



Revue des traitements médicaux pour le glaucome

Partie I - Médicaments

Le glaucome est la principale cause de cécité irréversible dans le monde, se manifestant par une neuropathie optique progressive¹. La perte du champ visuel peut être asymptomatique jusqu'aux derniers stades de la maladie, ce qui retarde le diagnostic et empêche de ralentir la progression du glaucome par une intervention précoce.

Le glaucome est souvent associé à une PIO pathologiquement élevée résultant d'une perturbation des mécanismes homéostatiques qui maintiennent un équilibre entre la production et l'écoulement de l'humeur aqueuse dans l'œil sain². L'humeur aqueuse atteint la chambre antérieure par la circulation pupillaire après avoir été sécrétée par le corps ciliaire. L'écoulement de l'humeur aqueuse se fait principalement par la voie conventionnelle qui comprend le réseau trabéculaire et le canal de Schlemm, ce qui représente environ 70 % à 95 % du drainage^{2,3}. Les veines épisclérales constituent le point de collecte terminal. Le pourcentage restant du drainage se fait par la voie uvéosclérale non conventionnelle. L'écoulement conventionnel dépend de la pression, tandis que l'écoulement uvéoscléral non conventionnel est indépendant de la pression dans la plaque physiologique³.

.....

L'objectif des médicaments réduisant la PIO est d'inhiber la production d'humeur aqueuse et de favoriser l'écoulement^{1,2,4-8}.

Les médicaments de plusieurs classes ont des effets spécifiques sur chaque cible (Tableau 1)^{4,9}. Récemment, la pression veineuse épisclérale a été reconnue comme une cible valide distincte au sein du système d'écoulement trabéculaire¹⁰.

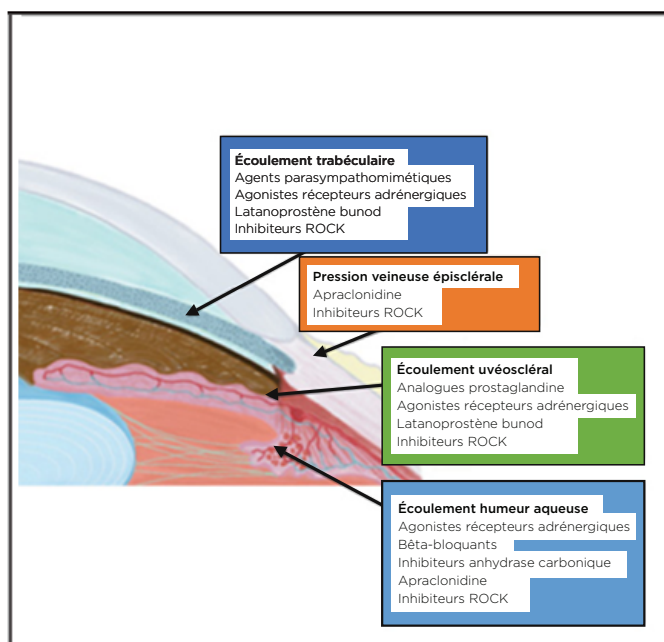
.....



Cibles des médicaments contre le glaucome dans la voie de l'humeur aqueuse⁶

Cibles:

- Écoulement trabéculaire
 - Agents parasympathomimétiques
 - Agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques (agonistes des récepteurs adrénergiques de type α_2)
 - Latanoprostène bunod
 - Inhibiteurs Rho kinase
- Pression veineuse épisclérale
 - Apraclonidine
 - Inhibiteurs Rho kinase
- Écoulement uvéoscléral
 - Analogues prostaglandines
 - Agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques (agonistes des récepteurs adrénergiques de type α_2)
 - Latanoprostène bunod
 - Inhibiteurs Rho kinase
- Écoulement humeur aqueuse
 - Agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques (agonistes des récepteurs adrénergiques de type α_2)
 - β -bloquants
 - Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique
 - Apraclonidine
 - Inhibiteurs Rho kinase



ROCK = Rho kinase.

Source: Al-Hummat G, et coll.⁶ Accès libre sous licence Creative Commons BY.

Classe / Composés	Mécanismes d'action			
	Augmentation écoulement uvéoscléral	Augmentation écoulement trabéculaire	Diminution production h. aqueuse	Diminution pression veineuse épisclérale
Agonistes des récepteurs α_2 -adrénergiques	✓		✓	
β -bloquants			✓	
Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique			✓	
Agents parasympathomimétiques		✓		
Analogues prostaglandines	✓	✓		
Nouveaux traitements				
Netasurdil		✓	?	✓
Netasurdil / Latanoprost	✓	✓	?	✓
Latanoprostène bunod	✓	✓		

Tableau. Médicaments topiques abaissant la PIO: mécanismes d'action⁴

Tableau. Médicaments du glaucome^{10a}

Mécanisme	Classe (mode d'administration)	Médicaments
Diminution de la synthèse d'humeur aqueuse	Bêtabloquants (collyre)	Bétaxolol (Betoptic [®] , Betoptic S [®]) Lévocabunolol (Betagan [®]) Timolol (Timoptic [®] , Timoptic XE [®])
	Sympathomimétiques agonistes sélectifs α_2 (collyre)	Apraclonidine (Iopidine [®]) Brimonidine (Alphagan [®] , Alphagan P [®])
	Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (collyre)	Brinzolamide (Azopt [®]) Dorzolamide (Trusopt [®])
	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique (per os)	Acétazolamide (Diamox [®])
Augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse	Parasympathomimétiques myotiques (collyre)	Pilocarpine (Pilocarpine 2 & 4)
	Prostaglandines (collyre)	Bimatoprost (Lumigan [®]) Latanoprost (Xalatan [®]) Travoprost (Travatan [®])
Associations de médicaments anti-glaucomeux	Bêtabloquants + inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (collyre)	Timolol + brinzolamide (Azarga [®]) Timolol + dorzolamide (Cosopt [®])
	Bêtabloquant + analogue de prostaglandines (collyre)	Timolol + latanoprost (Xalacom [®]) Timolol + bimatoprost (Eyzetan ou Ganfort [®]) Timolol + travoprost (Duotrav [®])
	Bêtabloquant + sympathomimétiques agonistes sélectifs α_2 (collyre)	Timolol + brimonidine (Combigan [®])
	Inhibiteur de l'anhydrase carbonique + analogue de prostaglandines (collyre)	Brinzolamide + brimonidine (Simbrinza [®])

Une analyse récente des bases de données des services de remboursement des frais de santé a révélé que 69,5 % des 5120 patients américains chez qui un glaucome a été diagnostiqué ont commencé à être traités avec un seul médicament, généralement un PGA topique (56,4 %)¹¹. Par ailleurs, 13 % des patients ont commencé à être traités avec une association de médicaments, soit avec un produit combiné (3,7 %), soit avec plusieurs médicaments (9,3 %). Les agents topiques individuels peuvent nécessiter un dosage de 1 à 3 fois par jour¹, ⁸. Le traitement à long terme est associé à une intolérance à au moins une classe de médicaments, et la réduction de la PIO peut être insuffisante même lorsque plusieurs classes sont combinées¹, ⁸.

