



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

ARTICLE 1

.....

## Approche pharmacologique de la presbytie • partie II



### Brimochol

Brimochol est une combinaison exclusive de carbachol et de brimonidine qui peut durer jusqu'à 8 heures, du laboratoire VisusTherapeutics.

L'agent est entré dans les essais de phase 2 et devrait recruter 40 patients pour évaluer la sécurité et l'efficacité de deux formulations de l'agent; le critère d'évaluation principal est le pourcentage de sujets gagnant  $\geq 3$  lignes d'acuité visuelle de près sans perdre la vision de loin.

La société prévoit obtenir les premiers résultats de la phase 2 à la fin du deuxième trimestre de cette année et commencera deux études de phase 3 qui devraient recruter plus de 500 patients au troisième trimestre.

**Le carbachol pourrait avoir une durée d'effet plus longue que la pilocarpine, et la société note que la brimonidine semble atténuer certains des effets indésirables des miotiques comme l'hyperémie, les maux de tête et les douleurs aux sourcils.**

Les données publiées précédemment sur 57 patients ont montré que les patients traités avec l'association ont obtenu une amélioration moyenne de 5 lignes de l'acuité visuelle de près sur 12 heures, sans plaintes de maux de tête ou de douleurs au front et sans perte de vision de loin.

Les données sur le Brimochol sont très positives, déclare Neda Shamie, MD, partenaire du Maloney-Shamie Vision Institute à Los Angeles et membre du conseil consultatif clinique de VisusTherapeutics. «La durée d'action était d'au moins 8 heures, ce qui semble être le point idéal, et est unique à cette formulation, ce qui est un gros avantage.

Le profil d'effets secondaires en termes de douleurs aux sourcils et de maux de tête, que nous savons être communs avec la pilocarpine, est bien inférieur à ce que j'ai pu observer avec des gouttes similaires.»

**Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04774237**

### **Étude d'innocuité et d'efficacité de BRIMOCHOL™, BRIMOCHOL™ F et Carbachol chez des sujets atteints de presbytie phaqué et pseudophaqué emmétropique.**

**Résumé succinct:** Étude d'innocuité et d'efficacité des solutions ophtalmiques topiques en monothérapie BRIMOCHOL™ vs BRIMOCHOL™ F vs Carbachol chez des sujets atteints de presbytie phaqué et pseudophaqué emmétrope.

**Description détaillée:** Étude d'innocuité et d'efficacité de phase 2, à 3 doses, multicentrique, randomisée, à double insu et croisée de la solution ophtalmique topique BRIMOCHOL™ vs. la solution ophtalmique topique BRIMOCHOL™ F vs. la monothérapie avec la solution ophtalmique topique Carbachol chez les sujets atteints de presbytie emmétrope phaqué et pseudophaqué.

#### **81 participants**

**Titre officiel:** Étude de phase 2 à 3 doses, multicentrique, randomisée, à double insu et croisée sur l'innocuité et l'efficacité de la solution ophtalmique topique BRIMOCHOL™ par rapport à la solution ophtalmique topique BRIMOCHOL™ F par rapport à la monothérapie avec la solution ophtalmique topique Carbachol chez des sujets atteints de presbytie phaqué emmétrope et pseudophaqué.

**Date réelle de début de l'étude: 24 mars 2021**

**Date réelle de fin de l'étude primaire: 19 octobre 2021**

**Date réelle de fin de l'étude: 19 octobre 2021**

### **Amélioration de la vision des presbytes grâce aux miotiques**

Évaluer l'efficacité de l'utilisation d'un médicament parasymphomimétique (carbachol) avec un agoniste alpha (brimonidine) pour créer un myosis optiquement bénéfique afin de réduire l'effet de la presbytie<sup>33</sup>.

**Méthodes:** Dans cet essai clinique prospectif, à double insu, randomisé et contrôlé par placebo, 48 sujets naturellement emmétropes et presbytes âgés de 43 ans à 56 ans, ayant une acuité visuelle de loin non corrigée d'au moins 20/20 dans les deux yeux, sans pathologie oculaire supplémentaire, ont pu être inclus. Les sujets ont été divisés en 2 groupes. Le groupe de traitement (n=30 yeux) a reçu une dose unique de 2,25% de carbachol plus 0,2% de brimonidine en collyre. Le groupe témoin (n=18 yeux) a reçu des gouttes de placebo.

Les gouttes ont été administrées à tous les sujets de manière masquée, dans leur œil non dominant. Le suivi post-traitement minimum était de 3 mois. La taille de la pupille des sujets et les acuités visuelles de près et de loin ont été évaluées avant et après le traitement à 1, 2, 4, 8 et 10 heures, par un examinateur masqué, dans la même pièce éclairée.

**Résultats:** Une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle de près a été obtenue chez tous les sujets ayant reçu des gouttes de carbachol plus brimonidine (P<0,0001). Dans cette étude masquée, tous les sujets ont aimé et utiliseraient cette thérapie si elle était disponible. Aucun n'a voulu utiliser le placebo. Il n'y a eu aucun signe de tolérance, ou tachyphylaxie, pendant la période d'étude.

**Conclusions:** L'amélioration de la profondeur de champ en réduisant la pupille a entraîné une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle de près chez des sujets presbytes emmétropes. Carbachol et brimonidine semblent être une alternative acceptable et sûre aux lentilles correctrices et aux procédures chirurgicales.

Le principal produit candidat de Visus est le BRIMOCHOL™, une formulation exclusive qui combine deux produits pharmaceutiques bien étudiés et approuvés par la FDA: le carbachol et le tartrate de brimonidine. Visus a récemment finalisé l'acquisition de tous les actifs de brevet qui sous-tendent le développement de BRIMOCHOL, qui est basé sur une recherche pionnière menée par Herb Kaufman, M.D., un ophtalmologiste célèbre qui est responsable de plus de 15 innovations marquantes dans le domaine des soins oculaires et au-delà<sup>34</sup>.

Cinq études cliniques ont été menées pour évaluer la sécurité et l'efficacité de BRIMOCHOL. Dans l'étude clinique la plus récente portant sur 57 patients, BRIMOCHOL a démontré une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle avec un gain de près de 5 lignes de Jaeger ou plus, l'effet ayant duré au moins 12 heures. La même étude a révélé que BRIMOCHOL était bien toléré, aucun cas de maux de tête ou de douleur aux sourcils n'ayant été signalé dans cette combinaison exclusive. Les essais de phase II ont commencé au début de 2021.

### **CSF-1 (PresbiDrops) (pilocarpine)**

#### **Orasis Pharmaceuticals annonce le lancement d'études cliniques de phase 3 sur un nouveau collyre candidat pour le traitement de la presbytie**

Orasis Pharmaceuticals, une société pharmaceutique ophtalmique émergente axée sur le développement d'une solution pharmaceutique innovante pour le traitement des symptômes de la presbytie, a annoncé aujourd'hui le lancement des études cliniques de phase 3 NEAR-1 et NEAR-2 aux États-Unis, évaluant son nouveau candidat collyre conçu pour améliorer la vision de près des personnes atteintes de presbytie<sup>35</sup>.

