

RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

MYDRANE

(TROPICAMIDA + FENILEFRINA + LIDOCAÍNA)

Cirurgia da catarata para a obtenção de midríase e anestesia intraocular durante o procedimento cirúrgico.

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

04/12/2023

Mydrane (Tropicamida + Fenilefrina + Lidocaína)

DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO DO PEDIDO DE DESISTÊNCIA SOLICITADO PELO TITULAR DE AIM: 17/11/2023

CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

DCI (denominação comum internacional): Tropicamida + Fenilefrina + Lidocaína

Nome do medicamento: Mydrane

Apresentação: 20 unidades de 0.6 ml, associação, solução injetável, n.º de registo: 5659404

Titular da AIM: Laboratoires Théa

SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

INDICAÇÃO TERAPÊUTICA AVALIADA: Na cirurgia da catarata para a obtenção de midríase e anestesia intraocular durante o procedimento cirúrgico.

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Mydrane (Tropicamida + Fenilefrina + Lidocaína) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na cirurgia da catarata para a obtenção de midríase e anestesia intraocular durante o procedimento cirúrgico.

Mydrane não demonstrou benefício adicional em relação ao colírio tópico de tropicamida + fenilefrina. Contudo, é fundamentado o efeito benéfico do fármaco, pelo que se recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Foi solicitada uma redução de preço face ao inicialmente apresentado em sede de avaliação económica. Não tendo o Titular de AIM aceite o preço máximo admissível resultante da avaliação económica, procedeu ao pedido do arquivamento do pedido de avaliação prévia hospitalar.

1. Epidemiologia e caracterização da doença

A catarata é a opacificação irreversível do cristalino; a perda de transparência condiciona uma diminuição da acuidade visual, que varia desde uma perda visual ligeira até à cegueira; é a causa de cegueira evitável mais frequente nos países desenvolvidos.

Não se conhece a prevalência e incidência da catarata em Portugal, mas sabemos que é a causa de aproximadamente 8% de todos os doentes com diminuição da acuidade visual.

O principal fator de risco para o desenvolvimento de catarata é a idade, mas existem outros fatores como a diabetes, a predisposição genética, exposição a certos fármacos, o tabaco e os traumatismos. O envelhecimento da população leva a que inevitavelmente exista uma prevalência crescente desta patologia, levando a uma necessidade de resposta aumentada da parte dos cuidados de saúde.

O tratamento da catarata é cirúrgico, não havendo alternativa ao nível do tratamento médico. A cirurgia tem uma forte componente tecnológica e uma elevadíssima taxa de sucesso.

A indicação para cirurgia está fortemente relacionada não só com a acuidade visual, mas também com a dificuldade dos doentes nas suas atividades diárias e com a sua qualidade de vida.

2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

MYDRANE é uma solução para injeção por via intracamerar que combina dois agentes midriáticos sintéticos (tropicamida - anticolinérgico e fenilefrina - simpaticomimético alfa) e um anestésico local (cloridrato de lidocaína).

A fenilefrina é um agente simpaticomimético de ação direta. Provoca midríase através da estimulação dos recetores alfa-adrenérgicos do dilatador da pupila (a consequente contração do dilatador da pupila causa dilatação da pupila). Quase não existe efeito ciclopégico.

A tropicamida é um agente parassimpaticolítico, que atua através da ligação e bloqueio dos recetores muscarínicos M4 dos músculos oculares. Evita que o músculo do esfíncter da íris e o músculo do corpo ciliar respondam à estimulação colinérgica, produzindo assim a dilatação da pupila e a paralisia do músculo ciliar (cicloplegia).

A lidocaína é um anestésico local do tipo amida. Atua através da inibição dos efluxos iónicos necessários para a iniciação e condução dos impulsos, estabilizando assim a membrana neuronal.

3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Tabela 1 - Subpopulações e comparadores selecionados.

Indicação/subpopulação	Intervenção	Comparador	Justificação da seleção
Cirurgia da catarata para a obtenção de midríase e anestesia intraocular durante o procedimento cirúrgico	Tropicamida + Fenilefrina + Lidocaína	<ul style="list-style-type: none">• colírios como a tropicamida + fenilefrina• dispositivos de libertação prolongada nos fundos de saco, como o midriasset + lidocaina tópica ou em injeção ocular	Utilizados na prática clínica

4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

Tabela II - Outcomes e classificação da sua importância.

Medidas de Avaliação	Classificação	Importância
Qualidade de Vida	9	Crítica
Avaliação da dor por escala validada ⁸	8	Crítica
Diâmetro pupilar em midríase	8	Crítica
Interrupção do tratamento por eventos adversos	8	Crítica
Eventos adversos graves	7	Crítica
Inflamação do segmento anterior/posterior	7	Crítica
Contagem de células endoteliais	7	Crítica
Eventos adversos	5	Importante

5. Descrição dos estudos avaliados

Revisão sistemática submetida

O objetivo da RSL submetida foi avaliar de forma comparativa a eficácia e a segurança da tropicamida + fenilefrina + lidocaína.

Métodos

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura (RSL) com os seguintes critérios de inclusão:

Tabela III - Critérios de inclusão da RSL (fonte: referência 1).

