al. Corneal collagen cross-linking for treating keratoconus. <i>Cochrane Database Syst Rev</i>. 2015;(3):CD010621. Hersh PS, Stulting RD, Muller D, Durrie DS, Rajpal RK; United States Crosslinking Study Group. United States Multicenter Clinical Trial of Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus Treatment. <i>Ophthalmology</i>. 2017 May 7. pii: S0161-6420(16)32110-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.03.052. [Epub ahead of print]. Rush SW, Rush RB. Epithelium-off versus transepithelial corneal collagen crosslinking for progressive corneal ectasia: a randomised and controlled trial. <i>Br J Ophthalmol</i>. 2017;101(4):503-508. Lombardo M, Giannini D, Lombardo G, Serrao S. Randomized Controlled Trial Comparing Transepithelial Corneal Cross-linking Using Iontophoresis with the Dresden Protocol in Progressive Keratoconus. <i>Ophthalmology</i>. 2017;124(6):804-812. Raiskup F, Theuring A, Pillunat LE, Spoerl E. Corneal collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet-A light in progressive keratoconus: ten-year results. <i>J Cataract Refract Surg</i>. 2015;41(1):41–46. Poli M, Lefevre A, Auxenfans C, Burillon C. Corneal collagen cross-linking for the treatment of progressive corneal ectasia: 6-year prospective outcome in a French population. <i>Am J Ophthalmol</i>. 2015;160(4):654.e1–662.e1. O'Brart DP, Patel P, Lascazatos G, 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):1154–1163
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	Niemcy, Republika Czeska, Holandia, Włochy, Francja, Austria – procedury finansowane w ramach ubezpieczeń publicznych.

Tabela 57. Oszacowanie własne ekspertów określające docelową populację pacjentów ze stożkiem rogówki w Polsce.

Ekspert	Populacja pacjentów ze stożkiem rogówki (H18.6)	Przedział wiekowy (lata życia)	Liczba pacjentów z H18.6 (rocznie)	Liczba nowych pacjentów z H18.6	Liczba lub odsetek pacjentów z H18.6 kwalifikujących się do CXL (rocznie)	Odsetek jednoczesnych operacji obuocznych metodą CXL (rocznie)
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	ogólna	19 000	350	350	70%	60%
	dorośli	16 000	150	150	70%	30%
	pediatryczna	3 000	200	200	95%	80%

Źródło: dane własne

Tabela 58. Opinie eksperckie odnoszące się do liczby pacjentów ze stożkiem rogówki poddanych zabiegowi cross-linking oraz liczby operacji cross-linking, wykonywanych na rynku prywatnym w Polsce w ciągu jednego roku.

Ekspert	Populacja:			
	populacja pediatryczna	populacja dorosłych	populacja ogółem	
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas	pacjentów poddanych operacji cross-linking (rocznie)	10–20/rok	500/rok	520/rok

Ekspert	Populacja:			
		populacja pediatria	populacja dorosłych	populacja ogółem
Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	operacji cross-linking na rynku prywatnym (rocznie)	20–40/rok	1 000/rok	1 040/rok
	<i>Uwagi: Wszystkich chorych w Polsce może być około 20 tys w tym 1 tys. dzieci. W ciągu roku pojawiają się około 500 nowych przypadków w roku. Liczba operacji maksymalnie może być dwa razy większa niż liczba nowych przypadków.</i>			
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	pacjentów poddanych operacji cross-linking (rocznie)	80	220	300
	operacji cross-linking na rynku prywatnym (rocznie)	140	280	420
	<i>Uwagi: dane szacunkowe</i>			

Tabela 59. Opinie eksperckie odnoszące się do określenia po jakim czasie jaka liczba pacjentów wymagać będzie ponownego wykonania operacji CXL lub przeszczepienia rogówki, pomimo wcześniejszego CXL.

Ekspert	Pacjenci ze stożkiem rogówki:	Odsetek	Czas
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	wymagający ponownego przeprowadzenia procedury CXL	10%	5–10 lat
	wymagający przeszczepienia rogówki, pomimo wcześniejszej operacji CXL	10–20%	20 lat
	<i>Uwagi: W przypadku wczesnego rozpoznania leczenie metodą CXL wspomagana korekcją okularową lub soczewkami nagałkowymi zmniejszy w znacznym stopniu liczbę przeszczepów rogówki wykonywanych z powodu progresji stożka. Około 1/3 wszystkich przeszczepień pełnych rogówki wykonywana jest z powodu przeszczepów. Na podstawie własnego oszacowania może to w Polsce być około 170 pacjentów. Po wprowadzeniu metody po 10 latach jej stosowania około 20% pacjentów z tej liczby może wymagać przeszczepienia rogówki.</i>		
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	wymagający ponownego przeprowadzenia procedury CXL	poniżej 10%	do 12 miesięcy
	wymagający przeszczepienia rogówki, pomimo wcześniejszej operacji CXL	5%	do 3 lat

Tabela 60. Opinie eksperckie dotyczące potrzeb pacjenta po operacji CXL w zakresie długotrwałej farmakoterapii lub korzystania z wyrobów medycznych.

Ekspert	Wymagania pooperacyjne po CXL:	
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Farmakoterapia długotrwała:	Nie wymaga terapii długotrwałej
	Wyroby medyczne:	Nie wymaga terapii długotrwałej
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	Farmakoterapia długotrwała:	Nie
	Wyroby medyczne:	Soczewki kontaktowe stabilnego kształtu

Tabela 61. Opinie eksperckie dotyczące najczęstszych powikłań związanych z operacją stożka rogówki metodą CXL.

Ekspert	Najczęstsze powikłania związane z operacją stożka rogówki metodą CXL
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Powikłania śródoperacyjne i pooperacyjne mogą być związane z wykonaną abrazją rogówki co zwiększa ryzyko dyskomfortu po operacji, bólu, przetrwałego ubytku nabłonka, infekcji rogówki. Należy podkreślić, że wszystkie powikłania mają charakter przemijający i raczej należą do powikłań małych.
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	<ul style="list-style-type: none"> – Nawracające erozje nabłonka – 5%, łagodne, krótkoterminowe. – Zapalenia rogówki – poniżej 0,01%, lekkie lub ciężkie, długoterminowe. • Krok M, Wróblewska-Czajka E., Kokot J., Micińska A., Wylęgała E., Dobrowolski D, Retrospective Analysis of Sterile Corneal Infiltrates in Patients with Keratoconus after Cross-Linking Procedure. J Clin Med. 2022, 11, 585. • Wróblewska-Czajka E., Nowińska A., Dobrowolski D., Szkodny D., Wylęgała E., Retrospective Study of Herpetic Keratitis in Patients with Keratoconus after Crosslinking Surgery. J Clin Med. 2021 Jun 18;10(12):268.

Tabela 62. Podstawowe elementy opisu świadczenia dotyczącego omawianej technologii zaproponowane przez eksperta.

Ekspert	Kryteria	Pacjenci dorośli	Pacjenci pediatryczni
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	Kryteria kwalifikacji (opisowo lub wg IC0-10)	Keratometria (progresja) powyżej 47D Postępujące ścięczenie rogówki poniżej 470 µm	Keratometria (progresja) powyżej 47D Postępujące ścięczenie rogówki poniżej 470 µm
	Przeciwwskazania (opisowo lub wg ICD-10)	Ścięczenie rogówki poniżej 380 µm	Ścięczenie rogówki poniżej 380 µm
	Procedury medyczne (wg ICD-9, jeżeli możliwe)	11.99	11.99
	Rodzaj wymaganego znieczulenia	Miejscowe kroplowe	Miejscowe kroplowe lub ogólne

Uwagi: większość pacjentów wymaga znieczulenia lokalnego, kroplowego; znieczulenia ogólne konieczne u 1-2% dzieci młodszych i osób z upośledzeniem umysłowym

Tabela 63. Szczegółowe elementy opisu świadczenia dotyczące omawianej technologii, wskazane przez eksperta.