«Nous sommes ravis de passer à la dernière étape du développement clinique de notre collyre correcteur tout en préparant la précommercialisation, a déclaré Elad Kedar, directeur général d'Orasis.

La presbytie, l'incapacité à se concentrer sur les objets proches, est une condition progressive et omniprésente qui affecte près de deux milliards de personnes âgées de plus de 40 ans dans le monde entier. Orasis s'engage à rendre la vision de près à nouveau claire pour les personnes qui vivent avec cette maladie. Notre formulation exclusive de gouttes ophtalmiques a été conçue pour atteindre l'équilibre optimal entre efficacité, sécurité et confort. Les résultats prometteurs de notre étude de phase 2b bien alimentée, ainsi que le récent financement de série C, ont ouvert la voie à l'avancement de notre produit candidat vers la phase 3 du développement et les efforts de précommercialisation. Nous sommes impatients d'offrir cette option nouvelle et non invasive pour la presbytie aux prestataires de soins oculaires et aux patients».

Les études de phase 3 NEAR-1 et NEAR-2 sont des essais cliniques multicentriques, en double aveugle et en groupes parallèles, menés aux États-Unis auprès d'environ 600 participants atteints de presbytie afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité du produit candidat d'Orasis.

Selon M. Kedar<sup>36</sup>, la clé du succès lorsqu'on traite la presbytie en réduisant le diamètre des pupilles est de ne pas imposer au patient un myosis excessif, qui peut avoir un effet négatif sur la vision de loin, la vision nocturne et le champ visuel. En recherchant le confort, M. Kedar affirme que son équipe a formulé une goutte qui réduit au minimum les effets secondaires tels que les maux de tête, les douleurs aux sourcils et les yeux rouges. «Bien que les éléments spécifiques de notre véhicule soient exclusifs, je peux dire que notre équilibre minutieux nous permet d'obtenir l'effet thérapeutique désiré à une concentration nettement inférieure à la fourchette de glaucome pour la pilocarpine», dit-il.

**En ce qui concerne une date potentielle de lancement, M. Kedar ajoute :**  
«**Nous nous concentrons actuellement sur l'achèvement des essais de phase III en cours, la lecture des données étant prévue plus tard cette année. La soumission et l'examen par la FDA suivront peu après.**»

**Identifiant ClinicalTrials.gov: NCT03885011**

**Évaluation multicentrique à double insu de l'efficacité et de la sécurité du CSF-1 dans le traitement de la presbytie<sup>37</sup>.**

**Bref résumé:** Il s'agit d'une étude multicentrique à 4 visites, randomisée, à double insu et à groupes parallèles, qui évalue la sécurité et l'efficacité du CSF-1 dans le traitement de la presbytie.

**Description détaillée:** Il s'agit d'une étude à 4 visites, multicentrique, randomisée, à double insu et en groupes parallèles, qui évalue la sécurité et l'efficacité du CSF-1 dans le traitement de la presbytie. Environ 150 sujets seront recrutés dans 7 centres d'étude aux États-Unis. Lors de la visite 2, les sujets seront randomisés 1:1:1 dans l'un des trois groupes de traitement: CSF-1, composant CSF-1 #1, ou composant CSF-1 #2. Tous les sujets recevront deux fois par jour dans les deux yeux une seule goutte du traitement qui leur a été attribué pendant environ une semaine. Lors de la visite 3, les sujets randomisés pour le CSF-1 recevront désormais une concentration différente de CSF-1, les sujets randomisés pour le composant 1 du CSF-1 recevront une concentration différente du composant 1 du CSF-1 et les sujets randomisés pour le composant 2 du CSF-1 continueront à recevoir la même concentration de composant 2 du CSF-1. Tous les sujets continueront à recevoir des doses deux fois par jour dans les deux yeux pendant environ une semaine.

**166 participants**

**Titre officiel:** Une évaluation multicentrique à double insu de l'efficacité et de la sécurité du CSF-1 dans le traitement de la presbytie.

**Date réelle de début de l'étude: 26 février 2019**

**Date réelle de fin de l'étude primaire: 11 juillet 2019**

**Date réelle de fin de l'étude: 26 juillet 2019**

**Identifiant ClinicalTrials.gov: NCT04599933**

**Évaluation de l'efficacité et de la sécurité du CSF-1 dans la correction temporaire de la presbytie (NEAR-1)<sup>38</sup>.**

**Bref résumé:**

Il s'agit d'une étude multicentrique à 4 visites, randomisée, à double insu et contrôlée par véhicule, qui évalue la sécurité et l'efficacité du CSF-1 dans la correction temporaire de la presbytie.

**300 participants**

**Titre officiel:** Une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par véhicule, évaluant l'efficacité et la sécurité du CSF-1 dans la correction temporaire de la presbytie (l'étude NEAR-1: restauration de l'acuité visuelle de près).

**Date réelle de début de l'étude: 19 octobre 2020**

**Date d'achèvement primaire estimée: 7 décembre 2021**

**Date d'achèvement estimée de l'étude: 14 décembre 2021**

**ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04599972**

**Évaluation de l'efficacité et de la sécurité du CSF-1 dans la correction temporaire de la presbytie (NEAR-2)<sup>39</sup>.**

**Bref résumé:** Il s'agit d'une étude multicentrique à 4 visites, randomisée, à double insu et contrôlée par véhicule, qui évalue la sécurité et l'efficacité du CSF-1 dans la correction temporaire de la presbytie.

### 300 participants

**Titre officiel:** Une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par véhicule, évaluant l'efficacité et la sécurité du CSF-1 dans la correction temporaire de la presbytie (l'étude NEAR-2: restauration de l'acuité visuelle de près).

**Date réelle de début de l'étude: 26 octobre 2020**

**Date d'achèvement primaire estimée: 7 décembre 2021**

**Date d'achèvement estimée de l'étude: 14 décembre 2021**

### Orasis Pharmaceuticals annonce que le collyre CSF-1 satisfait au critère principal de l'étude clinique de phase 2b sur la presbytie

Orasis Pharmaceuticals LTD, une société pharmaceutique qui développe un collyre correcteur pour le traitement de la presbytie en phase clinique comme solution de rechange aux lunettes de lecture, a annoncé aujourd'hui que son collyre CSF-1 a satisfait au critère principal d'une étude clinique de phase 2b chez des personnes atteintes de presbytie<sup>40</sup>.

Le CSF-1 a démontré avec succès une amélioration statistiquement significative de l'acuité visuelle de près corrigée pour la distance, avec un gain de 3 lignes ou plus. De plus, le CSF-1 a démontré un profil de sécurité et de tolérance exceptionnel. Les résultats complets de l'étude seront soumis pour présentation lors d'une prochaine réunion médicale.

