



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

## Traitement du glaucome et observance des patients : les implants à la rescousse ? Partie II

### iDose TR® + iStent infinite

L'iDose TR® (Glaukos) est un implant en titane biocompatible de 1,8 x 0,5 mm<sup>41</sup>. Sa mise en place chirurgicale est identique à celle des autres implants iStent®. En revanche, il libère un principe actif (travoprost) à l'intérieur de la chambre antérieure depuis un microréservoir. L'éluion du travoprost à l'intérieur de l'œil s'affranchit de l'observance du patient et de la perméabilité cornéenne et permet ainsi une délivrance constante de l'hypotonisant au fil du temps. Après des résultats prometteurs en phase 2, un essai clinique de phase 3 (NCT03519386) est en cours. Il s'agit d'un essai randomisé multicentrique à double insu avec 3 groupes (implant de travoprost 78 µg à élution rapide + collyre placebo postopératoire, implant de travoprost 78 µg à élution lente + collyre placebo postopératoire ou une chirurgie factice + collyre timolol biquotidien à 0,5%). Les résultats devraient être disponibles à l'horizon 2023.

Identifiant ClinicalTrials.gov :  
[NCT03519386](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03519386)

**Étude randomisée comparant deux modèles d'implant intraoculaire de travoprost à la solution ophtalmique de maléate de Timolol, 0,5%<sup>42</sup>.**

#### Bref résumé :

Étude de phase III visant à comparer la sécurité et l'efficacité d'implants intraoculaires contenant du travoprost à deux taux d'éluion différents par rapport à la solution ophtalmique de maléate de timolol à 0,5% (timolol) dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les sujets atteints de glaucome à angle ouvert (GAO) ou d'hypertension oculaire (HTO).

## 1000 participants

**Titre officiel:** Étude prospective et randomisée de phase III comparant deux modèles d'implant intraoculaire de travoprost à une solution ophtalmique de maléate de Timolol à 0,5%.

**Date réelle de début de l'étude: 22 mai 2018**

**Date d'achèvement primaire estimée: avril 2022**

**Date de fin d'étude estimée: avril 2022 juin 2024**

## Glaukos annonce des résultats d'études positifs pour iDose TR, iStent infinite



Deux méthodes de réduction de la PIO de Glaukos ont montré des résultats et des profils de sécurité favorables dans des essais récents, selon les communiqués de presse de la société<sup>43</sup>.

L'implant de travoprost à libération prolongée iDose TR a permis des réductions substantielles de la PIO dans une analyse intermédiaire d'un essai clinique de phase 2b en cours sur 36 mois, tandis que le système de microponctage trabéculaire iStent infinite a montré une réduction diurne moyenne substantielle de la PIO sur 12 mois.

L'iDose TR a été évalué dans le cadre d'un essai multicentrique, randomisé, à double insu, portant sur 154 sujets et conçu pour évaluer l'administration unique d'un des deux modèles iDose TR par rapport à une solution ophtalmique topique de timolol 0,5% administrée deux fois par jour.

Les participants ont été répartis de manière aléatoire dans les groupes iDose TR à libération rapide, iDose TR à libération lente et timolol (comparateur actif). Les sujets de l'un ou l'autre des groupes iDose TR ont reçu un seul implant intracaméral, tandis que ceux du groupe témoin ont reçu deux gouttes ophtalmiques par jour pendant 24 mois.

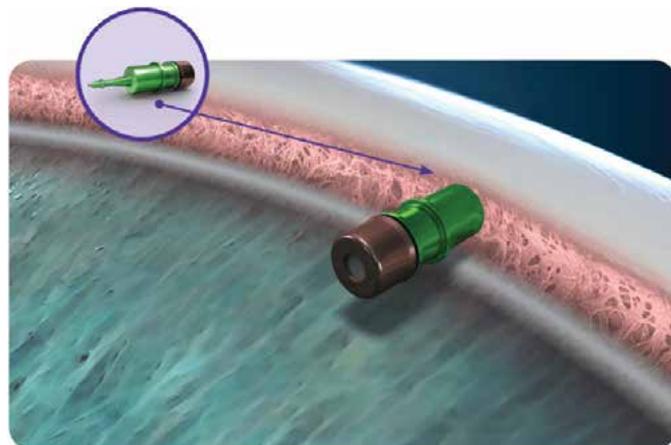
On a observé une réduction moyenne de la PIO par rapport aux valeurs initiales de 7,9 mm Hg et 7,4 mm Hg dans les groupes à libération rapide et lente, respectivement, contre 7,8 mm Hg dans le groupe témoin.

L'essai a également démontré un profil de sécurité favorable, sans perte cliniquement significative de cellules endothéliales cornéennes, sans événement indésirable cornéen grave et sans hyperémie conjonctivale indésirable.

**L'iStent infinite a démontré une réduction substantielle de la PIO diurne moyenne chez des sujets atteints de glaucome à angle ouvert lors d'un essai pivot de 12 mois d'exemption pour dispositif expérimental.**

L'essai clinique prospectif, non masqué, multicentrique et à un seul groupe a recruté des sujets ayant subi une chirurgie incisionnelle ou cilioablatrice du glaucome qui n'avait pas abouti et qui prenaient des médicaments abaissant la PIO au maximum de leur tolérance, mais dont la PIO n'était pas contrôlée. L'essai a porté sur 72 sujets qui ont reçu l'implant dans 15 sites.

Les sujets sont entrés dans l'étude avec une PIO de base moyenne de 23,4 mm Hg, avec une moyenne de 3,1 médicaments et deux échecs chirurgicaux. Au bout de 12 mois, 76% des sujets présentaient une réduction de 20% ou plus de la PIO diurne moyenne par rapport aux valeurs initiales. Plus de 50% ont obtenu une réduction de la PIO de 30% ou plus. La charge médicamenteuse a été réduite de 13%. Le profil de sécurité n'a révélé aucune explantation, infection, intervention liée au dispositif ou hypotonie.



*L'iDose TR® (Glaukos) est un implant en titane biocompatible.*

*<http://glaukosclinicaltrials.com/clinical-studies/idose>*

Identifiant ClinicalTrials.gov: NCT02754596

## Étude comparant les implants intraoculaires de travoprost à la solution ophtalmique de Timolol.

### Bref résumé :

Il s'agit d'un essai randomisé comparant deux doses d'élution de l'implant intraoculaire travoprost à la solution ophtalmique Timolol<sup>44</sup>.

