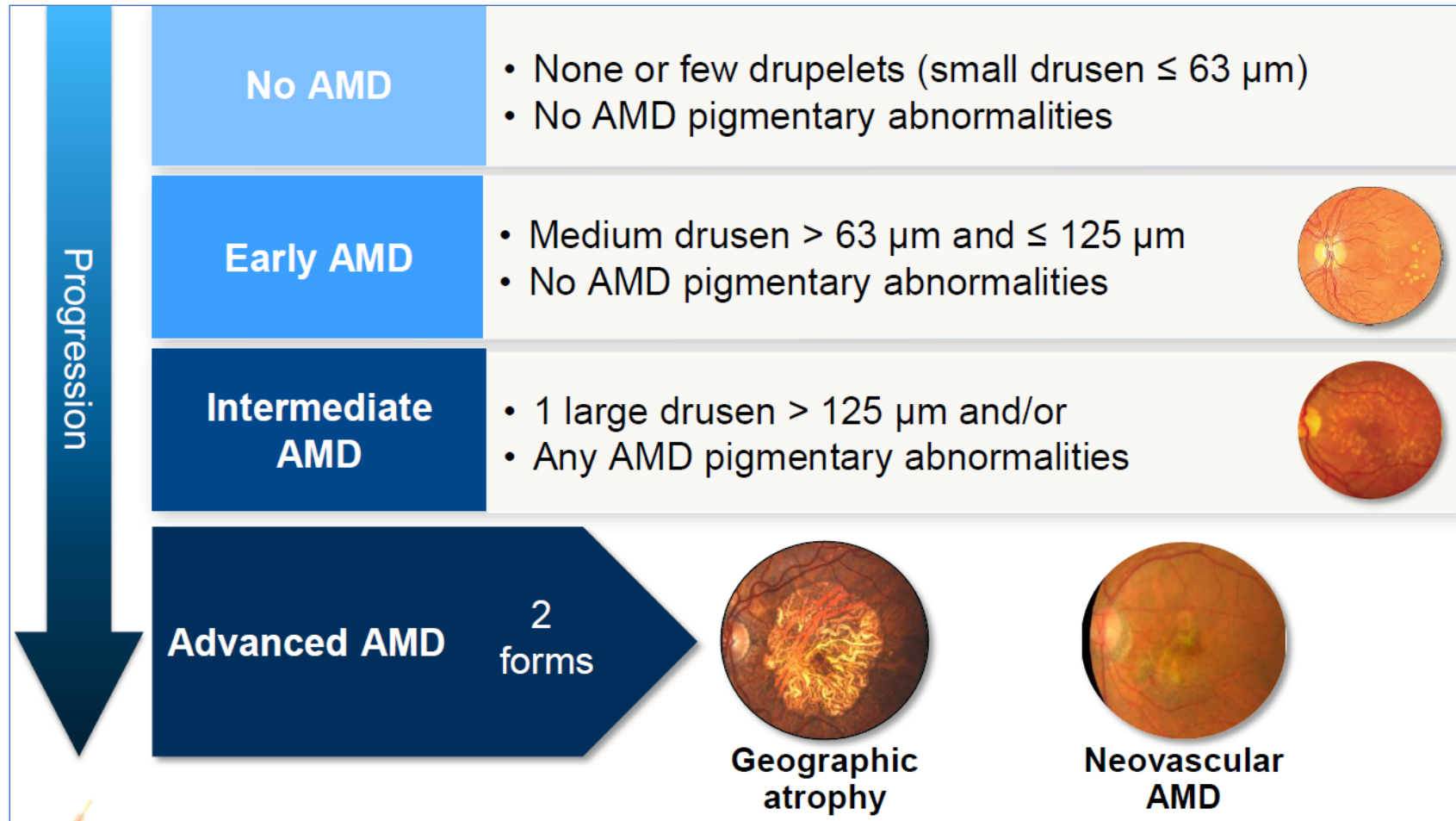


עידן חדש בטיפול בניוון רשתית יבש

ד"ר עומר טרביצקי

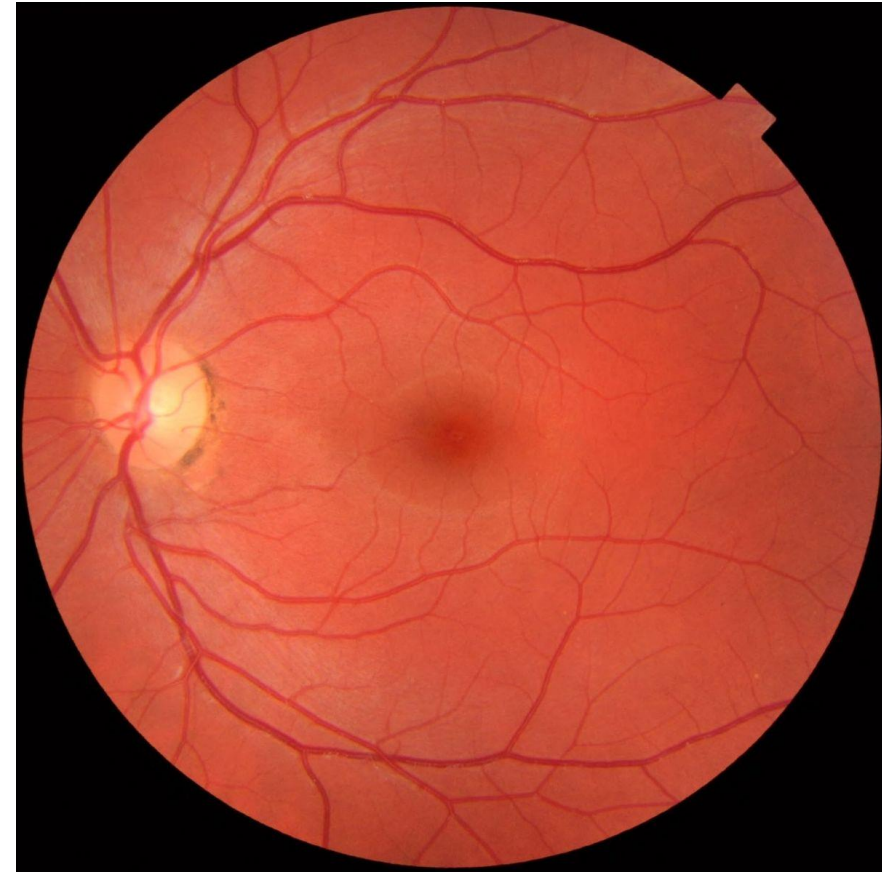
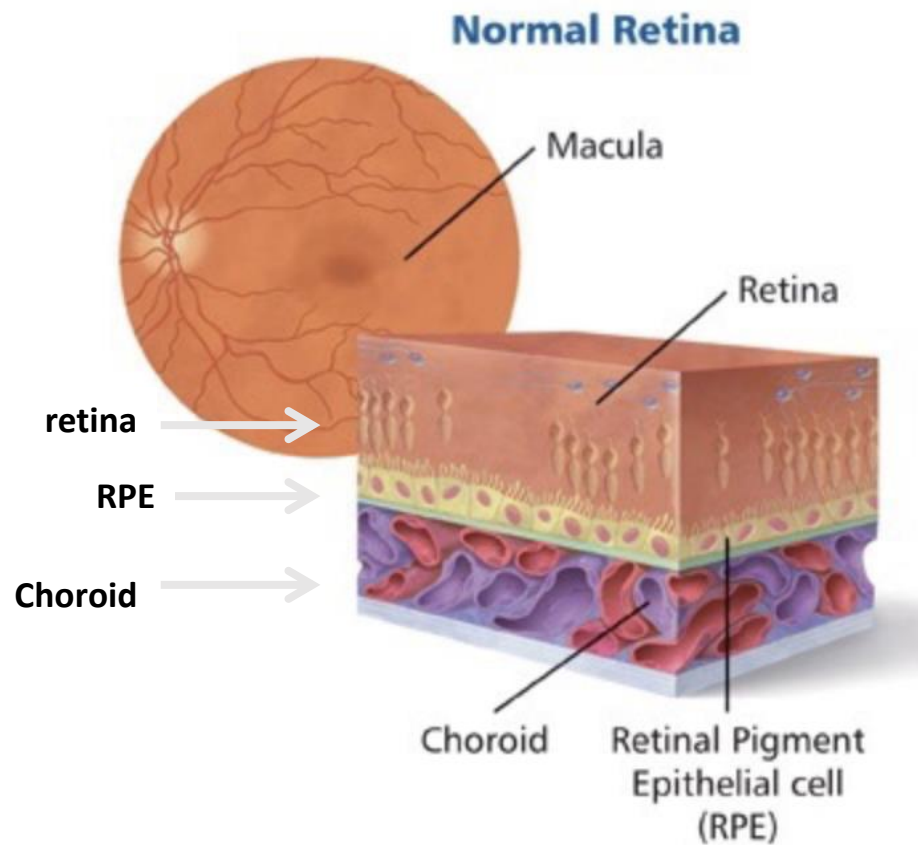
סגן מנהל מערך עיניים, מנהל מרכז המקולה ומנהל הרפואי של איכילוב-טק, מחקר ופיתוח, המרכז הרפואי ת"א
חוקר בכיר, בית החולים לעיניים באסקום פאלמר, אוניברסיטת ע"ש מילר במיאמי, מיאמי, פלורידה, ארה"ב
פרופ' חבר נלווה, מרכז מורן, אוניברסיטת יוטה, יוטה, ארה"ב

