



PAR LE DOCTEUR JEAN-PIERRE LAGACÉ  
OPTOMÉTRISTE, M.Sc.

ARTICLE 2

.....

## Traitements récents de la DMLA sèche • Partie I

Pendant trop longtemps, les personnes diagnostiquées avec une dégénérescence maculaire sèche ont été confrontées à une réalité décourageante: il n'y avait essentiellement aucun remède et la plupart des options de traitement étaient expérimentales. Cette maladie dégénérative des yeux, qui entraîne une perte progressive de la vision, semblait défier les progrès médicaux, laissant les patients dans une situation décourageante<sup>1</sup>.

Cependant, le paysage de cette maladie a radicalement changé ces derniers temps lorsque la Food and Drug Administration (FDA) a donné son approbation pour un nouveau traitement ciblant spécifiquement la dégénérescence maculaire sèche.

Cela devrait donner un certain espoir à plusieurs patients.

### Nouveaux traitements pour la DMLA sèche

Environ 8 personnes sur 10 atteintes de DMLA ont la forme sèche. La DMLA sèche se produit lorsque des parties de la macula s'amincissent avec l'âge et/ou que de minuscules amas de protéines appelés drusen se développent. Les patients peuvent lentement perdre la vision centrale, ce qui rend plus difficile le maintien de l'indépendance. Selon la gravité, la DMLA sèche est considérée comme à un stade précoce, intermédiaire ou tardif<sup>2</sup>.

Pour les personnes atteintes d'une maladie intermédiaire, une formulation de vitamines antioxydantes appelée la formule AREDS2 peut aider à réduire le risque de perte de vision. Les personnes atteintes de DMLA à un stade avancé, également appelée atrophie géographique (AG), n'avaient aucun traitement disponible jusqu'à récemment. Aujourd'hui, deux nouvelles thérapies sont accessibles aux patients atteints d'AG. Ils offrent un peu d'espoir à des patients qui n'en avaient pas auparavant. Cependant, ces thérapies ont des considérations particulières qui doivent être discutées.



## Traitements secs de la DMLA qui ciblent le système immunitaire

Une partie du système immunitaire appelée «cascade du complément» a longtemps été identifiée comme coupable de la DMLA. Deux nouveaux médicaments qui ciblent la cascade du complément et l'empêchent d'attaquer la rétine ont récemment été approuvés par la FDA: le pegcetacoplan (SYFOVRE) et l'avacincaptadpegol (Izervay). Comme les traitements actuellement disponibles pour la DMLA humide, ces médicaments sont injectés directement dans l'œil du patient. Bien qu'il ait été démontré qu'ils ralentissent le développement de l'atrophie géographique jusqu'à 20%, ils n'améliorent pas la vision. De plus, ces thérapies peuvent provoquer des effets secondaires ou des complications allant de légers à graves. Votre médecin discutera de ces compromis avec vous et vous aidera à déterminer le meilleur traitement.

## Remplacement des cellules de la vision chez les personnes atteintes de DMLA sèche

Un autre concept à l'étude est la possibilité de remplacer certaines cellules qui commencent à mourir dans la DMLA sèche à un stade avancé. Les cellules souches pourraient être en mesure de remplacer les cellules rétinienne qui sont tuées par cette maladie. Les médecins mettent au point des moyens de transplanter ces cellules souches dans l'œil. L'une des stratégies consiste à superposer les cellules souches sur de minces échafaudages. Une autre tactique consiste à mettre les cellules dans une suspension fluide qui peut être injectée sous la rétine. Les cellules souches ont été testées dans le cadre d'essais cliniques de petite taille et elles n'ont pas d'effets secondaires inattendus. Il peut s'écouler environ 10 à 15 ans avant que ces thérapies ne soient mises au point et ne s'avèrent efficaces chez l'homme.

MacuMira est le premier et le seul traitement de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche au Canada et en Amérique du Nord. Lancé au Canada en février 2023, MacuMira est approuvé par Santé Canada et est sûr et efficace. Il n'existe actuellement aucun médicament pour la DMLA sèche. À l'heure actuelle, le traitement typique comprend des changements de mode de vie recommandés et une supplémentation en vitamines et minéraux<sup>3</sup>.

**MacuMira est un traitement non invasif, c'est-à-dire qu'il n'implique ni injections ni interventions chirurgicales.**

MacuMira est un appareil qui délivre un micro-courant breveté à travers les yeux fermés. Le régime de traitement actuel est de quatre séances de 32 minutes au cours de la première semaine, suivies tous les 2 à 3 mois de séances supplémentaires de 32 minutes. Le traitement avec MacuMira pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge sèche est indolore. Le traitement oculaire est également simple et est administré directement dans la clinique de votre ophtalmologiste.

## Le système breveté de micro-courant

En vieillissant, certaines personnes peuvent accumuler des déchets dans leur rétine. Les drusen et la lipofuscine sont parmi les plus courants. Les drusen sont des dépôts jaunes.

Bien que la relation exacte entre les drusen et la dégénérescence maculaire liée à l'âge ne soit pas totalement claire, les drusen augmentent le risque de DMLA, en particulier les formes les plus avancées.

La lipofuscine est un pigment qui est considéré comme un produit de l'oxydation des cellules et qui peut s'accumuler avec l'âge dans de nombreuses parties du corps, y compris la rétine. On pense qu'elle contribue également à la DMLA sèche.

Le micro-courant délivré par MacuMira stimule les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) de votre œil, ce qui améliore la formation d'ATP mitochondrial. L'ATP est la principale source d'énergie pour la plupart des processus biochimiques. À son tour, cela aide vos yeux à dégager les drusen et la lipofuscine.

MacuMira s'est avéré efficace dans son essai clinique historique et a été approuvé comme traitement de la dégénérescence maculaire sèche liée à l'âge.

Au cours de l'essai, la vision des 40 patients traités avec MacuMira s'est améliorée. Près de la moitié de ces patients ont vu leur vision s'améliorer de 10 lettres ou plus sur le tableau ETDRS (le tableau de lettres que vous connaissez probablement pour avoir passé des examens ophtalmologiques). L'amélioration de la vision s'est maintenue pendant toute la durée de l'essai.

