

RICHIESTA DI INSERIMENTO IN PTR DI TROPICAMIDE/FENILEFRINA S01FA56 (MYDRIASERT®)

Presentata da: Dott. Antonello Cau Direttore U.O. Oculistica Ospedale "San Francesco" ASL 3 Nuoro

In data: febbraio 2013

Per le seguenti motivazioni (sintesi):

Midriasi pre-operatoria e a scopo diagnostico quando la mono-terapia risulta essere insufficiente

1. INQUADRAMENTO GENERALE DELLA PATOLOGIA DA TRATTARE

La dilatazione pupillare è spesso necessaria nella pratica oftalmologica medica o chirurgica. La midriasi è generalmente ottenuta attraverso l'instillazione di colliri midriatici. Una midriasi stabile è un fattore indispensabile per la realizzazione di numerosi interventi chirurgici in campo oftalmologico.

2. STANDARD TERAPEUTICO ATTUALE

Ripetute instillazioni oculari di un collirio a base di un associazione fissa fenilefrina/tropicamide.

In chirurgia la dilatazione pre-operatoria richiede l'instillazione di un midriatico a pronta azione, la fenilefrina deve esser instillata 30-60 minuti prima dell'intervento stesso, con instillazioni ripetute ogni 10-15 minuti fino al raggiungimento dell'effetto desiderato.

3. INDICAZIONI REGISTRATE E MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE

Mydriasert è un inserto oftalmico ad azione midriatica che contiene un associazione di due principi attivi ad azione sinergica, la fenilefrina e la tropicamide: tropicamide 0,28mg e fenilefrina cloridrato 5,4mg.

Mydriasert è classificato ai fini della rimborsabilità in fascia C.

Indicazioni

Midriasi pre-operatoria e a scopo diagnostico quando la mono-terapia risulta insufficiente

Somministrazione

Un inserto oftalmico per ciascun occhio operato, da inserire al massimo due ore prima dell'intervento chirurgico e da rimuovere prima dell'inizio dell'intervento.

4. EVIDENZE SCIENTIFICHE DISPONIBILI SULL'EFFICACIA

Per poter eseguire un intervento di cataratta ci sono diversi criteri da tenere in considerazione, primo fra tutti un adeguata midriasi. La dimensione della pupilla è sicuramente la variabile più importante dell'intervento, la contrazione della pupilla durante l'operazione chirurgica può aumentare il rischio di complicazioni.

Un primo studio ha valutato l'efficacia midriatica e la sicurezza cardiovascolare di Mydriasert rispetto al trattamento standard (collirio midriatico, tropicamide+fenilefrina) e a un midriatico intra-camerale (fenilefrina 2,5%) in uno studio comparativo prospettico, randomizzato, a 3 gruppi paralleli in aperto condotto su 90 pazienti sottoposti a intervento di cataratta. Durante lo studio sono stati valutati: la dilatazione della pupilla, misurata prima dell'iniezione della sostanza viscoelastica e alla fine dell'intervento, pressione sanguigna e la frequenza cardiaca.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

L'entità della midriasi è stata misurata prima dell'iniezione della sostanza viscoelastica e alla fine dell'intervento, la midriasi maggiore è stata ottenuta nel gruppo Mydriasert (8,2-7,7 mm), seguita dal gruppo trattato con collirio (8,1-7,0 mm) e dal gruppo del midriatico intra-camerale (6,3-6,1 mm).

La midriasi ottenuta prima dell'iniezione della sostanza viscoelastica è statisticamente significativa per il gruppo Mydriasert e per il gruppo trattato con il collirio midriatico rispetto al gruppo trattato con il midriatico intra-camerale ($p<0.05$ *t* test); mentre quella ottenuta alla fine dell'intervento è statisticamente significativa tra tutti e tre i gruppi ($p<0.05$ *t* test).

Dal punto di vista cardiovascolare la pressione arteriosa sistolica è aumentata sia nel gruppo Mydriasert (prima della somministrazione 140,5 \pm 18mmHg- dopo l'intervento 151 \pm 21mmHg); sia nel gruppo trattato con il collirio (prima della somministrazione 139,6 \pm 16 mmHg- dopo l'intervento 153.4 \pm 26mmHg); sia nel gruppo del midriatico intra-camerale (prima della somministrazione 138,5 \pm 13mmHg, dopo l'intervento 152 \pm 20mmHg). Durante l'intervento è stato necessario somministrare antiipertensivi a 2 pazienti del gruppo trattato con Mydriasert, 8 pazienti del gruppo trattato con il collirio midriatico e 0 pazienti del gruppo del midriatico intra-camerale.