P	Population	Cataract surgery to obtain mydriasis and intraocular anaesthesia during the surgical procedure
I	Intervention	Mydrane® (tropicamide 0,02%, phenylephrine 0,31%, lidocaine 1%)
C	Comparators	- Topical tropicamide + phenylephrine eye drops - Depot delivery system of mydriatics (Mydriaser®) and topical or eye injection lidocaine
O	Outcomes	- Pupil diameter during mydriasis - Assessment of pain by validated scale - Quality of life - Adverse events - Serious adverse events - Treatment withdrawal due to adverse events - Adverse event of special interest: endothelial cells count - Adverse event of special interest: inflammation of the anterior/ posterior segment

A pesquisa foi efetuada nas seguintes bases de dados, até maio de 2021, com uma atualização posterior em Julho de 2021:

- PUBMED
- Embase
- Cochrane Central Register of Controlled Trials

Foram pesquisados ensaios clínicos a decorrer na base de dados ClinicalTrials.gov.

Foram pesquisadas as referências das RS encontradas na pesquisa.

Dois revisores realizaram a triagem, seleção de estudos e extração de dados de forma independente. Não é claro se a pesquisa foi feita por mais que um revisor.

Foi avaliada a qualidade dos estudos incluídos de acordo com a ferramenta risk of bias 2.0 da Cochrane.

Resultados

O fluxograma da RS é apresentado na figura 1.

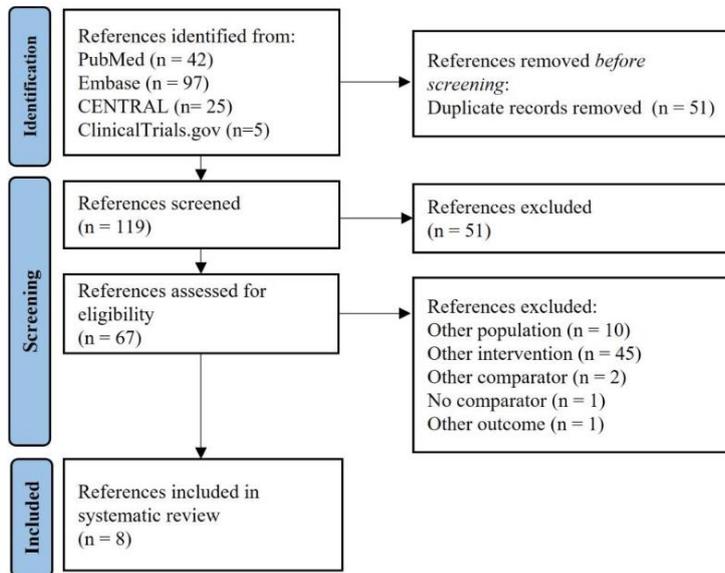


Figura 1 - Fluxograma da RS (fonte: referência 1).

Através da pesquisa, foi identificado um total de 118 referências relevantes, que foram analisadas, tendo sido selecionados no final 8 estudos que cumpriam os critérios de inclusão e exclusão da RS.

A tabela seguinte resume os estudos considerados elegíveis pela RS.

Tabela IV - Ensaios elegíveis pela RS (fonte: referência 1).

Reference	Study Design	Country	N (eyes)	Outcomes predefined by PICO assessed in each study
Comparator: Tropicamide 0,5% + Phenylephrine 10%				
Mencucci et al, 2020	Single-centre, prospective, observational study	Italy	M: 30 S: 30	- Endothelial cells count - Inflammation of the anterior / posterior segment
Ben Hadj Salah et al, 2020	Single-centre, retrospective, observational study, including three sets of patients: P1: before Mydrane® approval; P2: after Mydrane® approval; P3: 21 months after Mydrane® approval.	France	(P1) S: 51 (P2) M: 47 (P3) M: 51	- Adverse events
Labetoulle et al, 2020	Post-hoc analysis of phase III RCT (Labetoulle et al, 2016) in diabetic patients	International	M: 25 S: 29	- Pupil diameter - Assessment of pain by validated scale* - Adverse events - Serious adverse events - Treatment withdrawal due to adverse events - Endothelial cells count - Inflammation of the anterior / posterior segment
Guell et al, 2019	Post-hoc analysis of phase III RCT (Labetoulle et al, 2016)	International	M: 271 S: 283	- Adverse events
Labetoulle et al, 2016	Phase III, prospective, open-label, parallel group, multicentre, randomised study	International	M: 272 S: 283	- Pupil diameter - Assessment of pain by validated scale* - Quality of life* - Adverse events - Serious adverse events - Treatment withdrawal due to adverse events - Endothelial cells count - Inflammation of the anterior / posterior segment
Comparator: Tropicamide 1% + Phenylephrine 10%				
Souki et al, 2021	Phase IV, prospective, open-label, parallel group, single-centre, randomised study	Spain	M: 50 S: 50	- Quality of life* - Adverse events - Serious adverse events - Inflammation of the anterior / posterior segment
Nazim-Lipski et al, 2020	Single-centre, prospective, observational study	Poland	M: 29 S: 35	- Pupil diameter - Endothelial cells count - Inflammation of the anterior / posterior segment
Comparator: Mydrasert®				
Nuzzi et al, 2018	Two-centres, prospective, observational study, including three sets of patients: healthy patients, patients with systemic diseases and patients with other ocular diseases	Italy	M: 125 MY: 39	- Pupil diameter - Assessment of pain by validated scale* - Adverse events

* For these outcomes, in these studies, no validated scale was used.
M: Mydrane®; MY: Mydrasert®; S: Standard treatment.