Certaines améliorations sont également immédiates, dès le premier traitement. Des résultats optimaux ont été obtenus après seulement quatre traitements.

## Traitements de la dégénérescence maculaire liée à l'âge sèche: pistes thérapeutiques, essais cliniques et orientations futures

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est une maladie multifactorielle et la principale cause de cécité irréversible chez les personnes âgées, le nombre de patients touchés devant être de 288 millions d'ici 2040<sup>1-2</sup>. Sa nature progressive et irréversible se traduit par un fardeau social important et une utilisation accrue des ressources de santé<sup>3-5</sup>. De plus, le vieillissement est le principal facteur de risque de développer une DMLA, Par conséquent, à mesure que l'espérance de vie augmente, ce fardeau finira par s'alourdir dans un avenir prévisible.

Il existe plusieurs classifications de la DMLA, basées sur les résultats cliniques et d'imagerie<sup>6-8</sup>. Une approche publiée suggère que les stades précoces et intermédiaires sont caractérisés par une taille et une quantité variables de drusen et la présence d'anomalies pigmentaires, et que le stade avancé présente des signes de maladie avancée, tels que l'atrophie géographique (AG) et la néovascularisation<sup>9</sup>. La DMLA peut être pragmatiquement divisée en deux groupes selon la présence ou l'absence de néovascularisation: (1) DMLA sèche ou non néovasculaire (ou GA) et (2) DMLA humide ou néovasculaire (DMLA). L'implication du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) dans la pathogenèse de la DMLA n, et l'introduction de l'anti-VEGF comme traitement de référence ont radicalement changé son pronostic, ce qui n'a pas encore été observé dans la DMLA sèche.

## Pathogenèse de la DMLA sèche

La DMLA est une maladie multifactorielle complexe dont la pathogenèse n'est pas complètement comprise et évolue, avec une évaluation détaillée derrière le champ d'application de cette revue. On pense que plusieurs facteurs contribuent à sa pathogenèse, notamment le stress génétique<sup>10</sup>, le stress oxydatif<sup>11</sup>, environnemental<sup>12-14</sup>, inflammatoire<sup>15</sup> et ischémique<sup>16</sup>. La présence de drusen est considérée comme la marque des stades précoces de la DMLA, qui peuvent s'élargir, devenir confluents et évoluer vers des décollements de l'épithélium pigmenté rétinien (EPR) drusénoïde<sup>17</sup>. Cela provoque une perturbation de l'interaction entre la membrane de Bruch et l'EPR, inhibant la fonction de l'EPR, y compris la capacité cruciale de transporter les débris photorécepteurs à travers la membrane de Bruch jusqu'au choriocapillaire, facilitant ainsi l'accumulation de lipofuscine et d'autres produits connexes, y compris l'A2E<sup>18</sup>.

Les drusen contiennent plusieurs facteurs pro-inflammatoires, notamment des composants de la voie du complément (et des produits liés à la lipofuscine), qui ont été identifiés comme l'un des principaux contributeurs au développement de la DMLA<sup>19</sup>. Plusieurs études suggèrent que l'activation de la voie du complément et le complexe d'attaque membranaire (MAC) qui en résulte jouent un rôle clé dans la perte de choriocapillaire et dans le développement de la DMLA et de la GA<sup>20-22</sup>. Mullins et al ont corrélé la perte vasculaire et la densité du choriocapillaire avec l'étendue de drusen, suggérant qu'aux stades précoces, le dépôt de complexes du complément induit une perte de formation de choriocapillaires et de drusen<sup>23</sup>. Par la suite, le même groupe a observé le dépôt de MAC dans la partie externe de la membrane de Bruch avant la perte de choriocapillaire et a identifié que l'allèle à haut risque Y402H dans CFH (OMIM #134370) est associé à des niveaux élevés de MAC et à un risque accru de perte de choriocapillaires au début de la maladie DMLA<sup>24</sup>. Des polymorphismes dans plusieurs autres gènes ont également été associés à un risque accru de développer une DMLA, y compris les gènes impliqués dans la cascade du complément, ARMS2 (OMIM #611313), ABCA4 (OMIM #601691) et HTRA1 (OMIM #602194)<sup>25, 26</sup>. Il n'est toujours pas clair si ces allèles de risque génétique sont associés au développement de la DMLA humide ou sèche, ou les deux.

## Résumé des essais cliniques en cours ciblant la DMLA sèche

### Supplémentation nutritionnelle et thérapie antioxydante

Les dommages oxydatifs causés par diverses sources, telles que le tabagisme, l'exposition aux rayons UV et le stress oxydatif de la rétine, ont été fortement liés à la DMLA. Par conséquent, les traitements qui réduisent l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène peuvent constituer une intervention thérapeutique potentielle.

### Suppléments pour l'étude des maladies oculaires liées à l'âge (AREDS)

AREDS était un essai en double aveugle, randomisé et multicentrique (n = 3640 ; NCT00000145) qui a été conçu pour déterminer les effets protecteurs de la supplémentation en antioxydants chez les patients atteints de DMLA.

Les participants ont été divisés en quatre groupes en fonction de la gravité de la maladie. Les résultats ont montré qu'une dose quotidienne de vitamine E (400 UI), C (500 mg), de bêta-carotène (15 mg), d'acide cuivrique (2 mg) et d'oxyde de zinc (80 mg) réduisait les risques de développer une DMLA avancée chez jusqu'à 34% des sujets présentant des caractéristiques à haut risque (groupes 3 et 4). De plus, le suivi de ces participants sur une période de 12 ans a démontré que les sujets qui avaient l'apport le plus élevé en acides gras oméga-3 étaient 30% moins susceptibles de développer une GA centrale et une DMLA.