קלסיפיקציה של נזון רשתית



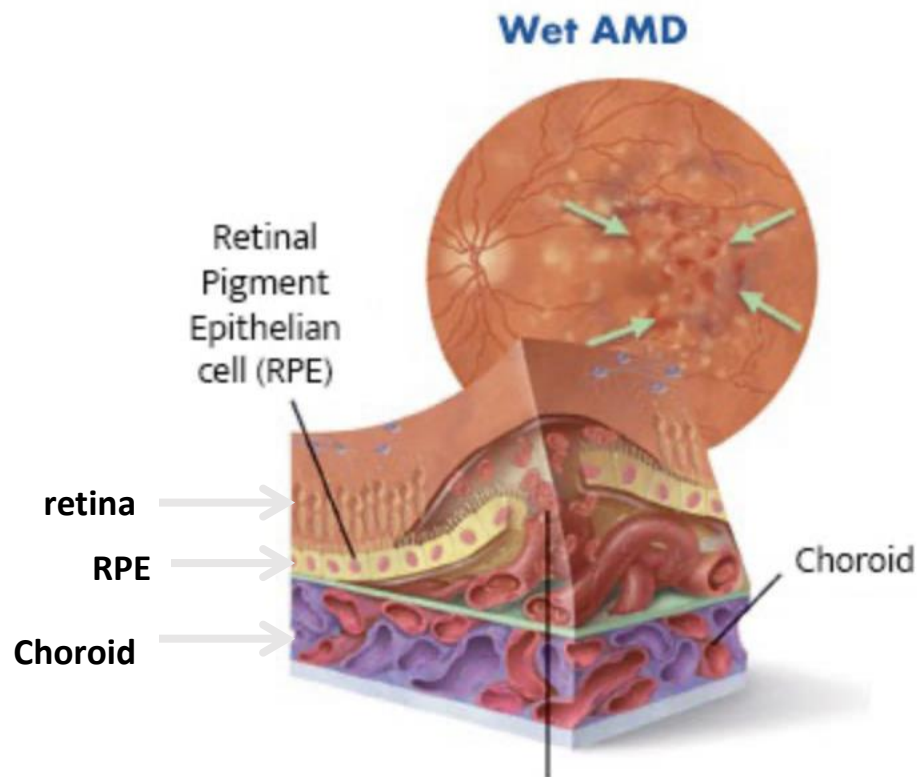
רשתית נורמלית

- מקולה מרכז הראייה – הכול מתרכז שם



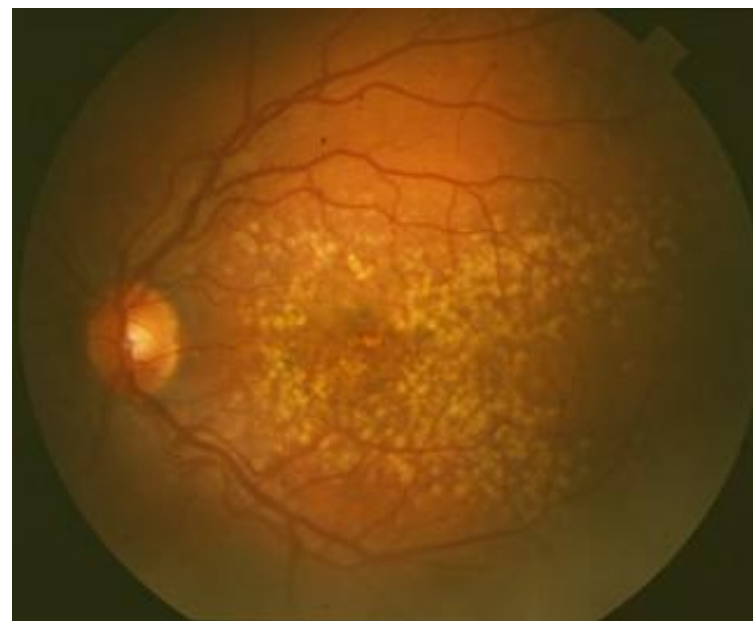
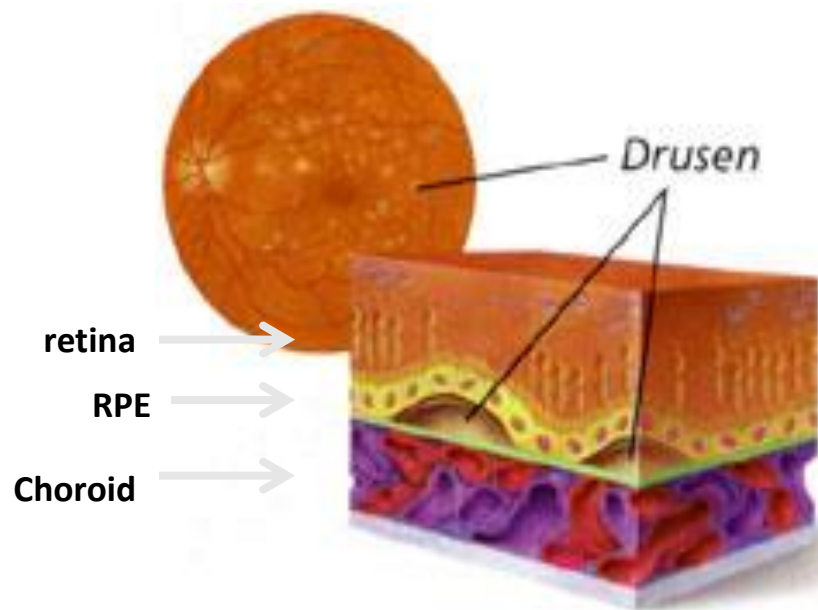
ניוון רשתית רטוב בדרגה מתקדמת

- דרוזן - משקעים צהבהבים הנצברים מתחת לרשתית



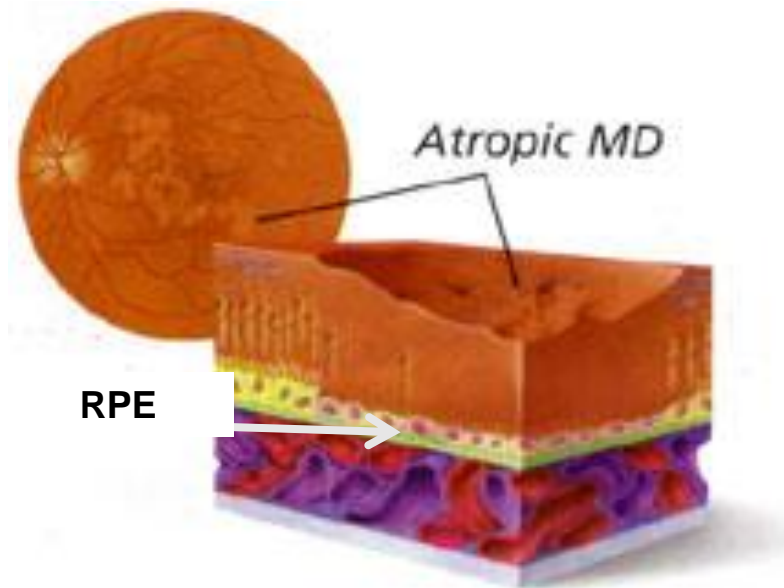
ניוון רשתית יבש בדרגה בינונית

- דרוזן - משקעים צהבהבים הנצברים מתחת לרשתית



ניוון רשתית יבש בדרגה מתקדמת – Geographic Atrophy

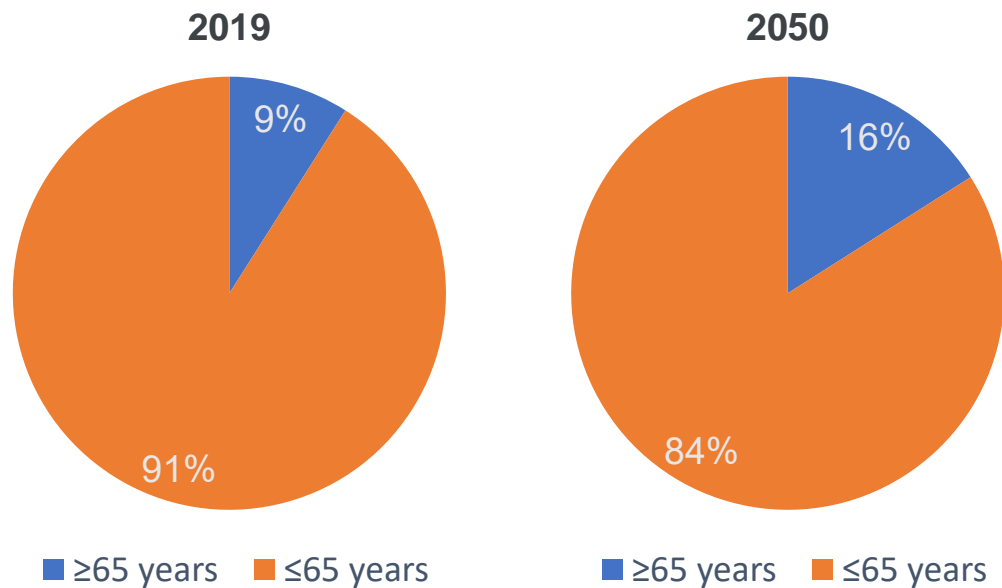
- אטרופיה גאוגרפית – אבדן שכבות הרשתית, מוות של קולטני האור



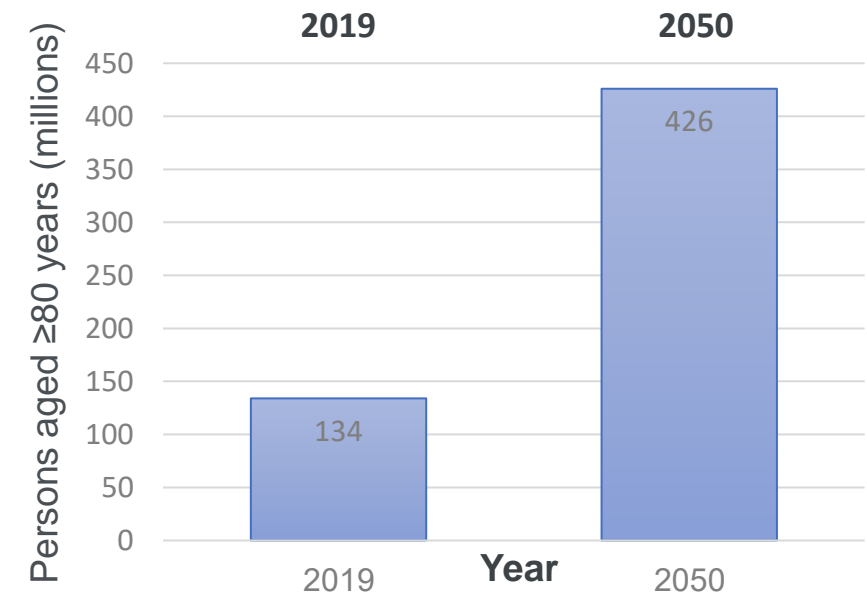
גיל הוא גורם הסיכון מספר 1 ל GA

- הגיל הוא גורם הסיכון המרכזי ל-GA והאוכלוסייה העולמית ממשיכה להזדקן.