Mydrane (Tropicamida + Fenilefrina + Lidocaína)

Apenas 1 estudo corresponde a um ensaio clínico aleatorizado que comparou com os comparadores nas doses selecionadas (Labetoulle et al, 2016), pelo que será este o estudo descrito.

Estudo Intracameral Mydrane 2^{2,3}

Ensaio clínico de fase 3, aleatorizado, controlado, aberto, de não-inferioridade, que comparou, em doentes que realizaram facoemulsificação com implantação de lente intraocular, a administração intracameral após incisão, no início da cirurgia, da combinação standardizada tropicamida 0,02% + fenilefrina 0,31% + lidocaína 1%, com um regime tópico de uma gota de tropicamida 0,5% + fenilefrina 10% repetida 3 vezes.

Preoperatively								Start of surgery : 1 st incision	Perioperatively				
	T-30'	T-20'	T-10'	T-5'	T-3'	T-1'	T-30''		T0		T0 + 1'30''		T0 + 3'
T2380 Group				1- 2 drops <i>Tetra</i>	Ocular Betadine® 5%®	1- 2 drops <i>Tetra</i>	Ocular Betadine® 5%®		200µl T2380	Light switch off**	If necessary +100µl T2380**	Light switch off	OVD*
Ref group	1drop <i>Tropi</i> + <i>Pheny</i>	1 drop <i>Tropi</i> + <i>Pheny</i>	1 drop <i>Tropi</i> + <i>Pheny</i>										

Tropi=tropicamide 0.5%; Pheny=phenylephrine 10%; Tetra=tetracaine 1%.

* OVD: Ophthalmic viscosurgical device.

** if after 1 minute 30 seconds (with light off), the mydriasis was judged insufficient, the investigator could perform a supplementary T2380 injection of 100 µL. After waiting an additional 1 min 30 s (with light off), the OVD injection was performed.

Figura 2 - Desenho do estudo (fonte: referência 2).

Critérios de inclusão e exclusão

Os principais critérios de inclusão são os seguintes:

- Idade de 40 a 88 anos;
- Agendados para realizar cirurgia às cataratas sob anestesia tópica;
- Com diâmetro pupilar ≥ 7 mm na visita inicial (após dilatação);

Foram excluídos os doentes com (no olho a ser operado):

- Cirurgia combinada
- Cirurgia intraocular prévia
- Catarata iatrogénica, traumática ou congénita
- Anomalias pupilares (ex: Irregularidades)
- Íris muito escura
- Íris sinequea
- Doença de movimento ocular (Ex: nistagmo)
- Dacrocistite ou outras patologias do sistema de drenagem
- História de doença inflamatória ocular
- Doença da córnea, epitélio, estroma, endotelial ou doença evolutiva
- História de traumatismo ocular, infeção ou inflamação nos últimos 3 meses
- Pseudoesfoliação ou síndrome esfoliativo

No olho contralateral:

- Acuidade visual máxima corrigida $<1/10$
- Doente já incluído no estudo de facoexerese
- História de complicação cirúrgica oftálmica
- Presença de glaucoma e/ou história de hipertensão ocular

Mydrane (Tropicamida + Fenilefrina + Lidocaína)

Aleatorização e ocultação

Os participantes foram aleatorizados na razão de 1:1 para os seguintes braços terapêuticos: administração intracamerar após incisão, no início da cirurgia, da combinação standardizada tropicamida 0,02% + fenilefrina 0,31% + lidocaína 1% ou um grupo de controlo, submetido a um regime tópico de uma gota de tropicamida 0,5% + fenilefrina 10% repetida 3 vezes.

A aleatorização foi realizada de acordo com listas geradas por computador, mas não é claro se houve ocultação da alocação.

Os doentes e clínicos envolvidos no estudo não estavam ocultados em relação ao braço de tratamento.

Procedimentos

No braço de intervenção os doentes realizaram o seguinte esquema terapêutico:

- Tetracaína 1% - 1 ou 2 gotas no olho a ser operado 5 min antes da cirurgia, repetido 1 min antes da cirurgia.
- Mydrane (tropicamide 0.02%, phenylephrine 0.31% and lidocaine 1%) - 200 µL administrados por injeção intraocular. Nos casos de midríase insuficiente cerca de 1m30s depois uma injeção suplementar de 100 µL pode ser realizada.

No braço de tratamento de referência foi realizado o seguinte esquema:

- Tropicamida 0,5% - 1 gota colocada no olho 30 min antes da cirurgia, repetida aos 20 min e 10 min antes da cirurgia
- Fenilefrina 10% - 1 gota colocada no olho 30 min antes da cirurgia, repetida aos 20 min e 10 min antes da cirurgia
- Tetracaína 1% - 1 ou 2 gotas no olho a ser operado 5 min antes da cirurgia, repetido 1 min antes da cirurgia

Outcomes

O *endpoint* primário do estudo foi a resposta baseada na realização da exérese da cápsula sem a utilização de tratamento midriático adicional.

