

Riassunto clinico

IMI Report relativo alle prove cliniche sul controllo della miopia e sulla strumentazione

Monica Jong, PhD BOptom

Executive Director IMI

Brien Holden Vision Institute Sydney, Visiting Fellow School of Optometry and Vision Science, University of New South Wales, Sydney, Australia.

James S. Wolffsohn, FCOptom PhD

IMI Committee Chair

Ophthalmic Research Group, Aston University, Birmingham, UK

INTRODUZIONE

Questo report indica e specifica le raccomandazioni basate sull'evidenza clinica per guidare i protocolli degli studi clinici e per informare il futuro sviluppo della strumentazione, facilitandone il miglioramento e consentendo il confronto dei dati tra i vari studi clinici. I risultati sono stati classificati come primari (errori di refrazione e / o lunghezza assiale), secondari (risultati riportati dal paziente e conformità del trattamento) ed esplorativi (refrazione periferica, variazioni accomodative, allineamento oculare, dimensione della pupilla, attività all'aperto / livelli di illuminazione, immagine del segmento anteriore e posteriore e biomeccanica dei tessuti).

RISULTATI CHIAVE

- I. **STRUTTURA DELLO STUDIO:** Per stabilire la reale efficacia di qualsiasi opzione / prova di trattamento, una solida metodologia è la base per ridurre al minimo le variabili e la distorsione del risultato, massimizzando la capacità del confronto con altri studi. Tutti i protocolli di sperimentazione clinica devono rispettare i principi della Dichiarazione di Helsinki ed essere approvati dal comitato etico locale competente; il consenso informato deve essere ottenuto sia dai tutori che dai minori; previa segnalazione di eventi avversi. Gli studi clinici devono essere registrati su un registro degli studi clinici.
 - a. **Durata dello studio:** Si raccomanda una durata minima dello studio di tre anni. Le prove devono valutare l'efficacia del trattamento per un lungo periodo senza soffermarsi solo sul risultato iniziale, bilanciando contemporaneamente altre possibili problematiche come la gestione ed il costo del trattamento.
 - b. **Criteri di selezione dei partecipanti:** I criteri di scelta si basano sulle recenti 24 pubblicazioni e si dividono in quattro categorie. **Categoria 1** include occhiali multifocali e sottocorrezione con occhiali monofocali. **Categoria 2** include lenti per ortocheratologia (OK). **Categoria 3** include lenti a contatto bifocali e lenti a contatto multifocali. **Categoria 4** include trattamento con atropina. *Studi relativi alle attività all'aperto non sono stati inclusi perché le variabili sono differenti e fuori dalle quattro categorie sopra indicate.*

- i. **Errore refrattivo**
 1. Refrazione ciclopezia sferica o equivalente sferico della miopia almeno pari a -0.75 D con astigmatismo ≤ 1.00 D e anisometropia ≤ 1.50 D.
 2. La progressione può essere considerata ma è difficile da valutare perché i dati retrospettivi sono spesso minimi.
 - ii. **Età:** La maggior parte degli studi includono bambini con un'età minima di 6 anni ed una massima di 12.
 - iii. **Criteri di esclusione:** I partecipanti sono esclusi se in precedenza hanno utilizzato **altri sistemi per il controllo della miopia**, patologie oculari, anomalie nella visione binoculare come strabismo, medicine che possono alterare la dimensione della pupilla, accomodazione, o problematiche della superficie oculare (come allergie) e problematiche ricorrenti che possono alterare la visione, lo sviluppo della visione, o il porto delle lenti a contatto (come il diabete o la sindrome di Down). La considerazione del precedente sistema correttivo è importante.
- c. **Gruppo di controllo appropriato (non trattato):** uno studio clinico con soggetti che utilizzano il trattamento placebo e dove i partecipanti non conoscono la loro tipologia di gruppo è generalmente considerato come uno standard. Il gruppo di controllo più appropriato dipenderà dall'intervento in fase di studio e dove possibile, si dovrebbe utilizzare **un doppio mascheramento randomizzato** (sia l'investigatore che il partecipante è ignaro dei vari gruppi) per ridurre al minimo il rischio di distorsioni. È necessario avere anche un gruppo di controllo concomitante per distinguere la progressione della miopia con i cambiamenti della progressione dovuta all'effetto del trattamento. Idealmente, i gruppi di trattamento e di controllo dovrebbero essere abbinati a fattori come l'età, l'errore di refrazione, il tempo all'aria aperta, l'etnia e la familiarità con la miopia dei genitori poiché tutti questi fattori influenzano il tasso di progressione.
- i. **Studi farmaceutici:** Si raccomanda l'utilizzo del gruppo placebo come mezzo attivo nel trattamento senza che l'agente farmaceutico sia valutato nel gruppo di trattamento.
 - ii. **Studi su lenti a contatto e ortocheratologia:** La miglior scelta per un gruppo di controllo dipende dalla tipologia di lenti che si vuole valutare ed esaminare. Per esempio il gruppo di controllo per le lenti a contatto morbide idealmente deve utilizzare lenti dello stesso materiale con la stessa geometria, senza variazioni nel defocus periferico. Nei trattamenti Ortho-K è impossibile realizzare un doppio mascheramento e occhiali monofocali sono già stati utilizzati come gruppo di controllo.
 - iii. **Studi su occhiali multifocali:** I gruppi di controllo generalmente utilizzano occhiali monofocali. Se non è possibile nascondere la lente bifocale.
- d. **Randomizzazione e stratificazione:** la randomizzazione è una parte critica all'interno di uno studio clinico in quanto distribuisce le potenziali caratteristiche di base confondenti (sia note che sconosciute) tra i vari gruppi di trattamento e di controllo. La randomizzazione deve essere assegnata dopo che l'investigatore ha confermato l'idoneità del partecipante ad essere iscritto alla sperimentazione clinica e controllato attraverso un portale online che richiede controlli di identità prima di rivelare l'incarico di randomizzazione. Dovrebbe essere presa in considerazione la stratificazione della randomizzazione in base a fattori chiave noti per influenzare la progressione della miopia, come età ed etnia. Dovrebbe essere implementata anche **una filosofia intenta** al trattamento dei dati durante l'analisi dei dati.
- e. **Mascheramento:** Il doppio mascheramento dovrebbe essere utilizzato tutte le volte in cui è possibile.