«L'achèvement réussi de l'étude de phase 2b est une étape importante pour Orasis. Nous sommes encouragés par ces résultats et par le potentiel du CSF-1 pour améliorer la qualité de vie des personnes atteintes de presbytie, a déclaré Elad Kedar, directeur général d'Orasis. CSF-1 peut potentiellement alléger le fardeau des lunettes de lecture et offrir une solution significative pour des millions de personnes vivant avec une hypermétropie liée à l'âge dans le monde.»

**« Nous sommes satisfaits de la performance clinique de CSF-1 dans notre étude de phase 2b, comme le démontrent les résultats positifs en matière d'efficacité, de sécurité et de tolérance, a déclaré Dr Ron Neumann, M.D., directeur médical d'Orasis. Nous sommes impatients de présenter des détails supplémentaires lors d'une prochaine réunion d'ophtalmologie. En attendant, nous avançons aussi rapidement que possible dans notre préparation à la phase 3. »**

L'étude de phase 2b (NCT03885011) était un essai clinique multicentrique à double insu qui a évalué l'efficacité et la sécurité du CSF-1 chez 166 participants répartis dans plusieurs centres de recherche aux États-Unis.

## FOV Tears

### Pseudo-accommodation dynamique

L'ophtalmologiste colombien Luis Felipe Vejarano, MD, a mis au point un collyre combiné pour une utilisation binoculaire biquotidienne, appelé FOV Tears. Selon le Dr Vejarano, le début de l'action est de cinq à dix minutes pour 70 % des utilisateurs au troisième mois d'utilisation, et la durée de l'effet est d'environ quatre à cinq heures au début, mais s'étend à environ huit heures avec une utilisation continue<sup>41, 42</sup>.

Les gouttes contiennent de la pilocarpine 0,247 %, de la phényléphrine 0,78 %, du polyéthylène glycol 0,09 %, du népafénac 0,023 %, de la phéniramine 0,034 % et de la naphazoline 0,003 %. La raison d'être de cette formulation, explique le Dr Vejarano, est de permettre ce qu'il appelle une «pseudo-accommodation dynamique», dans laquelle l'amélioration prédominante de la vision de près provient d'une réelle accommodation plutôt que de l'effet sténopé. L'avantage est que le maintien de la variation physiologique du diamètre de la pupille empêche l'assombrissement de la vision en intérieur.

La pilocarpine assure à la fois le myosis et l'accommodation. Parallèlement, la phényléphrine, le népafénac, la phéniramine et la naphazoline contrecarrent le spasme du muscle ciliaire, la congestion vasculaire et l'hyperémie induite par la pilocarpine, et aident à éviter une constriction pupillaire excessive. Enfin, le polyéthylène glycol est un lubrifiant qui améliore la tolérance des gouttes lors de l'instillation.

Dans une étude pilote publiée en 2016, les chercheurs décrivent les résultats de 14 sujets presbytes âgés de 41 ans à 55 ans utilisant la formulation FOV Tears. Les résultats ont montré une amélioration moyenne de l'acuité visuelle de près non corrigée d'environ deux à trois lignes dans chaque œil et en binoculaire, passant d'une moyenne de base d'environ J 3,5 à environ J 1,5 avec une amélioration  $\geq 3$  lignes jusqu'à quatre heures pour sept patients (50 % des sujets). Aucun des patients n'a présenté une perte d'acuité visuelle de loin sans aide, que ce soit en monoculaire ou en binoculaire, et aucun événement indésirable n'a été signalé.

Selon le Dr Vejarano, les résultats d'une étude de FOV Tears sur plus de 300 presbytes répartis en deux groupes, l'un d'emmétropes naturels et l'autre d'emmétropes après LASIK, seront bientôt publiés. En outre, il indique qu'un essai portant sur 60 patients en Europe débutera bientôt. Actuellement, FOV Tears n'est disponible qu'en Colombie.

## Traitement pharmacologique de la presbytie par de nouveaux collyres à instillation binoculaire: une étude pilote

**Objectif:** Examiner la faisabilité, en termes de sécurité et d'efficacité potentielle, d'une nouvelle association médicamenteuse à usage binoculaire comme solution pharmacologique non invasive pour le traitement de la presbytie<sup>43, 45</sup>.

**Méthodes:** Quatorze sujets presbytes emmétropes (28 yeux) ont reçu une goutte de la préparation à l'étude dans chaque œil. Pour chaque patient, l'acuité visuelle de loin non corrigée, l'acuité visuelle de près non corrigée, la réfraction de près et de loin, la meilleure acuité visuelle corrigée, la meilleure acuité visuelle de loin et de près corrigée, la taille de la pupille photopique et scotopique, le test de Schirmer, le nombre de cellules endothéliales, la pression intraoculaire, la kératométrie, la pachymétrie et la profondeur de la chambre antérieure ont tous été effectués ou évalués avant l'administration des gouttes ophtalmiques, puis 0,5, 1, 2, 3, 4 et 5 heures, 1 semaine et 1 mois après l'administration, de manière prospective dans chaque œil et de manière binoculaire.

**Résultats:** Les résultats ont montré que l'acuité visuelle de près non corrigée s'est améliorée d'environ 2 à 3 lignes par rapport à la ligne de base dans chaque œil et de façon binoculaire. Il n'y a pas eu de dégradation de la vision de loin non corrigée dans chaque œil et de manière binoculaire chez aucun patient. Les mesures de réfraction effectuées dans cette étude ont montré qu'il y avait un décalage myopique maximal de seulement 0,5 D qui s'est progressivement réduit et a disparu au bout de 4 heures.

**Conclusion:** Le nouveau traitement médicamenteux topique analysé ici a amélioré de manière significative la vision de près sans affecter la vision de loin. Ce traitement pharmacologique binoculaire de la presbytie a le potentiel d'améliorer la vision de lecture des presbytes et possède les avantages d'une thérapie sans monovision. Un essai clinique randomisé, contrôlé et à double insu, avec un schéma de traitement deux fois par jour, est en cours dans notre établissement.

L'effet positif de cette combinaison pharmacologique sur les performances en vision de près a été noté dans une étude pilote précédente menée par le même groupe.<sup>46</sup> Ils ont rapporté que le diamètre de la pupille était significativement augmenté en conditions photopiques uniquement pendant la première heure, et qu'il diminuait significativement en conditions scotopiques entre 4 et 5 heures après l'instillation de la goutte<sup>47,48</sup>. Les résultats ont montré que l'UNVA s'est améliorée d'environ 2 à 3 lignes dans chaque œil et de manière binoculaire, passant d'une moyenne de base d'environ J 3,5 à environ J 1,5. En résumé, les larmes FOV stimulent la contraction du corps ciliaire et maintiennent une variation physiologique du diamètre de la pupille, et le traitement binoculaire évite l'aggravation des performances visuelles en cas de lumière réduite et permet une fusion physiologique des images avec une mise au point claire à des distances proches, intermédiaires et lointaines.