O *outcome* co primário de eficácia foi a combinação da resposta baseada na realização da capsuloréxis sem a utilização de tratamento midriático adicional e o tamanho da pupila medido antes da capsuloréxis (sendo um respondedor definido como tendo um tamanho da pupila $\geq 5,5$ mm).

Foi definido como *outcome* secundário major de eficácia o desconforto ocular referido pelo doente no T4 (antes da injeção IOL).

Foram ainda definidos os seguintes *outcomes* secundários de eficácia:

- Tamanho da pupila medida em T1, T2, T3, T4 e T5
- Outros parâmetros de avaliação da midríase incluindo a utilização adicional de midriático
- Desconforto ocular determinado em T1, T2, T3 e T5
- Utilização de anestésicos adicionais
- Tempo antes da cirurgia
- Tempo total da cirurgia
- Tempo entre a primeira instilação e a injeção de cefuroxima
- Satisfação do cirurgião

Como critérios de segurança foram definidos:

- Eventos adversos emergentes do tratamento
- Sintomas oculares subjetivos
- Sinais oculares objetivos
- Contagem de células endoteliais
- Espessura da córnea
- Acuidade visual
- Espessura da retina
- Pressão intra-ocular
- Satisfação e tolerância do doente
- Sinais vitais

Análise estatística

Foi planeado que seriam necessários 492 doentes para demonstrar a não inferioridade com um nível de confiança de 95%.

Foi definido um plano fechado de análise estatística com base nas variáveis primária e co-primária.

A variável primária de eficácia era testada inicialmente para não inferioridade.

Caso fosse demonstrada a não inferioridade seria testada a variável co-primária para não inferioridade.

Caso também fosse demonstrada a não inferioridade desta seriam testadas as principais variáveis secundárias.

Seria considerado que a variável primária e co-primária seriam não inferiores, com um grau de certeza de 95%, se a margem de -7,5% fosse menor que o limite inferior do IC 95%.

Resultados

Foram recrutados 591 doentes para participarem no estudo, dos quais 295 foram aleatorizados para o grupo de tratamento e 296 para o grupo de controlo.