Ekspert	Warunki realizacji	Pacjenci dorośli	Pacjenci pediatryczni
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	1. Warunki formalne	Oddział okulistyki	Oddział okulistyki
	2. Personel medyczny	Lekarz okulista, dwie pielęgniarki	Lekarz okulista, lekarz anestezjolog, trzy pielęgniarki
	3. Sprzęt i aparatura medyczna	Ryboflawina, aparat do CXL	Ryboflawina, aparat do CXL
	4. Organizacja udzielania świadczeń	Tryb jednodniowy	Tryb jednodniowy
	5. Kryteria jakości – doświadczenie operatora i ośrodka	Posiadanie aparatury diagnostycznej w ośrodku (OCT, topograf, pachymetr)	Posiadanie aparatury diagnostycznej w ośrodku (OCT, topograf, pachymetr)
	6. Warunki kontroli pacjenta po zabiegu (np. liczba i częstotliwość wizyt kontrolnych po zabiegu)	Ocena keratometrii, topografii i pachymetrii	Ocena keratometrii, topografii i pachymetrii

Tabela 64. Opinie eksperckie dotyczące mocnych i słabych stron wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert	Mocnych strony wnioskowanej technologii medycznej	Słabe strony wnioskowanej technologii medycznej
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Duża skuteczność procedury	Długa diagnostyka
	Wysokie bezpieczeństwo	Długa procedura w stosunku do standardowych procedur okulistycznych. Czas trwania operacji jest kilkukrotnie dłuższy od operacji zaćmy.
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	Metoda o potwierdzonej skuteczności, łatwa w wykonaniu, o niewie kim ryzyku powikłań.	Brak dostępności w niektórych województwach, konieczność zakupu lamp laserowych do wykonywania zabiegu.

Tabela 65. Ogólne uwagi do wnioskowanego świadczenia gwarantowanego.

Ekspert	Uwagi ogólne
Płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas Konsultant Krajowy w dziedzinie okulistyki	Procedura powinna być stosowana w AOS przyszpitalnym lub w procedurze operacji jednego dnia. W chwili obecnej dla jest standardem w leczeniu stożka rogówki na świecie. W Polsce dostępność jest ograniczona ze względu na brak finansowania.
Prof. dr hab. n. med. Edward Wylęgała Konsultant Wojewódzki w dziedzinie okulistyki na woj. śląskie	Procedura może przynieść wymierne korzyści dla chorych przy niewielkich nakładach finansowych ze środków publicznych. Wprowadzenie cross-linkingu zmniejszyło na zachodzie Europy częstość wykonywania przeszczepów rogówki w stożku. Szczególnie ważne dla dzieci.

10.2. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

10.2.1. Analiza kliniczna – strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (17.05.2022).

Lp.	Kwerenda	Liczba trafień
11	(((((cross linking[Title/Abstract]) OR (cross-linking[Title/Abstract])) OR (crosslinking[Title/Abstract])) OR (X-linking[Title/Abstract])) AND ((keratoconus[Title/Abstract]) OR ("Keratoconus"[Mesh]))	893
10	(((((cross linking[Title/Abstract]) OR (cross-linking[Title/Abstract])) OR (crosslinking[Title/Abstract])) OR (X-linking[Title/Abstract])) AND ((keratoconus[Title/Abstract]) OR ("Keratoconus"[Mesh]))	935
9	(((((cross linking[Title/Abstract]) OR (cross-linking[Title/Abstract])) OR (crosslinking[Title/Abstract])) OR (X-linking[Title/Abstract])) AND ((keratoconus[Title/Abstract]) OR ("Keratoconus"[Mesh]))	1,807
8	(keratoconus[Title/Abstract]) OR ("Keratoconus"[Mesh])	8,411
7	„Keratoconus"[Mesh]	6,237
6	keratoconus[Title/Abstract]	7,425
5	((((cross linking[Title/Abstract]) OR (cross-linking[Title/Abstract])) OR (crosslinking[Title/Abstract])) OR (X-linking[Title/Abstract]))	68,163
4	X-linking[Title/Abstract]	8
3	crosslinking[Title/Abstract]	65,798
2	cross-linking[Title/Abstract]	46,508
1	cross linking[Title/Abstract]	46,508

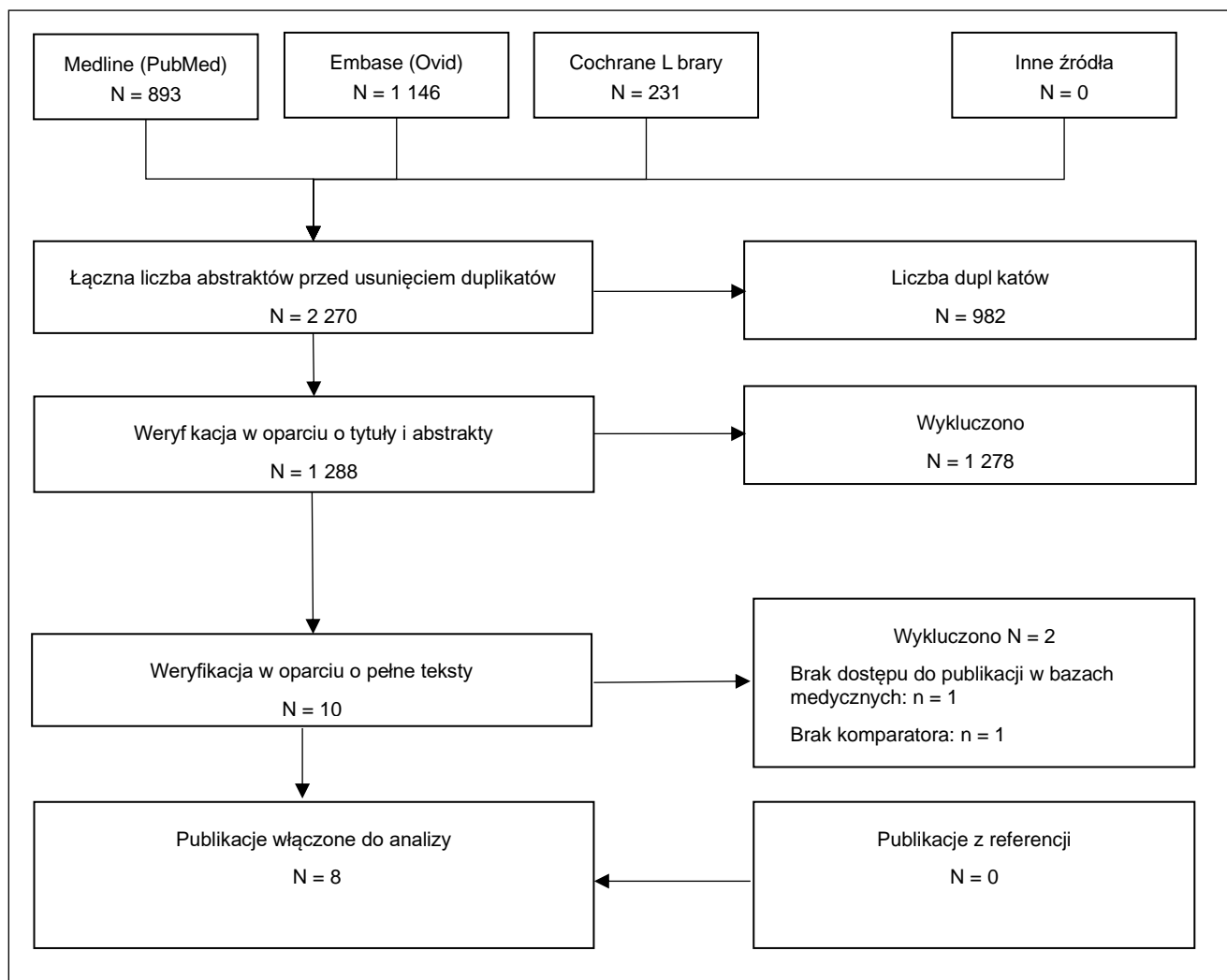
Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid (17.05.2022).

Lp.	Kwerenda	Liczba trafień
1	exp cross linking/	61729
2	crosslinking.ab,kw,ti.	24134
3	cross-linking.ab,kw,ti.	40420
4	x-linking.ab,kw,ti.	10
5	cross linking.ab,kw,ti.	40420
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	91732
7	exp keratoconus/	8724
8	keratoconus.ab,kw,ti.	7676
9	7 or 8	9408
10	6 and 9	2278
11	limit 10 to yr="2017 -Current"	1146

Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (17.05.2022).

Lp.	Kwerenda	Liczba trafień
#1	(Cross linking):ti,ab,kw	1076
#2	(crosslinking):ti,ab,kw	763
#3	(cross-linking):ti,ab,kw	905
#4	(X-linking):ti,ab,kw	0
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	1203
#6	MeSH descriptor: [Keratoconus] explode all trees	261
#7	(keratoconus):ti,ab,kw	629
#8	#6 OR #7	629
#9	#5 AND #7 with Cochrane Library publication date Between Jan 2017 and May 2022, in Cochrane Reviews (2), Trials (229)	231

10.2.2. Diagram selekcji badań



10.2.3. Przyczyny wykluczenia

Tabela 69. Publikacje wykluczone.

