

KLINISK SAMMANFATTNING

IMI Kliniska studier av myopibehandling och instrumentation

James S. Wolffsohn, FCOptom PhD
IMI Committee Chair
Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

INTRODUKTION

Denna rapport beskriver evidensbaserade rekommendationer för att vägleda kliniska studier och för att underlätta framtida instrumentutveckling och förbättringar samt att möjliggöra datajämförelser mellan kliniska studier. Resultaten klassificerades som primära (synfel och / eller axiallängd), sekundära (patientrapporterade resultat och efterlevnad / compliance av behandlingen) och undersökande (perifer refraktion, förändring av ackommodationen, binokularitet, pupillstorlek, utomhusaktivitet / belysningsnivåer, främre och bakre segmentsavbildning och vävnadsbiomekanik).

VIKTIGA RESULTAT

- I. **STUDIEDESIGN:** En sund metodik är av kritisk vikt för att bestämma effektiviteten hos varje behandlingsalternativ / studie med syftet att minimera variabilitet och bias samt maximera möjligheten till jämförelse med andra studier. Alla protokoll för kliniska studier bör följa kriterierna i Helsingforsdeklarationen och godkännas av lämplig regional etisk kommitté. Informerat samtycke bör erhållas från både vårdnadshavare och barn med rapportering om biverkningar. Kliniska studier bör registreras i ett kliniskt studieregister.
 - a. **Studielängd:** En studielängd på minst tre år rekommenderas. Studier bör utvärdera effektiviteten under en längre period utöver den initiala behandlingseffekten som får balanseras mot andra utmaningar för genomförande, så som att ha deltagarna kvar under hela studien samt kostnader.
 - b. **Inklusionskriterier för studiedeltagare:** Rekommendationerna baserade på 24 nyligen publicerade evidensbaserade artiklar från fyra bestämda kategorier av kliniska studier: **Kategori 1** inkluderade progressiva glasögon och underkorrektion med sfäriska glasögon; **Kategori 2** inkluderade Ortokeratologi (Ortho-K) linser; **Kategori 3** inkluderade bifokala och multifokala kontaktlinser; **Kategori 4** inkluderade atropin-behandling. *Studier gällande utomhusvistelse inkluderades ej, då kohorten i dessa studier väsentligt skiljde sig från grupperna ovan.*
 - i. **Refraktiva värden**
 1. Cykloplegisk sfärisk eller sfärisk ekvivalent av myopi på minst -0.75 D med astigmatism ≤ 1.00 D och anisometri ≤ 1.50 D.
 2. Progression kan vara svårt att bedöma med ofta minimal grad av retrospektiv data.