Quatre médicaments combinés topiques à dose fixe ont été approuvés par la FDA pour le glaucome (tableau)¹²-¹⁶.

La combinaison à dose fixe (FDC) netarsudil/latanoprost est la première à inclure un PGA et la première à être indiquée pour une prise unique quotidienne.

Médicament	Approbation FDA	Dose	Agonistes des récepteurs α2-adrénérgiques	Agonistes des récepteurs β-adrénérgiques	CAI	PGA	ROCKi
Dorzolamide/timolol ^a	1998	BID		✓	✓		
Brominidine/timolol	2007	BID	✓	✓			
Brinzolamide/brimonidine	2013	TID	✓		✓		
Netarsudil/latanoprost	2019	DIE				✓	✓

Tableau. Mécanismes d'action des associations médicamenteuses topiques à dose fixe

^a Disponible avec et sans conservateurs.

CAI = inhibiteur de l'anhydrase carbonique; PGA = analogue de la prostaglandine; ROCKi = inhibiteur de la Rho kinase.

Source: Notices d'emballage¹²-¹⁶.

En raison des nombreuses options thérapeutiques, le choix d'une stratégie de gestion de la PIO doit tenir compte de la classe de médicaments, de la posologie et de la sécurité par rapport à l'efficacité¹⁷. Les problèmes d'observance peuvent compromettre l'efficacité du traitement, et les problèmes de tolérance et de sécurité peuvent empêcher l'utilisation d'un traitement par ailleurs efficace.

Latanoprost



Il a été démontré il y a plusieurs décennies que les prostaglandines réduisaient la PIO. Cependant, les molécules naturelles étaient associées à des limitations qui empêchaient le développement de produits thérapeutiques¹⁸, ¹⁹. Des modifications structurales de la prostaglandine F2α ont conduit au latanoprost, le premier médicament à base d'AGP. Le latanoprost a été approuvé pour un usage oculaire en 1996¹⁸, ¹⁹. En plus de plusieurs études soutenant l'efficacité de l'abaissement de la PIO du latanoprost, une étude britannique contrôlée par placebo a rapporté que la période de préservation de la FV était significativement plus longue dans le groupe latanoprost (n = 231) que dans le groupe placebo (n = 230), avec des proportions respectives de 15,2 % et 25,6 % des patients utilisant respectivement le latanoprost et le placebo ont atteint le critère de détérioration défini par le protocole à 24 mois (P = 0,006)²⁰. Les données d'autres études confirment qu'une meilleure observance des médicaments topiques contre le glaucome peut ralentir la détérioration de la FV²¹, ²².

Latanoprost: alternative au chlorure de benzalkonium

Depuis les années 1970, la plupart des organismes de réglementation exigent la présence de conservateurs dans les formulations de gouttes ophtalmiques multidoses²³. Le composé d'ammonium quaternaire BAK, utilisé dans environ 70 % des gouttes ophtalmiques, est connu pour ses effets cytotoxiques sur les tissus oculaires. Les approches visant à réduire au minimum l'exposition au BAK des gouttes ophtalmiques topiques comprennent l'utilisation de conservateurs alternatifs et le développement de formulations sans conservateur.

En 2018, la FDA a approuvé une formulation de latanoprost contenant le conservateur sorbate de potassium 0,47 %, devenant ainsi le premier produit de latanoprost sans BAK²⁴, ²⁵. Cependant, en plus de ses qualités de conservation, le BAK peut favoriser une meilleure pénétration cornéenne, améliorant les effets de l'ingrédient actif²³. En outre, l'élimination du BAK pourrait réduire l'efficacité du traitement. Un essai portant sur 578 patients souffrant de GAO ou d'OHT a comparé le latanoprost avec et sans BAK pour établir la non-infériorité²⁶.

Au cours de 7 visites d'étude sur 12 semaines, la réduction par rapport à la ligne de base à tous les points de temps dans le groupe recevant le latanoprost sans BAK était de 6 à 7 mm Hg²⁶. Cependant, la formulation sans BAK n'a pas satisfait aux critères prédéfinis de non-infériorité²⁶. Des EI oculaires liés au traitement ont été observés dans les groupes recevant le traitement avec et sans BAK, respectivement, dans 82,4 % et 79, % des cas, y compris des douleurs oculaires dans 64,0 % et 47,1 % des cas. Les auteurs ont conclu que malgré l'impossibilité d'établir la non-infériorité, le latanoprost sans BAK a entraîné une diminution substantielle de la PIO et a présenté une tolérabilité acceptable tout en évitant les risques potentiels à long terme associés à l'exposition au BAK²⁶.

L'innocuité à long terme de la formulation de latanoprost sans BAK a été examinée dans le cadre d'une étude de prolongation ouverte à laquelle ont participé 161 patients ayant terminé l'essai de non-infériorité²⁷. Tous les patients se sont autoadministré une goutte de latanoprost sans BAK par jour, 75 (46,5 %) d'entre eux ont participé à leur 10^e visite de fin d'étude à la semaine 36, et 149 (92,6 %) patients ont reçu un traitement sans BAK pendant au moins 24 semaines²⁷. Des effets indésirables liés au traitement ont été signalés chez 82,5 % et 91,4 % des patients de l'étude de base qui avaient déjà reçu la formulation sans BAK et la formulation de référence, et des douleurs oculaires chez 50,0 % et 64,2 % d'entre eux, respectivement. Les auteurs ont conclu que la formulation sans BAK était sûre et bien tolérée au cours d'une administration à long terme²⁷.

Latanoprost 0,005 % sans conservateur

En décembre 2022, la FDA a approuvé la première formulation de latanoprost sans conservateur, indiquée pour réduire la PIO chez les patients souffrant de GAO ou d'OHT^{28, 29}. Des données substantielles concernant cette formulation, disponible en dehors des États-Unis après son approbation initiale en 2013, ont été complétées par des données d'essais pivots supplémentaires aux États-Unis qui ont contribué à son approbation par la FDA^{30, 31}.

Le premier collyre au latanoprost PF arrive sur le marché

La FDA approuve la solution Iyuzeh 0,005 % pour les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire³².



Les patients et les cliniciens préfèrent de plus en plus les gouttes oculaires sans conservateur en raison de leur faible profil d'effets secondaires et de leur impact réduit sur la surface oculaire. Désormais, les patients atteints de glaucome qui suivent un traitement par gouttes peuvent également bénéficier des avantages d'une formule sans conservateur, suite à l'approbation récente par la FDA d'une nouvelle solution de latanoprost à 0,005 % par Thea Pharma, inc. La goutte, appelée Iyuzeh par la société, est fabriquée sans aucun des conservateurs courants des solutions ophtalmiques, y compris le chlorure de benzalkonium. Elle a été approuvée pour réduire la PIO élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

La société a indiqué dans son communiqué de presse qu'Iyuzeh a montré une capacité constante de réduction de la PIO et une bonne tolérabilité pour les patients lors des essais cliniques. Chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire, le traitement avec la goutte par rapport à une formule conservée par BAK (Xalatan) a entraîné une réduction comparable de la PIO (3 mm Hg à 8 mm Hg contre 4 mm Hg à 8 mm Hg). Les effets secondaires les plus fréquents observés dans les deux essais cliniques menés par l'entreprise étaient l'hyperémie conjonctivale (34 %) et l'irritation oculaire (19 %). À titre de comparaison, parmi les patients ayant pris du Xalatan, 37 % ont présenté une hyperémie conjonctivale et 31 % une irritation oculaire.