Lp.	Publikacja	Przyczyna wykluczenia
1	McAnena 2017, Cross-linking in children with keratoconus: a systematic review and meta-analysis	Brak komparatora
2	Kesim 2022, Astigmatic Vectorial Analysis in Pediatric Keratoconus after Unilateral Cross-Linking Treatment	Brak dostępu w bazach publikacji medycznych

10.2.4. Formularz oceny AMSTAR2

Tabela 70. AMSTAR2 – formularz oceny przeglądów systematycznych, obejmujących randomizowane lub nierandomizowane badania.

Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu obejmowały komponenty PICO?		
Tak, jeżeli zostały wskazane poniższe elementy:	Opcjonalnie (rekomendowane):	<input type="checkbox"/> Tak
<input type="checkbox"/> (P) Populacja	<input type="checkbox"/> określono ramy czasowe	<input type="checkbox"/> Nie
<input type="checkbox"/> (I) Interwencja		
<input type="checkbox"/> (C) Komparator		
<input type="checkbox"/> (O) Wyniki		
Czy zawarto wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały ustalone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek istotne odstępstwa od ustalonego protokołu?		

<p>„Częściowo Tak” jeżeli: w przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <p><input type="checkbox"/> zweryfikowane pytania <input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia <input type="checkbox"/> informacje dotyczące ryzyka oceny stroniczości</p>	<p>„Tak” jeżeli: spełniono wszystkie kryteria dla „Częściowo Tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto w nim:</p> <p><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz <input type="checkbox"/> plan sprawdzania przyczyny występowania heterogeniczności <input type="checkbox"/> uzasadnienie wsze kich odchyłeń z protokołu</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo Tak <input type="checkbox"/> Nie</p>
<p>Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</p> <p>„Tak” jeżeli spełniono JEDNO z następujących kryteriów:</p> <p><input type="checkbox"/> uzasadniono włączenia tylko badań RCT <input type="checkbox"/> LUB uzasadniono włączenia ty ko badań NRSI <input type="checkbox"/> LUB uzasadniono włączenia badań RCT oraz NRSI</p>		
<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali kompleksową strategię przeszukiwania dostępnej literatury?</p> <p>„Częściowo Tak” jeśli zawarto wszystkie elementy z poniżej wymienionych:</p> <p><input type="checkbox"/> przeszukano co najmniej dwie bazy informacji medycznych (istotne dla pytania badawczego) <input type="checkbox"/> podano użyte słowa kluczowe dla wyszukiwania i/lub strategię wyszukiwania <input type="checkbox"/> wskazano występujące ograniczenia (np. język) odnośnie publikacji</p>		
<p>„Tak”, jeżeli dodatkowo zawarto wszystkie elementy z poniższych:</p> <p><input type="checkbox"/> zweryfikowano referencje/biografie odnalezionych badań <input type="checkbox"/> przeszukano rejestry badań klinicznych <input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny <input type="checkbox"/> przeszukano „szarą” literaturę (jeśli było zasadne) <input type="checkbox"/> przeprowadzone poszukiwanie w ciągu 24 miesięcy przed publikacją przeglądu</p>		
<p>Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch niezależnych analityków?</p> <p>„Tak” jeżeli (co najmniej jedno z poniższych):</p> <p><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny rezultat zakwalifikowanych badań osiągnięto na zasadzie konsensusu <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało część badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań zakwalifikował jeden analityk</p>		
<p>Czy autorzy wykonali ekstrakcję danych do przeglądu w dwóch egzemplarzach?</p> <p>„Tak” jeżeli (co najmniej jedno z poniższych):</p> <p><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnięto konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań <input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z części badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część danych ekstrahował jeden analityk</p>		
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań i uzasadnili powód ich wykluczenia?</p> <p>„Częściowo Tak” jeżeli:</p> <p><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badania, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</p>		
<p>„Tak”, jeżeli dodatkowo zawarto wszystkie elementy z poniższych:</p> <p><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</p>		
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</p> <p>„Częściowo Tak” jeśli zawarto wszystkie elementy z poniżej wymienionych:</p> <p><input type="checkbox"/> opisano populację <input type="checkbox"/> opisano interwencję <input type="checkbox"/> opisano komparatory <input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe <input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</p>		
<p>„Tak”, jeżeli dodatkowo zawarto wszystkie elementy z poniższych:</p> <p><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencję (uwzględniając dawki, jeśli są istotne) <input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparatory (uwzględniając dawki, jeśli są istotne) <input type="checkbox"/> opisano warunki/ lokalizację danego badania <input type="checkbox"/> opisano ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</p>		
<p>Czy autorzy przeglądu zastosowali zadowalającą technikę do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach uwzględnionych w przeglądzie?</p> <p>RTC</p> <p>Dla „Częściowo Tak” RoB powinno być oceniane na podstawie:</p> <p><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji oraz <input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny</p>		
<p>Dla „Tak” RoB powinno być również oceniane na podstawie:</p> <p><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa <input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</p>		
<p><input type="checkbox"/> Tak <input type="checkbox"/> Częściowo Tak <input type="checkbox"/> Nie <input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</p>		
<p>NCBI</p>		

<p>Dla „Częściowo Tak” RoB powinno być oceniane na podstawie:</p> <p><input type="checkbox"/> czynników zakłócających oraz</p> <p><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</p>	<p>Dla „Tak” RoB powinno być również oceniane na podstawie:</p> <p><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki oraz</p> <p><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</p>	<p><input type="checkbox"/> Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Częściowo Tak</p> <p><input type="checkbox"/> Nie</p> <p><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCTs</p>
<p>Czy autorzy recenzji zamieścili informacje o źródłach finansowania badań uwzględnionych w przeglądzie?</p>		
<p>„Tak” jeżeli:</p> <p><input type="checkbox"/> w przeglądzie zamieszczono informacje o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu</p> <p><i>Komentarz: Jeżeli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one wskazane, można zaznaczyć „Tak”.</i></p>		
<p>Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednie metody statystyczne do zestawienia wyników?</p>		
<p>RCT</p> <p>„Tak” jeżeli:</p> <p><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w metaanalizie</p> <p><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</p>		
<p>NSRI</p> <p>„Tak” jeżeli:</p> <p><input type="checkbox"/> uzasadniono kumulację danych w metaanalizie</p> <p><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</p> <p><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączone uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</p> <p><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania dla badań RCT i NSRI o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</p>		
<p>Jeśli przeprowadzono metaanalizę, czy oceniano potencjalny wpływ wystąpienia błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki metaanalizy lub innej kumulacji wyników?</p>		
<p>„Tak” jeżeli:</p> <p><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</p> <p><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające wpływ RoB na kumulację wyników</p>		
<p>Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka wystąpienia błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach podczas interpretacji/omawiania wyników przeglądu?</p>		
<p>„Tak” jeżeli:</p> <p><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</p> <p><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</p>		
<p>Czy autorzy przeglądu przedstawili zadowalające wyjaśnienie i dyskusję na temat wszelkich niejednorodności zaobserwowanych w wynikach przeglądu?</p>		
<p>„Tak” jeżeli:</p> <p><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</p> <p><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników prowadzono analizę źródeł heterogeniczności i mówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</p>		
<p>Jeśli wykonano syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</p>		
<p>„Tak” jeżeli:</p> <p><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość wpływu na wyniki przeglądu</p>		
<p>Czy autorzy recenzji zgłosili jakiegokolwiek potencjalne źródła konfliktu interesów, w tym wszelkie fundusze, które otrzymali na przeprowadzenie recenzji?</p>		
<p>„Tak” jeżeli:</p> <p><input type="checkbox"/> w przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o braku konfliktu interesów</p> <p><input type="checkbox"/> LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</p>		
<p>NSRI – nierandomizowane badania (<i>ang. Non-Randomised Studies of Interventions</i>), RCT – randomizowane badania kontrolne (<i>ang. Randomized Controlled Trial</i>)</p>		
<p>Ocena wyników przeglądu:</p> <p>Wysoka</p> <p>Brak lub jedna słabość niekrytyczna: przegląd systematyczny dostarcza dokładnego i wyczerpującego podsumowania wyników dostępnych badań, które dotyczą interesującej go kwestii.</p>		