The proportion of people aged ≥ 65 will **double**

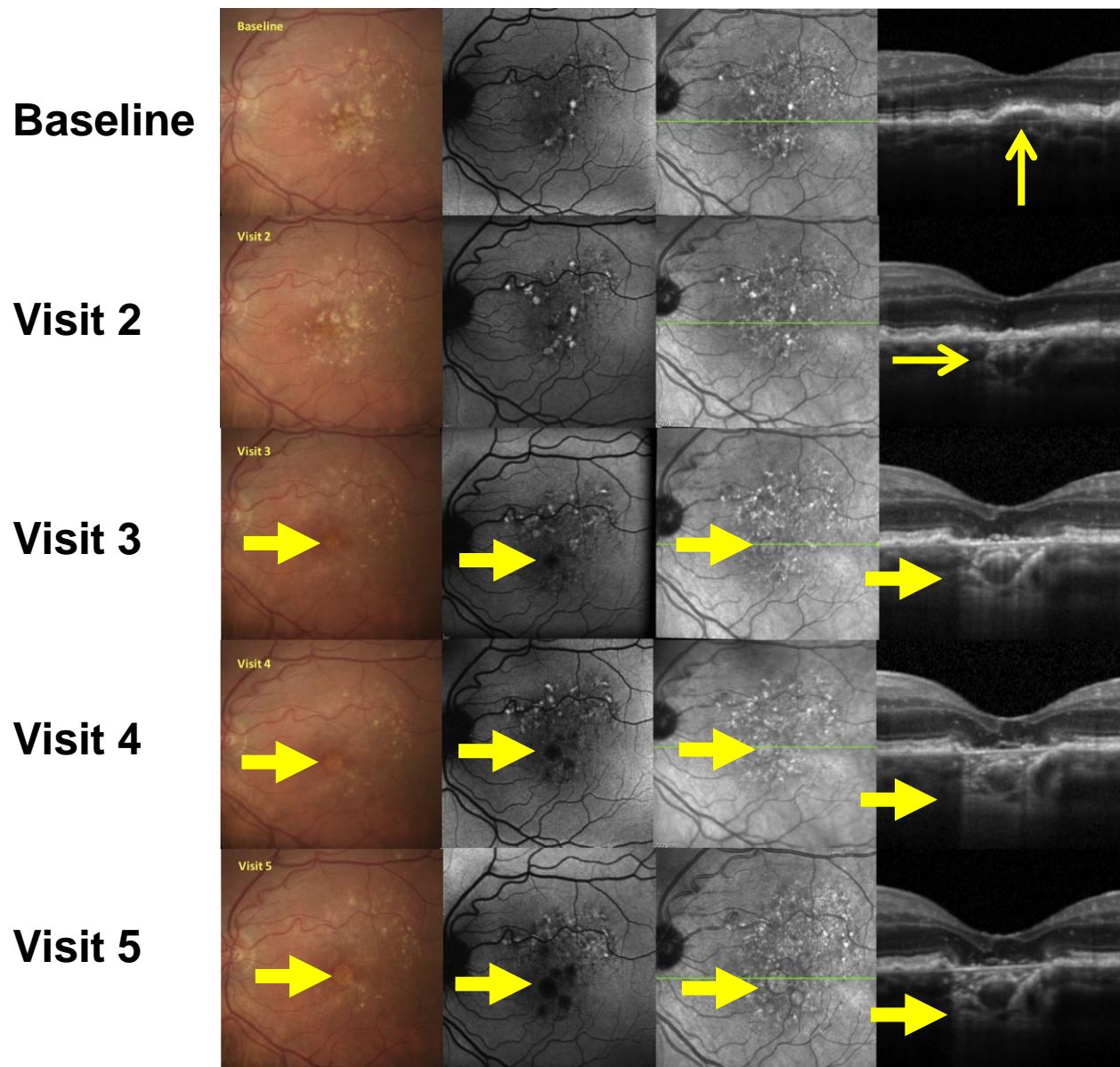


The number of people aged ≥ 80 will **triple**

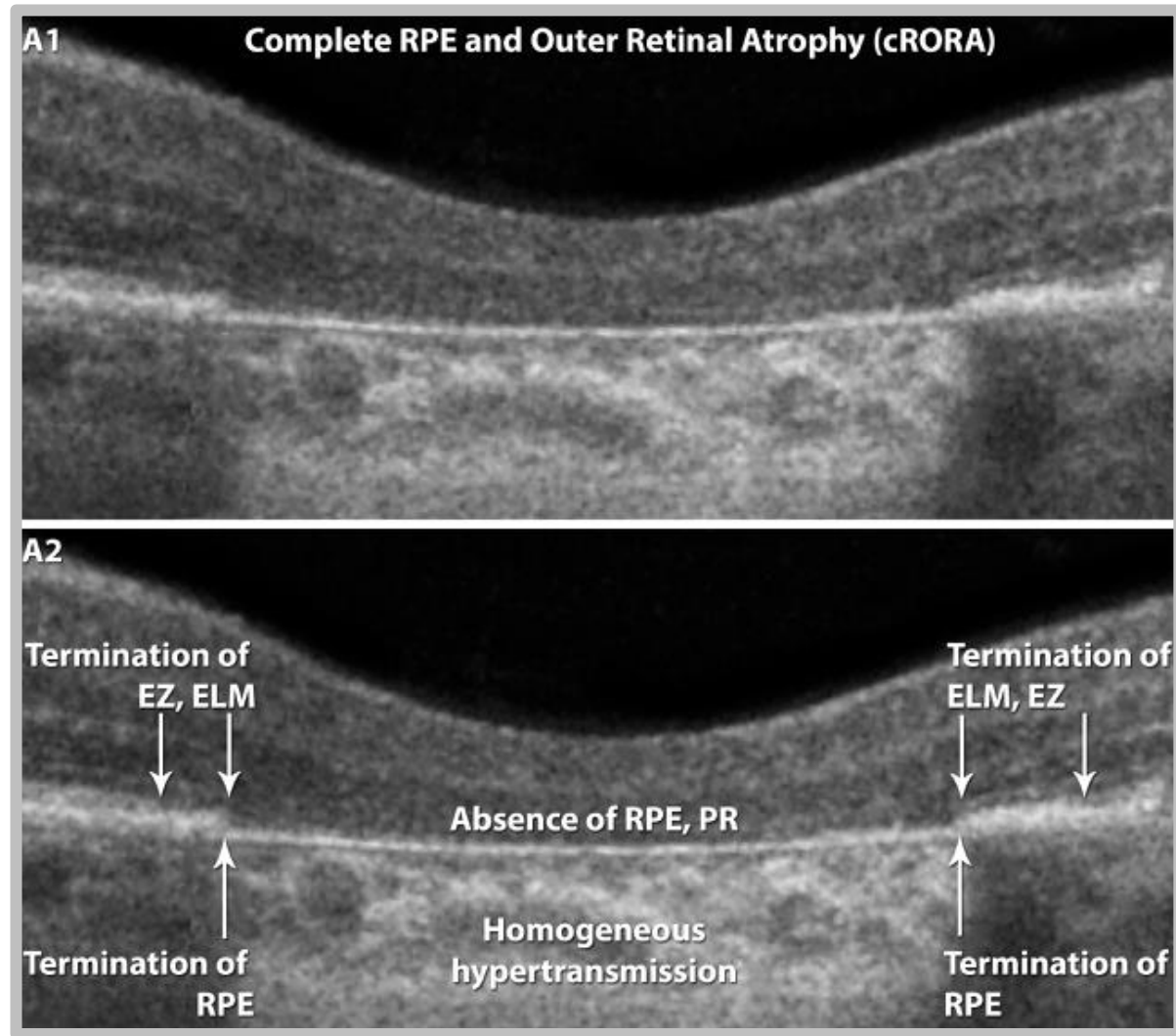


1. Jonasson F *Ophthalmology* 2011. 2. [Ageing and health \(who.int\)](#); 3. [Ageing | United Nations](#).

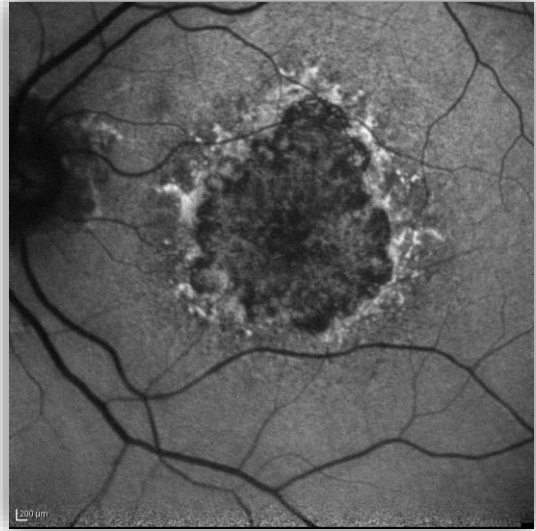
תהליך הדרגתי מדרוזן לאטרופיה גאוגרפית



שבסופו יש אבדן של שכבת קולטני האור



איך רואים עם אטרופיה גאוגרפית?

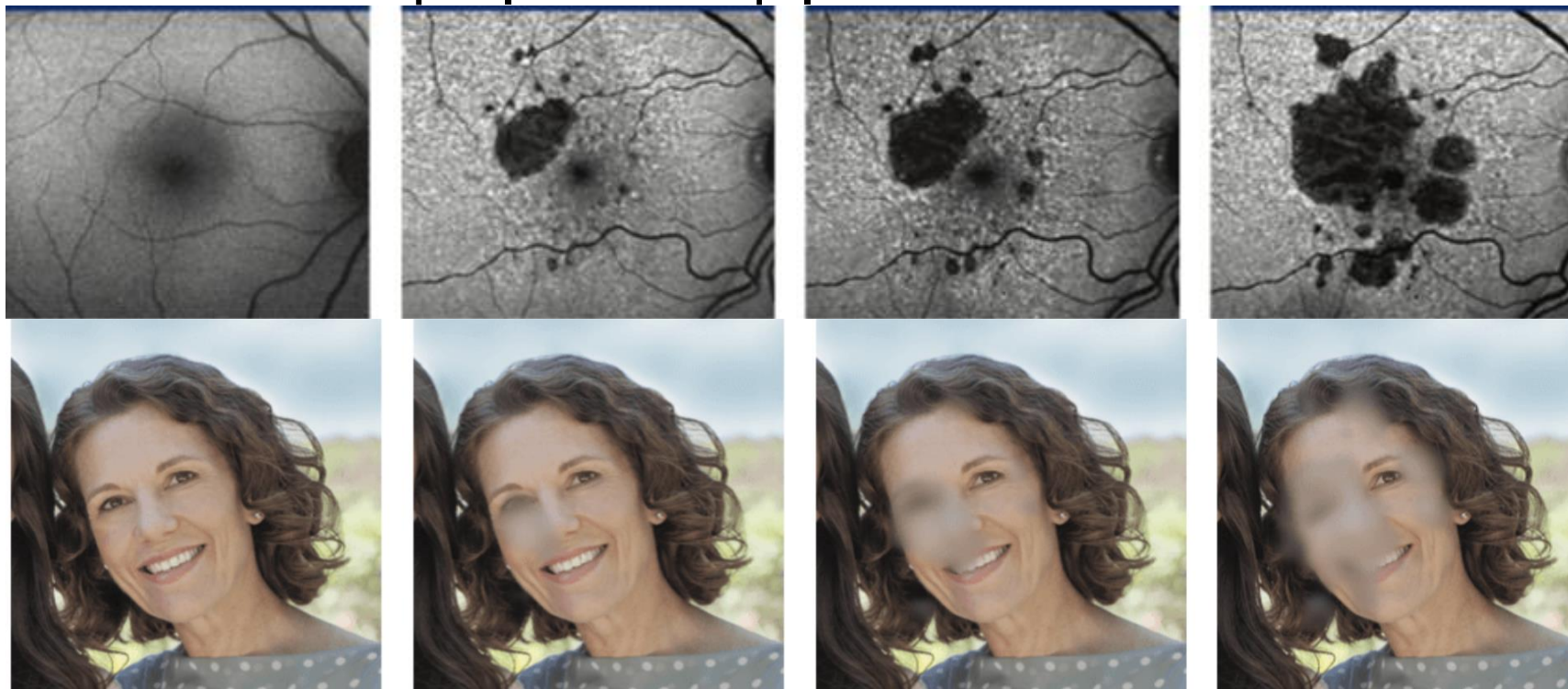


- בסופו של דבר 90% ממטופלים עם נוון רשתית מתייצגים בצורה היבשה, זו יכולה להיות אסימפטומטית לגמרי
- 30% מהם מתקדמים לאטרופיה גאוגרפית - Geographic Atrophy (GA)
- זאת מתאפיינת ביצירה של כתמים עיוורים בשדה הראייה – וכאן יש משמעות למיקום המחלה ברשתית – יכול לפגוע בקריאה

כך נראית הקריאה
אטרופיה גאוגרפית

איך רואים עם אטרופיה גאוגרפית?

- לעיתים נראה כטשטוש או חוסר בפרטים במרכז או בצדדים, לעיתים קווים עקומים
- בזיהוי פנים או במיקוד על אובייקטים קטנים
- במקרים מסוימים המוח משלים את החסר — ולכן קשה להבחין בכך בהתחלה



שני שלישי מהמטופלים מאבדים יכולת לנהוג תוך שנתיים

נתונים ממערכות רשומות רפואית בבריטניה
 10 בתי חולים | שנים 2000–2016 בקרב מטופלים
 עם GA בשתי העיניים
 • ירידה של 6–10 אותיות בחדות הראייה תוך שנתיים

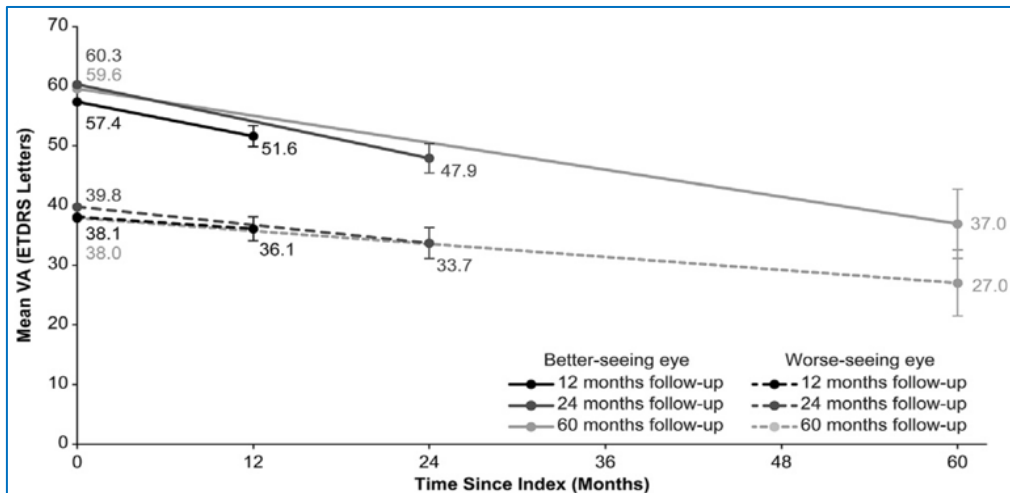
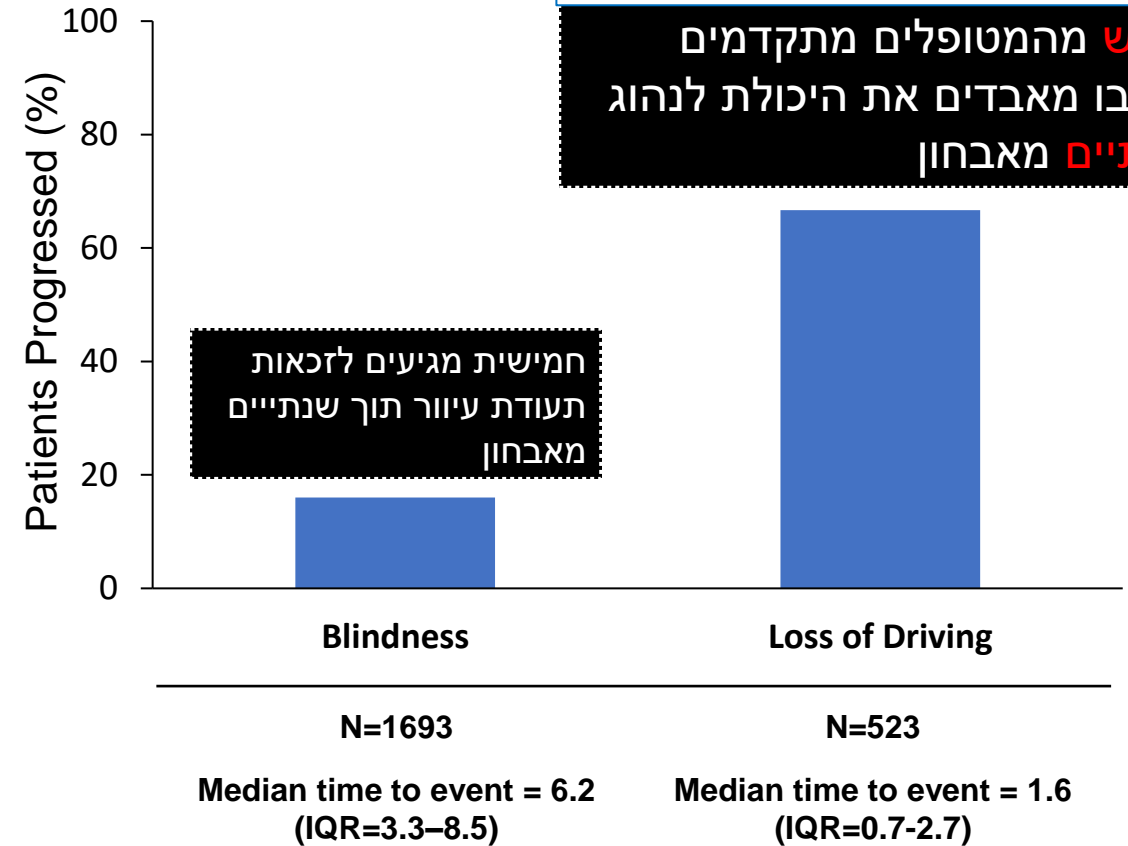


Figure 2. Change in mean visual acuity (VA) from baseline in the worse-seeing (study) eye and better-seeing (fellow) eye through 60 months' follow-up in patients with bilateral geographic atrophy identified in the

Characterizing Disease Burden and Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration

שני שלישי מהמטופלים מתקדמים
 למצב שבו מאבדים את היכולת לנהוג
 תוך **שנתיים** מאבחון



Chakravarty, U et al. Ophthalmology. 2018.