**Amélioration de la vision de près grâce à l'utilisation d'un nouveau composé topique pour la correction de la presbytie: une étude clinique prospective, consécutive, interventionnelle et non comparative.**

Rapporter les résultats en matière de vision de près, de qualité optique et de diamètre pupillaire d'une nouvelle thérapie pharmacologique (FOV Tears) pour la presbytie<sup>49</sup>.

**Méthodes:** Il s'agissait d'une étude clinique prospective, consécutive, interventionnelle et non comparative dans laquelle 117 patients presbytes ont reçu une goutte de la nouvelle thérapie (FOV Tears) dans chaque œil, suivie 2 heures après l'instillation du collyre par une évaluation de l'acuité visuelle binoculaire de près non corrigée (UNVA) et de l'acuité visuelle de loin non corrigée. L'indice de dispersion objectif et le diamètre de la pupille en conditions photopiques et scotopiques avant et après instillation ont également été évalués. Les patients ont été divisés en deux groupes en fonction de leur âge, les patients du groupe 1 ayant entre 41 ans et 50 ans et ceux du groupe 2, entre 51 ans et 65 ans.

**Résultats:** L'âge moyen des patients était de 50,2 ans. L'UNVA moyenne avant l'utilisation du collyre était de 0,35 LogMAR, elle s'est améliorée à 0,16 LogMAR 2 heures après l'utilisation du collyre ( $p = 0,000$ ). Neuf patients n'ont pas présenté d'amélioration de l'UNVA, mais aucun patient n'a présenté de perte de lignes. Quatorze patients (11,9%) ont signalé des maux de tête comme effet secondaire du traitement.

**Conclusion:** Cette thérapie pharmacologique a amélioré la vision de près d'une ou plusieurs lignes (amélioration moyenne de 0,18 ligne) chez 92,3% des patients 2 heures après l'instillation du collyre. Le groupe avec les patients les plus jeunes a gagné plus de lignes que le groupe avec les patients les plus âgés.

## VISION-I (PILOCARPINE)

Identifiant ClinicalTrials.gov : NCT04657172

**Sécurité et efficacité des solutions oculaires à la pilocarpine pour l'amélioration temporaire de la vision de près chez les adultes presbytes (VISION-1)<sup>50</sup>.**

**Bref résumé:** Les participants volontaires sont évalués pour leur admissibilité lors d'une visite de dépistage; ceux qui répondent aux critères d'inclusion/exclusion de l'étude sont programmés pour 3 visites de traitement. À chaque visite de traitement, une des trois solutions de l'étude est auto-administrée aux deux yeux. Ensuite, des évaluations de l'efficacité et de la sécurité sont effectuées sur une période de 3 heures.

**84 participants**

**Titre officiel:** Étude de phase 3 sur l'innocuité et l'efficacité des solutions ophtalmiques de pilocarpine à 1% et 2% administrées avec le distributeur de microdoses Optejet® pour l'amélioration temporaire de la vision de près chez les adultes atteints de presbytie.

**Date réelle de début de l'étude: 15 décembre 2020**

**Date réelle de fin de l'étude primaire: 26 mars 2021**

**Date réelle de fin de l'étude: 26 mars 2021**

### La FDA approuve la demande IND d'Eyenovia pour MicroLine pour la presbytie, autorisant les essais de phase 3

Eyenovia/Bausch + Lomb ont annoncé que la FDA a accepté sa demande de nouveau médicament de recherche (IND) pour MicroLine, une formulation propriétaire de pilocarpine pour l'amélioration de la vision de près chez les patients atteints de presbytie. La société a l'intention de lancer le programme VISION de phase 3, en commençant par l'étude VISION-1 plus tard ce mois-ci<sup>51, 52</sup>.

MicroLine est la formulation de pilocarpine brevetée d'Eyenovia pour la presbytie. La pilocarpine est un médicament bien caractérisé en ophtalmologie, de nombreuses études ayant démontré sa capacité à augmenter la profondeur de champ de l'œil pour contrer la perte de l'effet accommodatif liée à l'âge et améliorer la vision de près. L'utilisation de la pilocarpine pour la presbytie sous forme de gouttes ophtalmiques peut être limitée en raison du potentiel d'effets secondaires liés à la dose ainsi que de l'inconvénient et de l'incohérence du dosage avec les gouttes ophtalmiques traditionnelles.

La MicroLine d'Eyenovia est une formulation microdosée exclusive de pilocarpine qui est délivrée par le distributeur Optejet de la société. Le microdosage de haute précision à environ 1/5 du volume de médicament d'un compte-gouttes traditionnel avec l'Optejet est conçu pour délivrer des doses ciblées et constantes de manière plus pratique que les compte-gouttes typiques.

«Nous avons donné la priorité au développement de MicroLine en raison du besoin non satisfait important que nous constatons dans la presbytie, et parce que nous pensons que MicroLine peut répondre à de nombreuses lacunes des options de traitement actuelles en délivrant une microdose de pilocarpine via notre distributeur Optejet exclusif, a déclaré le Dr Sean Ianchulev, MD, Ph.D., chef de la direction et médecin en chef d'Eyenovia, dans un communiqué de presse de la société. Nous sommes en bonne voie pour lancer l'essai de phase 3 VISION-1 d'ici la fin de l'année, sous réserve de tout impact de COVID-19. Nous pensons que les études VISION pourraient confirmer que notre approche de la presbytie est un complément bien toléré, efficace et à la demande des lunettes de lecture pour les situations où le port de lunettes n'est pas idéal.»

Les essais VISION-1 ET VISION-2 (à partir de novembre 2021) sont des essais de supériorité croisés de phase 3, à double-masque, contrôlés par placebo, qui recruteront des participants âgés de 40 ans à 60 ans atteints de presbytie. Le critère d'évaluation principal est l'acuité visuelle binoculaire de près corrigée en fonction de la distance. MicroLine est destinée au traitement symptomatique «à la demande» de la déficience visuelle de près secondaire à la presbytie.