<p>Umiarkowana Więcej niż jedna słabość niekrytyczna*: przegląd systematyczny zawiera więcej niż jedną słabość, ale nie ma błędów krytycznych. Może dostarczyć dokładne podsumowanie wyników dostępnych badań, które zostały uwzględnione w przeglądzie.</p> <p>Niska Jedna wada krytyczna ze słabościami niekrytycznymi lub bez nich: przegląd zawiera błąd krytyczny i może nie zapewniać dokładnego i wyczerpującego podsumowania dostępnych badań, które dotyczą interesującej go kwestii.</p> <p>Krytycznie niska Więcej niż jedna wada krytyczna ze słabościami niekrytycznymi lub bez nich: przegląd zawiera więcej niż jedną wadę krytyczną i nie należy polegać na zapewnieniu dokładnego i kompleksowego podsumowania dostępnych badań.</p> <p>* Wiele niekrytycznych słabości może zmniejszyć zaufanie do przeglądu i może powodować zmniejszenie ogólnej oceny z umiarkowanej do niskiej.</p> <p>AMSTAR2 domeny krytyczne (zaznaczone kolorem fioletowym):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Protokół zarejestrowany przed rozpoczęciem przeglądu (pkt 2) - Adekwatność wyszukiwania literatury (pkt 4) - Uzasadnienie wykluczenia poszczególnych studiów (pkt 7) - Ryzyko stronniczości wyników kładące złączenia poszczególnych badań do przeglądu (pkt 9) - Adekwatność metod metaanalitycznych (pkt 11) - Uwzględnienie ryzyka stronniczości przy interpretacji wyników przeglądu (pkt 13) - Ocena obecności i prawdopodobnego wpływu stronniczości publikacji (pkt 15)

Źródło: tłumaczenie własne AOTMiT na podstawie <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

10.3. Przegląd analiz ekonomicznych – strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (31.05.2022).

Lp.	Kwerenda	Liczba trafień
24	(((cross linking[Title/Abstract]) OR (Crosslinking[Title/Abstract])) OR (cross-linking[Title/Abstract]) OR (X-linking[Title/Abstract])) AND ((Keratoconus[Mesh]) OR (Keratoconus[Title/Abstract])) AND (((((((((((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR (cost-utility[Title/Abstract])) OR (cost effectiveness[Title/Abstract])) OR (cost benefit*[Title/Abstract]) OR (cost[Title/Abstract]) OR (cea[Title/Abstract]) OR (cua[Title/Abstract]) OR (budget impact[Title/Abstract]) OR (BIA[Title/Abstract]) OR (economic*[Title/Abstract]) OR ("Decision Trees"[Mesh]) OR (decision tree*[Title/Abstract]))))))))))))	23
23	((((((((((((("Cost-Benefit Analysis"[Mesh]) OR (cost-utility[Title/Abstract])) OR (cost effectiveness[Title/Abstract])) OR (cost benefit*[Title/Abstract]) OR (cost[Title/Abstract]) OR (cea[Title/Abstract]) OR (cua[Title/Abstract]) OR (budget impact[Title/Abstract]) OR (BIA[Title/Abstract]) OR (economic*[Title/Abstract]) OR ("Decision Trees"[Mesh]) OR (decision tree*[Title/Abstract]))))))))))))	862,053
22	decision tree*[Title/Abstract]	12,258
21	„Decision Trees”[Mesh]	11,955
20	economic*[Title/Abstract]	349,03
19	markov[Title/Abstract]	26,544
18	BIA[Title/Abstract]	4,207
17	budget impact[Title/Abstract]	1,81
16	cua[Title/Abstract]	1,582
15	cea[Title/Abstract]	25,499
14	cost[Title/Abstract]	508,101
13	cost benefit*[Title/Abstract]	13,528
12	cost effectiveness[Title/Abstract]	69,796
11	cost-utility[Title/Abstract]	5,773
10	„Cost-Benefit Analysis”[Mesh]	89,715
9	(((cross linking[Title/Abstract]) OR (Crosslinking[Title/Abstract])) OR (cross-linking[Title/Abstract]) OR (X-linking[Title/Abstract])) AND ((Keratoconus[Mesh]) OR (Keratoconus[Title/Abstract]))	1,817
8	((Keratoconus[Mesh]) OR (Keratoconus[Title/Abstract]))	8,432
7	Keratoconus[Title/Abstract]	7,445
6	„Keratoconus”[Mesh]	6,266
5	(((cross linking[Title/Abstract]) OR (Crosslinking[Title/Abstract])) OR (cross-linking[Title/Abstract]) OR (X-linking[Title/Abstract]))	68,353
4	X-linking[Title/Abstract]	8
3	cross-linking[Title/Abstract]	46,645

Lp.	Kwerenda	Liczba trafień
2	Crosslinking[Title/Abstract]	65,982
1	cross linking[Title/Abstract]	46,645

Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazie Embase Ovid (31.05.2022).

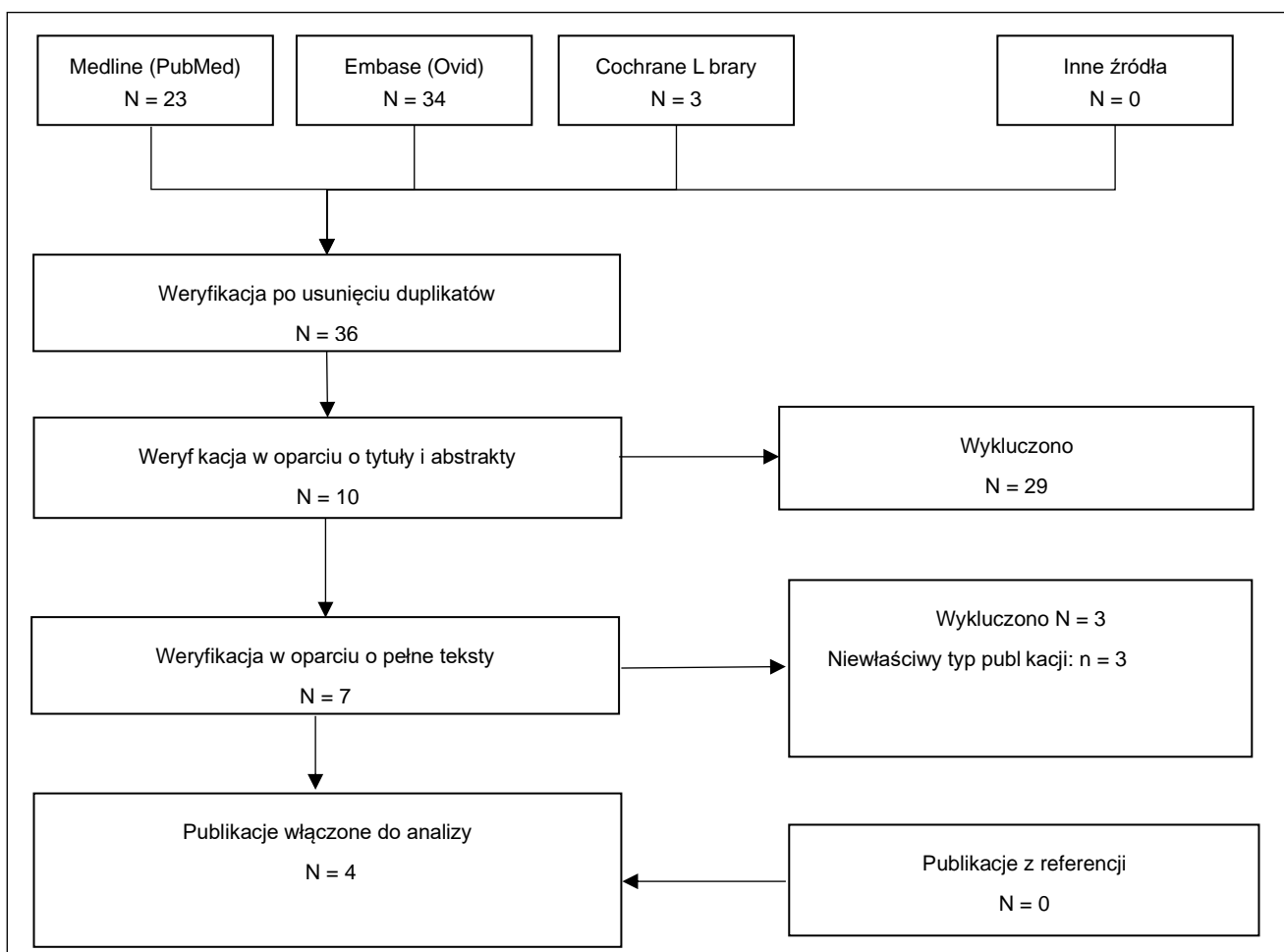
Lp.	Kwerenda	Liczba trafień
1	exp cross linking/	62 265
2	crosslinking.ab,kw,ti.	24 373
3	Cross linking.ab,kw,ti.	40 583
4	cross-linking.ab,kw,ti.	40 583
5	X-linking.ab,kw,ti.	10
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	92 376
7	exp keratoconus/	8 751
8	„Keratocon*“ .ab,kw,ti.	11 901
9	corneal ectasia.ab,kw,ti.	854
10	7 or 8 or 9	13 692
11	6 and 10	2 321
12	exp „cost benefit analysis“/	77 439
13	exp „cost effectiveness analysis“/	159 737
14	exp „cost utility analysis“/	11 103
15	„decision tree“/	16 717
16	cost-utility.ab,kw,ti.	8 701
17	cost effectiveness.ab,kw,ti.	95 168
18	“cost benefit*“ .ab,kw,ti.	16 107
19	cost.ab,kw,ti.	617 355
20	cea.ab,kw,ti.	32 068
21	cua.ab,kw,ti.	1 559
22	budget impact.ab,kw,ti.	4 896
23	BIA.ab,kw,ti.	6 808
24	markov.ab,kw,ti.	32 103
25	„economic*“ .ab,kw,ti.	370 138
26	“decision tree*“ .ab,kw,ti.	16 835
27	12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22 or 23 or 24 or 25 or 26	1 052 556
28	11 and 27	34

Tabela 73. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (31.05.2022).