### 300 participants

**Titre officiel :** Étude prospective, randomisée de phase II comparant deux taux d'élution de l'implant intraoculaire travoprost de Glaukos à la solution ophtalmique de maléate de timolol, USP, 0,5%.

**Date de début de l'étude :** mars 2016

**Date réelle de fin de l'étude primaire :** septembre 2017

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

## L'iDose® TR de Glaukos démontre une réduction soutenue de la PIO et un profil de sécurité favorable sur 24 mois dans une étude de phase 2b

Glaukos Corporation (NYSE: GKOS), société pharmaceutique et de technologie médicale ophtalmique spécialisée dans les nouvelles thérapies pour le traitement du glaucome, des troubles cornéens et des maladies rétinienues, a annoncé aujourd'hui que son implant de travoprost à libération prolongée iDose® TR continuait à fournir des réductions substantielles et durables de la pression intraoculaire (PIO) dans une analyse intermédiaire de 24 mois de l'essai clinique de phase 2b de 36 mois en cours, mené dans le cadre d'un protocole américain d'Investigational New Drug (IND).

**Administré au cours d'une procédure micro-invasive, l'iDose TR contient une nouvelle formulation de travoprost, un analogue de la prostaglandine utilisé pour réduire la PIO, et a été conçu pour libérer en continu des niveaux thérapeutiques du médicament pendant au moins un an. Une fois que tout le travoprost est libéré, l'iDose TR a été conçu pour être retiré et remplacé par un nouvel iDose TR, offrant ainsi une solution de rechange au traitement quotidien par gouttes oculaires.**

L'essai de phase 2b multicentrique, randomisé et en double aveugle, portant sur 154 sujets, a été conçu pour évaluer l'administration unique de l'un des deux modèles d'iDose TR avec différents taux de libération du travoprost par rapport à une solution ophtalmique topique de timolol à 0,5% BID (deux fois par jour). Le critère principal d'efficacité convenu avec la Food and Drug Administration (FDA) américaine est la comparaison de non-infériorité par rapport au timolol au cours des trois premiers mois après une implantation unique d'iDose TR.

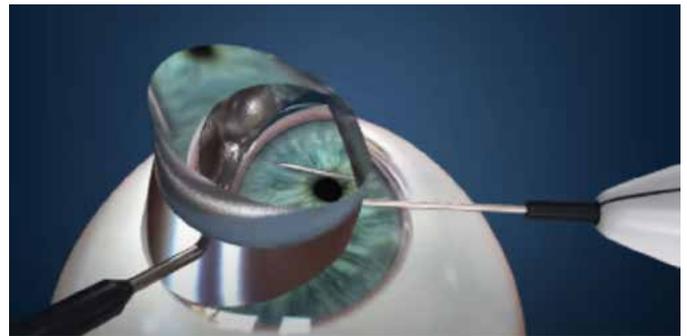
Les résultats de la phase 2b actuellement rapportés sont basés sur une analyse intermédiaire réalisée à 24 mois pour l'ensemble des 154 sujets randomisés dans l'essai, avec 51, 54 et 49 sujets randomisés dans le groupe iDose TR à libération rapide, le groupe iDose TR à libération lente et le groupe comparateur actif timolol, respectivement. Toutes les analyses de la PIO ont été calculées en utilisant toutes les observations de la PIO sur 24 mois pondérées de manière égale, sans imputation pour les médicaments prescrits par le protocole. Les sujets randomisés dans l'un ou l'autre des groupes iDose TR ont reçu un seul implant intracamerale, tandis que les sujets randomisés dans le groupe comparateur actif timolol ont reçu des gouttes ophtalmiques deux fois par jour pendant la période d'évaluation de 24 mois, ce qui équivaut à environ 1460 gouttes ophtalmiques par œil, par protocole.

Les principaux résultats et observations de l'analyse intermédiaire de l'essai clinique de phase 2b d'iDose TR à 24 mois sont les suivants :

- Les réductions moyennes de la PIO par rapport aux valeurs initiales observées au cours des 24 premiers mois étaient de 7,9 mm Hg et de 7,4 mm Hg dans les groupes iDose TR à libération rapide et lente, respectivement, contre 7,8 mm Hg dans le groupe témoin timolol.
- Les réductions moyennes de la PIO par rapport aux valeurs initiales observées au cours des 24 premiers mois étaient de 29% et 28% dans les groupes iDose TR à libération rapide et lente, respectivement, contre 30% dans le groupe témoin timolol.
- Au cours des 24 premiers mois, 23% et 20% des sujets des groupes iDose TR à libération rapide et lente ont rapporté des réductions moyennes de la PIO par rapport aux valeurs initiales d'au moins 40%, respectivement, contre 13% dans le groupe témoin timolol.
- Les sujets qui avaient pris un seul médicament hypotenseur de la PIO avant l'étude lors de la visite de dépistage ont présenté une réduction moyenne de la PIO plus importante sur 24 mois sous iDose TR par rapport aux collyres hypotenseurs avant l'étude.
- Les groupes iDose TR ont progressé avec un nombre similaire de médicaments prescrits par le protocole par rapport au groupe témoin timolol, tous les groupes nécessitant en moyenne moins d'un médicament supplémentaire sur deux ans.

■ Les données de phase 2 à 24 mois ont également continué à démontrer un profil de sécurité favorable pour iDose TR, sans perte cliniquement significative de cellules endothéliales cornéennes, sans événement indésirable cornéen grave et sans événement indésirable d'hyperémie conjonctivale rapporté à ce jour dans les deux groupes d'élu­tion.

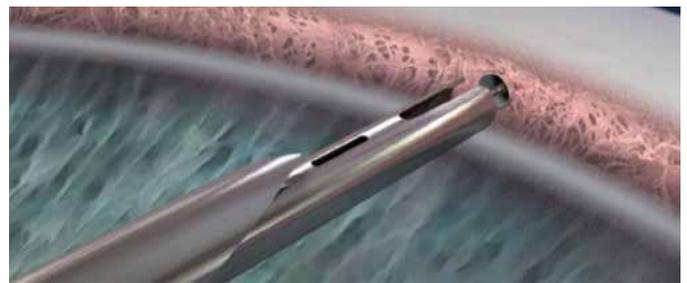
Glaukos continue de progresser vers l'achèvement du recrutement dans son programme clinique de phase 3 en cours pour iDose TR, malgré l'impact continu de la pandémie de COVID-19 sur le recrutement. Le programme de phase 3 consiste en deux essais cliniques prospectifs, randomisés, à double insu, conçus pour comparer l'innocuité et l'efficacité de l'iDose TR à la solution ophtalmique topique de timolol, 0,5%, dans la réduction de la pression intraoculaire élevée chez les sujets atteints de glaucome à angle ouvert (GAO) ou d'hypertension oculaire. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité des études de phase 3 est la comparaison de non-infériorité au timolol topique à 0,5% BID au cours des 3 premiers mois, et les évaluations de l'innocuité jusqu'à 12 mois.