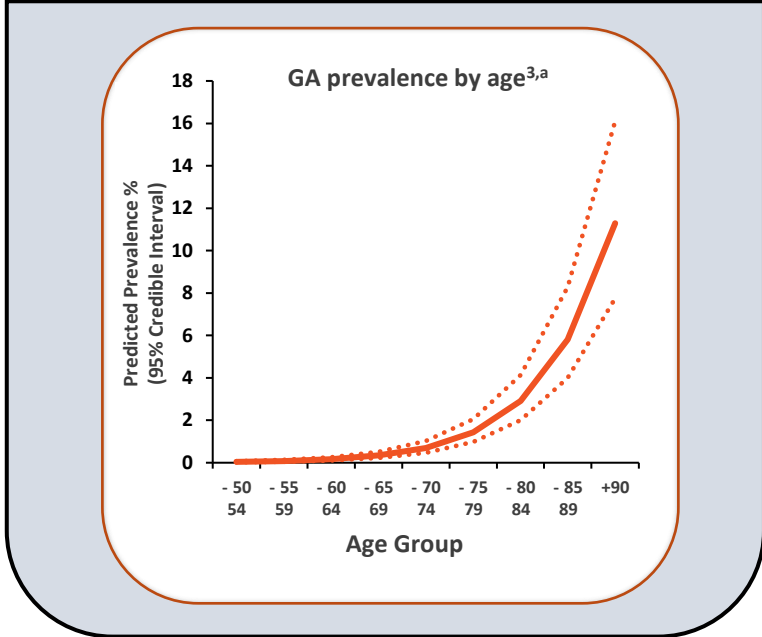

GA מתפתח בגלל שילוב של גורמים בראשן גיל ותורשה – יחד עם גורמים שאפשר להשפיע עליהם, כמו עישון ובריאות כללית

Unmodifiable

גיל
 הסיכון ללקות ב-GA עולה באופן חד עם הגיל – זהו גורם הסיכון המרכזי והמשמעותי ביותר למחלה.

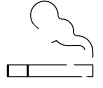
גנטיקה
 הסיכון ל-AMD ולהתקדמות לצורה מתקדמת של המחלה מושפע גם מגורמים גנטיים כמו פגם במערכת המשלים

סביבתי
 גורמים סביבתיים כאלה הקשורים לעקה חמצונית כמו עישון ודיאטה משפיעים על התפתחות המחלה

- The *CFH* and *ARMS2-HTRA1* loci are the most strongly linked to the risk of AMD,^{1,4} particularly advanced AMD⁵
- Multiple **complement system** genes have been implicated in AMD, including *CFH*, *CFI*, *C9*, and *C3*^{2,4}

Modifiable

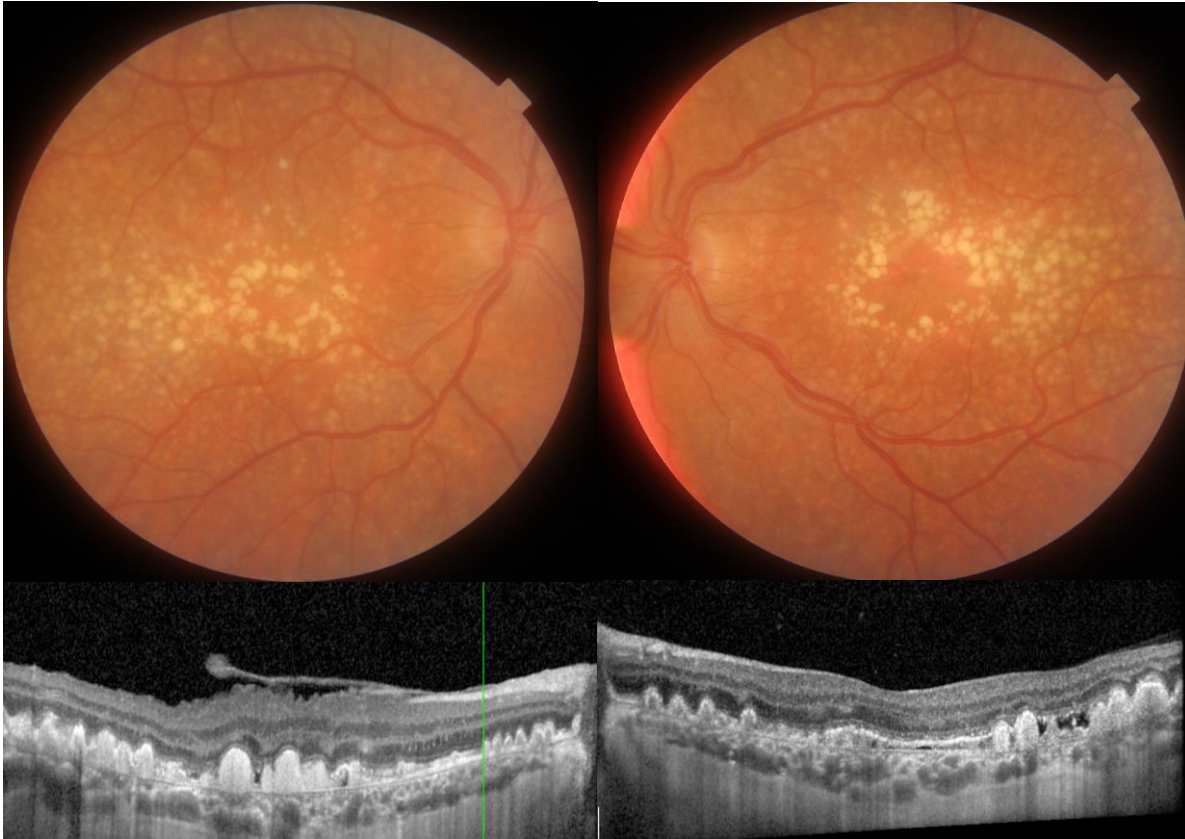


- **Cigarette smoking** increases the risk of AMD by 2–4x and is an independent risk factor for developing AMD^{1,5}
- Other lifestyle factors affecting risk of AMD include diet and physical activity^{1,5}

סיכון גנטי מוגבר יכול להביא להאצת המחלה

בן 53

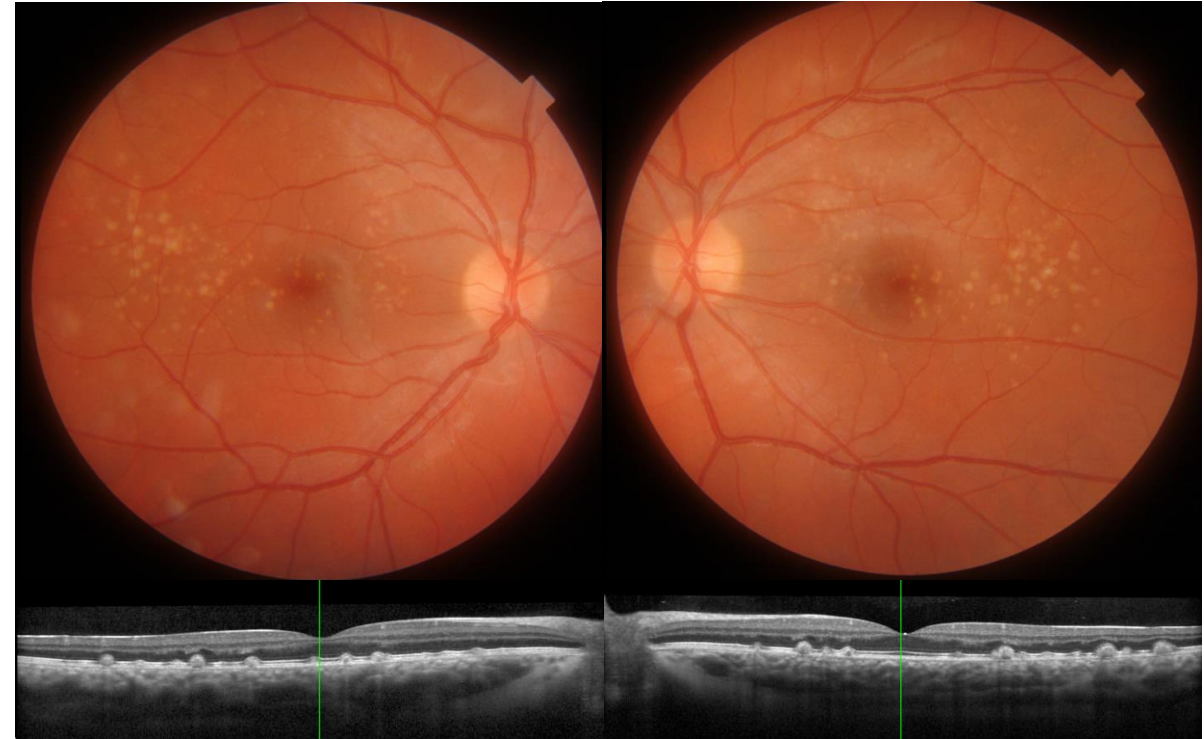
C3bBbP 200 (מוגבר פי 17x)



MDN 9036063

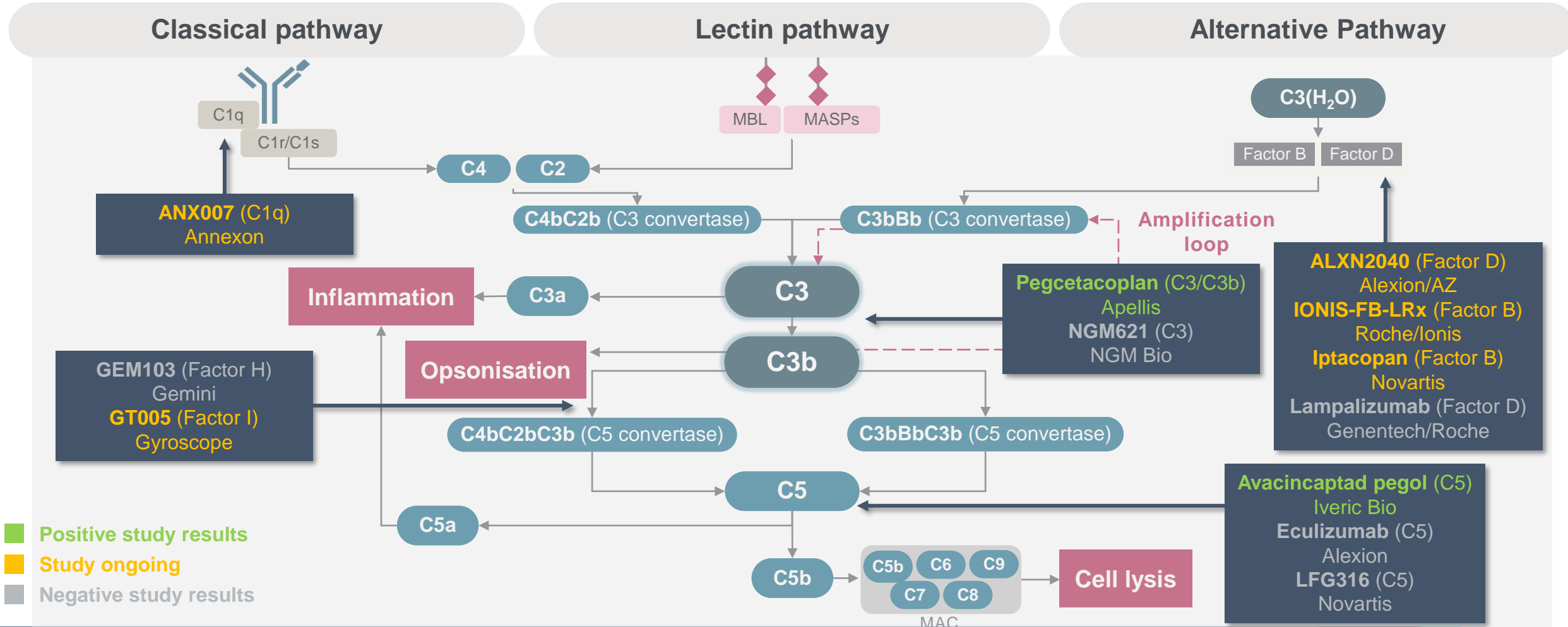
בן 20

C3bBbP 104 (מוגבר פי 9x)