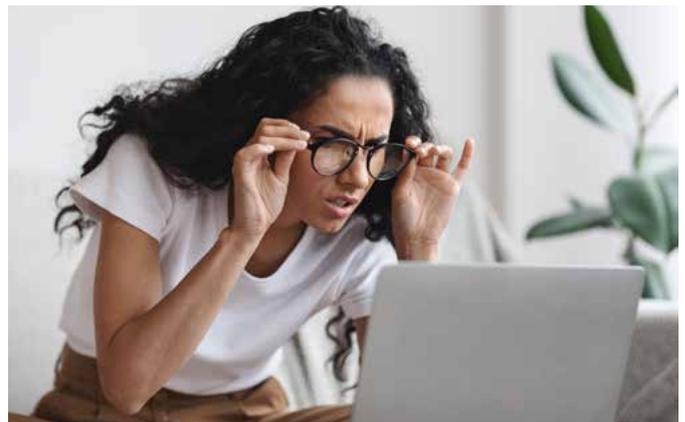
### Eyenovia annonce que le premier patient s'est inscrit à l'essai de phase 3 VISION-2 de MicroLine pour la presbytie

■ L'étude clinique Vision-2 fait suite à l'essai réussi de Vision-1 et les premiers résultats sont attendus pour le deuxième trimestre de 2022.

■ La presbytie représente un marché de plusieurs milliards de dollars rien qu'aux États-Unis.

Eyenovia, Inc. (NASDAQ: EYEN)<sup>53</sup>, une société de technologie pharmaceutique ophtalmique qui développe un pipeline de produits thérapeutiques MAP™ (microdose arrayprint), a annoncé en novembre 2021 que le premier patient a été recruté dans le deuxième essai clinique de phase 3 de la société sur MicroLine, sa formulation propriétaire de pilocarpine pour l'amélioration temporaire de la vision de près (presbytie), connu sous le nom de VISION-2.

«Après l'achèvement de l'étude VISION-1, nous sommes heureux d'entreprendre ce deuxième essai de phase 3 qui, en cas de succès, contribuera aux preuves cliniques soutenant une demande de nouvelle combinaison médicament/appareil auprès de la FDA américaine, a déclaré Sean Ianchulev, directeur général et directeur médical d'Eyenovia. En exploitant les nombreux avantages de notre technologie MAP™ (microdose arrayprint), nous pensons que MicroLine a le potentiel d'être parmi les premiers traitements médicamenteux pour améliorer la vision de près floue qui peut avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients atteints de presbytie.»



«De plus, avec 18 millions de personnes âgées de 40 ans à 55 ans atteintes de presbytie aux États-Unis, il s'agit d'une opportunité de marché importante pour notre société, supérieure à plusieurs milliards de dollars selon une étude de marché tierce très récente.

Nous sommes impatients de continuer à faire progresser cette thérapie prometteuse et différenciée grâce au développement de phase avancée pour le bénéfice potentiel des patients, des praticiens des soins oculaires et des actionnaires.»

L'étude VISION-2 est un essai de supériorité croisé, à double insu et contrôlé par placebo, dans lequel environ 140 sujets atteints de presbytie seront traités. Au cours de l'étude, les sujets seront assignés de manière aléatoire à une séquence de traitement pour le dosage de la pilocarpine 2% ainsi que du placebo, tous deux administrés via le distributeur Optejet™. Le critère d'évaluation principal est l'amélioration de l'acuité visuelle binoculaire de près corrigée en fonction de la distance à haut contraste, mesurée dans des conditions de faible luminosité 2 heures après le traitement. Les premières données sont attendues au milieu de l'année 2022.

MicroLine™ est la formulation propriétaire de pilocarpine d'Eyenovia<sup>54</sup> et leur candidat pour le traitement épisodique de la presbytie. L'utilisation du distributeur Optejet® d'Eyenovia pour administrer la pilocarpine aux patients presbytes offre un certain nombre d'avantages potentiels par rapport aux compte-gouttes génériques. Avec l'Optejet®, les patients peuvent avoir la liberté de se doser au besoin, s'offrant ainsi 3 à 4 heures d'amélioration de la vision de près. Optejet® est conçu pour administrer 1/5 du volume de solution par rapport à un compte-gouttes traditionnel, ce qui élimine le surdosage excessif qui se produit avec les compte-gouttes typiques et réduit l'exposition systémique et la toxicité<sup>57</sup>. Grâce à l'instillation horizontale et à l'administration précise du médicament, celui-ci a moins de chances de se répandre ou de couler sur le visage, ce qui élimine la surexposition au médicament et l'interférence possible avec le maquillage.



*Le distributeur en aérosol Optejet d'Eyenovia, si la FDA l'approuve, permettrait aux presbytes de s'autoadministrer une dose automatisée de 7 ml de pilocarpine en appuyant sur un bouton, au besoin, sans avoir à incliner la tête vers l'arrière pour s'instiller une goutte. La petite dose est également conçue pour réduire l'exposition systémique et la toxicité potentielles.*

«Un collyre typique peut contenir de 20 à 50 ml, selon la viscosité, explique le Dr Wirta, un des principaux investigateurs cliniques de MicroLine. Comme seulement 7 ml de la formulation sont délivrés par le distributeur Optejet d'Eyenovia, cette formulation ne se répand pas sur le visage du patient et au-delà de la zone ciblée de l'œil. Bien que le myosis en lui-même puisse encore contribuer aux effets indésirables, cette dose plus faible peut être un facteur de la réduction des effets indésirables de MicroLine. L'effet du traitement atteint son maximum une heure après l'administration et permet d'améliorer la vision jusqu'à trois lignes. Il s'agit d'un traitement à la demande conçu pour être utilisé avec des lunettes ou des lentilles prescrites, selon les besoins, et il permet d'améliorer la vision jusqu'à trois heures ou plus, selon la réponse individuelle.»

L'étude VISION-1 d'Eyenovia a évalué la sécurité et l'efficacité des formulations Micro-ArrayPrint (MAP) de pilocarpine à 1% et 2% de la société par rapport à un placebo, toutes administrées avec le distributeur Optejet. Une proportion plus élevée de sujets a atteint le critère principal d'amélioration de la vision de près de trois lignes ou plus avec la MicroLine à 2%, par rapport au placebo (Ratio de probabilité = 7,7; différence statistiquement significative  $p < 0,05$ ). Une proportion plus élevée de sujets a obtenu une amélioration de deux lignes ou plus de la vision de près avec MicroLine 2%, par rapport au placebo (Ratio de probabilité = 10,8, différence statistiquement significative  $p < 0,05$ ).

### **Eyenovia annonce des résultats positifs de l'étude clinique de phase 3 VISION-1 sur MicroLine pour le traitement de la presbytie**

Eyenovia, Inc. (NASDAQ: EYEN)<sup>56</sup>, une société biopharmaceutique ophtalmique en phase clinique qui développe un pipeline de produits thérapeutiques MAP™, a annoncé aujourd'hui que son étude VISION-1 évaluant la formulation de pilocarpine exclusive de la société, MicroLine, pour l'amélioration temporaire de la vision de près chez les adultes atteints de presbytie, satisfait au critère principal. Les préparatifs sont en cours pour une deuxième étude d'enregistrement de phase 3, VISION-2. Ces études sont nécessaires pour l'approbation de la FDA et serviront de base à la soumission prévue d'une demande de nouveau médicament (NDA) à la FDA.

.....