La frequenza cardiaca è diminuita sia nel gruppo Mydriasert (prima della somministrazione 72.3 \pm 15 - dopo l'intervento 67.8 \pm 15); sia nel gruppo trattato con il collirio (prima della somministrazione 68.2 \pm 8 - dopo l'intervento 67.1 \pm 9); mentre è aumentata nel gruppo del midriatico intra-camerale (prima della somministrazione 70.1 \pm 15 - dopo l'intervento 71.1 \pm 9).

Le differenze osservate nella pressione arteriosa sistolica e nella frequenza cardiaca, tra i tre gruppi, non sono statisticamente significative ($p>0.05$).

In conclusione l'effetto midriatico è sovrapponibili tra il gruppo trattato con Mydriasert e il gruppo trattato con il collirio midriatico, entrambi superiori a quello ottenuto nel gruppo del midriatico intra-camerale; mentre per quanto riguarda gli effetti cardiovascolari sono sovrapponibili all'interno dei tre gruppi.

In un secondo studio sono stati valutati gli effetti sistemici e paragonata l'efficacia della midriasi ottenuta con l'applicazione dell'inserito Mydriasert e con l'instillazione di un collirio midriatico, in due gruppi eterogenei di pazienti da sottoporre ad intervento di cataratta.

L'obiettivo è stato quello di valutare la possibilità di ottenere, con l'applicazione di un inserto, una buona efficacia e stabilità della midriasi mediante un minore rilascio di principi attivi.

Lo studio comparativo, randomizzato a 2 gruppi paralleli in aperto ha coinvolto 40 pazienti (normotesi, diabetici, ipertesi in terapia antiipertensiva e con ipertrofia prostatica benigna in trattamento con alifatici, equamente divisi nei due gruppi) e la sua durata ha coinciso con il giorno di somministrazione dei midriatici in studio necessari per l'intervento. La qualità della midriasi è stata giudicata buona (tra 7 e 9mm) oppure ottima (9mm) in 18 casi su 20 (90%) nel gruppo trattato con collirio midriatico, e in 19 casi su 20 (95%) nel gruppo trattato con Mydriasert.

I valori pressori intraoperatori hanno subito rialzi in entrambi i gruppi, nel gruppo trattato con il collirio midriatico la pressione arteriosa media è stata di 186,15/98,65 mmHg, mentre nel gruppo trattato con Mydriasert è stata pari a 157,3/84,55 mmHg. Dall'esame dei risultati gli autori concludono che l'inserito oftalmico offre un grado di efficacia che è soddisfacente quanto quello ottenuto con il metodo convenzionale.

In un terzo studio comparativo entro paziente (un occhio dilatato con Mydriasert e l'occhio adelfo con un collirio a base di tropicamide 0,5% e fenilefrina 10%) è stata valutata la sicurezza e l'efficacia di Mydriasert per la dilatazione pupillare.

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Lo studio è stato condotto su 80 pazienti che necessitavano di dilatazione pupillare farmacologica, le dimensioni della midriasi massima ottenuta con l'inserito sono risultate superiori rispetto a quelle ottenute con le gocce oculari; la differenza nel diametro massimo pupillare variava da tra +0,16 e +0,38mm. La cinetica della midriasi è risultata più lenta con l'inserito, il tempo necessario per ottenere la midriasi massima è di 47,3 min. per l'inserito e di 31,4-38,5 min. per il collirio.

In conclusione nonostante la minor quantità di principi attivi somministrati con l'inserito, Mydriaserit consente di ottenere una midriasi sovrapponibile a quella che si ottiene con i colliri tradizionali; tuttavia per ottenere tale midriasi è necessario un tempo più lungo.

In un altro studio è stata valutata la capacità di Mydriaserit a produrre una midriasi, definita come diametro pupillare di almeno 7 mm, compatibile con la realizzazione di una angiografia bilaterale in condizioni ottimali, questa è stata studiata in un trial randomizzato in aperto condotto su 72 pazienti verso il trattamento usuale.