- ii. **Ålder:** De flesta studier antog en startålder på mellan 6-12 år.
 - iii. **Exklusionskriterier:** Deltagarna exkluderades om de **tidigare undergått myopirelaterad behandling**, ögonsjukdom, binokulära avvikelser så som skelning, tar mediciner som påverkar pupillstorleken, ackommodationen eller ögats främre yta (så som allergimedicin) samt systemsjukdomar som kan påverka synen, synutvecklingen eller kontaktlinsbärande (såsom diabetes och Downs syndrom). Hänsyn till tidigare korrektion är viktig.
- c. **Kontrollgrupp (obehandlad) :** En placebo-kontrollerad klinisk studie där deltagare inte vet vilken grupp de tilldelats anses vara guldstandard. Den mest lämpliga kontrollgruppen kommer att bero på interventionen som studeras, och en **randomiserad dubbelmaskerad studiedesign** (såväl kliniker som försöksperson vet ej om vilken grupp som tilldelas) bör användas där det är möjligt för att minimera risken för bias. En kontrollgrupp krävs för att skilja den naturliga myopiprogressionen och säsongsförändringarna från behandlingseffekten. Behandlings och kontrollgrupp bör om möjligt matchas för faktorer som ålder, synfel, tid utomhus, etnicitet samt om föräldrarna är närsynta eftersom alla dessa faktorer är kända för att påverka myopiprogressionen.
- i. **Läkemedelsstudier:** Den rekommenderade placebobehandlingen som används bör administreras på likvärdigt sätt, alltså att behandlingsinterventionen **utan** att det aktiva farmaceutiska medlet ges till behandlingsgruppen.
 - ii. **Kontaktlinns och Ortho-K studier:** Det bästa valet för kontrollgrupp beror på vilken linstyp som utvärderas. Som exempel, kontrollgruppen i en studie för mjuka linser ideellt bör använda kontaktlinser i samma material där optiken inte förändrar linsens perifera defokus. Ortho-K behandlings-studier är omöjliga att dubbelmaskera och därmed har enstyrkeglasögon tidigare används som kontrollgrupp.
 - iii. **Multifokala glasögonstudier:** Kontrollgrupperna har generellt enstyrkeglas. Det är inte möjligt att maskera bifokala glasögon.
- d. **Randomisering och stratifiering:** Randomisering är en kritisk del av en klinisk studie som fördelar potentiella förväxlingsfaktorer av baslinjekarakteristika (både kända och okända) mellan behandlingsgrupperna och kontrollgruppen. Randomiseringen bör utföras **efter** att undersökaren har bekräftat deltagarens lämplighet att inkluderas i den kliniska studien och administrerat användandet till en onlineportal som kräver lösenord innan randomiseringsuppdraget avslöjas. Stratifiering av randomisering med nyckelfaktorer som är kända för att påverka myopiutveckling, såsom ålder och etnicitet, bör övervägas. En **”avsikt att behandla”** filosofi bör användas vid analys av data.
- e. **Maskering:** Dubbelmaskering bör användas när så är möjligt.
- f. **Cykloplegi:** Cykloplegisk refraktion bör användas vid mätning av primära resultat i studier av myopiutveckling för förbättrad noggrannhet. Rekommendationen för kliniska studier är två droppar av 1% tropikamid med fem minuters mellanrum där resultatet avläses 30 minuter efter det att den första droppen av tropikamid droppades (etnicitet / irisfärg bör beaktas).
- g. **Bedömning av rebound:** Acceleration av ögats tillväxt efter att behandlingen har avslutats kallas för **”rebound”**. Studier utformade för att utvärdera potentiell rebound bör ha minst ett års uppföljning efter avslutad behandling, där samtliga deltagare flyttas över till kontrollbehandling men etiska överväganden måste göras.

h. **Säkerhet.**

- i. **Standardiserad rapportering av avvikelser:** En **avvikelse** är “varje otillbörlig medicinsk förekomst hos en patient eller deltagare i klinisk undersökning” ett administrerat läkemedel eller anordning, som “inte har ett naturligt samband” och kan vara alla ogynnsamma och oavsiktliga tecken, symptom eller sjukdom som associeras med användningen av det medicinska läkemedlet eller anordningen. Rapporteringen av avvikelser bör ske under standardiserade former inom rimlig tid till avsedd myndighet.
- ii. **Ögonhälsa:** Vid första undersökningen av varje studie ska en detaljerad kartläggning av främre och bakre segment, inklusive binokulär undersökning utföras. Vid varje uppföljande besök är det lämpligt att fundus undersöks för att upptäcka perifera förändringar av retina.
- iii. **Synskärpa:** LogMAR **visus** bör användas för att värdera säkerheten, samt för att värdera påverkan av optiska, farmaceutiska och miljöfaktorer såväl under som efter behandling. Läsastighet kan vara användbart eftersom det visat sig korrelera bättre med synrelaterad livskvalité (belåtenhet med sin **funktionella syn**) än högkontrastvisus.
- iv. **Dysfotopsi:** Dysfotopsi, såsom bländning, är intressant för myopibehandlande alternativ som ändrar ljusnivåer, manipulerar ljusspektumet som kommer in i ögat, dilaterar pupillen eller som har skarpa optiska zoner (så som olika eller alternerande styrkor i optiska zoner) inom pupillen.
- i. **Klinisk signifikans:** Definition och rapportering av klinisk signifikans, alltså det som ger en meningsfull effekt, är viktigt i kliniska studier. Medianen och standardavvikelsen av progression mellan de två grupperna, samt en noggrann förklaring av grupperna samt respektive P-värden, med 95 % konfidentiensintervall bör också rapporteras. Om procent av reduktion i progression rapporteras, bör behandlingstid, gruppstorlek och studiedesign inkluderas. Ytterligare sätt att rapportera effekten beskrivs ytterligare i den fullständiga rapporten.