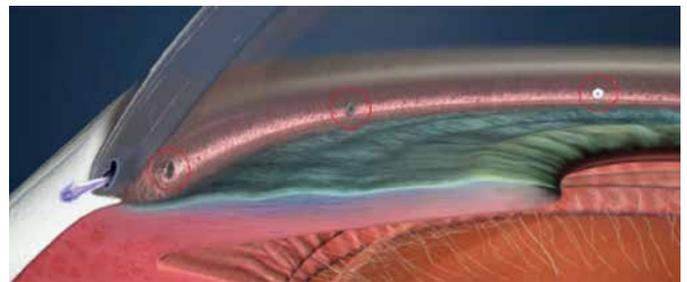
Système de micropontage trabéculaire iStent Infinite destiné à être utilisé dans une procédure autonome pour réduire la pression intraoculaire élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert non contrôlé par une chirurgie ou un traitement médical préalable. Le chirurgien place une lentille «gonioscopique» devant l'œil pour la procédure.



Dimension du stent utilisé par l'iStent infinite.



L'iStent infinite auto-injecte un stent dans le canal de Schlemm.



iStent infinite comporte trois stents en titane enrobés d'héparine préchargés dans un système d'auto-injection. Ces trois stents sont insérés autour du canal de Schlemm.

**Les essais de phase 3 devraient permettre de randomiser un total d'environ 1100 sujets dans une centaine de sites cliniques, dont la majorité se trouve aux États-Unis. Les résultats de l'essai de phase 3 de l'iDose TR sur 12 mois devraient étayer la demande de NDA de Glaukos en 2022 et la société vise maintenant une approbation de l'iDose TR par la FDA en 2023.**

**Stents en titane recouverts d'héparine + iStent infinite®**



Source: <http://www.satouganka.com/blog/6724/46>

## Glaukos soumet une demande à la FDA américaine pour le dispositif iStent infinite

iStent infinite comporte trois stents en titane enrobés d'héparine préchargés dans un système d'auto-injection.

Glaukos a soumis une demande supplémentaire d'autorisation préalable à la mise sur le marché à la Food and Drug Administration (FDA) américaine pour son système de micropontage trabéculaire iStent infinite.

Le dispositif expérimental iStent infinite est similaire au système de micropontage trabéculaire à deux stents iStent inject W de la société, qui a reçu l'approbation de la FDA pour réduire la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients adultes atteints de glaucome primaire à angle ouvert léger à modéré.

L'iStent infinite peut être utilisé dans une procédure autonome pour réduire la PIO chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert non contrôlé par un traitement chirurgical ou médical préalable. Avec trois stents en titane enrobés d'héparine préchargés dans un système d'auto-injection, le dispositif peut être injecté par le chirurgien sur une période pouvant aller jusqu'à environ six heures d'horloge autour du canal de drainage primaire de l'œil, appelé canal de Schlemm.

.....

**Après leur injection,  
les stents rétablissent l'écoulement naturel  
et physiologique de l'humeur aqueuse  
en abaissant la PIO.**

.....

Thomas Burns, président et CEO de Glaukos, a déclaré: «Cette demande d'homologation est une réalisation importante pour Glaukos, qui continue à faire progresser son pipeline de nouveaux dispositifs chirurgicaux pour le glaucome et de produits pharmaceutiques durables».

«Soutenus par des données pivots solides mettant en évidence une sécurité et une efficacité favorables, nous pensons qu'iStent infinite peut fournir aux chirurgiens ophtalmiques une nouvelle alternative de traitement convaincante dans une procédure autonome pour les patients atteints de glaucome à angle ouvert non contrôlé par un traitement chirurgical ou médical antérieur».

Dans le cadre de l'essai clinique prospectif, non masqué, multicentrique et à un seul bras de l'iStent infinite, les sujets recrutés avaient déjà subi une chirurgie incisionnelle ou cilioablative infructueuse du glaucome.

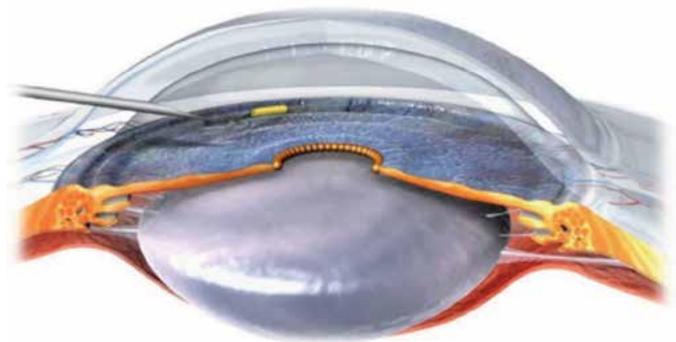
Au total, 72 sujets ont été implantés avec le dispositif dans 15 sites cliniques distincts. L'étude a montré un profil de sécurité favorable, et aucune explantation, infection, intervention liée au dispositif ou hypotonie n'a été signalée sur 12 mois.

## Systèmes d'inserts oculaires et bouchon lacrymal

### ENV 515/travoprost XR (eXtended Release)

L'ENV515 (Envisia Therapeutics) consiste en un système polymère biodégradable qui délivre une formulation exclusive de travoprost. L'implant intracaméral est injecté dans la chambre antérieure dans un contexte clinique et a une durée ciblée de 6 à 12 mois<sup>48</sup>.

**Les microparticules  
chargées de travoprost  
sont incorporées dans un hydrogel  
et sont administrées  
avec une aiguille 27G ou 26G.  
L'implant réside  
dans l'angle iridocornéen  
et est entièrement biodégradable<sup>49</sup>.**



*Injection de l'implant OTX-TIC dans la chambre antérieure de l'œil. L'implant descend et réside dans l'angle iridocornéen.*

L'essai de phase 2 était composé de plusieurs cohortes avec l'intention d'optimiser la conception<sup>48</sup>. La première cohorte a recruté 21 patients atteints de GAO20. Elle a comparé l'ENV515 avec le travoprost topique 0,004% une fois par jour, en mesurant la PIO sur 25 jours. Les réductions moyennes de la PIO dans les groupes ENV515 et topique étaient similaires, à environ 6,6 mm Hg (28%). La deuxième cohorte a recruté cinq patients atteints de GAO bilatéral et a comparé l'ENV515 dans l'œil étudié avec le timolol topique à 0,5% deux fois par jour dans l'œil témoin, en mesurant la PIO sur 11 mois. Après avoir calculé la moyenne sur 11 mois, les réductions moyennes de la PIO dans l'œil étudié et l'œil témoin étaient similaires, soit environ 6,9 mm Hg (26%). L'EI le plus fréquent était une hyperémie conjonctivale associée à la procédure. Les cohortes suivantes étudieront l'efficacité et la sécurité de doses plus élevées et de différentes formes et tailles d'implants.