**Selon la société,  
le distributeur en aérosol Optejet  
exclusif d'Eyenovia,  
doté d'une fonction**

**de bouton-poussoir automatisé,  
active une rafale de 7 ml  
de l'agoniste des récepteurs  
cholinergiques muscariniques,  
réduisant ainsi l'exposition systémique  
et la toxicité potentielles<sup>55</sup>.**

**L'essai clinique de phase III VISION-1  
de MicroLine a révélé que moins de 3 %  
des participants à l'étude  
ont signalé des maux de tête  
et des douleurs aux sourcils,  
contre une incidence de 20 % à 25 %  
observée dans d'autres études  
sur les formulations de pilocarpine  
en gouttes ophtalmiques.**

.....

Les résultats de VISION-1 seront présentés lors d'une prochaine réunion médicale axée sur l'ophtalmologie.

L'étude VISION-1 a évalué l'innocuité et l'efficacité des formulations de pilocarpine Micro-ArrayPrint à 1% et 2% d'Eyenovia par rapport à un placebo, toutes administrées via le distributeur Optejet® exclusif de la société. VISION-1 est la troisième étude de phase 3 démontrant l'utilité de la technologie MAP de la société pour améliorer l'indice thérapeutique des médicaments ophtalmiques topiques.

Les principaux résultats de l'étude sont les suivants :

- L'étude VISION-1 a atteint son objectif principal avec une proportion statistiquement significative de sujets traités avec une dose thérapeutique de MicroLine présentant une amélioration de trois lignes ou plus de l'acuité visuelle de près corrigée en fonction de la distance (DCNVA) par rapport au placebo dans des conditions de faible luminosité, deux heures après le traitement.
- MicroLine a été très bien toléré. Les effets indésirables étaient tous de nature légère et il n'y a eu aucun effet indésirable grave.
- Dans une enquête post-étude, 70% des participants à l'étude se sont déclarés très intéressés par l'utilisation de MicroLine pour améliorer la vision de près si le produit était approuvé. Ces patients ont déclaré qu'ils prévoient utiliser le produit trois à quatre fois par semaine en moyenne.

### Agents agissant sur le cristallin UNR844 (EV06) (Novartis/ViewPoint Therapeutics) (chlorure d'ester de choline d'acide lipoïque) (DIOPTIN)

Le second groupe comprend des traitements pharmaceutiques explorant de nouveaux mécanismes d'action dans la presbytie, afin de s'attaquer aux causes sous-jacentes de l'affection, en étudiant la rigidité du cristallin liée à l'âge et l'augmentation associée de la teneur en disulfure du cristallin<sup>59</sup>.

Le promédicament UNR844 est actuellement à l'étude et dans une étude de phase 1/2 (NCT02516306) portant sur 75 patients âgés de 45 ans à 55 ans, le groupe traité par l'UNR844 a gagné en moyenne environ une ligne (5 lettres) par rapport au placebo et deux lignes (10 lettres) par rapport à la ligne de base après 90 jours de traitement, le bénéfice étant maintenu jusqu'à l'évaluation finale, effectuée 7 mois après l'arrêt du traitement<sup>57</sup>. Les résultats de cette étude montrent que l'UNR844 est une intervention pharmacologique efficace et bien tolérée pour améliorer l'acuité visuelle de près. Ces résultats, ainsi que les résultats ultérieurs de l'étude de phase 2a, soutiennent la poursuite du développement de cette approche thérapeutique comme traitement potentiel de la presbytie<sup>58, 59</sup>.

Une autre nouvelle entité chimique développée par ViewPoint Therapeutics cible le mauvais repliement et l'agrégation des protéines pour traiter et prévenir les troubles du cristallin; cette approche est testée dans la cataracte et potentiellement dans la presbytie<sup>61</sup>.



Ces approches constituent une solution de rechange attrayante aux lentilles proches ou aux interventions chirurgicales et, en cas de succès, elles marqueraient une étape importante dans la gestion de la presbytie. Cependant, si des progrès ont été réalisés dans le développement de thérapies non invasives, aucune d'entre elles n'est suffisamment développée pour devenir des interventions de routine.

Identificateur ClinicalTrials.gov: [NCT02516306](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02516306)

**Étude visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique EV06 dans l'amélioration de la vision des sujets atteints de presbytie<sup>60</sup>.**

**Bref résumé:** Le but de cette étude est de déterminer si la solution ophtalmique EV06 est sûre et efficace pour améliorer la vision de près chez les personnes atteintes de presbytie.

**Description détaillée:** Les sujets de l'étude qui étaient admissibles et qui avaient fourni un consentement éclairé écrit ont été randomisés dans un rapport de 2:1 pour l'utilisation soit de la solution ophtalmique EV06, soit de la solution ophtalmique placebo. Pendant les 7 premiers jours d'administration du produit à l'étude (période 1: jours 1 à 7), les sujets ont appliqué une goutte du produit à l'étude qui leur avait été attribué dans un oeil, deux fois par jour. Pendant les 84 jours suivants (période 2: jours 8 à 91), si aucun événement indésirable imprévu et significatif n'a été observé dans l'oeil traité, les sujets ont appliqué une goutte du produit à l'étude qui leur avait été attribué dans les deux yeux, deux fois par jour.

## 75 participants

**Titre officiel:** Étude multicentrique prospective, randomisée, à double insu, contrôlée par placebo, de phase 1/2 visant à évaluer la sécurité et l'efficacité de la solution ophtalmique EVO6 dans l'amélioration de la vision de près corrigée en fonction de la distance chez les sujets atteints de presbytie.

**Date réelle de début de l'étude: 16 septembre 2015**

**Date réelle de fin de l'étude primaire: 10 mars 2016**

**Date réelle de fin d'étude: 10 mars 2016**

### Corrélation entre les résultats des scores de Snellen (logMAR) du collyre ophtalmique EVO6 à 1,5% (NCT02516306) et les mesures d'accommodation clinique ex parte (dioptries)

**Objectif:** Déterminer une équation pour convertir les unités logMAR acquises dans notre étude clinique en dioptries.

**Méthodes:** La valeur dioptrique a été calculée en utilisant

$$D(\text{AGE}) = 7,081 / (1 + \text{EXP}(0,2031 * ((\text{AGE} - 36,2) - 0,6109)))$$

développée par Anderson et COLL. [IOVS (2008), 49 : 2919-2926]. Les données recueillies dans l'étude EVO6 ont été utilisées pour construire des diagrammes de dispersion XY. GraphPad a ensuite été utilisé pour déterminer l'équation la mieux adaptée au logMAR en fonction de l'âge. Ensuite, une équation a été trouvée pour calculer les dioptries en fonction du logMAR. Des mesures d'aberrométrie iTrace ont été obtenues pour une analyse objective<sup>61</sup>.