Par la suite, en 2006, une nouvelle étude de phase III AREDS contrôlée par placebo (AREDS2; n = 4203; NCT00345176) a commencé à déterminer si l'ajout de lutéine + zéaxanthine, d'acides gras polyinsaturés à longue chaîne oméga-3 (acide docohexaénoïque [DHA] et acide eicosapentaénoïque [EPA]), ou d'une combinaison des deux à la formulation de l'AREDS réduirait le risque de développer une DMLA avancée<sup>27</sup>. L'ajout de lutéine + zéaxanthine, de DHA + EPA, ou des deux, à la formulation AREDS dans les analyses primaires n'a pas réduit davantage le risque de progression vers une DMLA avancée. Un plus grand nombre de cancers du poumon, principalement chez les anciens fumeurs, ont été notés dans le groupe bêta-carotène (n = 23), comparativement au groupe sans (n = 11). Cette découverte a conduit à la substitution du caroténoïde à la lutéine + zéaxanthine dans la formule AREDS.<sup>28, 29</sup> En 2017, une méta-analyse systématique groupée a conclu que, bien que certains patients présentant un risque plus élevé de progression vers des stades plus avancés de la DMLA puissent présenter un retard de progression avec une supplémentation en vitamines et minéraux antioxydants, les suppléments contenant de la lutéine et de la zéaxanthine peuvent avoir peu ou pas d'effet sur la progression de la maladie.<sup>30</sup>

### Chlorhydrate de 1-hydroxy-4-cyclopropanecarbonyloxy-2,2,6,6-tétraméthylpipéridine (OT-551)

L'OT-551 est une molécule aux effets anti-inflammatoires et antioxydants qui s'est avérée protectrice contre la dégénérescence induite par la lumière dans l'EPR des rats.<sup>31</sup> Un essai ouvert de phase II (n = 11 ; NCT00306488)<sup>31</sup> administré de l'OT-551 topique à 0,45% dans un œil attribué au hasard à des participants atteints d'AG bilatéral. Aucun effet indésirable grave n'a été observé chez les 11 participants. La variation moyenne de la meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) à 2 ans était de +0,2 ± 13,3 lettres dans l'œil à l'étude contre -11,3 ± 7,6 lettres dans l'œil non à l'étude. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre l'étude et l'œil controlatéral en ce qui concerne les mesures de micropérimétrie, la sensibilité au contraste, l'aire de GA et la surface totale de drusen par rapport à la ligne de base, les avantages étant jugés limités ou sans avantage, dans le mode délivré et la concentration<sup>32</sup>.

**OT-551 Antioxidant Eye Drops to Treat Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration**  
<https://clinicaltrials.gov/study/NCT0030648831>

#### Brief Summary

Othera Pharmaceuticals' Othera (OT)-551 antioxidant eye drop has the potential for chronic treatment of the dry form of age-related macular degeneration.

This pilot study of up to 10 eye drop tolerant participants with bilateral geographic atrophy is designed to characterize the effect of 0.45% concentration of OT-551 eye drops given 3 times a day on the progression of geographic atrophy area over a two-year period. Participants will have one eye randomized to receive the eye drop and the fellow eye will be observed only.

### Detailed Description

Age-related macular degeneration (AMD), the leading cause of blindness in people over age 55 in the U.S., is a heterogeneous clinical entity in which retinal degeneration occurs predominantly in the macula in the context of aging and leads to impairment primarily of central visual acuity. AMD occurs in two general forms, one of which involves subchoroidal neovascularization with subsequent formation of a disciform scar. A second form, and the subject of this study, is termed "dry" or atrophic macular degeneration and involves a constellation of clinical features that can include drusen, pigment clumping and/or retinal pigment epithelium (RPE) dropout, and geographic atrophy. Geographic atrophy can begin as a thinning of the RPE with involvement of the underlying choriocapillaris and lead subsequently to an atrophic change in the macula. The only therapy for persons with atrophic AMD is an oral supplement containing high doses of antioxidants and zinc, which was tested by the National Eye Institute (NEI) in a large, multicenter, double-masked, placebo-controlled clinical trial with average participant follow-up of about 6 years. This antioxidant therapy was shown to modestly retard the progression of dry AMD from an intermediate stage to the advanced stages and demonstrated the benefit of antioxidant therapy in this disease.

In this study, we will evaluate othera pharmaceuticals' OT-551 antioxidant eye drop for chronic treatment of the dry form of AMD. This single-center, open-label, study of up to 10 participants with bilateral geographic atrophy is designed to characterize the safety of 0.45 percent concentration of OT-551 eye drops, given 3 times a day, on participants with geographic atrophy area for up to three years. Participants will have one eye randomized to receive the eye drop and the fellow eye will be observed.

### Official Title

A Phase II Study of OT-551 Antioxidant Eye Drop in Participants With Bilateral Geographic Atrophy Associated With Age-Related Macular Degeneration.

Experimental: OT-551 antioxidant eye drop  
The fellow eye was treated with OT-551 antioxidant eye drops over the course of the study.

Drug: OT-551 antioxidant eye drop  
0.45% concentration of OT-551 eye drops were given three times a day on participants with geographic atrophy area for up to three years. Participants had one eye randomized to receive the eye drop and the fellow eye was observed.

Il a été identifié comme un composant de drusen et c'est un activateur connu de la cascade du complément. Dans une étude de phase II contrôlée par placebo (n = 191; NCT01342926) menée chez des patients atteints d'AG secondaire à la DMLA, la transfusion intraveineuse de GSK933776 (un anticorps anti-amyloïde  $\beta$  monoclonal) a été jugée bien tolérée et sûre. Cependant, il n'y a pas eu d'amélioration cliniquement significative de la fonction visuelle ni de diminution du taux d'élargissement de l'AG<sup>34</sup>. De même, RN6G, un autre anticorps anti-amyloïde  $\beta$  monoclonal, a été évalué dans un essai de phase II contrôlé par placebo (n = 10 ; NCT01577381)<sup>28</sup>, administrée par voie intraveineuse chez des patients atteints d'AG. L'étude a été interrompue prématurément par le promoteur, et il n'y a pas eu suffisamment de sujets ou de données pour permettre des analyses significatives<sup>35</sup>.