Identifiant ClinicalTrials.gov: NCT02371746

**Innocuité et efficacité du ENV515 (travoprost à libération prolongée (XR)) chez les patients souffrant d'hypertension oculaire bilatérale ou de glaucome primitif à angle ouvert<sup>49</sup>.**

#### Bref résumé:

Il s'agit d'une étude de cohortes multiples qui évaluera la sécurité et l'efficacité de l'ENV515 (travoprost XR) chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire.

Phase 2

#### 41 participants

**Titre officiel:** Étude multicentrique de phase 2a, en trois étapes, ouverte, prospective, contrôlée par comparateur actif, de l'implant intracaméral ENV515 (travoprost) chez des patients souffrant d'hypertension oculaire bilatérale ou de glaucome primaire à angle ouvert précoce.

**Date réelle de début de l'étude:** 1<sup>er</sup> janvier 2015

**Date réelle d'achèvement de l'étude:** 13 février 2019

**Date réelle de fin de l'étude:** 13 février 2019



**envisia**  
THERAPEUTICS

L'implant OTX-TIC

**Avancement du développement clinique de l'ENV515 (travoprost à libération prolongée (XR)) pour le glaucome: évaluation non clinique de l'ENV515 à l'appui de la première étude clinique de phase 2a**

ENV515 (travoprost XR) est un traitement expérimental actuellement en développement clinique pour le glaucome et l'hypertension oculaire (identifiant US ClinicalTrials.gov NCT02371746)<sup>51</sup>. ENV515 est une formulation intracamérale en forme de bâtonnet, entièrement biodégradable, basée sur un système d'administration de médicament polymère biodégradable et sur le travoprost. Afin de faire progresser l'ENV515 vers les premières études chez l'homme, nous avons évalué les attributs clés pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et de sécurité/tolérance de l'ENV515 dans des études toxicologiques non BPL et BPL. L'ENV515 est développé dans le but de combler les lacunes des thérapies topiques du glaucome.

#### Résultats:

Après l'administration d'une dose unique d'ENV515, l'effet du traitement sur la baisse de la PIO s'est maintenu pendant 8 mois, avec une diminution moyenne de la PIO de  $35 \pm 3\%$  ou  $6,4 \pm 0,6$  mm Hg par rapport à une valeur de base de  $18,6 \pm 0,2$  mm Hg (moyenne  $\pm$  SEM,  $p < 0,001$ ,  $n = 6$  yeux). La concentration de travoprost dans l'humeur aqueuse du chien beagle, basée sur la dose de l'ENV515 montrant un effet de réduction de la PIO robuste et durable, était significativement inférieure à la concentration historique de travoprost dans l'humeur aqueuse chez les sujets humains ayant reçu une dose de TRAVATAN Z topique. L'étude toxicologique BPL de 28 jours a identifié la dose la plus élevée de 6 inserts biodégradables ENV515/œil comme étant le niveau sans effet indésirable.

#### Conclusions:

Le ENV515 (travoprost XR) a démontré un effet de réduction de la PIO robuste et durable pendant 8 mois après une dose unique par injection intracamérale, avec une sécurité et une tolérance excellentes dans les études toxicologiques BPL chez les chiens beagle. Le ENV515 (travoprost XR) testé dans les études toxicologiques BPL a été fabriqué selon un procédé de fabrication aseptique développé pour soutenir une étude clinique de phase 2a en cours sur l'ENV515 chez des patients atteints de glaucome. L'ENV515 est développé comme traitement de l'hypertension oculaire et du glaucome dans le but de remédier à la faible observance des traitements topiques du glaucome et, par conséquent, de ralentir la progression de la perte du champ visuel chez les patients atteints de glaucome.



## Envisia Therapeutics publie les données de phase 2 d'ENV515 (travoprost XR) montrant une durée d'action de neuf mois après une dose unique chez les patients atteints de glaucome

Envisia Therapeutics<sup>49</sup>, une société de biotechnologie au stade clinique axée sur le développement de nouveaux traitements à libération prolongée en ophtalmologie, a publié une analyse intermédiaire de son essai de phase 2 ENV515 (travoprost XR) chez des patients atteints de glaucome, montrant une réduction cliniquement significative de la pression intraoculaire (PIO) pendant toute la période d'évaluation de neuf mois après une seule administration. ENV515 a également démontré un effet de réduction de la PIO comparable à celui des analogues topiques de la prostaglandine (XALATAN® et LUMIGAN®) en pré-étude et à celui de la solution ophtalmique topique de maléate de timolol à 0,5% (collyre quotidien) en pré-étude. Le glaucome est la principale cause de perte de vision et de cécité évitables, en grande partie à cause de la mauvaise observance des patients à l'égard des gouttes ophtalmiques à prise quotidienne unique.

## Bouchons lacrymaux

L'occlusion des points lacrymaux par des bouchons bloque le système de drainage des larmes et empêche l'écoulement des larmes naturelles sur la surface oculaire<sup>50</sup>.



Au cours de la dernière décennie, de nombreux modèles solides ou semi-solides ont été développés avec une fonctionnalité d'éluion de médicament ajoutée aux bouchons ponctuels pour une utilisation dans le glaucome pour une libération prolongée de médicament pendant 3-4 mois.

La facilité d'insertion des bouchons en ambulatoire en fait un système d'administration de médicaments largement accepté. Cependant, la sensation de corps étranger après la pose peut être un facteur dissuasif important chez certains patients.