**Conclusions:** Les figures montrent que les scores logMAR ont évolué de manière inverse à l'amplitude accommodative mesurée en dioptries. Une relation numérique a été dérivée pour déterminer un changement de dioptrie attendu à partir des résultats mesurés du score logMAR EVO6. L'équation démontre que l'amplitude du changement de dioptrie augmente de +0,5 D (moyenne au jour 1) à plus de +1 D chez plus de 50% des patients traités par EVO6. L'utilisation de l'équation de transformation logMAR démontre que la formulation ophtalmique EVO6 à 1,5% améliore significativement (P < 0,001) la réponse dioptrique par rapport au groupe placebo sur la durée du traitement de 91 jours.

### Identifiant de ClinicalTrials.gov: NCT03809611

#### Étude de la sécurité et de l'efficacité du collyre de chlorure d'UNR844 (UNR844-CI) chez les sujets atteints de presbytie<sup>62</sup>.

**Bref résumé:** Le but de cette étude était d'évaluer l'effet de la solution ophtalmique topique UNR844-CI (chlorure d'ester de choline d'acide lipoïque) sur la fonction visuelle de près chez les sujets presbytes.

**Description détaillée:** Il s'agissait d'une étude multicentrique, à double insu, contrôlée par placebo, randomisée et à groupes parallèles. La durée totale de l'étude était d'environ 3 mois. Environ 120 sujets presbytes devaient être recrutés dans l'étude.

Les sujets presbytes âgés de 45 ans à 55 ans constituaient le principal groupe d'âge de cette étude.

Dépistage et données de base: Les sujets ont été soumis à un examen d'éligibilité suivi d'une visite de référence après laquelle ils ont été randomisés pour recevoir soit l'UNR844-CI (1,5%, équivalant à 1,3% de base libre), soit un placebo, à raison d'une goutte dans chaque œil deux fois par jour, pendant 3 mois.

Les sujets randomisés ont participé aux visites d'étude suivantes après le début de l'étude: à la semaine 2, au mois 1, au mois 2 et au mois 3.

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'efficacité de l'UNR844-CI sur l'acuité visuelle binoculaire de près corrigée en fonction de la distance (DCNVA) chez les sujets presbytes âgés de 45 ans à 55 ans, le critère d'évaluation principal étant le changement par rapport à la ligne de base de la DCNVA binoculaire chez les sujets âgés de 45 ans à 55 ans au troisième mois après le traitement par l'UNR844-CI ou le placebo.

Il y avait deux critères d'évaluation secondaires:

1. Évaluer l'efficacité de l'UNR844-CI sur l'atteinte d'une DCNVA binoculaire d'au moins 75 lettres ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) chez les sujets presbytes âgés de 45 ans à 55 ans, le critère d'évaluation étant la proportion de sujets âgés de 45 ans à 55 ans atteignant une DCNVA binoculaire d'au moins 75 lettres ETDRS au mois 3 après traitement par UNR844-CI ou placebo.
2. Évaluer l'innocuité de l'UNR844-CI chez les sujets presbytes par la fréquence des événements indésirables (EI) et des événements indésirables graves (EIG) apparus pendant le traitement chez tous les sujets après le traitement par l'UNR844-CI ou le placebo.

## 125 participants

**Titre officiel:** Étude multicentrique, randomisée, contrôlée par placebo, à double insu, d'une durée de 3 mois visant à évaluer l'innocuité et l'efficacité de l'UNR844-CI oculaire topique chez des sujets atteints de presbytie.

**Date réelle de début de l'étude: 26 avril 2019**

**Date réelle de fin de l'étude primaire: 16 décembre 2019**

**Date réelle de fin de l'étude: 16 décembre 2019**

Contrairement aux autres gouttes qui agissent en modulant la pupille, Novartis développe l'UNR844, un chlorure d'ester de choline d'acide lipoïque qui agit sur les liaisons disulfures entre les protéines du cristallin. L'idée est qu'en hydrolysant les liaisons disulfure, ce médicament ramollit le cristallin et rétablit une certaine capacité d'accommodation<sup>63</sup>.

Les résultats d'une étude précoce de phase 1/2 ont révélé une amélioration de la DCNVA de 8,1 lettres dans le groupe traité contre 4,3 lettres dans le groupe placebo. Une étude contrôlée de phase 2 évaluant la sécurité et l'efficacité après 3 mois de traitement en deux prises quotidiennes chez des presbytes précoces (âgés de 45 ans à 55 ans) a également été achevée, avec un gain de 6,1 lettres dans le groupe traité contre 4,5 lettres dans le groupe placebo.

De plus, 25% du groupe traité contre 16% du groupe placebo ont atteint 75 lettres ou plus au total. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés étaient la dysgueusie et les maux de tête, chez 5% et 3% des participants traités, respectivement. Jusqu'à présent, les promoteurs de l'étude n'ont rapporté que les effets fonctionnels sur la vision de cet agent ramollissant, plutôt que des résultats sur les lentilles tels que la modification de l'accommodation.

De plus, étant donné que les essais tentent d'inverser les modifications du cristallin des presbytes, il semble probable qu'une telle goutte soit utilisée chez des personnes plus jeunes pour prévenir les modifications du cristallin en premier lieu. Cela augmenterait la charge de prouver que la lentille est sûre pour une utilisation à long terme. Il s'agit d'une catégorie thérapeutique fascinante, mais je pense que les ophtalmologistes vont vouloir voir beaucoup plus de données, notamment pour savoir si ces gouttes agissent de manière cohérente sur l'ensemble du cristallin.

### VP1-001 (Viewpoint Therapeutics)

Les chercheurs ont identifié un oxysterol, VP1-001 (également connu sous le nom de composé 29), qui restaure partiellement la transparence des cristallins atteints de cataractes<sup>64</sup>.

.....

**La protéine alpha-cristalline est un composant important du cristallin naturel de l'œil, qui est censé lui permettre d'être transparent et flexible<sup>65</sup>.**

.....

Avec l'âge, ces protéines sont sujettes à un mauvais repliement, entraînant une déstabilisation de la structure qui crée à son tour des agglomérats.

Cela provoque la rigidité du cristallin qui est à l'origine de la presbytie et de la diffusion de la lumière observée dans le développement de la cataracte. Actuellement, dans le cadre d'études précliniques, la société étudie la molécule VP1-001 comme moyen de stabiliser l'alpha-cristalline pour traiter la presbytie et la cataracte.

Cette substance est encore au stade préclinique.

### Conclusion

Les professionnels de la vision évoquent souvent ce que l'on appelle le Saint Graal de la correction de la presbytie, une option qui rétablirait la capacité d'accommodation du cristallin naturel dans toutes les conditions d'éclairage et à toutes les distances.

Les produits pharmaceutiques pourraient rapprocher l'industrie de la réalisation de ce rêve pour de nombreux patients. Les experts ne disent pas qu'il n'y aura plus besoin de lecteurs, de lentilles multifocales ou d'autres options chirurgicales. Ce qui est probable, cependant, c'est que ces gouttes seront utilisées pour compléter ces autres stratégies. 