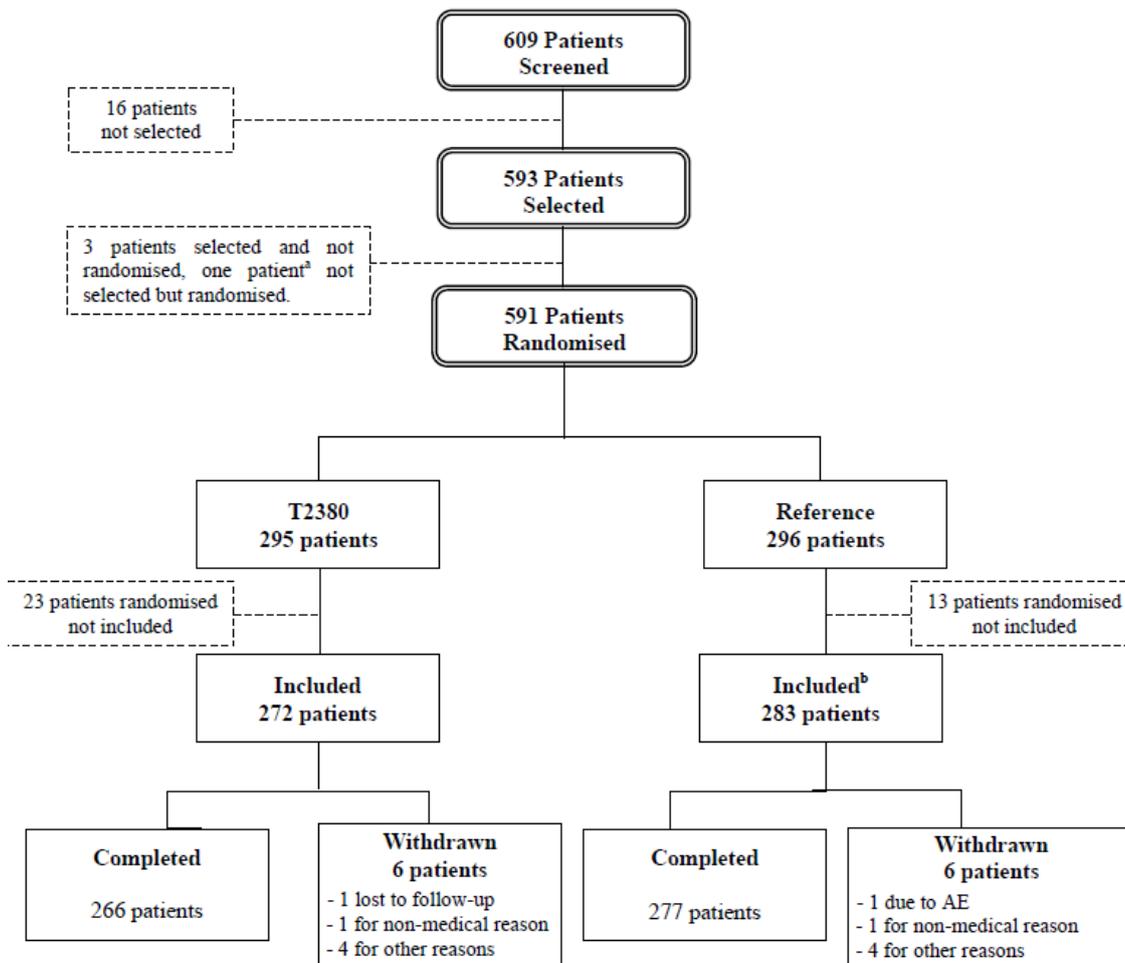


Figura 3 - Fluxograma dos participantes (fonte: referência 3).

As características basais dos participantes estavam equilibradas entre os grupos de tratamento.

Tabela V - Características basais dos participantes (fonte: referência 3).

		T2380 (N=295)	Reference (N=296)	All patients (N=591)
Gender				
Male	n (%)	120 (40.7)	134 (45.3)	254 (43.0)
Female	n (%)	175 (59.3)	162 (54.7)	337 (57.0)
Age (years)				
	N	275	286	561
	Mean ± SD	69.2±9.4	70.6±9.2	69.9±9.3
	Min - Max	43.4 - 87.1	34.3 - 88.5	34.3 - 88.5

		T2380 (N=295)	Reference (N=296)	All patients (N=591)
Eye to be operated				
Right	n (%)	163 (55.3)	137 (46.3)	300 (50.8)
Left	n (%)	132 (44.7)	159 (53.7)	291 (49.2)
Time since cataract diagnosis (months)				
	N	276	286	562
	Mean ± SD	16.9±43.9	11.0±16.6	13.9±33.0
	Median	4.3	4.0	4.2
	Min – Max	0 – 637	1 – 112	0 – 637
Most frequent ocular diagnosis (PT)*				
Macular degeneration	n (%)	6 (2.0)	11 (3.7)	17 (2.9)
Dry eye	n (%)	8 (2.7)	7 (2.4)	15 (2.5)
Myopia	n (%)	6 (2.0)	4 (1.4)	10 (1.7)
Maculopathy	n (%)	4 (1.4)	5 (1.7)	9 (1.5)
Glaucoma	n (%)	4 (1.4)	2 (0.7)	6 (1.0)
Ocular hypertension	n (%)	3 (1.0)	3 (1.0)	6 (1.0)
Retinal degeneration	n (%)	-	4 (1.4)	4 (0.7)
Pterygium	n (%)	3 (1.0)	-	3 (0.5)
Conjunctivitis allergic	n (%)	3 (1.0)	-	3 (0.5)
Most frequent ocular surgery before selection visit (other than cataract surgery) (PT)*				
Eye laser surgery	n (%)	3 (1.0)	-	3 (0.5)

* Reported in at least 1% of patients in either group. PT: Preferred term.

Preferred terms	Treatment groups		All patients (N=591)
	T2385 (N=295)	Reference (N=296)	
Main Systemic medical history^a			
Menopause	159 (53.9)	149 (50.3)	308 (52.1)
Hypertension	126 (42.7)	131 (44.3)	257 (43.5)
Hypercholesterolaemia	64 (21.7)	65 (22.0)	129 (21.8)
Hypothyroidism	21 (7.1)	21 (7.1)	42 (7.1)
Osteoarthritis	24 (8.1)	17 (5.7)	41 (6.9)
Osteoporosis	21 (7.1)	19 (6.4)	40 (6.8)
Type 2 diabetes mellitus	18 (6.1)	21 (7.1)	39 (6.6)
Depression	14 (4.7)	11 (3.7)	25 (4.2)
Gastro-oesophageal reflux disease	8 (2.7)	16 (5.4)	24 (4.1)
Arrhythmia	14 (4.7)	8 (2.7)	22 (3.7)
Appendicitis	10 (3.4)	12 (4.1)	22 (3.7)
Anxiety	10 (3.4)	11 (3.7)	21 (3.6)
Insomnia	9 (3.1)	10 (3.4)	19 (3.2)
Main systemic surgical history^a			
Appendectomy**	12 (4.1)	12 (4.1)	24 (4.1)
Hysterectomy	18 (6.1)	17 (5.7)	35 (5.9)

Data are number (%) of patients

^a Reported in at least 3% of patients.

Eficácia

A tabela VI mostra os resultados do *outcome* primário e co-primário, tendo sido demonstrada a não inferioridade do Mydrane em comparação com o grupo controlo.

Tabela VI - Resultados do outcome primário e co-primário (fonte: referência 2).