- f. **Ciclopegia:** la refrazione in ciclopegia deve essere usata quando si verificano i risultati primari negli studi sulla progressione della miopia per avere una maggior precisione. Il regime raccomandato negli studi clinici è di due gocce di tropicamide all'1% a distanza di cinque minuti con le prime misure dopo 30 minuti che è stata instillata la prima goccia di tropicamide (tuttavia si dovrebbe prendere in considerazione l'etnia ed il colore dell'iride)
- g. **Controllo dell'effetto rebound:** La maggior velocità della crescita oculare dopo l'interruzione del trattamento è definita come effetto "rebound". Gli studi specifici per valutare il potenziale effetto rebound dovrebbero avere un follow-up minimo di 1 anno dopo l'interruzione del trattamento, in cui tutti i partecipanti sono passati al trattamento di controllo, ma dovrebbero essere considerate anche le implicazioni etiche.
- h. **Sicurezza.**
 - i. **Report relativo ad un evento avverso:** Un evento avverso è "un qualsiasi evento medico indesiderato in un paziente o partecipante durante un'indagine clinica" somministrando un farmaco o un dispositivo, che "non deve avere una relazione causale" e si considera un qualsiasi evento sfavorevole o segno indesiderato, sintomo o malattia associati all'uso di un dispositivo medico o di un farmaco. La segnalazione di eventuali eventi avversi dovrebbe avvenire in modo standardizzato ed entro tempi designati dagli enti preposti al controllo e gestione.
 - ii. **Salute oculare:** Durante la visita iniziale è necessario eseguire un controllo approfondito e dettagliato del segmento anteriore e posteriore dell'occhio ed una valutazione binoculare della visione. Ad ogni visita di follow-up la valutazione del fondo dell'occhio è utile per rilevare i cambiamenti nella retina periferica.
 - iii. **Visione:** L'acuità visiva deve essere riportata con la scala LogMAR e deve essere utilizzata per valutare una qualsiasi modifica ottica, farmaceutica o ambientale sia durante che dopo il trattamento. La velocità di lettura può essere utile in quanto è stata trovata una correlazione con la qualità della vita e la visione (soddisfazione per la visione funzionale) rispetto all'acuità visiva ad alto contrasto.
 - iv. **Disfotopsia:** La disfotopsia, come l'abbagliamento, è di interesse nelle varie strategie di controllo della miopia che influenzano i diversi livelli di luce, alterano lo spettro luminoso che penetra nell'occhio, dilatano la pupilla o impongono giunzioni ottiche (come avviene nelle lenti a contatto morbide a zone ottiche con potenza alternata o diversa) all'interno della pupilla.
- i. **Effetto clinicamente rilevante:** la definizione e la segnalazione di un effetto clinicamente significativo o rilevante è importante negli studi nella sezione degli esiti clinici. Devono inoltre essere riportate la deviazione media e standard relativa alla differenza nella progressione tra i vari gruppi, nonché una descrizione approfondita dei gruppi e di eventuali valori P corrispondenti a valori dell'intervallo di confidenza al 95%. Se si registra una riduzione percentuale della progressione della miopia, è necessario includere anche la durata del trattamento, la popolazione del campione e la tipologia dello studio. Altri modi per segnalare l'efficacia sono ulteriormente dettagliati nel report completo.