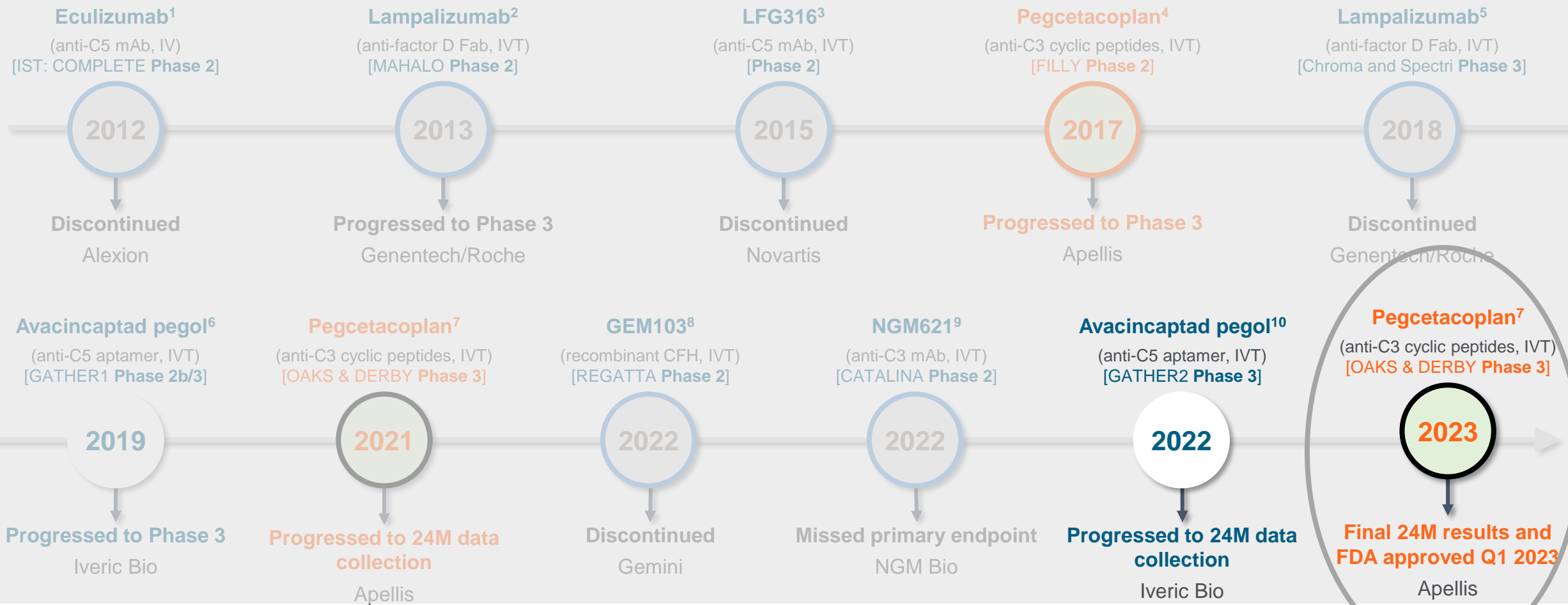
MDN 1442904

מערכת המשלים מורכבת וקיימים אתרי טיפול אופציונאליים מרובים



לאורך השנים נערכו מספר מחקרי שלב 2 ושלב 3 בתרופות המעכבות את מערכת המשלים בקרב מטופלים עם GA

Primary study completion date



עיכוב מערכת המשלים הביא לעיכוב של 20% בהתקדמות המחלה במעקב של שנתיים

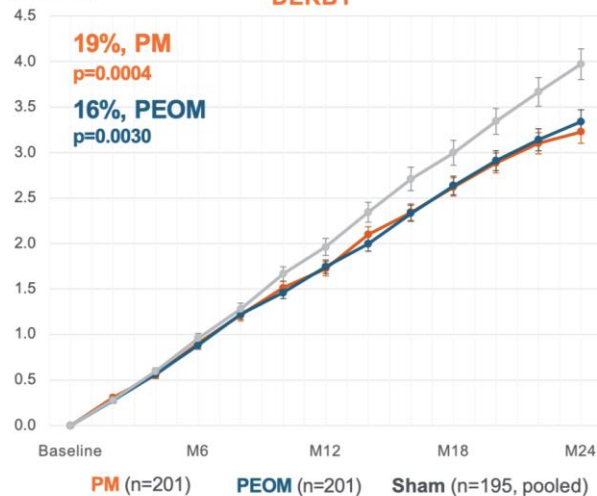
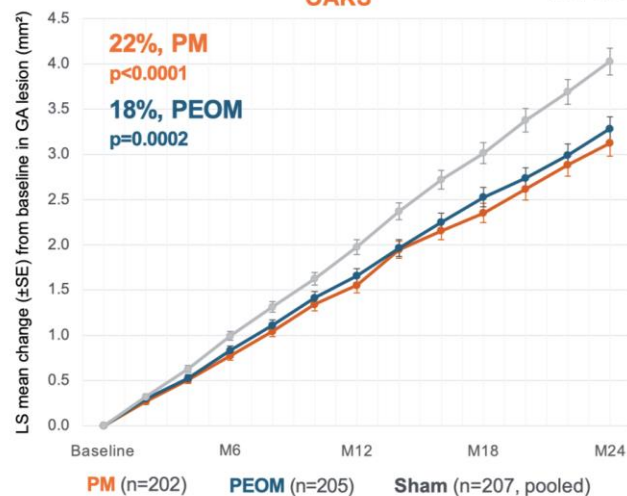
Reductions in GA lesion growth at Month 24



OAKS

(all p-values are nominal)

DERBY



OAKS and DERBY combined / pre-specified analysis

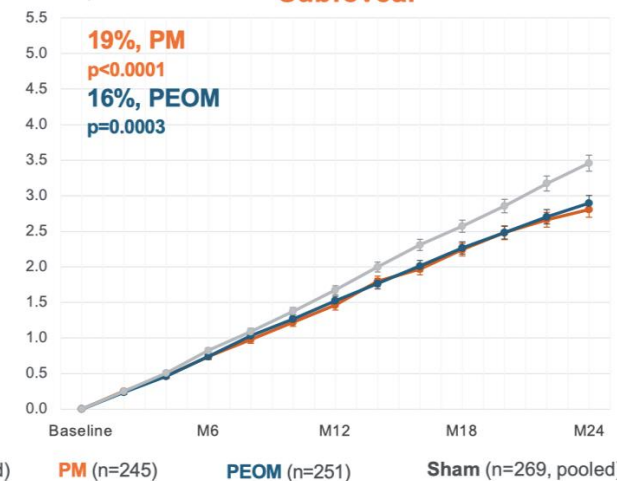
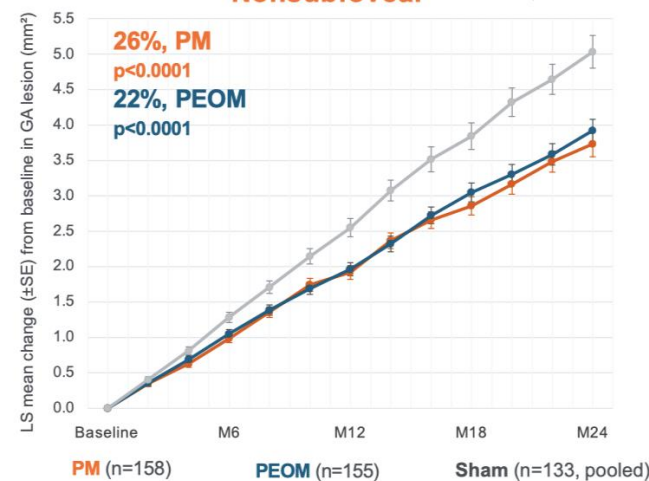
Reductions in GA lesion growth by lesion location



Nonsubfoveal

(all p-values are nominal)

Subfoveal

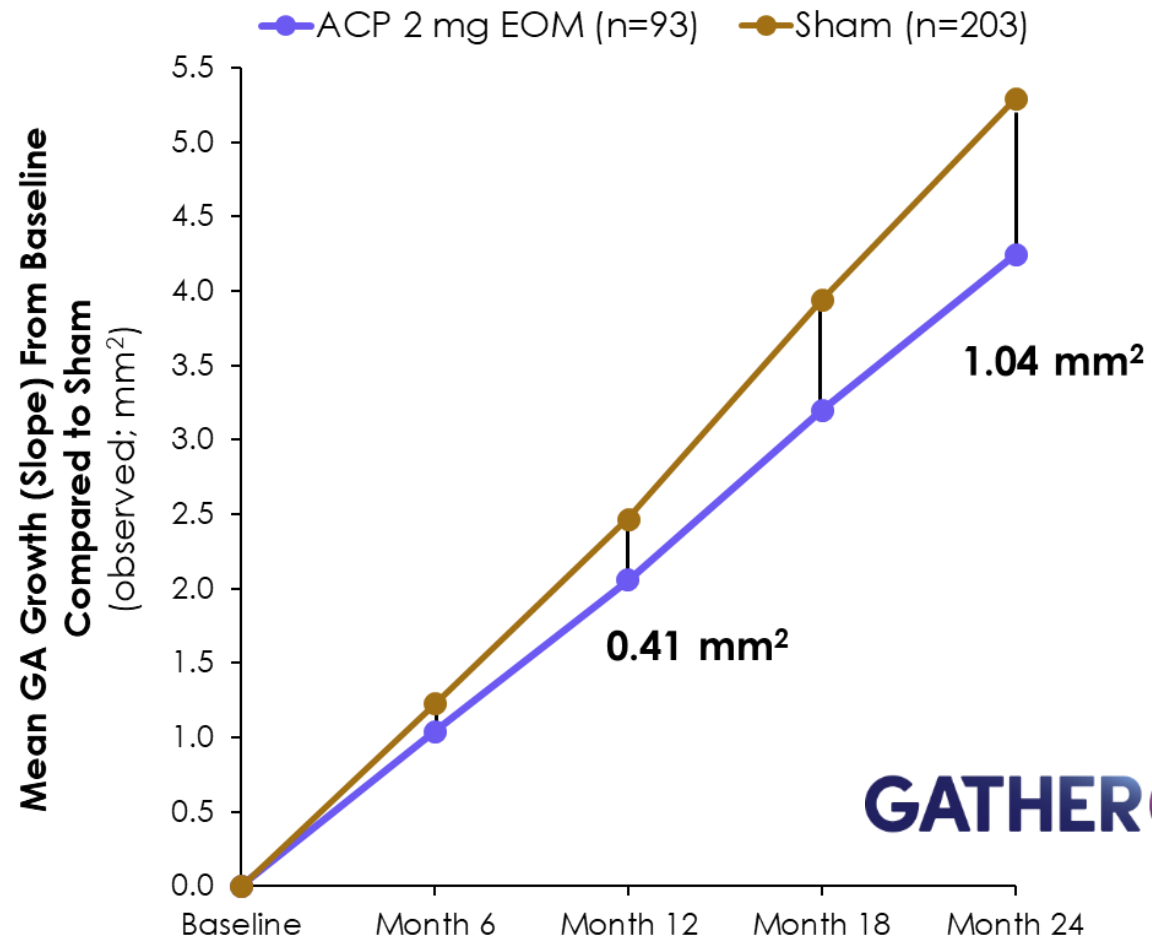
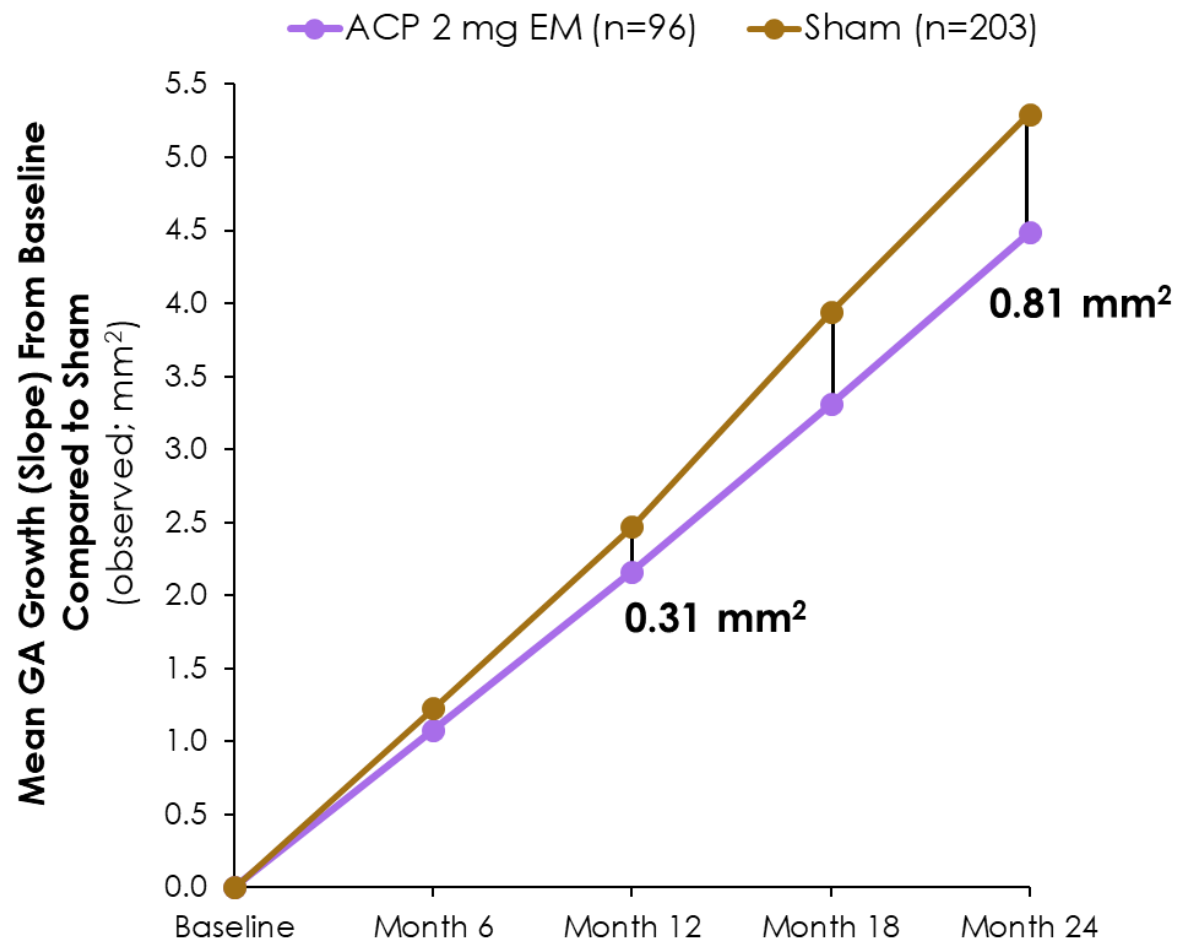


OAKS, DERBY, ClinicalTrials.gov identifiers: NCT03525613, NCT03525600, respectively.