Les développeurs recommandent d'administrer la goutte une fois par jour, le soir. La réduction de la PIO se produit environ trois à quatre heures après l'administration de la goutte, et l'effet maximal est atteint après huit à douze heures, explique Thea. Elle ajoute que l'effet de réduction de la PIO persiste pendant au moins 24 heures.

Iyuzeh pourrait être une option thérapeutique viable pour vos patients atteints de glaucome ou d'hypertension oculaire qui prennent du latanoprost et qui subissent des effets négatifs en raison des conservateurs des gouttes.

Pour plus d'informations, visitez le site www.iyuzeh.com.

Le latanoprost à 0,005 % sans conservateur provoque des lésions de la surface oculaire semblables à celles de la sécheresse oculaire par la promotion de l'inflammation chez la souris

Objectif : Étudier les effets secondaires du latanoprost 0,005 % sans conservateur sur la surface oculaire murine³³.

Méthodes : Nous avons appliqué du latanoprost à 0,005 % ou un véhicule sur des souris selon deux schémas pendant 14 à 28 jours. La production de larmes a été mesurée par le test du coton au rouge de phénol et la fonction de barrière épithéliale de la cornée a été évaluée par la coloration au vert-dextran d'Oregon (OGD). La coloration acide périodique de Schiff (PAS) a été utilisée pour quantifier les cellules de gobelet conjonctivales (GC). L'expression des métalloprotéinases matricielles (MMP)-3 et -9, de l'occludine-1 et de la zonula occludens (ZO)-1 dans l'épithélium cornéen a été évaluée par coloration immunofluorescente et/ou par PCR quantitative en temps réel (qRT-PCR).

L'inflammation de la conjonctive a été évaluée par l'activation de P38 et NF- κ B, l'infiltration de cellules T CD4+ et la production de cytokines inflammatoires, notamment TNF- α , IL- β , IFN- γ , IL-17A et IL-13. L'apoptose de la surface oculaire a été évaluée par TUNEL et immunofluorescence pour les caspases-3 et -8 activées. Un test de viabilité cellulaire a été réalisé sur des cellules épithéliales cornéennes humaines.

Résultats: Le traitement topique au latanoprost a diminué la production de larmes, induit une perte de GC conjonctivale, perturbé la barrière épithéliale cornéenne et favorisé l'apoptose des cellules de la surface oculaire. Le traitement topique au latanoprost a augmenté l'expression des MMP-3 et -9, et a diminué l'expression de ZO-1 et d'occludin-1 dans l'épithélium cornéen. L'application topique de latanoprost a favorisé l'activation de la signalisation P38-NF- κ B et la production de TNF- α et IL- β dans la conjonctive. L'application topique de latanoprost a augmenté l'infiltration des cellules T CD4+, avec une production accrue d'IFN- γ et d'IL-17A et une production réduite d'IL-13 dans la conjonctive.

Conclusion: Le latanoprost à 0,005 % induit des lésions de la surface oculaire de type sécheresse oculaire en favorisant l'inflammation chez la souris.

Effets secondaires systémiques du latanoprost topique

Le latanoprost, un analogue de la prostaglandine (PGF $_{2\alpha}$), est un médicament antiglaucomeux couramment utilisé. Comme la concentration plasmatique est faible après une administration topique, il est peu probable que des effets indésirables systémiques se produisent¹. Des études menées sur des volontaires asthmatiques avec la prostaglandine PGF $_{2\alpha}$ topique n'ont montré aucun effet secondaire respiratoire. L'administration systémique de PGF $_{2\alpha}$ a des effets cardiaques significatifs^{3, 4, 5} et joue un rôle dans la médiation de la perception sensorielle (douleur)⁶. De tels effets secondaires n'ont pas été rapportés lors de l'utilisation topique. Nous rapportons cinq cas d'oppression thoracique suite à l'utilisation de gouttes ophtalmiques de latanoprost³⁴.

Rapports de cas

Cas 1: Une femme de 73 ans atteinte d'un glaucome primaire à angle ouvert a connu un échec thérapeutique avec plusieurs médicaments antiglaucomeux. Compte tenu du contrôle insuffisant de la pression intraoculaire et des effets secondaires indésirables des β -bloquants, de la brimonidine et du dorzolamide, elle a reçu un collyre au latanoprost (Xalatan® Pharmacia) en monothérapie. Après un mois de traitement au Xalatan, elle s'est plainte d'une oppression thoracique persistante. Bien qu'il n'y ait pas de preuve objective suggérant une ischémie cardiaque, les symptômes ont disparu à l'arrêt du médicament.

Cas 2: Une femme de 67 ans, hypertendue, souffrant d'une cardiopathie valvulaire et d'un glaucome primaire bilatéral à angle ouvert, a commencé à prendre des gouttes ophtalmiques de Xalatan. Elle a signalé une oppression thoracique pendant une semaine après 12 mois d'utilisation sans complication de Xalatan. Les symptômes ont disparu au bout d'une semaine et elle a pu continuer à prendre Xalatan sans autre problème.

Cas 3: Un homme de 82 ans, diabétique insulinodépendant, atteint d'un glaucome primaire bilatéral à angle ouvert, présentait des effets secondaires respiratoires aux β -bloquants. Il est passé au Xalatan en monothérapie. Il a développé une oppression thoracique 3 jours après le début du traitement. Les symptômes ont disparu au bout d'une semaine. Il a continué à prendre du Xalatan et ne s'est pas plaint de symptômes similaires depuis lors.

Cas 4: Un homme hypertendu de 89 ans souffrant d'un glaucome primaire à angle ouvert a été mis sous Xalatan, après avoir développé des effets secondaires avec les collyres timolol et brimonidine. Il a développé une oppression thoracique par intermittence après avoir commencé à recevoir le collyre Xalatan, qui a disparu au bout de deux mois. Il a continué à prendre le collyre Xalatan pendant 2 ans sans symptômes thoraciques.