II. **Kliniska studieresultat och relaterad instrumentation**

a. **Primära resultat: Axiallängd och refraktiva förändringar.**

- i. **Axiallängd:** Detta är definierat som det axiella avståndet från främre delen av cornea längst med synaxeln. Myopiutvecklingen och progressionen tenderar att vara axiellt och det finns en stark korrelation mellan myopiprogression och förändringar i axiallängd. **Axiallängdsmätningar** kan utföras med kontaktmetoder så som **ultraljudsbiometri** och icke-kontakt metoder så som **optical partial coherence interferometry (PCI)**, och **optical coherence tomography (OCT)**. PCI och OCT är mer exakta och reproducerbara än ultraljudsbiometri och rekommenderas. Effekten av dygnsvariationer, ackommodation och förändringar i det intraokulära trycket på den axiella längdmätningen bör övervägas vid utvecklingen av studiedesignen.
- i. **Mätning av refraktiva fel:** Objektiv refraktion med en autorefraktor som har ackommodationen under kontroll bör användas. Autorefraktorer har en reproducerbarhet på ~ 0,21 D, vilket kan omfatta en bra procentsats av behandlingseffekten på 0,30 till 0,50 D per år som är målet, men autofraktorer uppvisar högre precision och minimerar undersökarbias. Autofraktorer med open-field rekommenderas för att minimera variationen som kan ske på grund av kvarvarande ackommodation och instrumentmyopi. Instrument bör valideras och kalibreras med jämna mellanrum. Eftersom en standardrefraktion är utformad för

att generera en enda slutpunkt, kan det felaktigt antas att ett öga har ett enda bryningstillstånd, men på grund av okulära aberrationer kan bryningstillstånd variera avsevärt över pupillen. Därför föredrages refraktionsmetodik som använder en känd pupill, som kan repeteras över tid.

- b. **Sekundära resultat: Subjektiv information** om barnets upplevelse och effekten av behandlingen eller förståelse av behandlingen bör utvärderas. **Compliance med behandlingen** är en viktig aspekt som bidrar till resultatet och validiteten i en klinisk studie. Compliance kan förbättras genom användningen av textmedelanden och spelifiering (processen av att addera spel eller spel-liknande element till exempelvis en uppgift för att uppmuntra aktivt deltagande), insamlandet av data under aktiviteter utanför de bokade besöken i studien, genom användandet av en enkät eller loggbok (som varje kväll eller vecka mellan bokade besök), med digitala hjälpmedel som förenklar detta ytterligare. Compliance kan också förstärkas genom användning av korrekt utformade **samtyckesformulär**. **Bärbar teknologi** kan också användas för att samla in beteende/omgivningsdata.

- II. **Förklarande resultat:** Undersökningsresultat så som **perifer refraktion, ackommodationsförändringar med optiska hjälpmedel, pupillometri, avbildning av ögats främre segment, avbildning av ögats bakre segment, utomhusaktivitet/ljusnivåer, skleral och korneal biomekanik**, har antagits för att hjälpa till att förutsäga effektivitet för individer, för att bättre förstå kontrollmekanismen eller för att undersöka säkerhetsaspekter.

TABELL 5. Tester för olika behandlingsalternativ (minimalt)

| Behandling | Avstånds visus | Visus nära | Pupill storlek | Cycloplegisk Refraktion | Axial-längd | Ackommodations amplitud | Kontrast-känslighet | Centrering av lins | Bärtid | Compliance droppning |
|---------------------------------|----------------|------------|----------------|-------------------------|-------------|-------------------------|---------------------|--------------------|--------|----------------------|
| Glasögon | X | X | X | X | X | X | X | - | X | - |
| Mjuka multifokala kontaktlinser | X | X | X | X | X | X | X | X | X | - |
| Orthokeratologi | X | X | X | X | X | X | X | X | X | - |
| Farmakologiska preparat | X | X | X | X | X | X | X | - | - | X |

Referens

Wolffsohn JS, Kollbaum PS, Berntsen DA, et al. IMI - Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report. Invest Ophthalmol Vis Sci 2019; 60(3): M132-M60. <https://iovs.arvojournals.org/issues.aspx?issueid=937872#issueid=937872>

Tack till

En lista över IMI-kommittémedlemmarna för IMI Kliniska studier av myopibehandling och instrumentation, samt white papers finns på <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html> Tack till Praveen Bandela för hans professionella hjälp i denna sammanfattning. Publikationskostnaderna för den kliniska sammanfattningen stöds av donationer från Brien Holden Vision Institute, ZEISS, EssilorLuxottica, CooperVision, HOYA, Théa, och Oculus.

Korrespondens

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
imi@bhvi.org