	T2380 (N=268)	Reference (N=281)	Difference between groups (T2380-Reference) [95% CI]	Non- inferiority
Primary variable	N=268	N=281		
Number (%) of responders ^a	265 (98.9)	266 (94.7)	4.2	Accepted
95% CI	[96.8; 99.8]	[91.3; 97.0]	[-4.2; 12.6]	
Co-primary variable	N=250 ^c	N=261 ^c		
Number (%) of responders ^b	246 (98.4)	246 (94.3)	4.1	Accepted
95% CI	[96.0; 99.6]	[90.7; 96.7]	[-4.5; 12.8]	

^a A responder was defined as a patient for whom the capsulorhexis was performed without use of any additive mydriatic treatment.

^b A responder was defined as a patient for whom the capsulorhexis was performed without use of any additive mydriatic treatment and for whom the pupil size at T3 was ≥ 5.5 mm. There were 4 non-responders in the T2380 group (3 non-responders for the primary criterion and 1 responder for the primary criterion with a pupil size of 5.3 mm), and 15 non-responders in the Reference group (15 non-responders for the primary criterion).

A tabela VII mostra os resultados da avaliação da dor entre os grupos no momento T4 (antes da colocação ad lente intraocular). Existiu uma diferença estatisticamente significativa favorável ao Mydrane no momento T4.

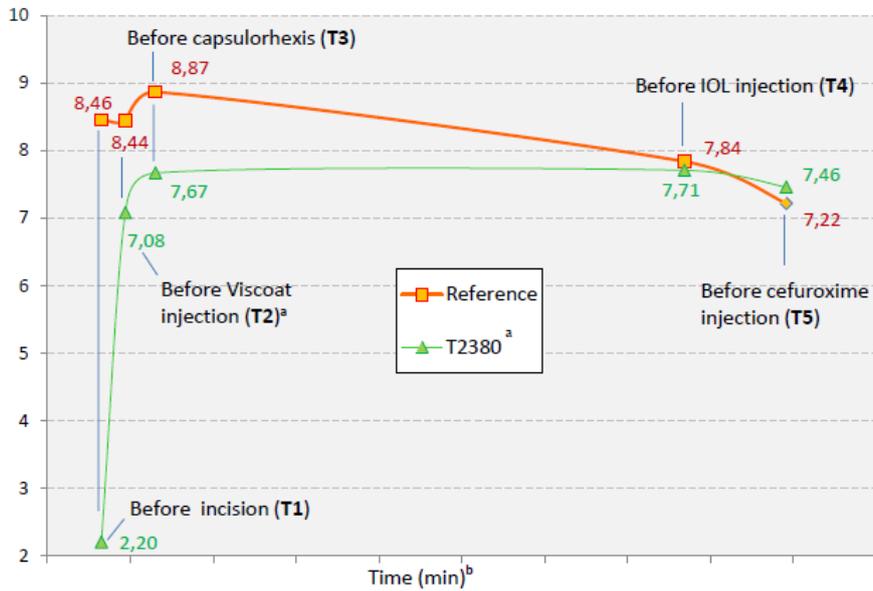
Tabela VII - Avaliação da dor no momento T4 (fonte: referência 2).

		T2380 (N=226)	Reference (N=236)
0=No pain or pressure	n (%)	176 (77.9)	160 (67.8)
1=Mild pressure, no discomfort	n (%)	31 (13.7)	60 (25.4)
2=Pressure, mild discomfort	n (%)	14 (6.2)	11 (4.7)
3=Mild pain	n (%)	2 (0.9)	3 (1.3)
4=Moderate pain	n (%)	2 (0.9)	1 (0.4)
5=Severe pain	n (%)	1 (0.4)	1 (0.4)
Statistical Analysis			
CMH test	p-value	0.034	

Discomfort was set to maximal score (5=severe pain) when an additional anaesthetic was used during the surgery (with time of administration \geq start of surgery and \leq time of T4). This analysis was based on the data recorded in the database.

Mydrane (Tropicamida + Fenilefrina + Lidocaína)

A figura 4 mostra os resultados da análise do diâmetro da pupila em cada período de tempo. O Mydrane é rápido a atuar, contudo a dilatação atingida é menor que no grupo controle.



^a For patients in the T2380 group, the surgeons had to wait for 1 min 30 s after T2380 injection before viscoelastic injection (T2).

^b One unit corresponds to 1 min 26 s.

Figura 4 - Resultados da análise do diâmetro da pupila em cada período de tempo (fonte: referência 2).

A tabela VIII mostra os resultados do diâmetro da pupila em cada período de tempo.

Tabela VIII - Resultados da análise do diâmetro da pupila em cada período de tempo (fonte: referência 2).

		T2380 (N=268)	Reference (N=281)
Pupil size at T1	N	240	256
	Mean±SD	2.20±0.40	8.46±0.81
	Min – Max	1.3 – 4.8	5.9 – 10.7
	Estimated between-group difference ^a		-6.257
	95% CI		[-6.372; -6.143]
	P value		<0.001
Pupil size at T2	N	250	262
	Mean±SD	7.08±0.82	8.44±0.83
	Min – Max	2.6 ^b – 9.3	5.0 – 10.7
	Estimated between-group difference ^a		-1.366
	95% CI		[-1.510; -1.222]
	P value		<0.001
Pupil size at T3	N	250	261
	Mean±SD	7.67±0.87	8.87±0.87
	Min – Max	5.0 – 10.1	6.3 – 11.2
	Estimated between-group difference ^a		-1.200
	95% CI		[-1.351; -1.049]
	P value		<0.001
Pupil size at T4	N	247	259
	Mean±SD	7.71±0.91	7.84±1.12
	Min – Max	5.2 – 10.4	4.0 – 10.7
	Estimated between-group difference ^a		-0.129
	95% CI		[-0.308; 0.049]
	P value		0.155
Pupil size at T5	N	233	246
	Mean±SD	7.46±0.96	7.22±1.31
	Min – Max	4.1 – 10.5	2.6 – 10.2
	Estimated between-group difference ^a		0.244
	95% CI		[0.037; 0.451]
	P value		0.021

^a Difference (T2380 - Reference) estimated by ANOVA (with treatment as main factor).