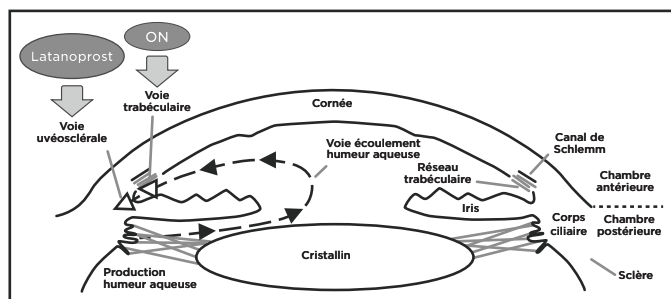
Cas 5: Une femme de 81 ans atteinte d'un glaucome primaire à angle ouvert a été mise sous Xalatan après avoir développé des effets secondaires respiratoires sous β -bloquants. Elle a développé une oppression thoracique une semaine après le début du traitement. Elle a consulté son médecin généraliste qui a posé un diagnostic présomptif d'angine de poitrine. Mais l'ECG réalisé le même jour était sans particularité. Elle a commencé à prendre du mononitrate d'isosorbide et de l'aspirine soluble. Le mononitrate d'isosorbide ayant provoqué de fortes céphalées, il a été arrêté le lendemain et la patiente a continué à prendre de l'aspirine soluble. Elle a continué à souffrir d'oppression thoracique pendant 4 mois alors qu'elle était sous Xalatan en gouttes et les symptômes ont disparu à l'arrêt du médicament.

Un essai américain de phase 3 a recruté des patients dont la PIO était contrôlée à ≤ 18 mm Hg en utilisant le latanoprost en monothérapie³⁰. Après une période d'élimination de ≥ 72 heures, les patients ont été répartis au hasard pour s'autoadministrer du latanoprost 0,005 % sans agent de conservation (n = 164) ou du latanoprost contenant du BAK (n = 170) une fois par jour, avec des évaluations au début de l'étude et aux jours 15, 42 et 84 à 8 h et 10 h et à 16 h 30. Le principal critère d'efficacité était le changement moyen de la PIO par rapport au début de l'étude à chaque point de repère temporel³⁰.

Les PIO diurnes moyennes dans les groupes sans agent de conservation et BAK de 18,8 et 19,2 mm Hg au départ ont été réduites à 16,3 et 15,8 mm Hg, respectivement, au jour 84³⁰. Les réductions moyennes de la PIO par rapport au départ étaient de 2,7 mm Hg (intervalle, 2,2-3,0) et 3,4 mm Hg (intervalle, 2,9-3,8), respectivement³⁰. Ces données ont été comparées aux résultats à 84 jours d'un essai européen de phase 3 dans lequel la PIO de départ était d'environ 24,0 mm Hg, avec des réductions moyennes par rapport au départ de 8,6 et 8,9 mm Hg dans les groupes sans agent de conservation et BAK, respectivement.

Moins de patients dans le groupe sans conservateur que dans le groupe BAK ont eu des effets indésirables liés au traitement (13,9 % contre 22,5 %), dont 5,5 % et 11,8 %, respectivement, ont été considérés comme liés au médicament à l'étude. La douleur au point d'instillation, l'hyperémie conjonctivale et le prurit au point d'instillation sont survenus chez < 2 % des patients dans le groupe sans conservateur.

Latanoprostène bunod 0,024 %



Latanoprostène bunod : Mécanisme d'action double

ON = oxyde nitrique.

Source: Fingeret M, et coll.³² Accès libre sous licence Creative Commons BY.

En 2017, la solution ophtalmique LBN 0,024 % administrée une fois par jour a reçu l'approbation de la FDA pour réduire la PIO⁹. Ce nouvel agent, qui diminue la PIO par les voies uvéosclérale et trabéculaire après avoir été métabolisé pour fournir une fraction d'oxyde nitrique, a réduit la PIO aussi efficacement que le latanoprost (Figure 4)^{9, 35, 36}.



L'étude VOYAGER a comparé la réduction diurne moyenne de la PIO avec 4 groupes de doses de LBN et un groupe témoin de latanoprost 0,005 %, instillé sous forme de gouttes quotidiennes chaque soir pendant 28 jours³⁷. L'efficacité dépendante de la dose a atteint un plateau aux 2 doses les plus élevées (0,024 % et 0,04 %), atteignant une réduction diurne de la PIO significativement plus importante que le latanoprost³⁴. Les effets indésirables étaient similaires entre le LBN 0,024 % et le latanoprost 0,005 %³⁷.

L'étude de phase 3 APOLLO menée auprès de patients souffrant de GAO ou d'HTO a comparé le LBN administré tous les soirs (n = 264) au maléate de timolol administré deux fois par jour (n = 123)³⁸. Le critère d'évaluation principal était la PIO dans l'œil étudié à chacun des 9 points d'évaluation à 8h, 12h et 16h, aux semaines 2 et 6 et au mois 3³⁸.

La PIO moyenne dans l'œil étudié était significativement plus basse dans le groupe LBN que dans le groupe timolol aux 9 points d'évaluation ($P \leq 0,002$), avec un changement par rapport à la ligne de base allant de -7,7 à -9,1 mm Hg dans le groupe LBN et de -6,6 à -8,0 mm Hg dans le groupe timolol. Un plus grand nombre de patients recevant le LBN que ceux recevant le timolol ont atteint une $PIO \leq 18$ mm Hg (22,9 % contre 11,3 %; $P = 0,005$) et une réduction de la $PIO \geq 25$ % (34,9 % contre 19,5 %; $P = 0,001$). Les effets indésirables ont été similaires dans les deux groupes³⁸.

En 2017, la FDA a donc approuvé le nouveau traitement topique Vyzulta (latanoprostène bunod, Bausch + Lomb). Les prostaglandines resteront le traitement de première intention chez les candidats appropriés, mais pour les personnes dont les yeux sont clairs, qui sont enceintes ou qui ont des antécédents d'œdème maculaire, les prostaglandines peuvent ne pas être appropriées », déclare Constance Okeke, MD, Norfolk, Va³⁹.

Les supprimeurs aqueux sont utilisés « parce qu'il le faut, mais la plupart d'entre nous s'accordent à dire que l'idéal est d'évacuer le liquide du réseau trabéculaire (RT), explique le docteur Nathan Radcliffe, de New York. Le double mécanisme d'action de Vyzulta en fait un grand pas en avant dans le traitement du glaucome d'une manière plus idéale. »

Et parce que cet agent particulier agit sur le RT, « il pourrait être logique qu'avant qu'un patient n'ait progressé vers une MT gravement endommagée, ou avant qu'il ne prenne quatre ou cinq médicaments différents, cela pourrait être une meilleure option, déclare Jason Bacharach, MD, Petaluma, Calif. Nous ne savons pas comment cela fonctionnerait à long terme pour les patients dont le RTT est gravement endommagée, mais, en théorie, il me semble logique que le double mécanisme d'action de Vyzulta puisse mieux fonctionner à des stades plus précoces ».

Selon le Dr Radcliffe, l'oxyde nitrique (ON) pourrait avoir des effets bénéfiques qui vont au-delà de la MT. La modification bunod « permet à la molécule de se cliver sur l'acide latanoprost dans l'ON », explique-t-il. L'ON agit au moyen du mécanisme de la guanosine-3',5'-monophosphate cyclique (GMPc) pour détendre la MT. « Cela fait de Vyzulta un agent à double flux, qui augmente le flux par la voie uvéosclérale et par la voie trabéculaire ».