II. RISULTATI DELLA PROVA CLINICA E STRUMENTAZIONE CORRELATA

a. Risultati principali: Lunghezza assiale e variazione dell'errore refrattivo.

- i. **Lunghezza assiale:** Questa è definita come la distanza assiale dalla cornea anteriore alla retina lungo l'asse visivo. Lo sviluppo e la progressione della miopia tendono ad essere assiali e vi è una forte correlazione tra progressione della miopia e cambiamenti nella lunghezza assiale. Le misurazioni della lunghezza assiale possono essere eseguite utilizzando metodi di controllo come la biometria a

ultrasuoni e metodi senza contatto come l'interferometria a coerenza parziale ottica (PCI) e la tomografia a coerenza ottica (OCT). PCI e OCT sono più precisi e ripetibili della biometria a ultrasuoni e sono i sistemi raccomandati. È necessario considerare l'effetto delle variazioni diurne, della sistemazione e delle variazioni della pressione intraoculare sulla misurazione della lunghezza assiale durante lo sviluppo del protocollo.

ii. **Misurazione dell'errore di refrazione:** utilizzare refrazioni oggettive e lavorare con un autorefrattometro è sempre consigliato. Gli autorefrattometri hanno una ripetibilità di $\sim \pm 0,21$ D, il che potrebbe comprendere una buona percentuale dell'effetto del trattamento da 0,30 a 0,50 D nell'anno preso in considerazione; ma gli autorefrattometri mostrano una precisione maggiore e minimizzano il pregiudizio inconscio dello sperimentatore. Si consigliano autorefrattometri in campo aperto per ridurre al minimo la variabilità dovuta al residuo miopico dello strumento. Gli strumenti devono essere validati e calibrati con intervalli regolari. Poiché la refrazione clinica standard è progettata per generare un singolo punto finale, si può erroneamente supporre che un occhio abbia un singolo stato di refrazione, ma a causa delle aberrazioni oculari, lo stato di refrazione può variare significativamente tra la pupilla. Pertanto, sono preferiti i metodi di refrazione che impiegano una posizione della pupilla nota e media, ripetibile nel tempo.

b. **Risultati secondari:** devono essere valutate le informazioni soggettive che arrivano dal bambino relative al porto, al trattamento o alla comprensione del trattamento stesso. Il rispetto del trattamento è un aspetto fondamentale che contribuisce al risultato ed alla validità dei risultati in qualsiasi sperimentazione clinica. La conformità può essere migliorata utilizzando la messaggistica di testo oppure la gamification (il processo di aggiunta di giochi o elementi simili a giochi per incoraggiare la partecipazione), la raccolta di dati sulle attività al di fuori delle visite di controllo attraverso un questionario / diario (ad esempio notturno o settimanale tra le diverse visite di controllo), attraverso metodi elettronici che migliorano ulteriormente questo aspetto. La conformità può anche essere supportata utilizzando moduli di consenso scritti in modo appropriato. La tecnologia "portatile" può essere utilizzata per acquisire dati comportamentali / ambientali.

III. **Risultati esplorativi:** sono stati utilizzati risultati esplorativi come la refrazione periferica, i cambiamenti di adattamento ai dispositivi ottici, pupillometria, immagini del segmento anteriore, immagini del segmento posteriore, attività all'aperto / livelli di luce, biomeccanica sclerale e corneale per aiutare a prevedere l'efficacia del trattamento negli individui, comprendere meglio il meccanismo di controllo o indagare gli aspetti di sicurezza.

TABELLA 5. Minimi dati attesi per ciascuna tipologia di trattamento

Modalità di trattamento	Acuità visive per lontano	Acuità visive per vicino	Diametro pupillare	Refrazione in ciclopezia	Lunghezza assiale	Ampiezza accomodativa	Sensibilità al contrasto	Centraggio delle lenti	Tempo di porto	Compliance
Occhiali	X	X	X	X	X	X	X	-	X	-
Lenti a contatto morbide multifocali	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Ortocheratologia	X	X	X	X	X	X	X	X	X	-
Trattamenti farmaceutici	X	X	X	X	X	X	X	-	-	X

Riferimenti: 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>

Riconoscimenti :

A listing of the IMI committee members, in particular the IMI Clinical Myopia Control Trials and Instrumentation Report, the white paper itself can be found at <https://www.myopiainstitute.org/imi-white-papers.html>. Thank you to Praveen Bandela for his professional assistance in this summary. The publication cost of the clinical summary was supported by donations from the Brien Holden Vision Institute, Carl Zeiss Vision, Coopervision, Essilor, Alcon, and Vision Impact Institute.

Corrispondenza

Brien Holden Vision Institute Ltd
Level 4, North Wing, Rupert Myers Building, Gate 14 Barker Street,
University of New South Wales, UNSW NSW 2052
m.jong@bhvi.org
+612 9385 7516