### Clinical Study to Investigate Safety and Efficacy of GSK933776 in Adult Patients With Geographic Atrophy Secondary to Age-related Macular Degeneration<sup>30</sup>

ClinicalTrials.gov ID NCT01342926

### Brief Summary

The purpose of this study is to determine the safety and efficacy of GSK933776 in the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration.

### Detailed Description

This is a Phase 2a proof of concept study designed to evaluate the safety and efficacy of GSK933776 for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. This is a placebo-controlled parallel-group study that is double masked.

### Official Title

A Phase 2, Multi-centre, Randomised, Double-masked, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Investigate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of GSK933776 in Adult Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-related Macular Degeneration (AMD).

Experimental: GSK933776 3 mg/kg 3 mg/kg administration of GSK933776 via intravenous infusion	Drug: GSK933776 GSK933776
---	------------------------------

Experimental: GSK933776 6 mg/kg 6 mg/kg administration of GSK933776 via intravenous infusion	Drug: GSK933776 GSK933776
---	------------------------------

Placebo Comparator: Placebo Placebo via intravenous infusion	Drug: Placebo Placebo
---	--------------------------

Experimental: GSK933776 15 mg/kg 15 mg/kg administration of GSK933776 via intravenous infusion	Drug: GSK933776
---	-----------------

## Réduction des sous-produits toxiques

### $\beta$ -amyloïde

Une autre voie explorée est le ciblage de la  $\beta$ -amyloïde, une protéine endogène majeure sous-jacente à l'étiologie, par exemple, de la maladie d'Alzheimer<sup>33</sup>.

GAL-101 (anciennement connu sous le nom de MRZ-99030) est un dipeptide dont il a été démontré qu'il empêchait la formation d'espèces  $\beta$ -amyloïdes oligomériques.<sup>36</sup> Dans un essai de phase I (n=70 ; NCT01714960), GAL-101 a été administré sous forme de gouttes oculaires à des sujets atteints de glaucome. Le médicament a été jugé sûr, avec une faible fréquence d'effets secondaires<sup>37</sup>. Un essai de phase II est en cours de développement pour déterminer sa sécurité et son efficacité dans le glaucome et la DMLA sèche<sup>38</sup>.

### Safety and Tolerability of MRZ-99030 Eye Drops in Healthy Volunteers and Glaucoma Patients

ClinicalTrials.gov ID NCT01714960

- To assess the safety and tolerability of repeat dose topical administration of MRZ-99030 Ophthalmic Solution with ascending doses in healthy subjects (stage 1) and glaucoma subjects (stage 2).
- To assess plasma pharmacokinetics and urine concentration of MRZ- 99030 and its metabolite MRZ-9499 after single and repeat dose topical administration of MRZ-99030 Ophthalmic Solution.

Experimental: Healthy volunteers low dose MRZ-99030 eye drops (5mg/mL), 1-3 drops three times per day, duration: 16 days.

Drug: MRZ-99030 eye drops 5mg/mL

Experimental: Healthy volunteers high dose MRZ-99030 eye drops (20mg/mL), 1-3 drops three times per day, duration: 16 days.

Drug: MRZ-99030 eye drops 20mg/mL

Experimental: Glaucoma patients MRZ-99030 eye drops (20mg/mL), 1-3 drops three times per day, duration: 16 days.

Drug: MRZ-99030 eye drops 20mg/mL

Placebo Comparator: Placebo eye drops, 1-3 drops three times per day, duration: 16 days.

Drug: Placebo to MRZ-99030 eye drops

### Galimedix Therapeutics lance l'essai clinique de phase 2 eDREAM dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge

- L'essai eDREAM évalue les gouttes ophtalmiques GAL-101 dans l'atrophie géographique, une forme sévère de DMLA sèche, avec jusqu'à 110 patients sur une période de 12 à 24 mois<sup>39</sup>.
- Le critère de jugement principal est la réduction de la taille des lésions d'AG ; le résultat secondaire est la modification du taux de dégénérescence des photorécepteurs, mesurée par l'autofluorescence du fond d'œil et l'OCT.

L'essai évalue les gouttes ophtalmiques GAL-101 chez des patients atteints d'atrophie géographique, une forme avancée de DMLA sèche.

Galimedix Therapeutics a annoncé le lancement d'eDREAM (NCT06659549), son essai clinique de phase 2 portant sur les gouttes ophtalmiques GAL-101 chez des patients atteints d'atrophie géographique (AG), une forme avancée de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) sèche.

- L'essai eDREAM évalue les gouttes ophtalmiques GAL-101 dans l'atrophie géographique, une forme sévère de DMLA sèche, auprès de 110 patients sur une période de 12 à 24 mois.
- Le résultat principal est la réduction de la taille des lésions de l'AG ; le résultat secondaire est le changement du taux de dégénérescence des photorécepteurs, mesuré par autofluorescence du fond de l'œil et par OCT.

L'essai évalue les gouttes ophtalmiques GAL-101 chez des patients atteints d'atrophie géographique, une forme avancée de DMLA sèche.

Galimedix Therapeutics a annoncé le lancement d'eDREAM (NCT06659549), son essai clinique de phase 2 sur les gouttes ophtalmiques GAL-101 chez des patients atteints d'atrophie géographique (AG), une forme avancée de dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA).

### A Phase 2 Efficacy and Safety Study of GAL-101, 2% Ophthalmic Solution in Non-foveal Geographic Atrophy Secondary to Non-neovascular AMD (eDREAM)<sup>40</sup>

ClinicalTrials.gov ID NCT06659549

Age-related macular degeneration (AMD) affects millions of elderly patients. When advanced, there is Geographic Atrophy (GA) in the retina. This means that there is an area with a loss of light-sensitive cells, called photoreceptors. That part of the retina can no longer see. Atrophy begins as a small spot in the retina distant from the fovea which is the part of the retina responsible for sharp central vision. The GA grows, and when it reaches the fovea, vision is severely diminished, and details cannot be seen anymore. The purpose of the eDREAM study is to understand if GAL-101 can slow the growth of GA and prevent it from reaching the fovea. GAL-101 is given as eyedrops. eDREAM patients will administer study eyedrops every day. Patients will be assigned by chance (randomly) to receive either eye-drops that contain the new medication, GAL-101, or eyedrops without the active drug (Placebo). Neither patients nor doctors will know which treatment was assigned to each patient until the end of the study.