## OTX-TP

L'OTX-TP (Ocular Therapeutix) délivre du travoprost à la surface de l'œil par l'intermédiaire d'un bouchon lacrymal intracanaliculaire pendant une période allant jusqu'à 3 mois, et se résorbe et se draine par le système nasolacrimal<sup>53</sup>. Il s'agit d'un hydrogel à base de PEG dans lequel sont intégrées des microsphères PLA chargées de travoprost. Ces microsphères se dégradent lentement et présentent une libération prolongée du médicament sur une période de 30 jours. Une étude menée par Perera et ses collègues<sup>54</sup> a fait état d'un taux de rétention de 100% des bouchons, 10 jours après leur implantation, et d'une réduction de la PIO de 5,4 à 7,5 mm Hg. Il est peu invasif, contient de la fluorescéine pour surveiller toute rétention et disparaît de l'organisme par absorption. Les études ont montré un bénéfice thérapeutique accru pendant 90 jours avec un taux de rétention constant de 90%. L'essai de phase II n'a pas révélé d'effets indésirables graves et n'a montré qu'un effet hypotenseur légèrement inférieur à celui du timolol.

## Evolute

Evolute est un système d'administration par bouchon lacrymal mis au point par Mati Therapeutics, a été testé avec du latanoprost chez des patients souffrant d'hyperactivité vésicale ou d'hypertension oculaire<sup>55</sup>. Le bouchon est constitué d'un noyau de médicament qui permet une éluion unidirectionnelle soutenue du médicament dans le film lacrymal. Dans l'essai clinique de phase II, un taux global de rétention du bouchon ponctuel de 96% a été signalé à 12 semaines. Dans la deuxième phase, le taux de rétention des bouchons était de 92% à la 12<sup>e</sup> semaine. Les bouchons ponctuels chargés de travoprost ont réduit la pression de 7 mm par rapport à une diminution de 5 mm Hg de la pression avec le latanoprost.

## Système d'administration de bouchons lacrymaux de latanoprost (L-PPDS)

**Étude de phase 2 évaluant l'innocuité et l'efficacité du système d'administration du bouchon lacrymal de latanoprost (L-PPDS) chez des sujets souffrant d'hypertension oculaire (OH) ou de glaucome à angle ouvert (GAO)**

**Objectif :** Évaluer la sécurité et l'efficacité du Latanoprost Punctal Plug Delivery System (L-PPDS) chez des sujets atteints d'hypertension oculaire (OH) ou de glaucome à angle ouvert (GAO)<sup>56, 57</sup>.

**Méthodes:** Environ 95 sujets ont reçu un traitement de 4 semaines avec la mise en place bilatérale simultanée de L-PPDS dans les punctums supérieur et inférieur. L'essai a utilisé un bouchon ponctuel breveté dans le punctum inférieur et un bouchon ponctuel prototype de stade précoce basé sur un bouchon modifié disponible dans le commerce dans le punctum supérieur, avec une quantité combinée de latanoprost de 141 µg. Les sujets ont été suivis pour évaluer la sécurité et l'effet sur la pression intraoculaire (PIO). L'analyse de l'effet sur la PIO était basée sur le changement par rapport à la ligne de base. Les effets indésirables (EI) et les effets indésirables du dispositif (EID) ont été surveillés.

**Résultats:** Après 4 semaines de traitement par L-PPDS, le changement moyen de la PIO par rapport à la ligne de base était statistiquement significatif à -5,7 mm Hg (IC 95% -6,5, -4,9). 60% des sujets ont présenté une réduction de la PIO par rapport aux valeurs initiales de 5 mm Hg ou plus et 47% des sujets ont présenté une réduction de 6 mm Hg ou plus. Le pourcentage moyen de changement de la PIO par rapport à la ligne de base à 4 semaines était également statistiquement significatif à 22,3% (IC 95% -25,4, -19,2). Le L-PPDS a été bien toléré pendant la période d'essai, avec des effets indésirables (EI) similaires à ceux rapportés pour les bouchons ponctuels commerciaux. La majorité des EI étaient oculaires, le larmoiement étant le plus fréquent. Aucun EI associé n'était grave. Peu de sujets ont ressenti une gêne liée aux bouchons ponctuels, la plupart des patients n'ayant pas ou peu conscience des bouchons ponctuels à la semaine 4 (87% des yeux pour les sujets L-PPDS).

### Conclusions :

**Il s'agit de la première démonstration rapportée d'une réduction cliniquement significative et prolongée (4 semaines) de la pression intraoculaire (PIO) dans le glaucome avec un système d'administration de médicament ophtalmique à libération prolongée extraoculaire et minimalement invasif. Ces résultats ont des implications importantes pour le maintien de l'observance du traitement par les patients.**

Il existe au moins une dizaine d'études cliniques concernant les bouchons lacrymaux de latanoprost (L-PPDS), les résultats sont à venir.



### Anneau médicamenteux de bimatoprost

L'anneau (anciennement appelé Helios de ForSight VISION5, maintenant propriété d'Allergan, est un insert oculaire en silicone qui libère en continu du bimatoprost sans conservateur sur la surface oculaire. L'anneau, de 24 à 29 mm de diamètre, est composé d'une matrice polymère-bimatoprost qui est maintenue sur la surface oculaire sous les paupières. Dans un essai clinique incluant 49 yeux, la PIO moyenne au départ était de 23,9 mm Hg; un mois après l'insertion, la PIO moyenne était de 18,7 mm Hg, soit une réduction de 5,2 mm Hg. La diminution de la PIO moyenne s'est maintenue, avec une PIO moyenne de 18,8 mm Hg à 6 mois<sup>58</sup>.

Dans un essai clinique de phase 2 mené chez 130 patients, l'anneau inséré contenant 13 mg de bimatoprost a été comparé au maléate de timolol topique instillé deux fois par jour. L'insert oculaire a démontré une baisse de la PIO de 4 à 6 mm Hg, qui s'est légèrement atténuée aux points de mesure à 5 et 6 mois. Globalement, le taux de rétention de l'insert était de 89% à 6 mois. Les patients du groupe traité avec l'insert ont présenté une réduction de la PIO de 0 à 1,5 mm Hg de moins que ceux du groupe traité avec le timolol. Les effets secondaires comprenaient des démangeaisons et des rougeurs oculaires. Cependant, près de 90% des patients ont jugé le confort « acceptable » et le taux d'hyperémie était statistiquement significativement plus faible avec l'anneau de bimatoprost que ce qui avait été précédemment rapporté avec le bimatoprost topique<sup>59, 60</sup>. Cette technologie devrait entrer dans les essais de phase 3.