A Tabela IX mostra a avaliação do desconforto no T5, não existindo diferença significativa entre os 2 grupos.

Tabela IX - Avaliação do desconforto no T5 (fonte: referência 2).

		T2380 (N=226)	Reference (N=236)
No pain or pressure	n (%)	175 (77.4)	175 (74.2)
Mild pressure, no discomfort	n (%)	37 (16.4)	41 (17.4)
Pressure, mild discomfort	n (%)	10 (4.4)	13 (5.5)
Mild pain	n (%)	1 (0.4)	2 (0.8)
Moderate pain	n (%)	1 (0.4)	2 (0.8)
Severe pain	n (%)	2 (0.9)	3 (1.3)
Statistical Analysis			
CMH test	p value		0.368

Discomfort was set to maximal score (5=severe pain) when an additional anaesthetic was used during the surgery (with time of administration \geq start of surgery and \leq time of T5). This analysis was based on the data recorded in the database.

A tabela X mostra a avaliação do desconforto em T1, T2 e T3, não existindo diferença significativa entre os grupos.

Tabela X - Avaliação do desconforto em T1, T2 e T3 (fonte: referência 2).

	T2380 (N=226)	Reference (N=236)
T1		
No pain or pressure	192 (85.0)	207 (87.7)
Mild pressure, no discomfort	24 (10.6)	22 (9.3)
Pressure, mild discomfort	7 (3.1)	6 (2.5)
Mild pain	2 (0.9)	1 (0.4)
Moderate pain	1 (0.4)	0 (0.0)
Severe pain	0 (0.0)	0 (0.0)
Between-group comparison (P value, CMH test)	0.369	
T2		
No pain or pressure	180 (79.6)	195 (82.6)
Mild pressure, no discomfort	39 (17.3)	35 (14.8)
Pressure, mild discomfort	6 (2.7)	5 (2.1)
Mild pain	1 (0.4)	1 (0.4)
Moderate pain	0 (0.0)	0 (0.0)
Severe pain	0 (0.0)	0 (0.0)
Between-group comparison (P value, CMH test)	0.412	
T3		
No pain or pressure	183 (81.0)	183 (77.5)
Mild pressure, no discomfort	33 (14.6)	44 (18.6)
Pressure, mild discomfort	7 (3.1)	8 (3.4)
Mild pain	3 (1.3)	0 (0.0)
Moderate pain	0 (0.0)	1 (0.4)
Severe pain	0 (0.0)	0 (0.0)
Between-group comparison (P value, CMH test)	0.409	

A tabela XI mostra os eventos adversos oculares nos 2 grupos do estudo.

Tabela XI - Eventos adversos oculares (fonte: referência 2).

	T2380 (N=271)	Reference (N=283)
All ocular TEAEs, irrespective of relation to study drug		
Ocular AEs	48 (17.7)	54 (19.1)
Ocular SAEs	3 (1.1)	3 (1.1)
Treatment-related ocular TEAEs		
Ocular AEs	7 (2.6) ^b	8 (2.8) ^b
Ocular SAEs	2 (0.7)	0

Data are number of patients with % in brackets.

^a Patient 034-008 experienced posterior capsule rupture during the surgery, and was withdrawn from the study.

^b Of them, 3 patients in the T2380 group and 4 patients in the Reference group had an ocular AE with a relationship recorded as “impossible to have an opinion”.

Tabela XII - Eventos adversos sistêmicos (fonte: referência 2).

	T2380 (N=271)	Reference (N=283)
All systemic TEAEs, irrespective of relation to study drug		
Systemic AEs	13 (4.8)	17 (6.0)
Systemic SAEs	1 (0.4)	3 (1.1)
Treatment-related systemic TEAEs		
Systemic AEs	1 (0.4) ^a	1 (0.4)
Systemic SAEs	0	0

Data are number of patients with % in brackets.

^a Relationship recorded as “impossible to have an opinion” according to the investigator.

Não existiram diferenças significativas nos *outcomes* de segurança de especial interesse (inflamação ou contagem de células endoteliais).

6. Avaliação da evidência por *outcome*

Qualidade de vida

Não foi submetida evidência para este *outcome*.

Avaliação da dor por escala validada

No estudo Intracameral Mydrane Study 2 a combinação em estudo revelou uma diminuição significativa do score da dor em apenas em T4, sem diferenças significativas relativamente ao comparador nos restantes tempos da intervenção.