#### Detailed Description

In this study, if both eyes qualify for the study, the eye with the better BCVA will be defined as the study eye. If both eyes qualify for the study and have identical BCVA, then the eye with higher baseline peripheral retinal degenerations (PRD) will be defined as the study eye. If baseline PRD is identical, then the right eye (OD) will be defined as the study eye. Only the study eye will be dosed with the Investigation Medicinal Product (IMP).

During visits, patients will administer 3 applications of 1 drop of GAL-101 or a matching Placebo that does not contain the active pharmaceutical ingredient (API) at 5-minute intervals (i.e., 1<sup>st</sup> application, wait 5 minutes, 2<sup>nd</sup> application, wait 5 minutes, 3<sup>rd</sup> application), under the supervision of trained and authorized study personnel. In between visits, patients will be instructed to administer 2 applications of 1 drop at 5-minute intervals once a day.

The study will be comprised of a 12 to 24 month treatment period determined individually according to patients' overall placement in global study randomization. All patients will participate at least 12 months of treatment. The visit schedule includes the following: Screening visits (visit 1 a) and 1 b) for image capture and confirmation of study eligibility by a reading center; Baseline/Randomization/Day 1 (visit 2); a phone call at 2 weeks; and on-treatment clinic visits for safety and efficacy evaluations at 1 month, 3 months, 6 months, 9 months, and 12 months. Patients will continue to attend on-treatment clinic visits at 3-month intervals after 12 months until the last patient randomized in the study has completed 12 months of study treatment.

#### Official Title

A Phase 2, Double-masked, Randomized, Multicenter, Parallel Group, Placebo-controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of GAL-101, 2%, Ophthalmic Solution in Patients with Non-foveal Geographic Atrophy Secondary to Non-neovascular Age-related Macular Degeneration: EDREAM Study.

Experimental: GAL-101 ophthalmic solution  
Patient will apply daily  
2 eye drops of GAL-101  
at 5 minutes interval

Drug: GAL-101  
Patient will apply daily  
2 eye drops of GAL-101  
at 5 minutes interval

Placebo Comparator: Placebo  
Patient will apply daily  
2 eye drops of Placebo  
at 5 minutes interval

Drug: Placebo  
Patient will apply daily  
2 eye drops of Placebo  
at 5 minutes interval

eDREAM est une étude multicentrique randomisée, en double aveugle et contrôlée par placebo, qui devrait recruter jusqu'à 110 patients. Lors des visites aux patients, les patients recevront 3 applications de 1 goutte de GAL-101 ou d'un placebo correspondant à des intervalles de 5 minutes. Entre les visites, les patients seront également invités à administrer 2 applications de 1 goutte à 5 minutes d'intervalle une fois par jour. L'étude comprendra une période de traitement de 12 à 24 mois, tous les patients participant à une période minimale de 12 mois<sup>41,42</sup>.

Le principal résultat de l'essai sera la réduction du taux de variation de la taille des lésions d'AG, mesurée par l'autofluorescence du fond d'œil. Le résultat secondaire est la réduction du taux de changement de la dégénérescence des photorécepteurs dans les yeux atteints d'AG, mesurée par tomographie par cohérence optique (OCT).

Hermann Russ, MD, PhD, co-fondateur et CSO de Galimedix a commenté l'essai dans un communiqué de presse de la société.

«Les gouttes ophtalmiques GAL-101 ont déjà montré un excellent profil d'innocuité et de tolérabilité lors des essais cliniques de phase 1, et l'efficacité convaincante de GAL-101 protégeant les cellules neuronales rétiniennes contre les dommages toxiques a été démontrée dans des modèles précliniques ophtalmiques pertinents», a déclaré Russ. «Malgré les progrès récents, il reste nécessaire d'offrir des options de traitement conviviales, sûres et efficaces pour cette maladie. Et nous sommes impatients de voir les résultats de cet important essai.

GAL-101 est une petite molécule ciblant les monomères Aβ mal repliés et est en cours de développement dans des formulations orales et topiques (gouttes ophtalmiques).

#### L'inhibiteur de la K8 donne une efficacité et une innocuité positives dans l'AG à 3 mois dans un petit essai clinique

- Une seule injection de l'implant a démontré une réduction de la croissance des lésions d'atrophie géographique.
- Aucun effet indésirable oculaire ou systémique grave lié au médicament n'a été signalé.

L'implant K8, un inhibiteur double de l'inflammasome first-in-class, a démontré une efficacité et une innocuité positives à 3 mois chez cinq patients atteints d'atrophie géographique bilatérale, selon un communiqué de presse d'Inflammasome Therapeutics<sup>43</sup>.

Dans l'essai clinique, chaque patient a reçu une seule injection de l'implant K8 dans un œil. Comme mesuré par l'imagerie par autofluorescence du fond d'œil, les yeux traités ont démontré une «réduction rapide et substantielle de la croissance des lésions GA», avec une réduction moyenne de 66% à 3 mois par rapport aux yeux non traités (P = 0,029), selon le communiqué. Les lésions ont également progressé à un rythme plus lent dans les yeux traités en K8 par rapport aux yeux controlatéraux.

Les résultats en matière d'innocuité étaient positifs, aucun effet indésirable grave oculaire ou systémique lié au médicament n'ayant été signalé.