Une première étude animale a suggéré que l'oxyde nitrique peut diminuer la pression veineuse épisclérale. Le Dr Radcliffe a noté que l'étude animale imitait ce qui « pourrait être les effets de Vyzulta », mais n'évaluait pas Vyzulta lui-même.

La Dre Okeke explique qu'il est entendu que l'ON détend les fibres du RT, les rendant plus perméables afin que l'humour puisse s'écouler plus facilement.

« Théoriquement, si l'effet de l'ON sur les tissus du RTT peut être prolongé pendant une longue période, on peut se demander si ce composé pourrait avoir le potentiel de modifier structurellement le fonctionnement du système d'écoulement, modifiant ainsi l'état général du glaucome », explique-t-elle.

Selon le Dr Bacharach, l'ajout de l'ON pourrait expliquer pourquoi certains sous-groupes de patients ont une réponse robuste à Vyzulta.

«Malheureusement, nous ne savons pas comment déterminer quels patients obtiendront cette baisse supplémentaire de la PIO, ajoute-t-il. Nous ne savons pas, dans le monde réel, quels patients obtiendront une baisse de 4 à 5 mm Hg, et les études cliniques n'ont pas été conçues pour l'évaluer.

«Au moins la moitié des patients que j'ai fait passer à Vyzulta à partir d'une prostaglandine de marque ou d'une prostaglandine générique ont pu obtenir une baisse supplémentaire de la pression, parfois jusqu'à 4-5 mm Hg de plus», affirme la Dre Okeke. Vyzulta a été extrêmement bien toléré et «certains patients ont dit qu'ils se sentaient mieux après le changement, signalant moins d'hyperémie et moins d'irritation lors de l'instillation».

Les inhibiteurs de ROCK diminuent également la pression veineuse épisclérale.

«La question se pose toujours de savoir si l'ajout d'un médicament traitant le RT serait complémentaire à la trabéculoplastie sélective au laser ou à la chirurgie mini-invasive du glaucome (MIGS), mais un médicament qui traiterai également la pression veineuse épisclérale serait non seulement complémentaire, mais devrait contribuer à augmenter le succès de ces autres procédures», explique le Dr Radcliffe.

Solution ophtalmique de latanoprostène Bunod 0,024 % : une revue dans le glaucome à angle ouvert et l'hypertension oculaire

La solution ophtalmique de latanoprostène bunod 0,024 % (ci-après dénommée latanoprostène bunod 0,024 %) [VyzultaMC] est un analogue de la prostaglandine F2 α donneur d'oxyde nitrique (NO) approuvé aux États-Unis pour la réduction de la pression intraoculaire (PIO) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert (GAO) ou d'hypertension oculaire⁴⁰.

On pense qu'il abaisse la PIO en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie uvéosclérale (acide de latanoprost) et en augmentant la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse par la voie du réseau trabéculaire (ON). Les résultats de deux études multinationales de phase III (APOLLO et LUNAR) et une analyse groupée de ces études ont démontré la non-infériorité du latanoprostène bunod 0,024 % par rapport à la solution ophtalmique de timolol 0,5 % (ci-après dénommée timolol 0,5 %) en ce qui a trait à son efficacité pour abaisser la PIO sur 3 mois chez des patients souffrant de GAO ou d'hypertension oculaire, la supériorité du latanoprostène bunod 0,024 % sur le timolol 0,5 % ayant été démontrée par la suite dans APOLLO et dans l'analyse groupée.

De plus, il n'y a pas eu de perte apparente de l'effet d'abaissement de la PIO au cours des périodes d'extension de sécurité ultérieures allant jusqu'à 9 mois. L'efficacité de l'abaissement de la PIO observée dans APOLLO et LUNAR a été confirmée dans une étude de phase III (JUPITER) chez des patients japonais, avec des réductions de la PIO observées précocement (semaine 4) et maintenues à plus long terme (12 mois). Le latanoprostène bunod 0,024 % a été bien toléré pendant une période allant jusqu'à 12 mois dans ces études, la plupart des effets indésirables liés au traitement oculaire étant de sévérité légère à modérée.

Ainsi, les données actuelles indiquent que le latanoprostène bunod 0,024 % administré une fois par jour est une option thérapeutique efficace et bien tolérée pour la réduction de la PIO chez les adultes souffrant de GAO ou d'hypertension oculaire.

Nétarsudil

La kinase Rho fournit une phosphorylation essentielle pour de nombreuses activités cellulaires, y compris l'adhésion, la migration, la prolifération, la contraction de l'actomyosine, la transformation, la rétraction des neurites, la phagocytose et l'apoptose^{41, 42}. Les inhibiteurs de la Rho kinase peuvent diminuer la PIO en induisant une relaxation cellulaire dans les cellules du réseau trabéculaire et du canal de Schlemm, en augmentant la perméabilité et en réduisant la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse (Figure 4)⁴². Les inhibiteurs de la Rho kinase peuvent également réguler à la hausse les molécules antioxydantes dans les cellules du réseau trabéculaire, inhiber la production d'espèces réactives de l'oxygène et favoriser la survie des cellules^{41, 42}. Le traitement par le netarsudil, premier inhibiteur de la Rho kinase de sa catégorie, qui a été approuvé en 2017 pour le traitement de la PIO chez les patients atteints de GAO et d'HTO, a également été associé à une réduction significative de la pression veineuse épisclérale.

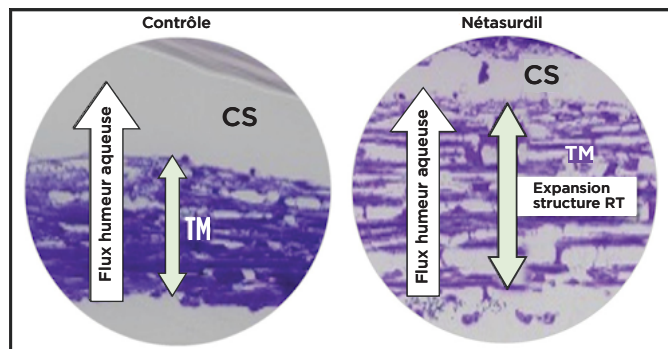


Figure. Contrôle versus Nétarsudil sur l'épaisseur du RT

Micrographies légères d'yeux de donneurs perfusés.

CS = canal de Schlemm; TM = réseau trabéculaire.

Source: Adapté de Ren R. et coll.¹⁰ Accès libre sous licence Creative Commons BY.