Lp.	Kwerenda	Liczba trafień
#1	(cross-linking):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 783
#2	(cross linking):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4 887
#3	(x-linking):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	465
#4	(crosslinking):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 189
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	5 748
#6	MeSH descriptor: [Keratoconus] explode all trees	261
#7	(Keratocon*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 669
#8	(corneal ectasia):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	94
#9	#6 OR #7 OR #8	1 684
#10	#5 and #9	313
#11	MeSH descriptor: [Cost-Benefit Analysis] explode all trees	7 704
#12	MeSH descriptor: [Decision Trees] explode all trees	167

Lp.	Kwerenda	Liczba trafień
#13	(cost-utility):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2 211
#14	(cost effectiveness):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	59 161
#15	(cost benefit*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	21 934
#16	(cost):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	77 814
#17	(CEA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 780
#18	(cua):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	141
#19	(budget impact):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	549
#20	(BIA):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	916
#21	(markov):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	1 601
#22	(economic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	31 394
#23	(decision tree*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	927
#24	#11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22 or #23	92 734
#25	#10 and #24	3

10.3.1. Diagram selekcji badań – przegląd analiz ekonomicznych



10.4. Aktualnie prowadzone badania kliniczne dotyczące procedury cross-linkingu u pacjentów ze stożkiem rogówki

Tabela 74. Spis aktualnie prowadzonych badań klinicznych z wykorzystaniem CLX we wskazaniu: postępujący stożek rogówki.

Lp.	Tytuł	Akronim	Status	Etap	Rozpoznanie	Interwencja	Rodzaj badania	źródło
Badania ukończone z opublikowanymi wynikami								
1	Simultaneous TransPRK and Corneal Collagen Cross-Linking	TransPRKCXL	Completed	Has Results	Keratoconus	Procedure: Transepithelial Photorefractive Keratectomy (TransPRK) Procedure: Corneal Collagen Cross-Linking (CXL)	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02208089
2	Corneal Collagen Cross-linking for Progressive Keratoconus	CXL	Completed	Has Results	Progressive Keratoconus	Drug: riboflavin ophthalmic solution Device: UVA Irradiation	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00647699
3	Transepithelial Corneal Cross-linking Using Iontophoresis	T-iontoCL	Completed	Has Results	Progressive Keratoconus	Device: Cross-linking with iontophoresis Device: Standard corneal cross-linking	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02117999
Badania ukończone, bez opublikowanych wyników								
4	Conventional Collagen Crosslinking in Young Keratoconus	PED-CXL	Completed	No Results Available	Keratoconus	Radiation: Conventional CXL	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02008175
5	Blurring Strength & Aberrometric Changes Following Corneal Cross-linking (CxL) and CxL Combined With Photorefractive Keratectomy (PRK) in Keratoconus	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Corneal Collagen Cross-Linking (CxL) Procedure: Corneal Collagen Cross-Linking combined with t-PRK	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527721
6	Simultaneous Corneal Wavefront-Guided Trans-PRK and Corneal Collagen Crosslinking After ICRS Implantation for Moderate Keratoconus	b/d	Completed	No Results Available	Moderate Keratoconus	Procedure: combined corneal wavefront-guided transepithelial photorefractive keratectomy (tPRK) Procedure: accelerated corneal collagen cross-linking (CXL)	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03355430
7	Iontophoretic Transepithelial Collagen Cross-linking Versus Epithelium-off Collagen Cross-linking in Pediatric Patients. Three Year Follow up.	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: corneal cross-linking	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03753009
8	Variability of Pentacam-derived Back Elevation Measurements in Keratoconus and Cross-linked Corneas	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Corneal Collagen Cross-linking (CXL)	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01471873
9	Standard Versus Transepithelial Corneal Crosslinking	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Transepithelial versus epithelium-off CXL Drug: Ricrolin TE Drug: Isotonic riboflavin	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02349165
10	Combined CXL/UV and PRK or LASIK in Forme Fruste Keratoconus or Eyes With Potential Risk of Ectasia	b/d	Completed	No Results Available	Forme Fruste Keratoconus Risk of Ectasia	Device: Corneal Cross-Linking Drug: Riboflavin	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01726283
11	Treatment of Keratoconus With Advanced Corneal Crosslinking	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Corneal reshaping/crosslinking (CRXL) Procedure: Corneal Crosslinking (CXL)	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02425150

Lp.	Tytuł	Akronim	Status	Etap	Rozpoznanie	Interwencja	Rodzaj badania	źródło
12	Transepithelial Corneal Collagen Cross-linking (CXL) in Treatment of Keratoconus	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: CXL without epithelial removal Procedure: CXL with epithelial removal	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181219
13	Corneal Sensitivity Cross-linking Keratoconus	CSK	Completed	No Results Available	Keratoconus	Other: Cochet-Bonnet es hesiometer central corneal sensitivity	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01743443
14	Accuracy of Curvature and Wavefront Aberrations of Posterior Corneal Surface, in Keratoconic and Post-CXL Corneas	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Corneal Collagen Cross-linking (CXL)	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01527708
15	MyoRing Implantation With Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Corneal Collagen Crosslinking Device: Ufalink	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02590549
16	Corneal Thickness Changes During Corneal Collagen Cross-linking With Ultraviolet-A Irradiation and Riboflavin	b/d	Completed	No Results Available	Progressive Keratoconus Thin Corneas	Drug: cross-linking with hypotonic riboflavin	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01485211
17	Impact of Keratoconus, Cross-linking and Cross-linking Combined With Topo-guided Photorefractive Keratectomy on Self-reported Quality of Life. A Three-year Update.	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Corneal Cross Linking Procedure: Corneal Cross Linking combined with topoguided PRK	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01845714
18	Topo-pachimetric Accelerated Epi-On Cross-linking Compared to Dresden Protocol Using Riboflavin With Vitamin E TPGS	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Other: accelerated custom-fast CXL Other: Standard CXL	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05019768
19	Correlation Between Q-value Changes and Progression of Pediatric Keratoconus.	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus Collagen Diseases Corneal Disease	Procedure: Transepithelial Corneal Collagen Cross-linking Diagnostic Test: Scheimpflug camera	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05114928
20	Epi Off Versus Epi on Corneal Collagen Cross-linking in Keratoconus Patients	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: administration of riboflavin for epi-off cross-linking Procedure: administration of riboflavin for epi-on cross-linking	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598634
21	IOP Measurements Using ORA After ACXL in Keratoconus	b/d	Completed	No Results Available	IOP Readings Before and After Accelerated Corneal Collagen Crosslinking (CXL)	Diagnostic Test: IOP Measurement	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04464083
22	Standard Corneal Collagen Crosslinking Versus Transepithelial Corneal Crosslinking by Iontophoresis of Riboflavin	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: iontophoresis of riboflavin Procedure: epi helium-off Procedure: Corneal collagen crosslinking Device: galvanizator, Potok-1 Drug: Dextralink Drug: Riboflavin 0,1% Device: Ufalink	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02456961
23	Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Epi-on Corneal Cross-linking in Eyes With Progressive Keratoconus	b/d	Completed	No Results Available	Progressive Keratoconus	Drug: Paracel 1 Drug: Paracel Placebo Drug: Paracel 2 R0185 Device: KXL High Power System (2 J) Device: KXL High Power System (10 J)	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03442751
24	Iontophoretic Transepithelial Corneal Cross-linking in Pediatric Patients	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: corneal cross linking	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03661164