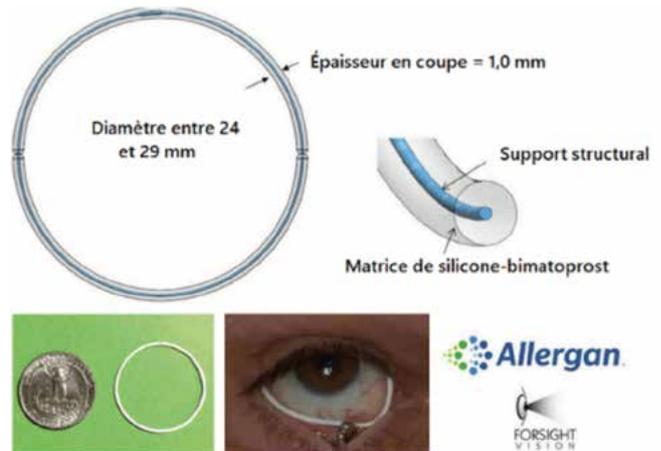
## Résultats rapportés par les patients de l'anneau oculaire de bimatoprost dans une étude de prolongation ouverte chez des patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire

**Objectif:** L'anneau oculaire de bimatoprost (anneau BIM) a été mis au point comme système d'administration non invasif qui repose sur la surface oculaire pour remédier à la faible adhésion des patients aux médicaments topiques abaissant la pression intraoculaire (PIO). Une étude multicentrique d'extension ouverte (OLE) a été menée pour évaluer le confort rapporté par les patients après une utilisation à long terme de l'anneau BIM dans le glaucome à angle ouvert ou l'hypertension oculaire<sup>61</sup>.

**Méthodes:** Il s'agissait d'une étude prospective de sécurité à un seul bras portant sur les patients ayant terminé l'étude initiale de phase 2 randomisée et à double insu. Sur 81 patients inscrits, 75 ont terminé l'étude. Les patients avaient reçu au moins 12 semaines de traitement par anneau BIM dans les deux yeux avant d'entrer dans l'OLE. Deux cycles de traitement de 12 semaines et 26 semaines ont été inclus. De nouveaux anneaux BIM ont été placés dans les deux yeux de tous les patients au début de chaque cycle de traitement. Un questionnaire a été administré pour évaluer le niveau de confort de l'anneau BIM sur une échelle de 5 points (0-très confortable, 1-confortable, 2-tolérable mais légèrement inconfortable, 3-inconfort modéré, 4 -inconfort sévère) et pour indiquer les préférences du patient quant à l'utilisation future de l'anneau BIM (2-préférant fortement les gouttes ophtalmiques, 1-préférant légèrement les gouttes ophtalmiques, 0-pas de préférence, 1-préférant légèrement l'anneau BIM, 2-préférant fortement l'anneau BIM) tout au long de l'étude. La sécurité et l'efficacité ont également été évaluées.

**Résultats:** Le score moyen de confort de 0,63 (entre très confortable et confortable) à la semaine 12 était similaire (0,62) à la semaine 24, 12 semaines après le retraitement. Plus de 80% des patients ont déclaré que l'anneau BIM était confortable (score de 0 ou 1) de manière constante tout au long de l'étude. Sur les 35 patients ayant signalé une gêne, la plupart (21 patients) n'ont présenté aucun événement indésirable (EI) oculaire associé à cette gêne; les rapports étaient intermittents et décrits comme une gêne légère. Le score moyen de préférence était de 0,49 à la semaine 12 et de 0,54 à la semaine 24, montrant une préférence pour l'anneau BIM par rapport au collyre. Les EI les plus fréquemment rapportés (> 5%) après 50 semaines d'utilisation de l'anneau BIM étaient la kératite ponctuée (16,0%), l'écoulement oculaire (14,8%) et la gêne oculaire (6,2%). La réduction de la PIO par rapport à la ligne de base était de  $4,85 \pm 2,80$  mm Hg à la semaine 12 avec une réduction similaire par rapport à la ligne de base de  $4,55 \pm 3,35$  mm Hg à la semaine 24.

**Conclusions:** La plupart des patients ont déclaré que l'anneau BIM était confortable et plus de patients ont préféré l'anneau BIM au traitement traditionnel par gouttes oculaires. L'anneau BIM a été bien toléré avec un profil de sécurité acceptable.



Cette revue tente de mettre en évidence l'orientation de l'innovation et de la recherche en cours pour relever le défi d'une administration plus sûre et plus efficace des médicaments. La majorité des dispositifs examinés dans cet article sont actuellement à divers stades de développement et ne sont pas disponibles sur le marché. L'impact de ces dispositifs sur les patients ne pourra être évalué qu'une fois qu'ils seront disponibles pour un usage clinique et que des données cliniques complètes pourront être examinées. Malgré le manque de données, il convient de souligner le rôle essentiel de ces dispositifs dans la gestion du glaucome dans un avenir proche. Le potentiel d'augmentation de l'observance et de la persistance du patient pour des résultats optimaux à l'aide de ces dispositifs est sans précédent. L'instillation de gouttes ophtalmiques a toujours été un défi, en particulier chez les patients des groupes d'âge gériatrique et pédiatrique. Une administration localisée efficace empêchera la perte de médicament due à l'absorption systémique et au métabolisme de premier passage, réduisant ainsi au minimum le gaspillage de médicament. La forte prévalence des maladies de la surface oculaire chez les patients auxquels on instille des médicaments antiglaucomateux avec des conservateurs ajoutés peut être surmontée grâce aux nouveaux dispositifs. L'avantage le plus significatif de ces dispositifs sera l'amélioration de la qualité de vie des patients qui doivent actuellement adhérer à un régime strict d'instillation répétée de gouttes oculaires tout au long de la journée.

.....

**Il existe encore plusieurs autres façons  
d'administrer les médicaments  
antiglaucomateux.  
Nous en discuterons sans doute  
dans le futur.** 

.....