ICHILOV
TEL-AVIV SOURASKY
MEDICAL CENTER

בשתי תרופות שונות מאותה משפחה



GATHER 2

ומכאן לאישור התרופה בפברואר 2023 על ידי ה FDA

Release Details

FDA Approves SYFOVRE™ (pegcetacoplan injection) as the First and Only Treatment for Geographic Atrophy (GA), a Leading Cause of Blindness

February 17, 2023

- SYFOVRE slowed GA progression with increasing effects over time
- Approved for all patients with GA, with dosing flexibility every 25 to 60 days
- Well-demonstrated safety profile following ~12,000 injections over 24 months



FDA, US Food and Drug Administration.

1. Apellis. FDA Approves SYFOVRE™ (pegcetacoplan injection) as the First and Only Treatment for Geographic Atrophy (GA), a Leading Cause of Blindness. February 17, 2023. <https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-syfovretm-pegcetacoplan-injection-first-and-only>. Accessed January 2025;
2. Center for Drug Evaluation and Research. Cross-Discipline Team Leaders, Deputy Division Director, and Division Director Summary Review of NDA 217171. May 26, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217171Orig1s000SumR.pdf. Accessed January 2025.



ICHILOV
TEL-AVIV SOURASKY
MEDICAL CENTER

ותרופה נוספת מאתה משפחה באוגוסט 2023

Iveric Bio Receives U.S. FDA Approval for IZERVAY™ (avacincaptad pegol intravitreal solution), a New Treatment for Geographic Atrophy

Aug 05, 2023

IZERVAY is the only approved GA treatment with a statistically significant reduction in the rate of GA progression at the 12-month primary endpoint across two Phase 3 clinical trials

IZERVAY slowed loss of photoreceptors and disease progression as early as six months

GA impacts an estimated 1.5 million people in the U.S. and can cause irreversible vision loss

TOKYO, August 5, 2023 – Astellas Pharma Inc. (TSE: 4503, President and CEO: Naoki Okamura, "Astellas"), today announced the U.S. Food and Drug Administration (FDA) approved IZERVAY™ (avacincaptad pegol intravitreal solution) for the treatment of geographic atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration (AMD) on August 4, 2023. IZERVAY, a new complement C5 inhibitor, is the only approved GA treatment with a statistically significant reduction ($p < 0.01$) in the rate of GA progression at the 12-month primary endpoint across two Phase 3 clinical trials.



AMD, age-related macular degeneration; FDA, US Food and Drug Administration; GA, geographic atrophy.

1. Astellas. Iveric Bio Receives U.S. FDA Approval for IZERVAY™ (avacincaptad pegol intravitreal solution), a New Treatment for Geographic Atrophy. August 5, 2023. <https://www.astellas.com/en/news/28281>. Accessed January 2025;
2. Center for Drug Evaluation and Research. Clinical Review of NDA 217225. December 19, 2022. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2023/217225Orig1s000MedR.pdf. Accessed January 2025.



ICHILOV
TEL-AVIV SOURASKY
MEDICAL CENTER

בינואר 2025 אושרה SYFOVRE באוסטרליה למטופלים שאין להם מעורבות מרכזית

Release Details

Apellis Receives Approval of SYFOVRE® (pegcetacoplan) in Australia for Geographic Atrophy (GA)

January 27, 2025

WALTHAM, Mass., Jan. 27, 2025 (GLOBE NEWSWIRE) -- Apellis Pharmaceuticals, Inc. (Nasdaq: APLS) announced today that the Therapeutic Goods Administration (TGA) has approved SYFOVRE® (pegcetacoplan) for the every-other-month treatment of adult patients with geographic atrophy (GA) secondary to age-related macular degeneration (AMD) with an intact fovea and when central vision is threatened by GA lesion growth. SYFOVRE is the first and only approved treatment for GA in Australia.



GA, geographic atrophy.

Apellis. Apellis Receives Approval of SYFOVRE® (pegcetacoplan) in Australia for Geographic Atrophy (GA). Press Release. January 27, 2025.

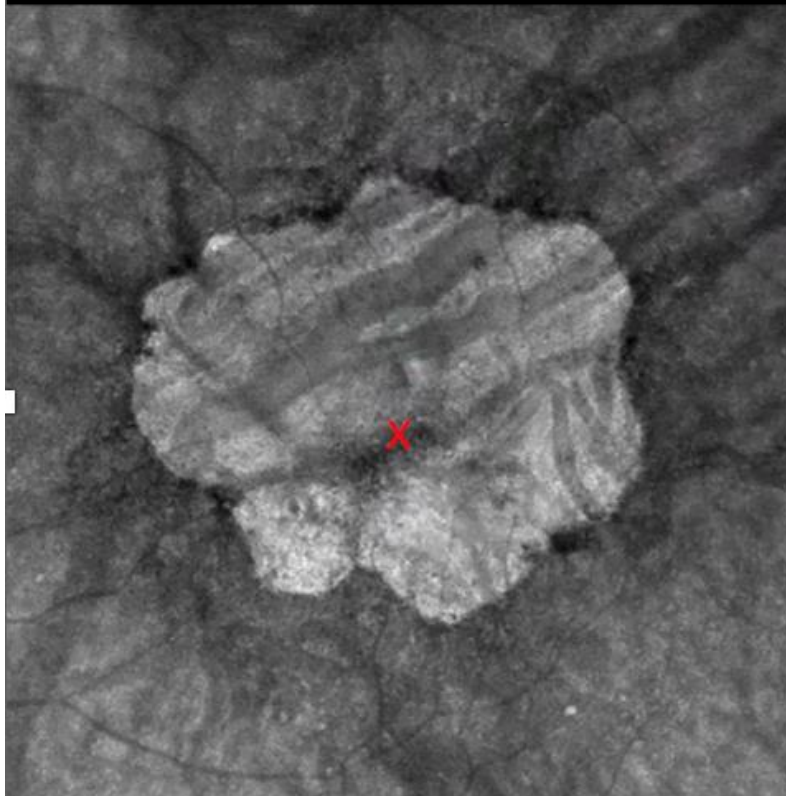
<https://investors.apellis.com/news-releases/news-release-details/apellis-receives-approval-syfovrer-pegcetacoplan-Australia>. Accessed February 2025.



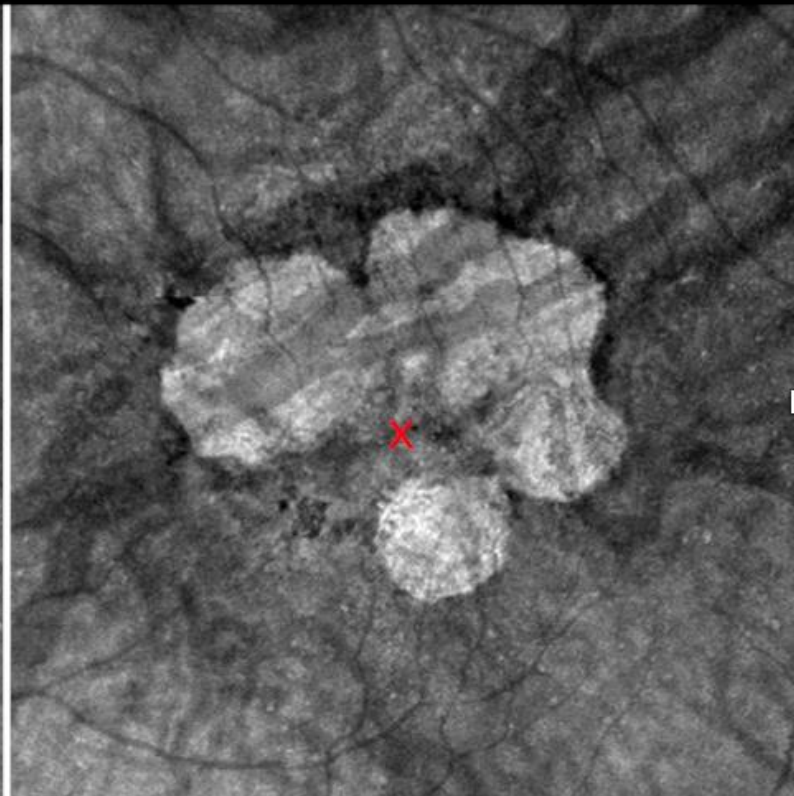
ICHILOV
TEL-AVIV SOURASKY
MEDICAL CENTER

וכאשר מדברים
על 20% ירידה
בהתקדמות – זה
מה שזה אומר

72 Months



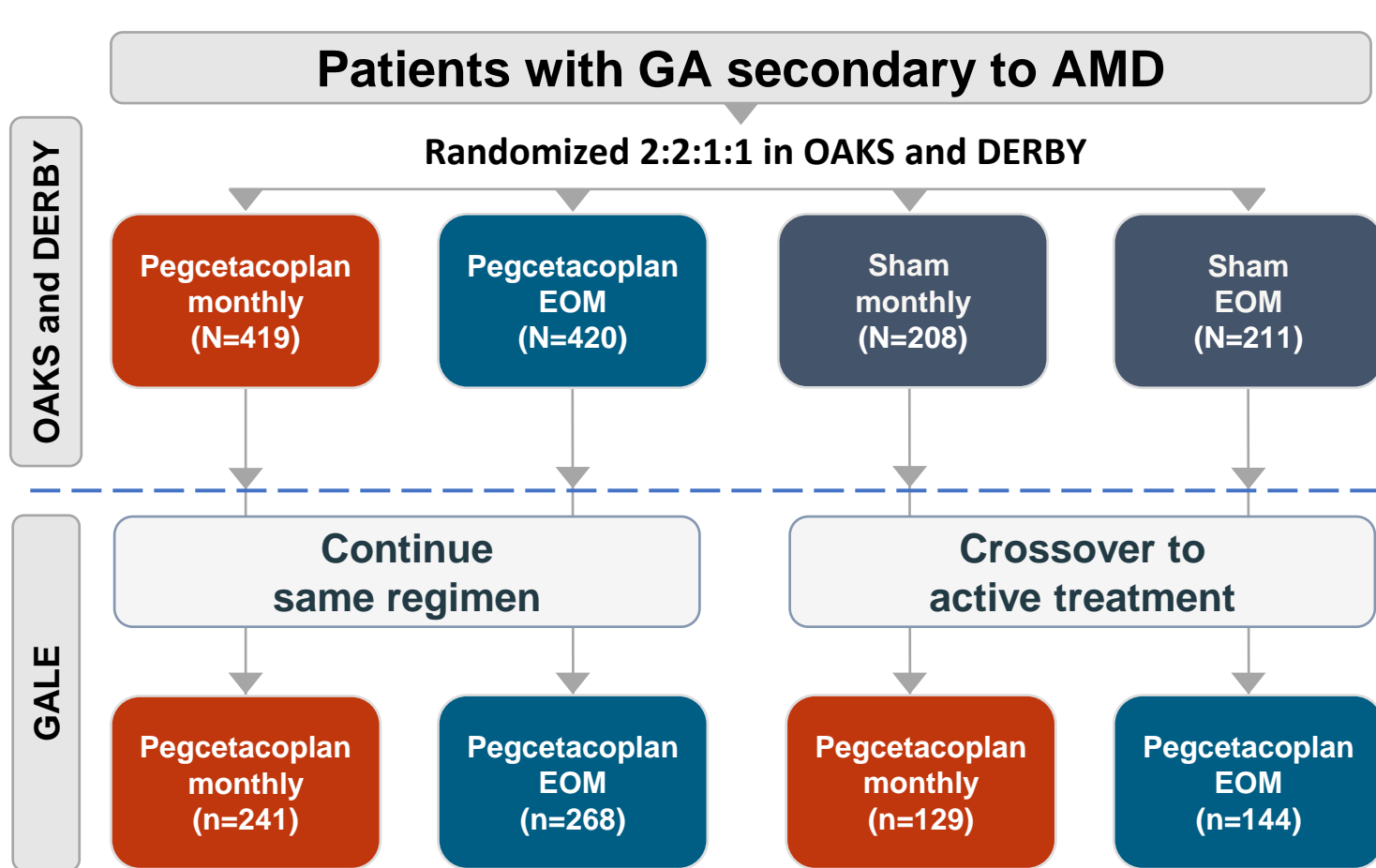
Control



Simulated



GALE הוא מחקר שהמשיך לעקוב אחרי המטופלים



83% who completed OAKS or DERBY continued in GALE (n=782)