Lp.	Tytuł	Akronim	Status	Etap	Rozpoznanie	Interwencja	Rodzaj badania	źródło
25	Evaluation of Corneal Hysteresis and Corneal Resistance Factor After Corneal Cross-linking for Keratoconus	b/d	Completed	No Results Available	Progressive Keratoconus	Procedure: Corneal collagen cross-linking Device: Ocular Response Analyzer (ORA)	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01411384
26	Efficacy and Safety of CACXL in the Treatment of Keratoconus With Thin Corneas	CACXL	Completed	No Results Available	Progressive Keratoconus	Procedure: contact lens assisted corneal cross linking	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04504578
27	Accelerated Corneal Cross-linking With Different Riboflavin Solutions	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Drug: Riboflavin	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03187912
28	Microwave Treatment and Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Drug: riboflavin ophthalmic solution Device: Vedula KXS Microwave System	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01672814
29	Stromal Demarcation Line: is it Predictive for Cross-Linking Efficiency?	STROMA-CROSS	Completed	No Results Available	Progressive Keratoconus	b/d	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883868
23	Epi-On Corneal Crosslinking for Keratoconus	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus Keratoconus, Unstable	Drug: Riboflavin 5'-Phosphate	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03245853
31	Pain Management in Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus	b/d	Completed	No Results Available	Pain	Drug: Gabapentin Drug: Ketorolac	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02867176
32	Combined Corneal Wavefront-guided TPRK and ACXL Following ICRS Implantation in Management of Moderate Keratoconus	b/d	Completed	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Intracorneal ring segment implantation as the first stage Procedure: ACXL and wavefront guided TPRK as the second stage	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04383301
33	Tobacco Smoking Among Crosslinked-keratoconus Patients	TOBACOLINK	Completed	No Results Available	Keratoconus	b/d	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03462355
Status nieznaný								
34	Transepithelial Corneal Collagen Crosslinking in Eyes With Progressive Keratoconus	TE-CXL	Unknown status	No Results Available	Keratoconus	Procedure: A crosslinking with oxygen treatment	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03584243
35	Clinical and Structural Outcome of Conventional Versus Accelerated Corneal Collagen Cross-linking (CXL).	CXL	Unknown status	No Results Available	Keratoconus Corneal Ectasia	Device: UV-X 1000 (3 mW/cm ²) Procedure: UV-X 2000 (9 mW/cm ²) Drug: riboflavin with hydroxypropyl methylcellulose	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02883478
36	Safety and Effectiveness of the UV-X System for Corneal Collagen Cross-Linking for Compassionate Treatment in Pediatric Patients With Progressive Keratoconus	CXL	Unknown status	No Results Available	Progressive Keratoconus	Other: Corneal collagen cross-linking with riboflavin/UVA light	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00925327
37	Safety and Effectiveness of Collagen Cross Linking in Progressive Mild and Moderate Keratoconus	b/d	Unknown status	No Results Available	Cornea Degeneration Progressive Keratoconus	Procedure: Collagen Cross Linking with Riboflavin and UVA light	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00815256
38	Evaluation of the Keratoconic Cornea After Corneal Collagen Cross Linking.	b/d	Unknown status	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Accelerated corneal collagen cross linking	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03879421
39	Safety and Effectiveness of Corneal Crosslinking (CXL): Keratoconus and Post-Refractive Ectasia	CXL	Unknown status	No Results Available	Keratoconus Ectasia	Drug: Ricrolin+ Drug: Epi-Off	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03080077

Lp.	Tytuł	Akronim	Status	Etap	Rozpoznanie	Interwencja	Rodzaj badania	źródło
40	The Additional Role of Supplemental Oxygen Therapy in Accelerated Corneal Collagen Cross-linking in Progressive Keratoconus. A Randomized Clinical Trial	b/d	Unknown status	No Results Available	Keratoconus	Procedure: perform corneal collagen cross linking accelerated and delivery of systemic oxygen Procedure: perform corneal collagen cross linking accelerated and without additional oxygen therapy Procedure: perform Conventional corneal collagen cross linking	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04343326
41	Treatment of Keratoconus With Advanced CXL-II	b/d	Unknown status	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Topography-based CXL (KXL2) Procedure: Conventional pulsed CXL (pCXL) Drug: Riboflavin Device: Avedro KXL II	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02514200
42	Riboflavin at 4Å°C for the Management of Pain After Crosslinking for Keratoconus Patients	b/d	Unknown status	No Results Available	Keratoconus Crosslinking	Procedure: corneal collagen crosslinking	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760770
43	Study of the Safety and Effectiveness of Collagen Cross-Linking at an Irradiance of 9 mW/cm2 and 18 mW/cm2	b/d	Unknown status	No Results Available	Keratoconus Corneal Ectasia	Drug: Riboflavin 0.1% ophthalmic solution Device: CCL-VARIO UV lamp Device: CCL-VARIO at 18 mW/cm2	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02009709
44	McNeel Eye Center Corneal Crosslinking Study	b/d	Unknown status	No Results Available	Keratoconus	Device: Crosslinking using UV light of two different fluence rates	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921009
45	Biomechanical Properties of Keratoconic Eyes	b/d	Unknown status	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Corneal Cross-linking	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476149
46	Refractive Treatment of Early Keratoconus	b/d	Unknown status	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Crosslinking Procedure: Photorefractive keratectomy Device: iDesign® Advanced WaveScan Studio	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02613780
47	Corneal Cross-Linking Comparing Variables	b/d	Unknown status	No Results Available	Unstable Corneas	Drug: Epithelium-On Riboflavin Drug: Epithelium-Off Riboflavin Device: UV Light - Continuous Beam Device: UV Pulsed Beam	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02095730
Rekrutacja								
48	The Effect of Mitomycin C on Corneal Haze and Scarring After Corneal Crosslinking in Keratoconus Patients	b/d	Recruiting	No Results Available	Keratoconus	Drug: Application of 0.02% MMC over 60 seconds post corneal crosslinking. Drug: Corneal crosslinking without the application of 0.02% MMC	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04811924
49	Collagen Cross-linking in Keratoconus	b/d	Recruiting	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Laser Custom Corneal Collagen Cross-Linking	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03760432
50	The Effects of Corneal Collagen Cross-linking	b/d	Recruiting	No Results Available	Corneal Ectasia Disorders Including Keratoconus	Drug: CXL	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708538
51	Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus and Ectasia Using Riboflavin/Dextran or Riboflavin/Methylcellulose	CXL	Recruiting	No Results Available	Keratoconus Corneal Ectasia	Drug: Riboflavin	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04897503
52	Efficacy of Customized Corneal Cross-linking vs. Standard Corneal Cross-linking	C-CROSS	Recruiting	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Customized crosslinking Procedure: Standard crosslinking	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04532788
53	Corneal Crosslinking Treatment Study	PRICS	Recruiting	No Results Available	Progressive Keratoconus	Procedure: Corneal crosslinking: CXL (UVA 9mW/cm2) Drug:	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04427956