Nello studio sono stati valutati: la qualità della midriasi, il tempo necessario per ottenere una midriasi stabile dopo la dilatazione, il tempo dedicato dal personale infermieristico per somministrare il midriatico e verificare l'effetto e il tempo di recupero dell'accomodazione.

Tutti i pazienti hanno ottenuto una midriasi stabile e sufficiente ($8\text{mm}\pm 1$), tale da permettere l'esecuzione dell'angiografia, entro 120 minuti. La dilatazione della pupilla nel gruppo Mydriaserit è stata equivalente a quella indotta nel gruppo di controllo. Nel gruppo Mydriaserit il tempo necessario per ottenere la midriasi massimale è stato maggiore ($52,1\pm 12,2$ min) rispetto a quello del gruppo controllo ($41,3\pm 13,6$ min); la differenza di circa 10 minuti è statisticamente significativa (student *t* test: $p=0.0007$).

Il numero di interventi del personale infermieristico per ottenere la midriasi è stato di 2 nel gruppo Mydriaserit (1 per l'applicazione e 1 per la rimozione dell'inserito) contro 3 o più per la metà dei pazienti del gruppo controllo (le somministrazioni avvenivano ogni 15 minuti).

Il recupero totale della vista era in media più veloce di circa 15 minuti (log-rank test $<0,01\%$) nel gruppo trattato con Mydriaserit rispetto al gruppo controllo.

I parametri cardiovascolari sono rimasti normali nei due gruppi di trattamento. Tre pazienti del gruppo Mydriaserit hanno presentato sintomi di intolleranza locale della durata di circa 15 minuti. Non si è verificato alcun caso di cheratite superficiale.

In conclusione la midriasi ottenuta con il Mydriaserit è pari a quella ottenuta attraverso il trattamento standard, essa richiede un numero di interventi da parte del personale infermieristico minore ma il tempo necessario affinché la midriasi sia ottimale è maggiore quindi i tempi di intervento in entrambi i gruppi sono sovrapponibili.

Un ultimo studio aveva lo scopo valutare la midriasi preoperatoria ottenuta con Mydriaserit vs un collirio midriatico, la tolleranza locale dell'inserito e la facilità d'utilizzo. Questo studio, randomizzato controllato della durata di tre settimane ha suddiviso 51 pazienti in due gruppi, 25 nel gruppo Mydriaserit (atropina 1%, diclofenac 0,1% collirio e Mydriaserit) e 26 nel gruppo collirio (atropina 1%, diclofenac 0,1% tropicamide 0,5% e fenilefrina al 10%). Nello studio sono stati valutati: la qualità della dilatazione (valutata da un infermiere e da un chirurgo) e il tempo dedicato dal personale infermieristico per somministrare i prodotti e verificare l'evoluzione della midriasi (valutato dal numero degli atti infermieristici necessari per ottenere la midriasi).

Una midriasi ottimale tra 6 e 8 mm è stata ottenuta:

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

- in 23/25 pazienti (il 92%) del gruppo Mydriaserit e in 20/26 pazienti (l'84,6%) del gruppo colliri, ($p=0,34$) la differenza non è significativa [valutazione da parte degli infermieri];
- in 23/25 pazienti (il 92%) del gruppo Mydriaserit e in 22/26 pazienti (l'85%) del gruppo colliri, ($p=0,49$) la differenza non è significativa [valutazione da parte dei medici].

Il numero di interventi infermieristici richiesti nel gruppo Mydriaserit (3 interventi per paziente) è stato significativamente inferiore rispetto a quello del gruppo collirio ($8,3 \pm 1,6$ interventi per paziente) ($p < 0,001$); il 12% delle infermiere (3/25) ha incontrato delle difficoltà a inserire l'inserito al paziente.

Quattro pazienti hanno perso l'inserito nel corso dello studio.

In conclusione il Mydriaserit produce una midriasi non inferiore a quella del collirio midriatico ma richiede un numero di interventi infermieristici minore; tuttavia gli infermieri devono ricevere un'adeguata formazione per inserire correttamente l'inserito e evitarne così le perdite accidentali.