Dans les essais de phase 3 ROCKET-1 et ROCKET-2, le nétarsudil 0,02 % administré une fois par jour a été comparé au timolol 0,5 % administré deux fois par jour chez 1167 patients atteints de GAO ou d'HTO⁴³. Le nétarsudil était non inférieur au timolol chez les patients dont la PIO maximale de départ était < 25 mm Hg. Dans les données regroupées de ROCKET-1 et ROCKET-2, les changements de PIO par rapport à la ligne de base étaient stables dans les sous-groupes de PIO maximale de base décroissante (Figure 5)³⁷. Le traitement par timolol a permis une plus grande réduction de la PIO à des PIO de base plus élevées, avec un nombre significativement plus élevé de patients atteignant une réduction de PIO ≥ 20 % que ceux recevant le nétarsudil dans les sous-groupes avec une PIO de base < 27 et < 30 mm Hg⁴⁴. Dans les sous-groupes avec une PIO de base < 23 mm Hg, un nombre significativement plus élevé de patients sous nétarsudil que de patients sous timolol ont obtenu une réduction ≥ 20 % de la PIO diurne moyenne.

Dans les essais cliniques sur le nétarsudil, 53 % des patients recevant le médicament ont présenté une hyperémie conjonctivale, qui a entraîné l'arrêt du traitement chez 6 % des patients⁴⁵. Environ 20 % des participants ont présenté une verticilliose cornéenne, une douleur au point d'instillation et une hémorragie conjonctivale.

Association à dose fixe de nétarsudil/latanoprost



Une combinaison à dose fixe (FDC) de nétarsudil 0,02 % et de latanoprost 0,005 % a reçu l'approbation de la FDA pour la réduction de la PIO en 2019. L'approbation a été soutenue par les données des études MERCURY-1 et MERCURY-2 qui ont comparé la FDC nétarsudil/latanoprost avec ses composants en monothérapie. Dans les données regroupées de MERCURY-1 et MERCURY-2, la FDC a satisfait aux critères de supériorité à 3 mois par rapport à chaque composant actif aux 9 points de repère de l'étude ($P < 0,0001$)⁴⁶.

Une réduction ≥ 40 % de la PIO par rapport aux valeurs initiales a été obtenue par 30,9 %, 5,9 % et 8,5 % des patients recevant la FDC, le nétarsudil et le latanoprost, respectivement⁴⁶.

Les données de MERCURY-1 sur douze mois ont confirmé la supériorité de l'efficacité de la FDC nétarsudil/latanoprost par rapport à ses composants individuels⁴⁰. Les profils de sécurité étaient conformes à ceux des composants individuels⁴⁰. L'hyperémie conjonctivale était l'EI le plus fréquent, avec une incidence de 63,0 %, 51,4 % et 21,9 % dans les groupes FDC, nétarsudil et latanoprost, respectivement⁴⁷.

Le développement de nouveaux traitements topiques du glaucome se concentre sur l'amélioration de l'efficacité, la réduction de la charge de traitement et l'augmentation de la tolérabilité.

Dans un contexte où plusieurs classes de médicaments étaient disponibles pour réduire la PIO chez les patients atteints de glaucome, trois nouveaux agents ont été approuvés depuis 2017. La première formulation de latanoprost sans conservateur a reçu l'approbation de la FDA fin 2022, élargissant encore les options de traitement à long terme pour les patients atteints de glaucome.

SBI-100 : nouvelle émulsion ophtalmique

Skye Bioscience traite le premier patient de l'étude sur l'émulsion ophtalmique SBI-100 pour le glaucome

Skye Bioscience a traité le premier patient de son étude de phase 2 sur l'émulsion ophtalmique SBI-100, un agoniste CB1 administré sous forme de gouttes oculaires pour traiter les patients souffrant d'une PIO élevée, selon un communiqué de presse de la société⁴⁸.

« Nous faisons progresser la prochaine génération de médicaments expérimentaux ciblant le récepteur CB1 du système endocannabinoïde », a déclaré Punit Dhillon, président-directeur général de Skye, dans le communiqué.

L'émulsion ophtalmique SBI-100 utilise du THC synthétique pour se lier et activer les récepteurs CB1 dans les tissus oculaires afin de réduire la PIO. Elle a été rapportée comme étant sécuritaire et bien tolérée lors d'un essai de phase 1, sans aucun événement indésirable sérieux, selon la compagnie.

L'étude actuelle de phase 2, randomisée et en double aveugle, traitera 54 patients souffrant d'une PIO élevée et chez qui on a diagnostiqué un glaucome primaire à angle ouvert ou une hypertension oculaire. Les participants recevront des concentrations de 0,5 % ou 1 % de l'émulsion ophtalmique SBI-100 ou un placebo, à raison d'une goutte dans chaque œil deux fois par jour pendant 14 jours.

« Les principaux leaders d'opinion ont indiqué qu'il existe un besoin pour une classe alternative de médicaments pour le glaucome afin de servir les patients chez qui les traitements approuvés échouent et qui offrent potentiellement un profil d'innocuité amélioré, a déclaré Dhillon dans le communiqué. SBI-100 OE représente une occasion de mettre au point un produit de première classe avec des caractéristiques thérapeutiques différenciées.

Suite à nos résultats encourageants de phase 1, nous sommes impatients d'évaluer les résultats initiaux de la PIO de phase 2 au premier trimestre 2024 ».

Skye Bioscience annonce des résultats positifs de l'essai de phase 1 pour SBI-100 Ophthalmic Emulsion, son premier agoniste CB1 de sa catégorie mis au point pour le traitement du glaucome.

- SBI-100 OE est bien toléré, avec un faible taux d'hyperémie (8,4 %);
- Réduction de la pression intraoculaire (réduction moyenne de 23 %) chez des volontaires sains avec une PIO de base plus élevée (> 17 mm Hg).

Skye Bioscience⁴⁹ inc., une société pharmaceutique qui développe des médicaments ciblant le système endocannabinoïde, initialement axés sur le récepteur CB1 pour traiter le glaucome et les conditions métaboliques, est heureuse d'annoncer les résultats positifs de son essai clinique de phase 1 évaluant l'innocuité et la pharmacocinétique de l'émulsion ophtalmique SBI-100 (« OE »).

Ce premier agoniste du récepteur cannabinoïde de type 1 («CBI») est un promédicament formulé de façon unique sous forme de gouttes ophtalmiques, et est développé comme un nouveau mécanisme potentiel pour répondre aux besoins non satisfaits dans le traitement du glaucome.

« L'équipe de Skye est fière d'avoir achevé son premier essai sur l'homme d'un médicament ophtalmique ciblant le récepteur CBI et d'avoir franchi une étape importante dans sa démarche visant à fournir aux professionnels de la santé en ophtalmologie et à leurs patients atteints de glaucome un accès à une nouvelle classe de médicaments, a déclaré Punit Dhillon, président-directeur général de Skye. Il reste des besoins importants non satisfaits dans le traitement du glaucome. En particulier, l'hyperémie est un effet secondaire courant de la thérapie antiglaucomateuse et constitue une raison majeure pour laquelle les patients abandonnent le traitement avec les analogues de la prostaglandine. Nous croyons que le SBI-100 OE a un rôle potentiel distinct à jouer en tant que nouveau mécanisme pour cette maladie.