Lp.	Tytuł	Akronim	Status	Etap	Rozpoznanie	Interwencja	Rodzaj badania	źródło
						Isotonic riboflavin Drug: Hypotonic riboflavin Procedure: Iontophoresis		
54	Accelerated Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus and Ectasia Using Pulse or Continuous UV-A Light	b/d	Recruiting	No Results Available	Keratoconus Corneal Ectasia	Drug: riboflavin oph halmic solu ion	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05027295
55	fMRI and IVCM Cornea Microscopy of CXL in Keratoconus	b/d	Recruiting	No Results Available	b/d	Pain, Postoperative Pain, Chronic Pain, Acute Surgical Injury Surgical Wound Cornea Injury Cornea Keratoconus	Observa ional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04439552
56	Transepithelial (Epi-on) Corneal Collagen Crosslinking to Treat Keratoconus and Corneal Ectasia	b/d	Recruiting	No Results Available	Keratoconus Corneal Ectasia	Drug: Riboflavin	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04905108
57	Safety & Effectiveness of the PXL-Platinum 330 System for CXL Using Riboflavin Solution	b/d	Recruiting	No Results Available	Keratoconus Pellucid Marginal Corneal Degeneration Corneal Degeneration Corneal Ectasia	Combina ion Product: PXL-330 Platinum device for crosslinking with Peschke riboflavin solution	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04667572
58	Safety and Effectiveness of the PXL-Platinum 330 System for CXL Using Riboflavin Solution	b/d	Recruiting	No Results Available	Keratoconus Pellucid Marginal Corneal Degeneration Corneal Degeneration Corneal Ectasia	Combina ion Product: PXL-330 Platinum device for crosslinking with Peschke riboflavin solution	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04177082
59	Safety and Effectiveness of the PXL-Platinum 330 System	b/d	Recruiting	No Results Available	Corneal Ectasia Keratoconus Pellucid Marginal Corneal Degeneration	Combina ion Product: PXL-330 Platinum device for crosslinking with Peschke riboflavin solution	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04401865
60	Safety and Effectiveness of the PXL-Platinum 330 System for Corneal Cross-Linking in Eyes With Corneal Ectasia	b/d	Recruiting	No Results Available	Keratoconus Pellucid Marginal Corneal Degeneration Corneal Ectasia	Combina ion Product: PXL-330 Platinum device for crosslinking with Peschke riboflavin solution	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04094090
Badania, do których nie jest prowadzona rekrutacja								
61	Collagen Crosslinking for Keratoconus - a Randomized Controlled Clinical Trial	CXL-RCT	Active, not recruiting	No Results Available	Keratoconus	Device: Corneal Collagen Crosslinking	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01604135
22	Refractive Corneal Cross-linking for Progressive Keratoconus	b/d	Active, not recruiting	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Customised CXL	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03531047
63	Corneal Collagen Crosslinking and Intacs for Keratoconus and Ectasia	CXL	Active, not recruiting	No Results Available	Keratoconus Corneal Ectasia	Drug: Riboflavin	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01112072
64	Surface Ablation With Corneal Cross Linking in Mild Keratoconus	b/d	Active, not recruiting	No Results Available	Keratoconus Corneal Cross-Linking	Procedure: Photorefractive Keratectomy with Corneal Cross-Linking	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05176171
65	Intracanalicular Dexamethasone Insert for Post-Corneal Cross-Linking Inflammation and Pain-The LINK Study	b/d	Active, not recruiting	No Results Available	Keratoconus, Unstable Collagen Crosslinking Postoperative Pain	Drug: Dextenza Drug: Prednisolone Acetate	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04168112
66	Corneal Collagen Crosslinking for Progressive Keratoconus and Ectasia Using Riboflavin/Dextran and Hypotonic Riboflavin	b/d	Active, not recruiting	No Results Available	Keratoconus Corneal Ectasia	Drug: Riboflavin/Dextran Drug: Hypotonic Riboflavin	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01152541
67	Transepithelial Corneal Collagen Crosslinking for Keratoconus and Corneal Ectasia	b/d	Active, not recruiting	No Results Available	Keratoconus Corneal Ectasia	Drug: Riboflavin	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01464268
68	Transepithelial Customized Cross-linking	b/d	Active, not recruiting	No Results Available	Keratoconus	Device: Cross-linking	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04820608
Zakończona badania								

Lp.	Tytuł	Akronim	Status	Etap	Rozpoznanie	Interwencja	Rodzaj badania	źródło
69	CXL-04 A Study of Collagen Crosslinking With Ultraviolet-A in Asymmetric Corneas	b/d	Terminated	No Results Available	Keratoconus	Other: Therapeutic crosslinking and Riboflavin	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01956474
70	Non-inferiority Trial of Iontophoretic Corneal Collagen Crosslinking (CXL) Compared to Standard Corneal Collagen Crosslinking in Progressive Keratoconus.	IONTO-CXL	Terminated	No Results Available	Progressive Keratoconus	Device: Iontophoretic CXL Device: Standard CXL	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01868620
71	Cross-linking of Corneal Collagen (CXL) With Ultraviolet-A in Asymmetric Corneas	b/d	Terminated	No Results Available	Keratoconus Ectasia Degeneration	Drug: Ciprofloxacin or Vigamox or other. Drug: Nonsteroidal (Acular, Acuvail, Voltaren Xibrom, etc) Drug: Steroid (FML, Pred Forte, Flarex, etc.)	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01189864
72	Safety and Effectiveness Study of the VEGA UV-A System for Cross-linking in Eyes With Keratoconus and Ectasia	b/d	Terminated	Has Results	Keratoconus and Ectasia	Drug: Riboflavin Device: VEGA UV-A Illumination System	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01398852
73	Safety Study of the VEGA UV-A System to Treat Keratoconus	b/d	Terminated	Has Results	Keratoconus	Device: The VEGA UV-A Illumination System Drug: Riboflavin	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01190306
74	Collagen Crosslinking With Ultraviolet-A in Asymmetric Corneas	b/d	Terminated	No Results Available	Keratoconus Ectasia Degeneration	Drug: Ciprofloxacin or Vigamox or other. Drug: Nonsteroidal (Acular, Voltaren Xibrom, etc) Drug: Steroid (FML, Pred Forte, Flarex, etc.)	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01024322
75	Collagen Cross-Linking With Ultraviolet-A in Asymmetric Corneas		Terminated	Has Results	Keratoconus Corneal Diseases Eye Diseases Photosensitizing Agents	Combination Product: CXLO Corneal Strengthening Solution and UVA Illumination Device	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03029104
76	Collagen Crosslinking With Ultraviolet-A in Asymmetric Corneas (2)		Terminated	No Results Available	Keratoconus Ectasia Degeneration	b/d	Observational	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01097447
Not yet recruiting								
77	Assessment of Corneal Stiffness in Keratoconus After Crosslinking by Corvis ST and OCT.	b/d	Not yet recruiting	No Results Available	Keratoconus	Device: Corvis ST (dynamic Scheimpflug technology)	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05161052
78	Corneal Collagen Cross-Linking (CXL) Performed With "Epi-ON" Versus "Epi-OFF" in Eyes With Keratoconus and Other Corneal Ectatic Disorders	b/d	Not yet recruiting	No Results Available	Keratoconus Ectasia	Drug: Riboflavin Device: VEGA UV-A system	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03858036
79	Treating Corneal Thinning Conditions With CXL Various Riboflavin (CXL)	CXL	Not yet recruiting	No Results Available	Keratoconus, Unstable	Drug: Riboflavin	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04731727
withdrawn								
80	Corneal Crosslinking in Keratoconus and Corneal Ectasia	CXL	Withdrawn	No Results Available	Progressive Keratoconus Corneal Ectasia	Drug: Riboflavin Drug: Placebo	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00679666
Enrolling by invitation								
81	Topography Versus Non-Topography-Guided PRK With CXL in Keratoconus	keratoconus	Enrolling by invitation	No Results Available	Keratoconus	Procedure: Photorefractive keratectomy in mild keratoconus	Interventional	https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03890718

11. Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja stożka rogówki według Amslera i Krumeicha.	26
Tabela 2. Charakterystyka najbardziej istotnych metod leczenia stożka rogówki.	27
Tabela 3. Szczegółowe kryteria kwalifikacji, przeciwwskazania, procedury medyczne oraz rodzaj wymaganego znieczulenia.	30
Tabela 4. Warunki formalne, organizacyjne, jakościowe (doświadczenie ośrodka i personelu) lub inne szczególne warunki realizacji, jakie powinny być uwzględnione przy realizacji zabiegu CXL, aby procedura była możliwa do wykonania oraz bezpieczna dla pacjenta.	31
Tabela 5. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje wydane przez Radę Przejrzystości, Radę Konsultacyjną oraz Prezesa AOTMiT odnoszące się do przedmiotowego świadczenia.	32
Tabela 6. Rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania metody cross-linking w wytycznych KNRC/SensGENE 2021 oraz AAO 2018.	34
Tabela 7. Rekomendacje kliniczne dotyczące zastosowania metody cross-linking w leczeniu stożka rogówki. .	35
Tabela 8. Wyroby medyczne stosowane u pacjentów ze stożkiem rogówki dostępne na wykazie wyrobów medycznych wydawanych na zlecenie.	37
Tabela 9. Wycena punktowa grup JGP dotyczących przeszczepienia rogówki – wyciąg z katalogu grup (zał. 1a do zarządzenia nr 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, z późn. zm.).	38
Tabela 10. Wycena punktowa grup JGP umożliwiających rozliczenie zabiegu sieciowania włókien kolagenowych stożka rogówki metodą cross-linking – wyciąg z katalogu grup (zał. 1a do zarządzenia 1/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, z późn. zm.).	39
Tabela 11. Produkty rozliczeniowe dot. znieczulenia ogólnego lub dożylnego u dzieci wskazane w aktualnym Zarządzeniu Prezesa NFZ dot. warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne oraz leczenie szpitalne – świadczenia wysokospecjalistyczne.	39
Tabela 12. Liczba zrefundowanych soczewek w latach 2018–2021 dla rozpoznania głównego lub współistniejącego H18.6 (stożek rogówki) wg ICD-10.	40
Tabela 13. Realizacja hospitalizacji pacjentów ze stożkiem rogówki (ICD-10: H18.6) w kontekście przeszczepień rogówki, protezowania rogówki oraz innego leczenia zabiegowego i zachowawczego (JGP: B04, B05, B06, B07, B52, B53, B98, B98a, P49) w latach 2018–2021.	42
Tabela 14. Liczba osób oczekujących na przeszczepienie rogówki vs liczba wykonanych przeszczepień w latach 2018–2021.	43
Tabela 15. Podsumowanie otrzymanych opinii ekspertów klinicznych odnośnie do ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej.	44
Tabela 16. Kryteria selekcji dowodów naukowych.	47
Tabela 17. Opis punktów końcowych dotyczących skuteczności.	48
Tabela 18. Poziomy wiarygodności doniesień naukowych wg ACC/AHA 2019.	48
Tabela 19. Charakterystyka przeglądu systematycznego Kobashi 2017.	49
Tabela 20. Ocena jakości przeglądu systematycznego Kobashi 2017 za pomocą skali AMSTAR2 przeprowadzona przez Agencję (zakres punktowy 0–16).	50
Tabela 21. Charakterystyka badań RCT włączonych do opracowania.	51
Tabela 22. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg The Cochrane Collaboration.	54
Tabela 23. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do analizy – skuteczność praktyczna.	54
Tabela 24. Ocena wiarygodności metodologicznej włączonych badań obserwacyjnych w skali NOS.	55
Tabela 25. Zmiana keratometrii maksymalnej (Kmax) między grupami CXL i kontrolną w badaniach RCT włączonych do przeglądu Kobashi 2017.	56