## Essentiel et en présentiel!

C'est avec grand plaisir que nous vous convions au Salon Vision 2022 au Palais des congrès de Montréal, les 21 et 22 octobre prochains. Il y a près de trois ans que nous nous sommes rencontrés et durant cet intervalle sans précédent, vous avez fait preuve d'une résilience incroyable. Il est donc grand temps de se retrouver, de revoir ceux et celles qui nous ont manqué, de rétablir les liens et de raviver le sentiment de communauté!

Au plaisir de vous accueillir en grand nombre!



32. <https://www.visustx.com/brimochohol>
33. Abdelkader A. Improved presbyopic vision with miotics. *Eye Contact Lens*. 2015;41(5):323-327. doi:10.1097/ICL.0000000000000137
34. Visus therapeutics launches and announces clinical development program for novel presbyopia eye drop. En ligne : <https://apnews.com/press-release/business-wire/products-and-services-ownership-changes-business-patent-acquisitions-product-testing-6b4e855ea0fd4a358b9c8a94379b50d3>. Consulté le 8 février 2021.
35. <https://www.orasis-pharma.com/orasis-pharmaceuticals-announces-initiation-of-phase-3-clinical-studies-of-novel-eye-drop-candidate-for-the-treatment-of-presbyopia/>
36. <https://www.reviewofophthalmology.com/article/can-patients-just-drop-presbyopia>
37. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03885011>
38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04599933>
39. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04599972>
40. Orasis Pharmaceuticals Announces CSF-1 Eye Drop Successfully Met Primary Endpoint in Phase 2b Clinical Study in Presbyopia. En ligne : <https://www.globenewswire.com/news-release/2019/10/10/1928125/0/en/Orasis-Pharmaceuticals-Announces-CSF-1-Eye-Drop-Successfully-Met-Primary-Endpoint-in-Phase-2b-Clinical-Study-in-Presbyopia.html>. Consulté le 8 février 2021.
41. <https://www.revieweducationgroup.com/ce/presbyopia-eye-drops-are-in>
42. [https://journals.lww.com/apjoo/fulltext/2020/06000/a\\_review\\_of\\_pharmacological\\_presbyopia\\_treatment.8.aspx](https://journals.lww.com/apjoo/fulltext/2020/06000/a_review_of_pharmacological_presbyopia_treatment.8.aspx)
43. Renna A, Vejarano LF, De la Cruz E, Alió JL. Pharmacological Treatment of Presbyopia by Novel Binocularly Instilled Eye Drops: A Pilot Study. *Ophthalmol Ther*. 2016 Jun;5(1):63-73. DOI : 10.1007/s40123-016-0050-x. Epub 2016 May 11. PMID : 27168149; PMCID : PMC4909677.
44. Karanfil FC, Turgut B. Update on presbyopia-correcting drops. *EurOphthalm Rev* 2017; 11:99-102.
45. Vejarano LF, Ophthalmic formulation and method for ameliorating presbyopia, 2012. Patent publication number: US20140024642 A1. Disponible à l'adresse : <http://bit.ly/Vejarano> (consulté le 20 février 2020).
46. Abdelkader A. Improved presbyopic vision with miotics. *Eye Contact Lens* 2015; 41:323-327.
47. Renna A, Vejarano LF, De la Cruz E, Alió JL. Pharmacological treatment of presbyopia by novel binocularly instilled eye drops: a pilot study. *Ophthalmol Ther* 2016; 5:63-73.
48. Balal S, Sharma A, Naroo S, et al. Refractive surgery's holy grail. Eyedrops for presbyopia. *The Ophthalmologist*. 2017. En ligne : [https://theophthalmologist.com/fileadmin/top/pdf/TOP\\_Issue\\_0317NA](https://theophthalmologist.com/fileadmin/top/pdf/TOP_Issue_0317NA).
49. Vargas, V., Vejarano, F. & Ilió, J.L. Near Vision Improvement with the Use of a New Topical Compound for Presbyopia Correction: A Prospective, Consecutive Interventional Non-Comparative Clinical Study. *Ophthalmol Ther* 8, 31-39 (2019). <https://doi.org/10.1007/s40123-018-0154-6>
50. ClinicalTrials.gov. Safety & efficacy of pilocarpine eye solutions for temporary improvement of near vision in presbyopic adults. En ligne : <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04657172>. Consulté le 8 février 2021.
51. Eyewire News. FDA Approves Eyenovia's IND Application for MicroLine for Presbyopia, Allowing for Phase 3 Trials. @eyewiretoday. En ligne : <https://eyewire.news/articles/fda-approves-eyenovias-ind-application-for-microline-for-presbyopia-allowing-for-phase-3-trials/>. Consulté le 11 février 2021.
52. <https://eyewire.news/news/fda-approves-eyenovias-ind-application-for-microline-for-presbyopia-allowing-for-phase-3-trials>
53. <https://www.biospace.com/article/releases/eyenovia-announces-first-patient-enrolled-in-phase-3-vision-2-trial-of-microline-for-presbyopia/>
54. <https://eyenovia.com/pipeline/presbyopia/>
55. American Academy of Ophthalmology (AAO). "Wouldn't it be great if eyedrops didn't spill out of your eyes?." *Science Daily*, 13 November 2017.
56. <https://www.globenewswire.com/news-release/2021/05/25/2235613/0/en/Eyenovia-Announces-Positive-Topline-Results-from-VISION-1-Phase-3-Clinical-Study-of-MicroLine-for-the-Treatment-of-Presbyopia.html>
57. Richdale K. UNR844 ophthalmic solution for the topical treatment of presbyopia: results of a Phase II randomised controlled trial. *Presented Acad Home*. 2020;7:2020.
58. Korenfeld MS, Robertson SM, Stein JM, et al. Topical lipoic acid choline ester eye drop for improvement of near visual acuity in subjects with presbyopia: a safety and preliminary efficacy trial. *Eye*. 2021. doi:10.1038/s41433-020-01391-z]
59. ViewPoint Therapeutics press release 2018. En ligne : <https://www.viewpointtherapeutics.com/new-blog/2018/3/5/viewpoint-therapeutics-raises-35-million-in-series-b-financing>. Consulté le 8 septembre 2019.
60. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02516306>
61. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2637539> (ARVO Annual Meeting Abstract June 2017)
62. ClinicalTrials.gov. A Study of Safety Chloride (UNR844-Cl) Eye Drops. En ligne : <https://clinicaltrials>.
63. <https://europe.opthalmologytimes.com/view/new-options-are-on-the-horizon-for-presbyopia-correcting-drops>
64. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2747406>
65. <https://www.opthalmologymanagement.com/issues/2021/july-2021/presbyopia-correcting-drops-the-next-frontier>