1. Okeke CO, Quigley HA, Jampel HD, Ying GS, Plyler RJ, Jiang Y, Friedman DS. Interventions improve poor adherence with once daily glaucoma medications in electronically monitored patients. *Ophthalmology*. 2009 Dec;116(12):2286-93. doi: 10.1016/j.ophtha.2009.05.026. Epub 2009 Oct 7. PMID: 19 815 286; PMCID: PMC2787727.
2. Tchabi S, Abouki C, Sounouyou I, Yèhouessi L, Doutetien C, Bassabi SK. Observance au traitement médical dans le glaucome primitif à angle ouvert. *Journal français d'ophtalmologie*. Vol 34 - N° 9:624-628 - Novembre 2011.
3. Mushegera R, KilangalangaNgoy G, Lubeji K. L'observance au traitement médical dans le glaucome primitif à angle ouvert. *Revue africaine de médecine et de santé Publique* 2021 ; 2 (1), 18-24. Consulté à l'adresse <https://www.rams-journal.com/index.php/RAMS/article/view/4>.
4. Robin AL, Covert D. Does adjunctive glaucoma therapy affect adherence to the initial primary therapy? *Ophthalmology*. 2005 May;112 (5):863-8. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.12.026. PMID: 15878067.
5. Olthoff CM, Schouten JS, van de Borne BW, Webers CA. Noncompliance with ocular hypotensive treatment in patients with glaucoma or ocular hypertension an evidence-based review. *Ophthalmology*. 2005 Jun;112(6):953-61. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.12.035. PMID: 15885795.
6. Ghate D, Edelhauser HF. Ocular drug delivery. *Expert Opin Drug Deliv*. 2006 Mar;3(2):275-87. doi: 10.1517/17425247.3.2.275. PMID: 16506953.
7. Gaudana R, Ananthula HK, Parenky A, Mitra AK. Ocular drug delivery. *AAPS J*. 2010 Sep;12(3):348-60. doi: 10.1208/s12248-010-9183-3. Epub 2010 May 1. PMID: 20437123; PMCID: PMC2895432.
8. Coffey MJ, Decory HH, Lane SS. Development of a non-settling gel formulation of 0.5% loteprednol etabonate for anti-inflammatory use as an ophthalmic drop. *Clin Ophthalmol*. 2013;7:299-312. doi: 10.2147/OPHT.S40588. Epub 2013 Feb 13. PMID: 23430378; PMCID: PMC3575187.
9. Hennessy AL, Katz J, Covert D, Kelly CA, Suan EP, Speicher MA, Sund NJ, Robin AL. A video study of drop instillation in both glaucoma and retina patients with visual impairment. *Am J Ophthalmol*. 2011 Dec;152(6):982-8. doi: 10.1016/j.ajo.2011.05.015. Epub 2011 Aug 6. PMID: 21821228.
10. Sherwood MB, Craven ER, Chou C, DuBiner HB, Batoosingh AL, Schiffman RM, Whitcup SM. Twice-daily 0.2% brimonidine-0.5% timolol fixed-combination therapy vs monotherapy with timolol or brimonidine in patients with glaucoma or ocular hypertension: a 12-month randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2006 Sep;124 (9):1230-8. doi: 10.1001/archoph.124.9.1230. PMID: 16966616.
11. Stewart WC, Chorak RP, Hunt HH, Sethuraman G. Factors associated with visual loss in patients with advanced glaucomatous changes in the optic nerve head. *Am J Ophthalmol*. 1993 Aug 15;116(2):176-81. doi: 10.1016/s0002-9394(14)71282-6. PMID: 8352302.
12. Baudouin C, Labbé A, Liang H, Pauly A, Brignole-Baudouin F. Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. *Prog Retin Eye Res*. 2010 Jul;29(4):312-34. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001. Epub 2010 Mar 17. PMID: 20302969.
13. Baudouin C. Detrimental effect of preservatives in eyedrops: implications for the treatment of glaucoma. *Acta Ophthalmol*. 2008 Nov;86(7):716-26. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01250.x. Epub 2008 Jun 3. PMID: 18537937.
14. Pisella PJ, Poulouen P, Baudouin C. Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br J Ophthalmol*. 2002 Apr;86(4):418-23. doi: 10.1136/bjo.86.4.418. PMID: 11914211; PMCID: PMC1771067.
15. [https://cme.healio.com/glaucomacme/practice-management/2021/07\\_july/improving-compliance-through-sustained-release-delivery-systems-for-glaucoma-management](https://cme.healio.com/glaucomacme/practice-management/2021/07_july/improving-compliance-through-sustained-release-delivery-systems-for-glaucoma-management)
16. Fechtner RD, Godfrey DG, Budenz D, Stewart JA, Stewart WC, Jasek MC. Prevalence of ocular surface complaints in patients with glaucoma using topical intraocular pressure-lowering medications. *Cornea*. 2010 Jun;29(6):618-21. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181c325b2. PMID: 20386433.
17. Erb C, Gast U, Schremmer D. German register for glaucoma patients with dry eye. I. Basic outcome with respect to dry eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008 Nov;246(11):1593-601. doi: 10.1007/s00417-008-0881-9. Epub 2008 Jul 22. PMID: 18648841.
18. Leung EW, Medeiros FA, Weinreb RN. Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008 Aug;17(5):350-5. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815c5f4f. PMID: 18703943.
19. Rossi GC, Tinelli C, Pasinetti GM, Milano G, Bianchi PE. Dry eye syndrome-related quality of life in glaucoma patients. *Eur J Ophthalmol*. 2009 Jul-Aug;19(4):572-9. doi: 10.1177/112067210901900409. PMID: 19551671.
20. Stringham J, Ashkenazy N, Galor A, Wellik SR. Barriers to Glaucoma Medication Compliance Among Veterans: Dry Eye Symptoms and Anxiety Disorders. *Eye Contact Lens*. 2018 Jan;44 (1):50-54. doi: 10.1097/ICL.0000000000000301. PMID: 28181960; PMCID: PMC5500464.
21. Wright DM, Konstantakopoulou E, Montesano G, Nathwani N, Garg A, Garway-Heath D, Crabb DP, Gazzard G; Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension Trial (LiGHT) Study Group. Visual Field Outcomes from the Multicenter, Randomized Controlled Laser in Glaucoma and Ocular Hypertension Trial (LiGHT). *Ophthalmology*. 2020 Oct;127 (10):1313-1321. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.03.029. Epub 2020 Apr 3. PMID: 32402553.
22. Shimon Rumelt and Shachar Schreiber (September 19<sup>th</sup> 2018). Why Do Patients with Controlled Glaucoma Continue to Lose Their Vision?, Causes and Coping with Visual Impairment and Blindness, Shimon Rumelt, IntechOpen, DOI: 10.5772/intechopen.79764. Voir: <https://www.intechopen.com/chapters/63311>.
23. Jorje J, Ramoa-Marques R, Lourenço S, et al. IOP variations in the sitting and supine positions. *Journal of Glaucoma*. 2010;19:609-612.
24. Yoon D-Y. Effects of head elevation on intraocular pressure in healthy subjects: Raising bed head vs. using multiple pillows. *Eye*. 2014;28:1328-1333.
25. Roy Chowdhury U, Fautch MP. Intracranial pressure and its relationship to glaucoma: Current understanding and future directions. *Medical Hypothesis, Discovery and Innovation in Ophthalmology*. 2015;4:71-78.
26. Berdahl JP, Allingham RR. Intracranial pressure and glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2010;21:106-111.
27. Hayreh SS. Role of nocturnal arterial hypotension in the development of ocular manifestations of systemic arterial hypertension. *Current Opinion in Ophthalmology*. 1999;10:474-482.
28. Quigley HA. Ganglion cell death in glaucoma: Pathology recapitulates ontogeny. *Australian and New Zealand Journal of Ophthalmology*. 1995;23:85-91.