Efficacy analysis: Change in GA lesion area based on 6-month GALE data

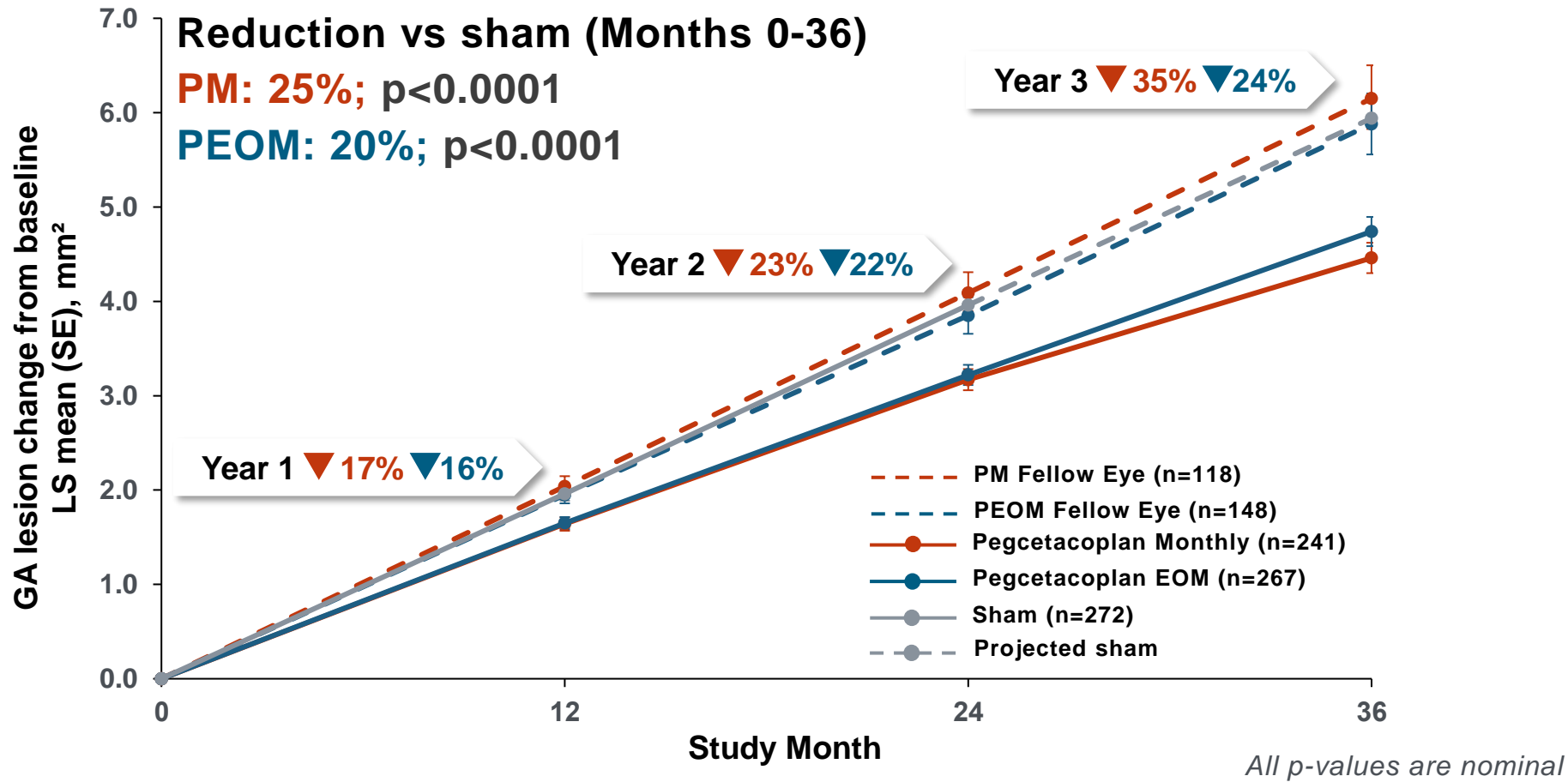
- 30-month continuous pegcetacoplan treatment compared with sham^a
 - Pegcetacoplan was compared with sham (actual sham [24 months OAKS and DERBY] + projected sham [6 months GALE])
 - Piecewise linear slope analysis with 6-month segments
- 6-month pegcetacoplan treatment for sham crossover group

Safety data through 30 months

- Exudative AMD, IOI, ION



וכאן היה אפשר לראות שאחוז האטה גדל - אפקט מצטבר?

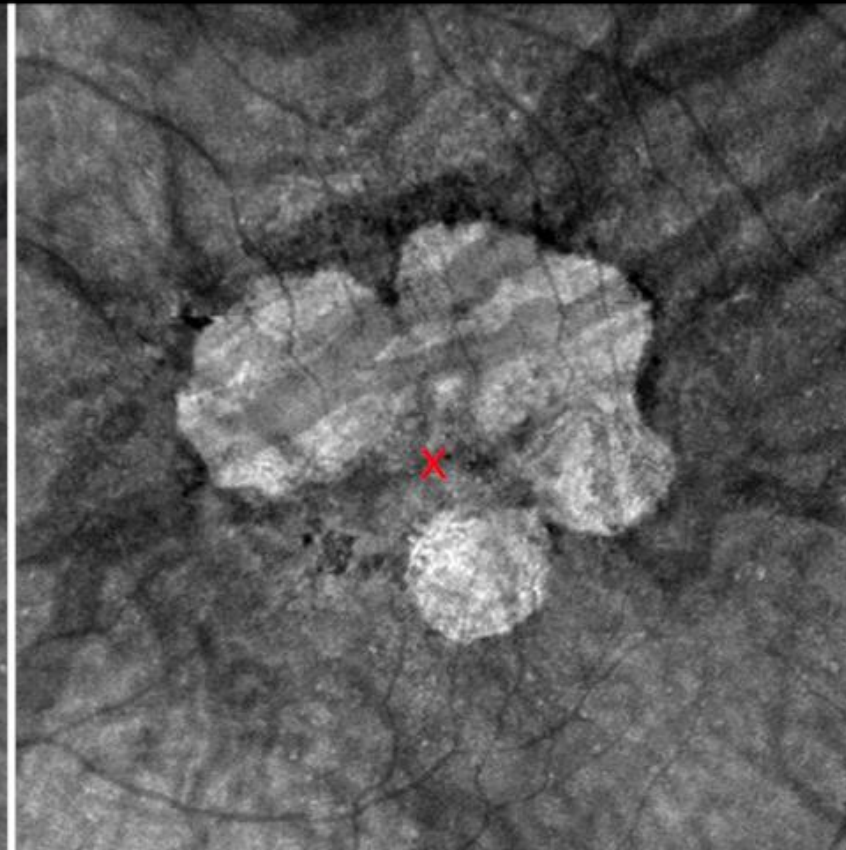
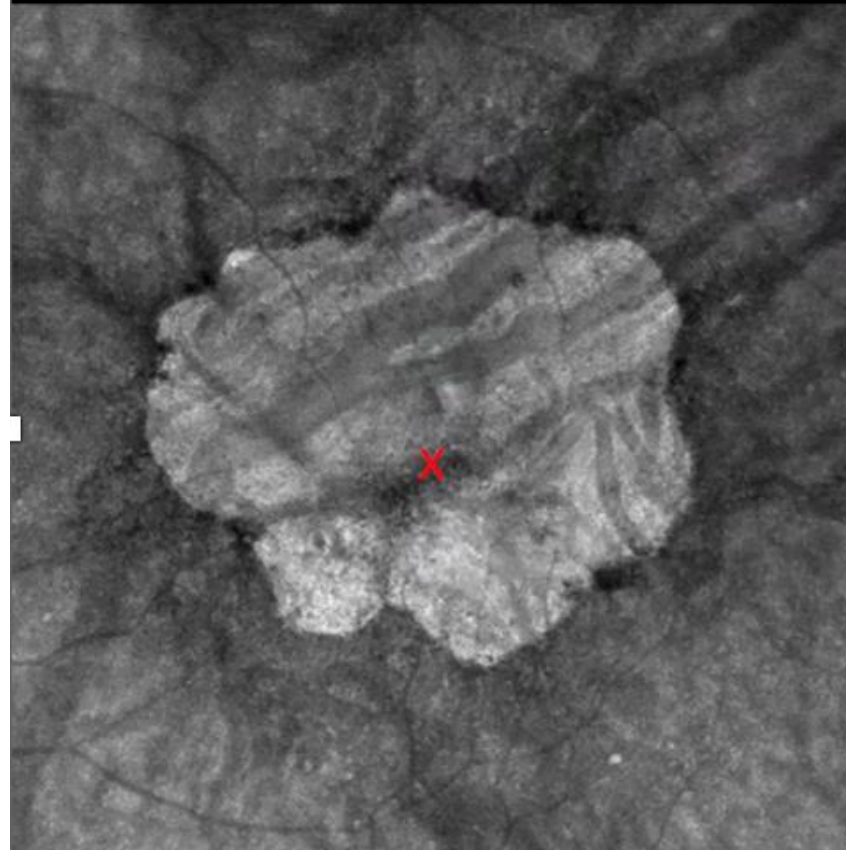