Résumé des résultats des essais Hyperémie

- Un volontaire sain sur 24 (4,2 %) dans le groupe à dose unique ascendante (SAD) et 2 sur 24 (8,4 %) dans le groupe à doses multiples ascendantes (MAD) de l'étude SBI-100 OE ont souffert d'hyperémie ou de rougeur des yeux.
- Aucun participant recevant le placebo n'a souffert d'hyperémie.

Sécurité et tolérance

- Un inconfort ou une douleur lors de l'administration de SBI-100 OE a été signalé et tout inconfort était transitoire et s'est résorbé en moyenne en moins de 15 minutes.
- SBI-100 OE a été jugé sûr, bien toléré, sans effets indésirables graves liés au médicament et les effets indésirables liés au traitement étaient cohérents avec les traitements oculaires appliqués par voie topique. Aucun participant à l'étude n'a abandonné l'étude à cause du SBI-100 OE.

Pharmacocinétique et présence systémique de THC dans le sang

- Bien que le SBI-100 OE ait été détecté au niveau systémique, avec des expositions augmentant avec les concentrations du médicament, aucun THC, l'ingrédient pharmaceutique actif du SBI-100 OE, ou son métabolite plus psychoactif, le 11-OH-THC, n'a été détecté dans le plasma d'aucune des cohortes, à l'exception d'un patient dans la cohorte SBI-100 OE à 1,0 %.
- L'absence de THC et de 11-OH-THC détectés dans le plasma confirme les effets secondaires systémiques minimes observés.

Diminution de la pression intraoculaire (PIO)

- Aucune différence n'a été observée dans la réduction de la PIO entre le placebo et le produit actif. L'absence de réduction significative de la PIO est peut-être due à la faible PIO moyenne de départ dans les deux groupes.

- Une analyse de sous-groupe des participants à l'étude dans le groupe MAD avec une PIO de base plus élevée, définie comme 17 mmHg ou plus, a été réalisée. Cinq des 18 participants à qui on a administré le SBI-100 OE répondaient à ce critère. Ces participants à l'étude ont connu une réduction de la PIO allant de 14 % à 31 %, avec une réduction moyenne de 23 %. Un participant avec une PIO de base plus élevée recevant un placebo a connu une réduction de la PIO de 14 %.

« Ces résultats sont encourageants pour l'avenir de ce programme, a déclaré Tu Diep, directeur du développement de Skye. Ces données suggèrent un profil de sécurité bénéfique par rapport aux médicaments actuellement approuvés pour le glaucome. L'observation d'une incidence d'hyperémie inférieure à 10 % pourrait constituer une caractéristique différenciatrice très importante par rapport aux médicaments concurrents contre le glaucome. L'absence d'effets secondaires systémiques et d'inconfort généralement nominal est très favorable. »

« En ce qui concerne notre évaluation de la pression intraoculaire, notre objectif principal était de surveiller les augmentations de pression résultant de l'administration du médicament afin de garantir la sécurité de nos patients et, à cet égard, nous n'avons pas constaté d'augmentation de la PIO. D'autre part, bien que des réductions significatives de la pression intraoculaire à l'aide de médicaments abaissant la PIO ne soient généralement pas attendues dans des populations en bonne santé, et bien que nous devions reconnaître que notre évaluation d'un sous-ensemble de participants ayant une PIO de base plus élevée n'était pas préspecifiée dans la conception de l'essai, nous sommes encouragés par ce premier signal chez l'homme que les participants du groupe MAD ayant une PIO de base plus élevée ont vu des réductions notables de la PIO. Ceci est en accord avec la recherche historique qui a montré la capacité du THC à abaisser la pression intraoculaire ».

« La réduction de la pression intraoculaire peut prévenir ou réduire la progression de la maladie dans le glaucome et est reconnue comme un critère d'évaluation clinique approuvable.

Nous sommes impatients de commencer notre étude de preuve de concept de phase 2 a) contrôlée par placebo, à double masque et randomisée, et de présenter nos premières données d'efficacité intermédiaires chez les patients présentant une PIO élevée au début de 2024. Nous préparons également le terrain pour une étude de phase 2 b) sur le SBI-100 OE comparativement à un médicament de contrôle actif, que nous prévoyons débiter plus tard en 2024 ».

Le SBI-100 OE de Skye possède une nouvelle structure moléculaire et une formulation en nanoémulsion qui ont été conçues pour permettre une livraison topique efficace et une meilleure pénétration d'un agoniste CBI dans les tissus oculaires. Dans des études précliniques impliquant trois espèces différentes, le médicament a permis d'améliorer l'efficacité thérapeutique et la durée de la réponse en abaissant la pression intraoculaire, se comparant favorablement à la norme de soins pour le traitement du glaucome. 

.....