À la lumière de ces résultats, les patients recevront maintenant une deuxième injection de K8 au 3e mois de l'essai de 6 mois, qui s'étendra pour inclure 60 yeux de 30 patients, avec les critères d'évaluation principaux de l'innocuité et de la différence dans la croissance des lésions d'AG dans les yeux traités par rapport aux yeux controlatéraux non traités. «Nous sommes ravis de voir une réduction aussi rapide et spectaculaire de la croissance des lésions GA en seulement 3 mois après une seule injection», a déclaré Jayakrishna Ambati, MD, cofondateur d'Inflammasome Therapeutics, dans le communiqué. «Des études d'histoire naturelle ont montré que chez les patients atteints d'AG bilatéral, les taux de croissance des lésions dans les deux yeux sont presque identiques, avec moins de 5% de différence entre les yeux. Par conséquent, une réduction de 66% des yeux traités par K8 par rapport aux yeux controlatéraux des mêmes patients fournit une preuve solide d'efficacité.

## Modulateurs de cycle visuels

La modulation du cycle visuel en ciblant les enzymes participantes, l'apport de vitamine A au cycle ou l'élimination des déchets toxiques associés peuvent être bénéfiques.

### Emixustathydrochloride

L'administration orale d'ACU-4429 (chlorhydrate d'emixustat) a été étudiée dans l'étude SEATTLE (n = 508; NCT01802866)<sup>38</sup>, un essai multicentrique, randomisé, de phase IIb/III. Le critère d'évaluation principal de l'efficacité était le taux de croissance annuel moyen de la surface totale de l'AG, mesurée par l'autofluorescence du fond d'œil (FAF). Bien que le médicament se soit avéré sûr, en moyenne, les lésions de l'AG dans le groupe traité ont progressé à un rythme similaire à celui du groupe placebo<sup>45</sup>.

#### Safety and Efficacy Assessment Treatment Trials of Emixustat Hydrochloride (SEATTLE)

ClinicalTrials.gov ID NCT01802866<sup>44</sup>

The purpose of this study is to determine if emixustat hydrochloride (ACU-4429) reduces the rate of progression of geographic atrophy compared to placebo in subjects with dry age-related macular degeneration.

#### Official Title

A Phase 2b/3 Multicenter, Randomized, Double-Masked, Dose-Ranging Study Comparing the Efficacy and Safety of Emixustat Hydrochloride (ACU-4429) With Placebo for the Treatment of Geographic Atrophy Associated With Dry Age-Related Macular Degeneration.

Experimental: ACU-4429 2.5 mg 2.5 mg tablet	Drug: ACU-4429 Take orally once daily for 24 months OtherNames: emixustathydrochloride
---	--

Experimental: ACU-4429 5 mg 5 mg tablet	Drug: ACU-4429 Take orally once daily for 24 months OtherNames: emixustathydrochloride
---	--

Experimental: ACU-4429 10 mg 10 mg tablet	Drug: ACU-4429 Take orally once daily for 24 months OtherNames: emixustathydrochloride
---	--

Placebo Comparator: Placebo Includes identical tablets with only inactive ingredients (0 mg).	Drug: Placebo Take orally once daily for 24 months
--	---

### Fenretinide

Le fenrétinide est un dérivé synthétique de la vitamine A qui se lie à la protéine sérique de liaison au rétinol (RBP), permettant une élimination rapide du complexe fenrétinide-RBP par l'urine. Dans des modèles animaux, il a été constaté qu'il réduisait les niveaux circulants du complexe RBP-rétinol de manière dose-dépendante et diminuait la production d'A2E chez les souris *abca4*  $-/-$ <sup>47</sup>.

Un essai de preuve de concept de phase II, contrôlé par placebo, a étudié l'efficacité du fenrétinide oral chez les patients atteints d'AG dû à la DMLA (n = 246; NCT00429936). Le médicament s'est avéré sûr, mais associé à des effets secondaires, notamment un retard significatif de l'adaptation à l'obscurité. Cependant, la réduction obtenue du taux de croissance de l'AG chez les patients traités (à dose élevée et faible) n'était pas statistiquement significative, par rapport au groupe placebo<sup>48</sup>.

### Vitamine A deutérée

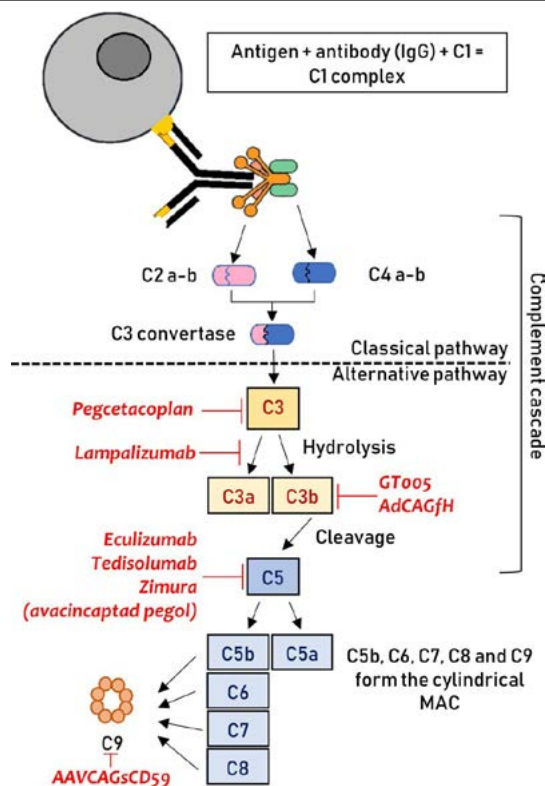
Une forme modifiée de vitamine A, avec un remplacement isotopique du deutérium au carbone 20 (C20-D3-vitamine A), a été conçue pour réduire la vitesse à laquelle le rétinaldéhyde réagit, réduisant ainsi la dimérisation et diminuant ainsi potentiellement l'accumulation de sous-produits toxiques<sup>49</sup>. L'administration de C20-D3-vitamine A chez des rongeurs sans défauts génétiques dans le traitement de la vitamine A a diminué le taux de biosynthèse de l'A2E+. Une étude randomisée, de phase III contrôlée par placebo (étude SAGA) de l'ALK-001 (C20-D3-vitamine A) par voie orale chez des sujets atteints d'AG due à la DMLA (n = 300; NCT03845582) a commencé; la date d'achèvement primaire étant estimée à décembre 2021.