Tabela 26. Zmiana najlepszej skorygowanej ostrości wzroku z korekcją okularową (BSCVA, logMAR) między grupą CXL i grupą kontrolną w badaniach RCT włączonych do przeglądu Kobashi 2017.....	56
Tabela 27. Zmiana nieskorygowanej ostrości wzroku (UCVA) między grupami CXL i kontrolną w badaniach RCT włączonych do przeglądu Kobashi 2017.	57
Tabela 28. Larkin 2021 – wyniki dla punktów końcowych Kmax, BCVA, UCVA.	58
Tabela 29. Meyer 2021 – wyniki dla punktów końcowych Kmax, simK, CDVA, UDVA.	59
Tabela 30. Bhattacharyya 2019 – wyniki dla punktów końcowych Kmax, SimK, CDVA, UDVA.	60
Tabela 31. Hersh 2017 – wyniki dla punktów końcowych Kmax, CDVA, UDVA.	62
Tabela 32. Malik 2017 – wyniki dla punktu końcowego SimK.	63
Tabela 33. Najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności CXL z badań obserwacyjnych włączonych do analizy.	63
Tabela 34. Zestawienie zdarzeń niepożądanych po leczeniu CXL raportowane w badaniach włączonych do niniejszego opracowania analitycznego.	64
Tabela 35. Wyniki dotyczące keratometrii rogówki (Kmax i simK) u pacjentów ze stożkiem rogówki leczonych metodą CXL w porównaniu do grupy kontrolnej, z badań RCT włączonych do niniejszej analizy.	67
Tabela 36. Najważniejsze wyniki dotyczące nieskorygowanej ostrości wzroku (do dali/ bliży) u pacjentów ze stożkiem rogówki leczonych metodą CXL w porównaniu do grupy kontrolnej, z badań RCT włączonych do niniejszej analizy.	70
Tabela 37. Charakterystyka i najważniejsze wyniki odnoszące się do analizy klinicznej w odnalezionych raportach HTA dotyczących sieciowania rogówki metodą cross-linking (CXL) w leczeniu stożka rogówki.	74
Tabela 38. Podsumowanie odnalezionych trwających badań klinicznych dotyczących procedury cross-linkingu u pacjentów ze stożkiem rogówki.	78
Tabela 39. Wyniki analiz ekonomicznych z odnalezionych raportów HTA.	81
Tabela 40. Wyniki analiz ekonomicznych włączonych do przeglądu.	83
Tabela 41. Realizacja procedury CXL w innych krajach.	87
Tabela 42. Opis decyzji refundacyjnych GBA i HAS.	88
Tabela 43. Szacowana liczebność populacji docelowej ze stożkiem rogówki, która mogłaby skorzystać z przedmiotowej technologii.	91
Tabela 44. Oszacowanie rocznej liczebności wnioskowanej populacji według ekspertów klinicznych.	91
Tabela 45. Liczba pacjentów (unikalne nr PESEL) z rozpoznaniem stożek rogówki (ICD-10: H18.6) leczonych w latach 2018–2021 w ramach AOS i LSZ.	92
Tabela 46. Koszt operacji cross-linking w Polsce w sektorze komercyjnych usług zdrowotnych (stan na 25.08.2022 r.).	93
Tabela 47. Założenia przyjęte w oszacowaniu własnym AOTMiT odnośnie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia w przypadku objęcia refundacją świadczenia „Operacja stożka rogówki metodą cross-linking”.	94
Tabela 48. Oszacowanie prawdopodobnych wydatków płatnika publicznego w przypadku ewentualnego wprowadzenia procedury cross-linking do katalogu świadczeń gwarantowanych w ramach leczenia szpitalnego.	95
Tabela 49. Opinie ekspertów dotyczące kluczowych przyczyn, dla których wnioskowana technologia medyczna powinna być finansowana ze środków publicznych.	99
Tabela 50. Opinie ekspertów dotyczące stanowiska w kwestii finansowania wnioskowanej technologii ze środków publicznych.	99
Tabela 51. Opinie eksperckie dotyczące zastosowania wnioskowanej technologii medycznej we wszystkich wskazaniach, które są związane z następującym priorytetem zdrowotnym.	100
Tabela 52. Opinie eksperckie dotyczące skutków następstw choroby lub stanu zdrowotnego – wymienionych w formularzu.	100

Tabela 53. Opinie eksperckie dotyczące technologii medycznych stosowanych w Polsce we wskazaniu stożek rogówki.	100
Tabela 54. Opinie ekspertów dotyczące zastąpienia obecnych świadczeń przez wnioskowaną technologię. ...	101
Tabela 55. Opinie eksperckie dotyczące istotności wnioskowanej technologii.	101
Tabela 56. Opinie eksperckie odnoszące się do finansowania ze środków publicznych wnioskowanej procedury medycznej w innych krajach.	101
Tabela 57. Oszacowanie własne ekspertów określające docelową populację pacjentów ze stożkiem rogówki w Polsce.	102
Tabela 58. Opinie eksperckie odnoszące się do liczby pacjentów ze stożkiem rogówki poddanych zabiegowi cross-linking oraz liczby operacji cross-linking, wykonywanych na rynku prywatnym w Polsce w ciągu jednego roku.	102
Tabela 59. Opinie eksperckie odnoszące się do określenia po jakim czasie jaka liczba pacjentów wymagać będzie ponownego wykonania operacji CXL lub przeszczepienia rogówki, pomimo wcześniejszego CXL.	103
Tabela 60. Opinie eksperckie dotyczące potrzeb pacjenta po operacji CXL w zakresie długotrwałej farmakoterapii lub korzystania z wyrobów medycznych.	103
Tabela 61. Opinie eksperckie dotyczące najczęstszych powikłań związanych z operacją stożka rogówki metodą CXL.	103
Tabela 62. Podstawowe elementy opisu świadczenia dotyczącego omawianej technologii zaproponowane przez eksperta.	104
Tabela 63. Szczegółowe elementy opisu świadczenia dotyczące omawianej technologii, wskazane przez eksperta.	104
Tabela 64. Opinie eksperckie dotyczące mocnych i słabych stron wnioskowanej technologii medycznej.	104
Tabela 65. Ogólne uwagi do wnioskowanego świadczenia gwarantowanego.	104
Tabela 66. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (17.05.2022).	105
Tabela 67. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid (17.05.2022).	105
Tabela 68. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (17.05.2022).	105
Tabela 69. Publikacje wykluczone.	106
Tabela 70. AMSTAR2 – formularz oceny przeglądów systematycznych, obejmujących randomizowane lub nierandomizowane badania.	106
Tabela 71. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (31.05.2022).	109
Tabela 72. Strategia wyszukiwania w bazie Embase Ovid (31.05.2022).	110
Tabela 73. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (31.05.2022).	110
Tabela 74. Spis aktualnie prowadzonych badań klinicznych z wykorzystaniem CLX we wskazaniu: postępujący stożek rogówki.	112