29. Elmore S. Apoptosis: A Review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*. 2007;35:495-516.
30. Strasser A, O'Connor L, Dixit VM. Apoptosis signaling. *Annual Review of Biochemistry*. 2000;69:217-245.
31. Lazzaro EC, Mallick A, Singh M, et al. The effect of positional changes on intraocular pressure during sleep in patients with and without glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2014;23:282-287.
32. Ahmed IK, Fea A, Au L, Ang RE, Harasymowycz P, Jampel HD, Samuelson TW, Chang DF, Rhee DJ; COMPARE Investigators. A Prospective Randomized Trial Comparing Hydrus and iStent Microinvasive Glaucoma Surgery Implants for Standalone Treatment of Open-Angle Glaucoma: The COMPARE Study. *Ophthalmology*. 2020 Jan;127 (1):52-61. doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.034. Epub 2019 Apr 26. PMID: 31034856.
33. Azuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, Cooper D, Foster PJ, Friedman DS, Scotland G, Javanbakht M, Cochrane C, Norrie J; EAGLE study group. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Oct 1;388 (10 052):1389-1397. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30956-4. PMID: 27707497.
34. <https://crstoday.com/articles/2019-june/bimatoprost-sr/>
35. Seal JR, Robinson MR, Burke J, Bejanian M, Coote M, Attar M. Intracameral Sustained-Release Bimatoprost Implant Delivers Bimatoprost to Target Tissues with Reduced Drug Exposure to Off-Target Tissues. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019 Jan/Feb;35(1):50-57. doi: 10.1089/jop.2018.0067. Epub 2018 Oct 18. PMID: 30335560; PMCID: PMC6354606.
36. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01157364>
37. Craven ER, Walters T, Christie WC, Day DG, Lewis RA, Goodkin ML, Chen M, Wangsadipura V, Robinson MR, Bejanian M; Bimatoprost SR Study Group. 24-Month Phase I/II Clinical Trial of Bimatoprost Sustained-Release Implant (Bimatoprost SR) in Glaucoma Patients. *Drugs*. 2020 Feb;80(2):167-179. doi: 10.1007/s40265-019-01248-0. PMID: 31884564; PMCID: PMC7007425.
38. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02250651>
39. Medeiros FA, Walters TR, Kolk M, Coote M, Bejanian M, Goodkin ML, Guo Q, Zhang J, Robinson MR, Weinreb RN; ARTEMIS 1 Study Group. Phase 3, Randomized, 20-Month Study of Bimatoprost Implant in Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension (ARTEMIS 1). *Ophthalmology*. 2020 Dec;127(12):1627-1641. doi: 10.1016/j.ophtha.2020.06.018. Epub 2020 Jun 13. PMID: 32544560.
40. Bacharach J, Tatham A, Ferguson G, Belalcázar S, Thieme H, Goodkin ML, Chen MY, Guo Q, Liu J, Robinson MR, Bejanian M, Wirta DL; ARTEMIS 2 Study Group. Phase 3, Randomized, 20-Month Study of the Efficacy and Safety of Bimatoprost Implant in Patients with Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension (ARTEMIS 2). *Drugs*. 2021 Nov;81(17):2017-2033. doi: 10.1007/s40265-021-01624-9. Epub 2021 Nov 1. PMID: 34724172; PMCID: PMC8602154.
41. <https://glaucomatoday.com/articles/2020-nov-dec/idose-an-intraocular-drug-eluting-delivery-device-for-glaucoma>
42. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03519386>
43. <https://www.healio.com/news/ophthalmology/20210113/glaukos-reports-positive-study-results-for-idose-tr-istent-infinite>
44. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02754596>
45. <https://www.businesswire.com/news/home/20210113005174/en/Glaukos%E2%80%99-iDose%C2%AE-TR-Demonstrates-Sustained-IOP-Reduction-and-Favorable-Safety-Profile-Over-24-Months-in-Phase-2b-Study>
46. <http://www.satouganka.com/blog/6724/>
47. <https://www.medicaldevice-network.com/news/glaukos-application-fda-istent-infinite/>
48. Travoprost implant maintains IOP-lowering benefit at 11 months. *Ophthalmology Times*. <https://www.opthalmologytimes.com/article/travoprost-implant-maintains-iop-lowering-benefit-11-months>. Published May 7, 2017. Accessed April 30, 2020.
49. <https://www.ocutx.com/research/otx-tic/>
50. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02371746>
51. <https://www.esprs.org/barcelona2015/programme/posters-details.asp?id=23527>
52. <https://www.pappas-capital.com/envisia-therapeutics-releases-env515-travoprost-xr-phase-2-data-showing-nine-month-duration-of-action-after-a-single-dose-in-patients-with-glaucoma/>
53. Gebhart F. Drug-delivery platforms offer more options and promise for clinicians. *Ophthalmology Times*, 2016. <https://www.opthalmologytimes.com/article/sustained-drug-delivery-moving-toward-clinical-use> (accessed 27 August 2017).
54. Perera SA, Ting DSW, Nongpiur ME, et al. Feasibility study of sustained-release travoprost punctum plug for intraocular pressure reduction in an Asian population. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 757-764.
55. Utkhede D, William R. Improving retention rates for sustained therapeutic delivery through punctal plugs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2018; 59: 5675
56. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2358808>
57. Goldberg DF, Williams R. A phase 2 study evaluating safety and efficacy of the latanoprost punctal plug delivery system (L-PPDS) in subjects with ocular hypertension (OH) or open-angle glaucoma (OAG). *IOVS ARVO Journals*. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2358808> (accessed 22 November 2019).
58. <https://glaucomatoday.com/articles/2016-nov-dec/sustained-release-drug-delivery-the-future-of-glaucoma-treatment>
59. Goldberg I, Laganovska G, Baumann K, et al. The novel topical ocular insert (Helios) for sustained delivery of bimatoprost in glaucoma and ocular hypertension. Poster presented at: American Academy of Ophthalmology Annual Meeting; October 20, 2014; Chicago, IL.
60. Brandt J, Sall K, DuBiner H, et al. Six-month intraocular pressure reduction with a topical bimatoprost ocular insert. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1685-1694.
61. <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2689727>