1. Wagner IV, Stewart MW, Dorairaj SK. Updates on the diagnosis and management of glaucoma. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2022;6(6):618-635.
2. Liu P, Wang F, Song Y, Wang M, Zhang X. Current situation and progress of drugs for reducing intraocular pressure. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:20406223221140392.
3. Lam K, Lawlor M. Anatomy of the aqueous outflow drainage pathways. In: Sng CCA, Barton K, eds. *Minimally Invasive Glaucoma Surgery*. Springer; 2021:11-19.
4. Venkel B, Kolko M. Current medical therapy and future trends in the management of glaucoma treatment. *J Ophthalmol*. 2020;2020:6138132.
5. Carreon T, van der Merwe E, Fellman RL, Johnstone M, Bhattacharya SK. Aqueous outflow – a continuum from trabecular meshwork to episcleral veins. *Prog Retin Eye Res*. 2017;57:108-133.
6. Al-Humimat G, Marashdeh I, Daradkeh D, Kooner K. Investigational Rho kinase inhibitors for the treatment of glaucoma. *J Exp Pharmacol*. 2021;13:197-212.
7. Saha BC, Kumari R, Kushumesh R, Ambasta A, Sinha BP. Status of Rho kinase inhibitors in glaucoma therapeutics – an overview. *Int Ophthalmol*. 2022;42(1):281-294.
8. Tanna AP, Johnson M. Rho kinase inhibitors as a novel treatment for glaucoma and ocular hypertension. *Ophthalmology*. 2018;125(11):1741-1756.
9. Latanoprostene bunod ophthalmic solution. Info-médicament. Bausch + Lomb; 2019.
10. Ren R, Li G, Le TD, Kopczynski C, Stamer WD, Gong H. Netarsudil increases outflow facility in human eyes through multiple mechanisms. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(14):6197-6209.
- 10a). <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiglaucomateux>
11. Schwartz GF, Patel A, Naik R, Lunacsek O, Ogbonnaya A, Campbell J. Characteristics and treatment patterns of newly diagnosed open-angle glaucoma patients in the United States: an administrative database analysis. *Ophthalmol Glaucoma*. 2021;4(2):117-125.
12. Natarsudil and latanoprost ophthalmic solution. Info-médicament. Aerie Pharmaceuticals, Inc; 2020.
13. Dorzolamide hydrochloride and timolol maleate solution. Info-médicament. Akorn, Inc; 2020.
14. Dorzolamide hydrochloride-timolol maleate ophthalmic solution. Info-médicament. Thea Pharma Inc; 2022.
15. Brinzolamide/brimonidine tartrate ophthalmic suspension. Info-médicament. Alcon Laboratories, Inc; 2021.
16. Brimonidine tartrate/timolol maleate ophthalmic solution. Info-médicament. Allergan; 2015.
17. Wang T, Cao L, Jiang Q, Zhang T. Topical medication therapy for glaucoma and ocular hypertension. *Front Pharmacol*. 2021;12:749858.
18. Alm A. Latanoprost in the treatment of glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:1967-1985.
19. Klimko PG, Sharif NA. Discovery, characterization and clinical utility of prostaglandin agonists for the treatment of glaucoma. *Br J Pharmacol*. 2019;176(8):1051-1058.
20. Garway-Heath DF, Crabb DP, Bunce C, et al. Latanoprost for open-angle glaucoma (UKGTS): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385(9975):1295-1304.
21. Sleath B, Blalock S, Covert D, et al. The relationship between glaucoma medication adherence, eye drop technique, and visual field defect severity. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2398-2402.
22. Tappay I, Broadway DC. Improving adherence to topical medication in patients with glaucoma. *Patient Prefer Adherence*. 2021;15:1477-1489.
23. Goldstein MH, Silva FQ, Blender N, Tran T, Vantipalli S. Ocular benzalkonium chloride exposure: problems and solutions. *Eye (Lond)*. 2022;36(2):361-368.
24. Eyewire. Sun Pharma receives FDA approval for Xelpros to treat open-angle glaucoma or ocular hypertension. September 14, 2018. Accessed June 19, 2023. <https://eyewire.news/search?q=Sun+Pharma+receives+FDA+approval+for+Xelpros+to+treat+open-angle+glaucoma+or+ocular+hypertension>
25. Latanoprost ophthalmic solution. Info-médicament. Sun Pharmaceutical Industries, Inc; 2020.
26. Wirta D, Malhotra R, Peace J, et al. Noninferiority study comparing latanoprost 0.005% without versus with benzalkonium chloride in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Eye Contact Lens*. 2022;48(4):149-154.
27. Shen Lee B, Malhotra R, Sall K, Mitchell B, Peace J. Open-label extension study comparing latanoprost 0.005% without vs with benzalkonium chloride in open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:2285-2293.
28. Ford J. Thea Pharma receives FDA approval for IYUZEH preservative-free latanoprost. December 16, 2022. Accessed June 19, 2023. <https://www.glaucomaphysician.net/issues/2022/december-2022/thea-pharma-receives-fda-approval-for-iyuzeh-pres>
29. Latanoprost ophthalmic solution. Info-médicament. Thea Pharma, Inc; 2022.
30. Bacharach J, Ahmed I, Sharpe E, Korenfeld M, Alpern L, Baudouin C. Preservative-free versus preserved latanoprost 0.005% in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) or ocular hypertension (OHT): a US phase 3 study. Presented at: ASCRS/ASOA Symposium & Congress; May 5-8, 2023; San Diego, CA.
31. Harasymowycz P, Hutnik C, Rouland JF, et al. Preserved versus preservative-free latanoprost for the treatment of glaucoma and ocular hypertension: a post hoc pooled analysis. *Adv Ther*. 2021;38(6):3019-3031.
32. <https://www.reviewofoptometry.com/article/first-pf-latanoprost-eye-drop-hits-the-market>
33. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2687704>
34. <https://www.nature.com/articles/6700351>
35. Fingeret M, Gaddie IB, Bloomenstein M. Latanoprostene bunod ophthalmic solution 0.024%: a new treatment option for open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Clin Exp Optom*. 2019;102(6):541-550.
36. Kawase K, Vittitow JL, Weinreb RN, Araie M, Group JS. Long-term safety and efficacy of latanoprostene bunod 0.024% in Japanese subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the JUPITER study. *Adv Ther*. 2016;33(9):1612-1627.32.
37. Weinreb RN, Ong T, Scassellati Sforzolini B, et al. A randomised, controlled comparison of latanoprostene bunod and latanoprost 0.005% in the treatment of ocular hypertension and open angle glaucoma: the VOYAGER study. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(6):738-745.
38. Weinreb RN, Scassellati Sforzolini B, Vittitow J, Liebmann J. Latanoprostene bunod 0.024% versus timolol maleate 0.5% in subjects with open-angle glaucoma or ocular hypertension: the APOLLO study. *Ophthalmology*. 2016;123(5):965-973.
39. <https://www.ophtalmologymangement.com/issues/2019/june-2019/rx-perspective>
40. Hoy SM. Latanoprostene Bunod Ophthalmic Solution 0.024%: A Review in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension. *Drugs*. 2018 May;78(7):773-780. doi: 10.1007/s40265-018-0914-6. Erratum in: *Drugs*. 2018 Jun;78(8):857. PMID: 29761382; PMCID: PMC5976683.
41. Nau CB, Malihi M, McLaren JW, Hodge DO, Sit AJ. Circadian variation of aqueous humor dynamics in older healthy adults. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(12):7623-7629.
42. Lee SS, Robinson MR, Weinreb RN. Episcleral venous pressure and the ocular hypotensive effects of topical and intracameral prostaglandin analogs. *J Glaucoma*. 2019;28(9):846-857.
43. Serle JB, Katz LJ, McLaurin E, et al. Two phase 3 clinical trials comparing the safety and efficacy of netarsudil to timolol in patients with elevated intraocular pressure: Rho kinase elevated IOP treatment trial 1 and 2 (ROCKET-1 and ROCKET-2). *Am J Ophthalmol*. 2018;186:116-127.
44. Singh IP, Fechtner RD, Myers JS, et al. Pooled efficacy and safety profile of netarsudil ophthalmic solution 0.02% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2020;29(10):878-884.
45. Netarsudil ophthalmic solution. Info-médicament. Aerie Pharmaceuticals, Inc; 2019.
46. Asrani S, Bacharach J, Holland E, et al. Fixed-dose combination of netarsudil and latanoprost in ocular hypertension and open-angle glaucoma: pooled efficacy/safety analysis of phase 3 MERCURY-1 and -2. *Adv Ther*. 2020;37(4):1620-1631.
47. Brubaker JW, Teymorian S, Lewis RA, et al. One year of netarsudil and latanoprost fixed-dose combination for elevated intraocular pressure: phase 3, randomized MERCURY-1 study. *Ophthalmol Glaucoma*. 2020;3(5):327-338.
48. https://www.healio.com/news/optometry/20231130/skye-bioscience-treats-first-patient-in-study-of-sbi100-ophthalmic-emulsion-for-glaucoma?utm_source=selligent&utm_medium=email&utm_campaign=news
49. <https://www.newsfilecorp.com/release/185167/Skye-Bioscience-Announces-Positive-Phase-1-Trial-Results-for-SBI100-Ophthalmic-Emulsion-Its-First-in-Class-CBI-Agonist-Being-Developed-for-the-Treatment-of-Glaucoma>