### Anti-inflammatoires et inhibiteurs du complément

Plusieurs stratégies de traitement modulant le système du complément chez les patients atteints de DMLA sont actuellement à l'étude (figure 1).

La DMLA est une maladie inflammatoire et, plus précisément, les protéines du système de cascade du complément sont au cœur de son étiologie et de sa progression.

Figure 1



Représentation graphique de la cascade de complément. L'endroit où les différentes thérapies agissent est mis en évidence. Les thérapies sont montrées, avec toutes elles ont un effet régulateur à la baisse sur l'étape particulière, ayant un impact négatif sur la voie en aval. Cette figure a été créée par les auteurs. C, complément; IgG, immunoglobuline G; MAC, complexe d'attaque membranaire.


Différents médicaments approuvés ou à l'essai vont cibler l'inhibition de différentes portions de la cascade des compléments. Ainsi, le médicament à gauche cible le complément situé à droite:

- C3 Pegcetacoplan
- C3a Lampalizumab
- C3b GT005 + AdCAGfH
- C5 Eculizumab + Tedisolumab + Zimura (avacincaptadpegol)
- C9 AAVCAGsCD59

### La connexion AMD-complément

La voie du complément protège contre les agents pathogènes en déclenchant une cascade de protéines qui améliorent la réponse immunitaire de l'organisme. Les protéines du complément C1 à C9 fournissent le «gaz» pour l'activation, tandis que d'autres comme le facteur H du complément (CFH) et le facteur I du complément (CFI) agissent comme des «freins».

Travaillant ensemble, ces pédales opposées permettent au corps de combattre les infections et de détruire les cellules endommagées tout en épargnant les tissus sains. Mais de légères variations dans les protéines du complément peuvent perturber cet équilibre, conduisant à des états pathologiques<sup>51</sup>.

En 2005, une équipe de recherche financée par NEI a découvert de fortes associations entre la CFH et la DMLA dans le cadre de la première étude d'association pangénomique (GWAS). Les GWAS permettent de comparer des génomes entiers (l'ensemble complet des gènes humains) de centaines ou de milliers de personnes afin d'isoler les associations entre des traits tels qu'un risque accru de maladie et des variantes génétiques. Quatre autres études financées par NEI et publiées à peu près au même moment ont également associé le même variant CFH au risque de DMLA. Les résultats ont conduit les scientifiques à émettre l'hypothèse que la DMLA faisait partie d'une réponse inflammatoire, peut-être déclenchée par d'autres facteurs de risque connus de la DMLA tels que l'alimentation et le tabagisme. À la lumière de ces résultats, NEI a mis sur pied le Consortium international de génomique de la DMLA, composé de 33 établissements de recherche. L'effort a identifié 34 régions du génome humain associées à la DMLA qui pourraient potentiellement servir de cibles médicamenteuses. 



### RÉFÉRENCES

1. <https://www.eyecenteroftexas.com/2023/12/what-is-latest-treatment-for-dry-macular/>
2. <https://www.aao.org/eye-health/tips-prevention/promising-new-treatments-amd>
3. <https://macumira.com/treatment-for-amd/>
4. Cabral de Guimaraes TA, Daich Varela M, Georgiou M, Michaelides M. Treatments for dry age-related macular degeneration: therapeutic avenues, clinical trials and future directions. *Br J Ophthalmol*. 2022 Mar;106(3):297-304. doi: 10.1136/bjophthalmol-2020-318452. Epub 2021 Mar 19. PMID: 33741584; PMCID: PMC8867261.
5. Liesegang TJ. Herpes zoster ophthalmicus natural history, risk factors, clinical presentation, and morbidity. *Ophthalmology*. (2008) 115:S3-12.
6. Harpaz R, Ortega-Sanchez IR, Seward JF, Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP] Centers for Disease Control and Prevention [CDC]. Prevention of Herpes Zoster: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. (2008) 57: CE32-4.
7. Donahue JG, Choo PW, Manson JE, Platt R. The incidence of herpes zoster. *Arch Intern Med*. (1995) 155:1605-9.
8. Yawn BP, Saddier P, Wollan PC, St Sauver JL, Kurland MJ, Sy LS. A population-based study of the incidence and complication rates of herpes zoster before zoster vaccine introduction. *Mayo Clinic Proc*. (2007) 82:1341-9. doi: 10.4065/82.11.1341
9. Weinberg J. Herpes zoster: epidemiology, natural history, and common complications. *J Am Acad Dermatol*. (2007) 57:S130-5.
10. Ghaznawi N, Viridi A, Dayan A, Hammersmith KM, Rapuano CJ, Laibson PR, et al. Herpes zoster ophthalmicus: comparison of disease in patients 60 years and older versus younger than 60 years. *Ophthalmology*. (2011) 118:2242-50. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.04.002
11. Datta S, Cano M, Ebrahimi K, et al. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Prog Retin Eye Res* 2017;60:201-18. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.03.002 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28336424>
12. Cho E, Hung S, Willett WC, et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001;73:209-18. doi:10.1093/ajcn/73.2.209 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11157315>
13. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver dam eye study. *Am J Epidemiol* 1998;147:103-10. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009421 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9456998>
14. Smith W, Mitchell P, Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy. the blue Mountains eye study. *Arch Ophthalmol* 1996;114:1518-23. doi:10.1001/archophth.1996.01100140716016 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8953988>
15. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134:411-31. doi:10.1016/s0002-9394(02)01624-0 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12208254>
16. Feigl B. Age-related maculopathy - linking aetiology and pathophysiological changes to the ischaemia hypothesis. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:63-86. doi:10.1016/j.preteyeres.2008.11.004 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19070679>
17. Ebrahimi KB, Handa JT. Lipids, lipoproteins, and age-related macular degeneration. *J Lipids* 2011;2011:1-14. doi:10.1155/2011/802059 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21822496>
18. van Lookeren Campagne M, LeCouter J, Yaspan BL, et al. Mechanisms of age-related macular degeneration and therapeutic opportunities. *J Pathol* 2014;232:151-64. doi:10.1002/path.4266 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24105633>