Tollerabilità

Comune sensazione di punzecchiamento, visione offuscata, fastidio visivo. Non comune ($> 1/1000$, $< 1/100$): lacrimazione, irritazione, midriasi invalidante dovuta ad una prolungata dilatazione della pupilla, fotofobia, cheratite puntata superficiale. Raro ($< 1/1000$): blefarite, congiuntivite, glaucoma ad angolo chiuso, ipertensione intraoculare.

5. VALUTAZIONE COMPARATIVA CON FARMACI IMPIEGATI PER LE STESSE INDICAZIONI

Gli studi hanno dimostrato che l'entità della midriasi e gli effetti collaterali di Mydriaserit rispetto alla terapia convenzionale sono sovrapponibili, ma che il tempo necessario per ottenere la midriasi è in media di 10 minuti in più per Mydriaserit rispetto ai colliri midriatici abituali, mentre il ritorno alla vista normale è in media più veloce di circa 15 minuti.

La quantità di principi attivi somministrati per ottenere la midriasi con Mydriaserit è inferiore, ma ha un costo notevolmente superiore rispetto ai colliri.

6. VALORE AGGIUNTO DEL FARMACO ALL'ATTUALE STANDARD TERAPEUTICO

La quantità di principi attivi somministrati è inferiore, unica somministrazione, disponibilità di confezioni monodose che riducono il rischio di trasmissione di infezioni.

7. VALUTAZIONE DEI COSTI

Specialità medicinale	Principi attivi	Confezione	prezzo al pubblico	prezzo massimo di cessione ospedaliera	costo per ciclo di terapia
Mydriaserit®	Tropicamide Fenilefrina	20 inserti	230€	100€	5€
Visumidriatic Fenilefrina®	Tropicamide Fenilefrina	10ml	12€	5,45€	0,28€ (0,5 ml/10 gtt)
Visumidriatic® 0,5%	Tropicamide	10 cont. monodose	11,50€	3,91€	0,39€ (0,5 ml/10 gtt)
Visumidriatic® 0,5%	Tropicamide	10ml	8,40€	2,65€	0,13€ (0,5 ml/10 gtt)

SCHEDA DI VALUTAZIONE PER L'INSERIMENTO DI FARMACI NON PRESENTI NEL PTR

Visumidriatic® 1%	Tropicamide	10ml	11,50€	4,70€	0,24€ (0,5 ml/10 gtt)
Isonefrine® 36%	Fenilefrina	5ml	13,40€	6,69€	0,67€ (0,5 ml/10 gtt)

8. ESPRESSIONE CIRCA L'INSERIMENTO IN PTR

- ☐ proposta di inserimento **accolta**
- ☒ proposta di inserimento **non accolta**
- ☐ proposta di inserimento **accolta con restrizioni**

MOTIVAZIONI

L'impianto oculare a base fenilefrina e la tropicamide (Mydriaserit) presenta efficacia e tollerabilità sovrapponibile ai due principi attivi somministrati separatamente in gocce oculari m un costo notevolmente più elevato.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Morgado G., Barros P., Martins J., Lima A., Martins N. " Comparative study of mydriasis in cataract surgery: topical versus Mydriaserit[®] versus intracameral mydriasis in cataract surgery" Eur J Ophtalmol 2010; 20 (6): 989-993
2. Taverniti L., Panichi C., Ruggiero A.A. "Impiego del Mydriaserit[®] in pazienti da sottoporre ad intervento di cataratta" La Voce AICCER 2009; 2 :41-45
3. Levet L., Touzeau O., Scheer S., Borderie V., Laroche L. "Étude de la dilatation pupillaire par l'insert ophtalmique Mydriaserit[®]" J. Fr. Ophtalmol. 2004; 27, 10, 1099-1108
4. Caruba T., Couffon-partant C., Oliary J., Tadayoni R., Limelette N., Gaudric C. "Mydriase préopératoire obtenue par insert ophtalmique versus collyres", J. Fr. Ophtalm., 2006; 29,7,789-795.
5. Korobelnik j.-F., Tavera C., Renaud-Rougier M.-B., El Meski S., Colin J. "L'insert ophtalmique Mydriaserit, une alternative aux collyres pour la mydriase pré- angiographie" J. Fr. Ophtalm., 2004; 27,8,897-902.