Diâmetro pupilar em midríase

No estudo Intracameral Mydrane Study 2 a combinação em estudo revelou inferioridade no diâmetro pupilar atingido nos tempos T1, T2 e T3, possuindo resultados sobreponíveis em T4 e T5. Salienta-se que a diferença não atingiu a margem de não-inferioridade na análise por protocolo ou por ITT, e que a percentagem dos doentes na qual a cirurgia foi realizada sem necessitar de ser realizado um midriático adicional é sobreponível.

Taxa de abandono da terapêutica por toxicidade

Não foi submetida evidência para este *outcome*.

Taxa de eventos adversos graves

Verificou-se uma taxa ligeiramente superior de eventos adversos oculares graves relacionados com o tratamento no grupo de intervenção (0,7% vs 0,0%).

Mydrane (Tropicamida + Fenilefrina + Lidocaína)

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a combinação em estudo e o comparador em relação aos eventos adversos sistêmicos.

Taxa de eventos adversos

Verificou-se uma taxa semelhante de eventos adversos oculares relacionados com o tratamento nos dois grupos (2,6% vs 2,8%).

Inflamação do segmento anterior/posterior

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a combinação em estudo e o comparador.

Contagem de células endoteliais

Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre a combinação em estudo e o comparador.

7. Qualidade da evidência submetida

Tabela XIII - Avaliação do risco de viés do ensaio Intracameral Mydrane Study 2.

	Risco de viés					
<i>Estudos</i>	Geração de sequência	Alocação oculta	Ocultação	Dados de outcome incompletos	Reporte seletivo de outcomes	Outros
Estudo Intracameral Mydrane 2	Sim	Incerto	Não	Sim	Sim	Sim

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A evidência relevante para a avaliação comparativa seria a RSL submetida, bem como o estudo Intracameral Mydrane 2, que comparou a injeção intra-cameral de tropicamida + fenilefrina + lidocaína com a aplicação tópica de tropicamida + fenilefrina. Os restantes estudos encontrados não correspondiam a ensaio aleatorizados, ou não utilizavam a dose de comparadores definidos na matriz inicial de avaliação.

9. Valor terapêutico acrescentado

A evidência relevante para a avaliação comparativa seria a RSL submetida, bem como o estudo Intracameral Mydrane 2, que comparou a injeção intra-cameral de tropicamida + fenilefrina + lidocaína com a aplicação tópica de tropicamida + fenilefrina. Os restantes estudos encontrados não correspondiam a ensaio aleatorizados, ou não utilizavam a dose de comparadores definidos na matriz inicial de avaliação.

Concluiu-se que o Mydrane não demonstrou benefício adicional em relação ao colírio tópico de tropicamida + fenilefrina. Contudo, é valorizado o efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Estas conclusões basearam-se nos seguintes factos:

- No estudo Intracameral Mydrane 2, ensaio clínico aleatorizado e controlado, de não-inferioridade, a combinação em estudo revelou uma diminuição significativa do score da dor em apenas em T4, sem diferenças significativas relativamente ao comparador nos restantes tempos da intervenção. A combinação em estudo revelou inferioridade no diâmetro pupilar atingido nos tempos T1, T2 e T3, possuindo resultados sobreponíveis em T4 e T5. Salieta-se que apesar da diferença estatisticamente significativa as diferenças não possuem significado clínico e a percentagem dos doentes na qual a cirurgia foi realizada sem necessitar de ser realizado um midriático adicional é sobreponível.
- Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas entre grupos relativamente a indicadores de segurança intraoculares ou sistémicos.

10. Avaliação económica

Foi realizada uma análise de minimização de custos, tendo sido solicitado uma redução de preço face ao comparador selecionado, o que originou um pedido de redução de preço face ao inicialmente apresentado em sede de avaliação económica. Não tendo o Titular de AIM aceite o preço máximo

Mydrane (Tropicamida + Fenilefrina + Lidocaína)

admissível resultante da avaliação económica, procedeu ao pedido do arquivamento do pedido de avaliação prévia hospitalar.

11. Conclusões

O medicamento Mydrane (Tropicamida + Fenilefrina + Lidocaína) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público na cirurgia da catarata para a obtenção de midríase e anestesia intraocular durante o procedimento cirúrgico.

Mydrane não demonstrou benefício adicional em relação ao colírio tópico de tropicamida + fenilefrina. Contudo, é fundamentado o efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

O medicamento em avaliação, não demonstrou vantagem económica, tendo sido solicitado pelo requerente o arquivamento do pedido.

12. Referências bibliográficas

- 12.1. CHAD- Centre for Health Technology Assessment and Drug Research. SYSTEMATIC REVIEW OF LITERATURE. Mydrane® (tropicamide 0.02%, phenylephrine 0.31%, lidocaine 1%). August 2021.
- 12.2. Titular de AIM. Clinical Study Report - Intracameral Mydrane Study 2.
- 12.3. Labetoulle M, Findl O, Malecaze F, Alió J, Cochener B, Lobo C, et al. Evaluation of the efficacy and safety of a standardised intracameral combination of mydriatics and anaesthetics for cataract surgery. Br J Ophthalmol. 2016 Jul;100(7):976–85.