19. Ophthalmol 2010;128:349-58.doi:10.1001/archophthalmol.2010.18 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20212207>
20. Chirco KR, Tucker BA, Stone EM, et al. Selective accumulation of the complement membrane attack complex in aging choriocapillaris. *Exp Eye Res* 2016;146:393-7.doi:10.1016/j.exer.2015.09.003 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26368849>
21. Zeng S, Whitmore SS, Sohn EH, et al. Molecular response of chorioretinal endothelial cells to complement injury: implications for macular degeneration. *J Pathol* 2016;238:446-56.doi:10.1002/path.4669 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26564985>
22. Whitmore SS, Sohn EH, Chirco KR, et al. Complement activation and choriocapillaris loss in early AMD: implications for pathophysiology and therapy. *Prog Retin Eye Res* 2015;45:1-29.doi:10.1016/j.preteyeres.2014.11.005 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25486088>
23. Mullins RF, Johnson MN, Faidley EA, et al. Choriocapillaris vascular dropout related to density of drusen in human eyes with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:1606-12.doi:10.1167/iovs.10-6476 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398287>
24. Mullins RF, Dewald AD, Streb LM, et al. Elevated membrane attack complex in human choroid with high risk complement factor H genotypes. *Exp Eye Res* 2011;93:565-7.doi:10.1016/j.exer.2011.06.015 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21729696>
25. Ding X, Patel M, Chan C-C. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* 2009;28:1-18.doi:10.1016/j.preteyeres.2008.10.001 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19026761>
26. Fritsche LG, Chen W, Schu M, et al. Seven new loci associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet* 2013;45:433-9.doi:10.1038/ng.2578 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23455636>
27. Sangiovanni JP, Agrón E, Meleth AD, et al. {omega}-3 Long-chain polyunsaturated fatty acid intake and 12-y incidence of neovascular age-related macular degeneration and central geographic atrophy: AREDS report 30, a prospective cohort study from the Age-Related Eye Disease Study. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1601-7.doi:10.3945/ajcn.2009.27594
28. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the age-related eye disease study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:2005-15.doi:10.1001/jama.2013.4997 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23644932>
29. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group, Chew EY, Clemons TE, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol* 2014;132:142-9.doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.7376 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24310343>
30. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;7:CD000254.doi:10.1002/14651858.CD000254.pub4 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28756618>
31. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00306488>
32. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2375020>
33. Rammes G, Gravius A, Ruitenberg M, et al. MRZ-99030 - A novel modulator of Aβ aggregation: II - Reversal of Aβ oligomer-induced deficits in long-term potentiation (LTP) and cognitive performance in rats and mice. *Neuropharmacology* 2015;92:170-82.doi:10.1016/j.neuropharm.2014.12.037 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25637092> PubMedGoogle Scholar
34. Rosenfeld PJ, Berger B, Reichel E, et al. A randomized phase 2 study of an anti-amyloid β monoclonal antibody in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmol Retina* 2018;2:1028-40. doi:10.1016/j.oret.2018.03.001 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31047490> PubMedGoogle Scholar
35. Efficacy Cgov. Safety and tolerability study of RN6G in subjects with geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration, 2016. Available: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01577381> [Accessed 20 Aug 2020].
36. Parsons CG, Ruitenberg M, Freitag CE, et al. MRZ-99030 - A novel modulator of Aβ aggregation: I - Mechanism of action (MoA) underlying the potential neuroprotective treatment of Alzheimer's disease, glaucoma and age-related macular degeneration (AMD). *Neuropharmacology* 2015;92:158-69.doi:10.1016/j.neuropharm.2014.12.038
37. Galimedix Therapeutics. Phase I completed, 2020. Available: <https://www.galimedix.com/clinical-trials> [Accessed 20 Aug 2020].Google Scholar
38. GlobeNewswire. Galimedix therapeutics presents data showing safety, tolerability and potential for efficacy of its investigational eyedrops containing GAL-101 at glaucoma 360 conference, 2019. Available: <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/02/06/1711498/0/en/Galimedix-Therapeutics-Presents-Data-Showing-Safety-Tolerability-and-Potential-for-Efficacy-of-Its-Investigational-Eyedrops-Containing-GAL-101-at-Glaucoma-360-Conference.html>
39. <https://www.opthalmologytimes.com/view/galimedix-therapeutics-initiates-edream-phase-2-clinical-trial-in-dry-age-related-macular-degeneration>
40. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06659549>
41. <https://galimedix.com/our-pipeline/>
42. <https://www.opthalmologytimes.com/view/galimedix-therapeutics-initiates-phase-1-trial-of-oral-gal-101>
43. <https://inflamm.com/news>
44. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29716784/>
45. Rosenfeld PJ, Dugel PU, Holz FG, et al. Emixustat hydrochloride for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2018;125:1556-67.doi:10.1016/j.ophtha.2018.03.059 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29716784>
46. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01802866>
47. RaduRA, Han Y, Bui TV, et al. Reductions in serum vitamin A arrest accumulation of toxic retinal fluorophores: a potential therapy for treatment of lipofuscin-based retinal diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:4393-401.doi:10.1167/iovs.05-0820 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16303925> Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
48. Mata NL, Lichter JB, Vogel R, et al. Investigation of oral fenretinide for treatment of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina* 2013;33:498-507. doi:10.1097/IAE.0b013e318265801d pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23023528>
49. Ma L, Kaufman Y, Zhang J, et al. C20-D3-vitamin A slows lipofuscin accumulation and electrophysiological retinal degeneration in a mouse model of Stargardt disease. *J Biol Chem* 2011;286:7966-74.doi:10.1074/jbc.M110.178657 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21156790> Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar
50. Kaufman Y, Ma L, Washington I. Deuterium enrichment of vitamin A at the C20 position slows the formation of detrimental vitamin A dimers in wild-type rodents. *J Biol Chem* 2011;286:7958-65.doi:10.1074/jbc.M110.178640 pmid: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21075840>
51. <https://www.nei.nih.gov/about/news-and-events/news/story-discovery-nei-funded-research-paves-way-new-dry-amd-drugs>