**High Concordance
Between Linear
Growth of Sham,
Projected Sham &
Fellow Eyes**

**1.49 mm² (PM) & 1.21
mm² (PEOM) of
Retinal Tissue
Preserved Over 36
Months**

72 Months

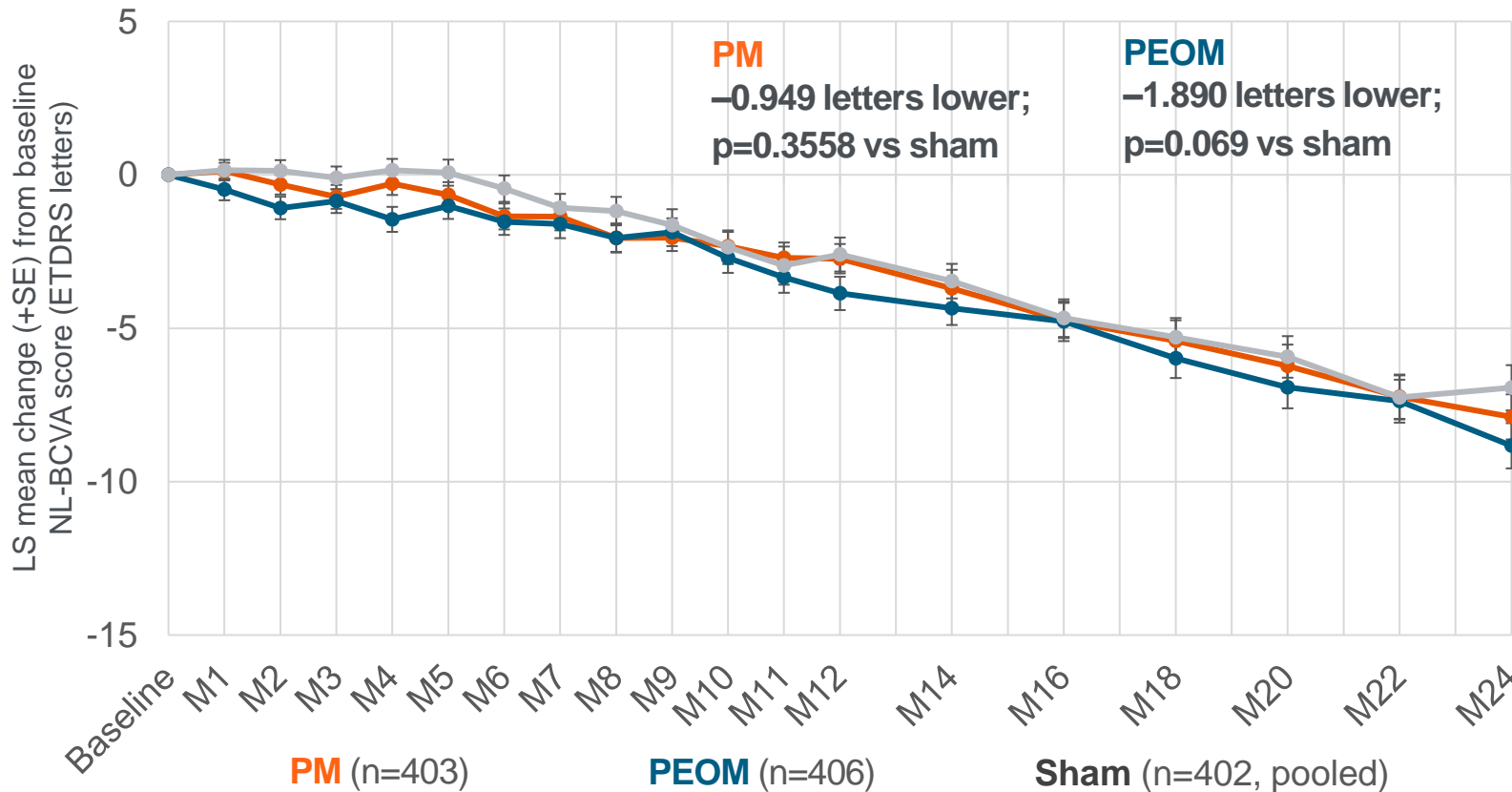
אז 20% זה לא
בדיוק 20%



Control

Simulated

ולמרות האפקט האנטומי המרשים – לא נצפה אפקט משמעותי על הראייה

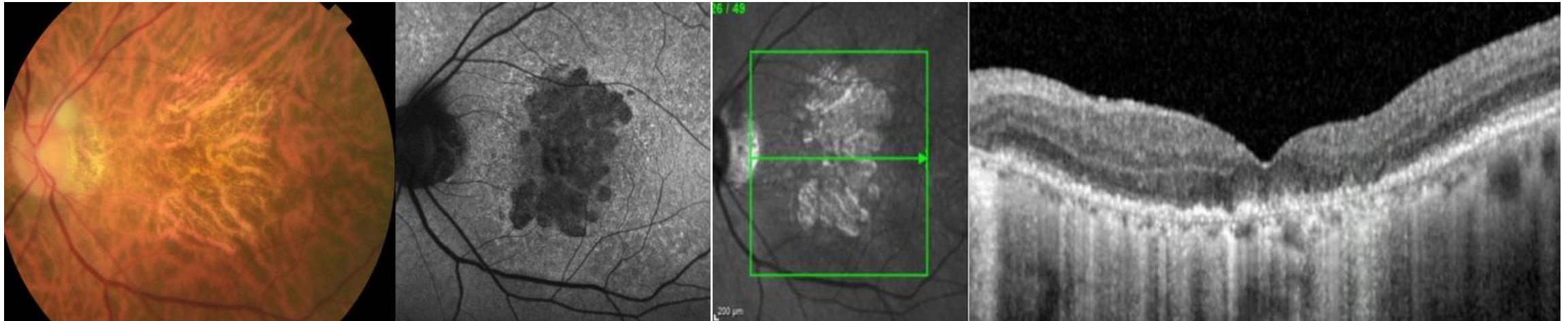


לא נמצאו הבדלים מובהקים סטטיסטית בין זרועות המחקר במדדים המשניים העיקריים לאחר 24 חודשים:

- חדות ראייה מיטבית
- מהירות קריאה מרבית
- מדד תפקוד קריאה עצמאי - Functional Reading Independence Index
- מיקרופרימטריה: סף רגישות ממוצע

קיים מתאם חלש בין התקדמות גודל נגע ה-GA לבין ירידה בחדות הראייה

מטופל ללא טיפול שמראה תנודות גדולות בחדות הראייה

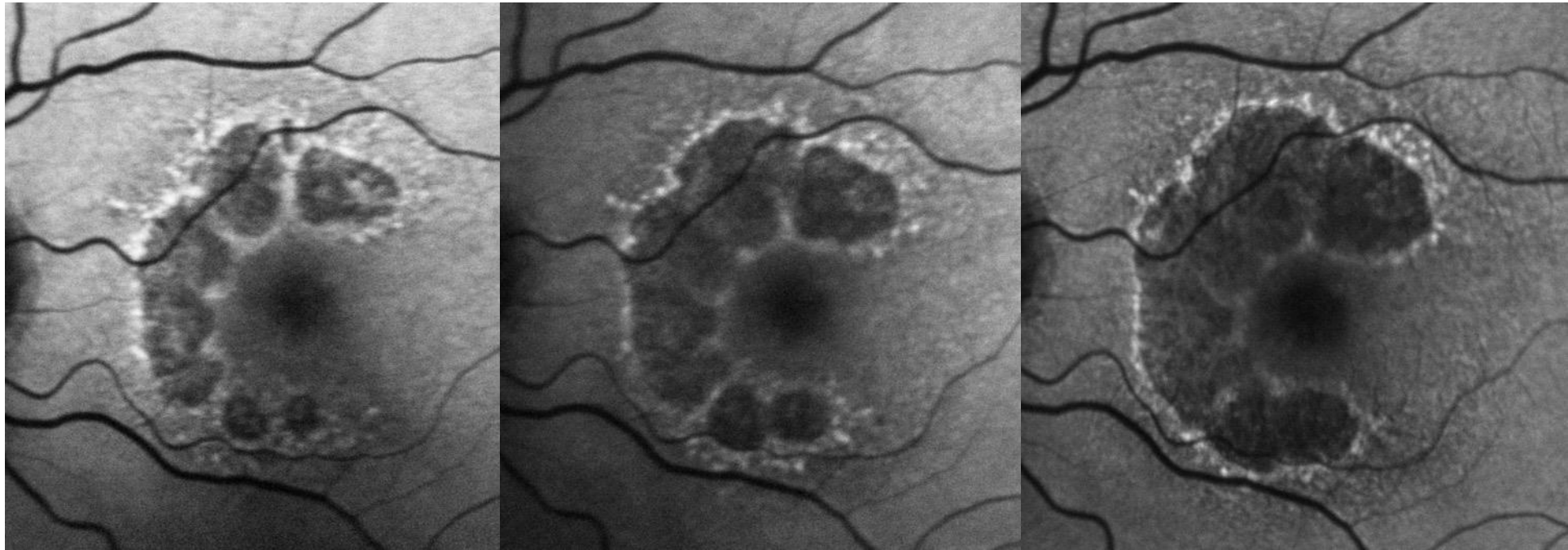


BCVA and change in BCVA from baseline



Sunness JS, et al. *Ophthalmology*. 1999;106:1768–1779. 2. Heier JS, et al. *Ophthalmol Retina*. 2020;4:673–688.

המחלה יכולה להתקדם וחדות הראייה שמורה



2017
(20/25)

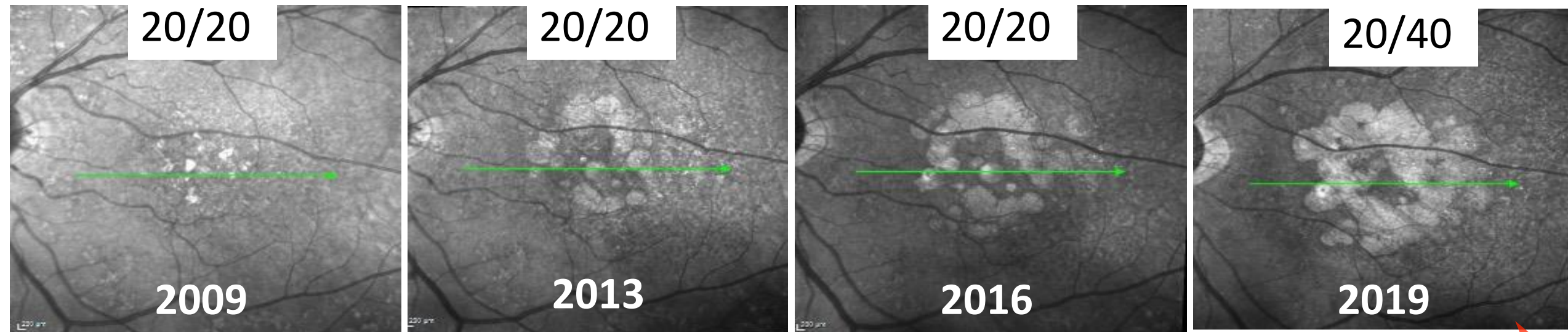
2018
(20/30)

2019
(20/25)



המחלה מורכבת ומתעתעת אבל ככל שהיא מתקדמת, היא מובילה בסופו של דבר לאובדן ראייה.

חדות הראיה הנמדדת בבדיקה עינית לא תמיד עומדת בקנה אחד עם התקדמות המחלה

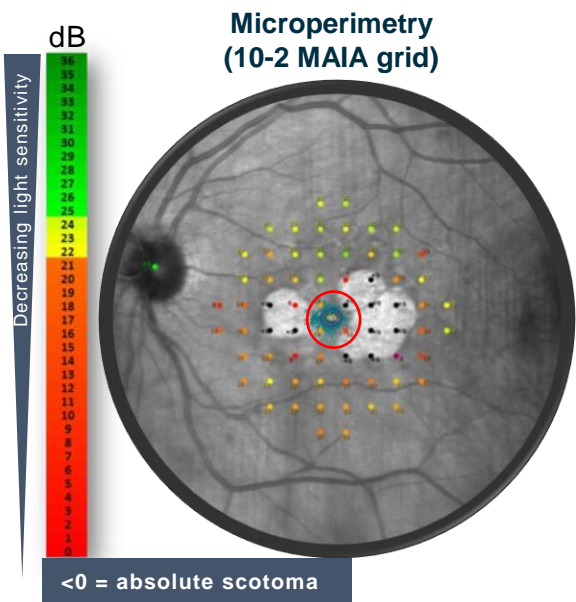


בממוצע שנתיים וחצי למעורבות מרכזית
אך לא אצל כולם



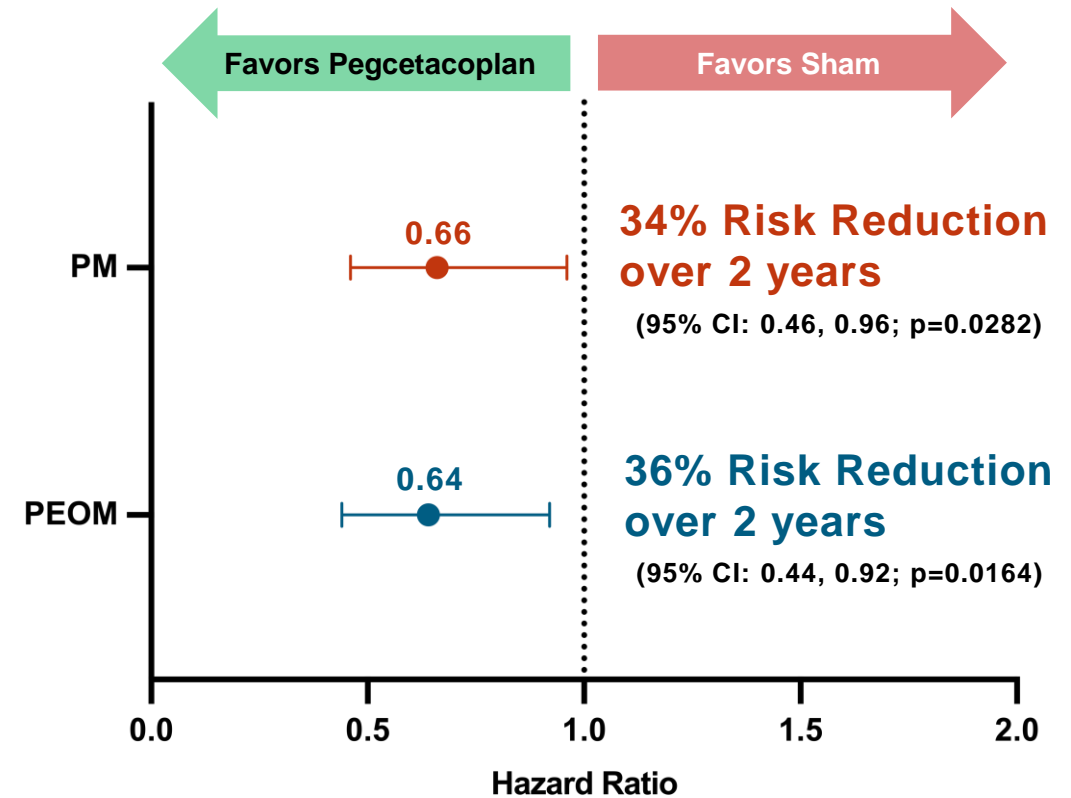
בניתוח נוסף של הנתונים

טיפול במעקב משלים מפחית את הסיכון הופעה של סקטומות – אזורים מתים בשדה הראייה



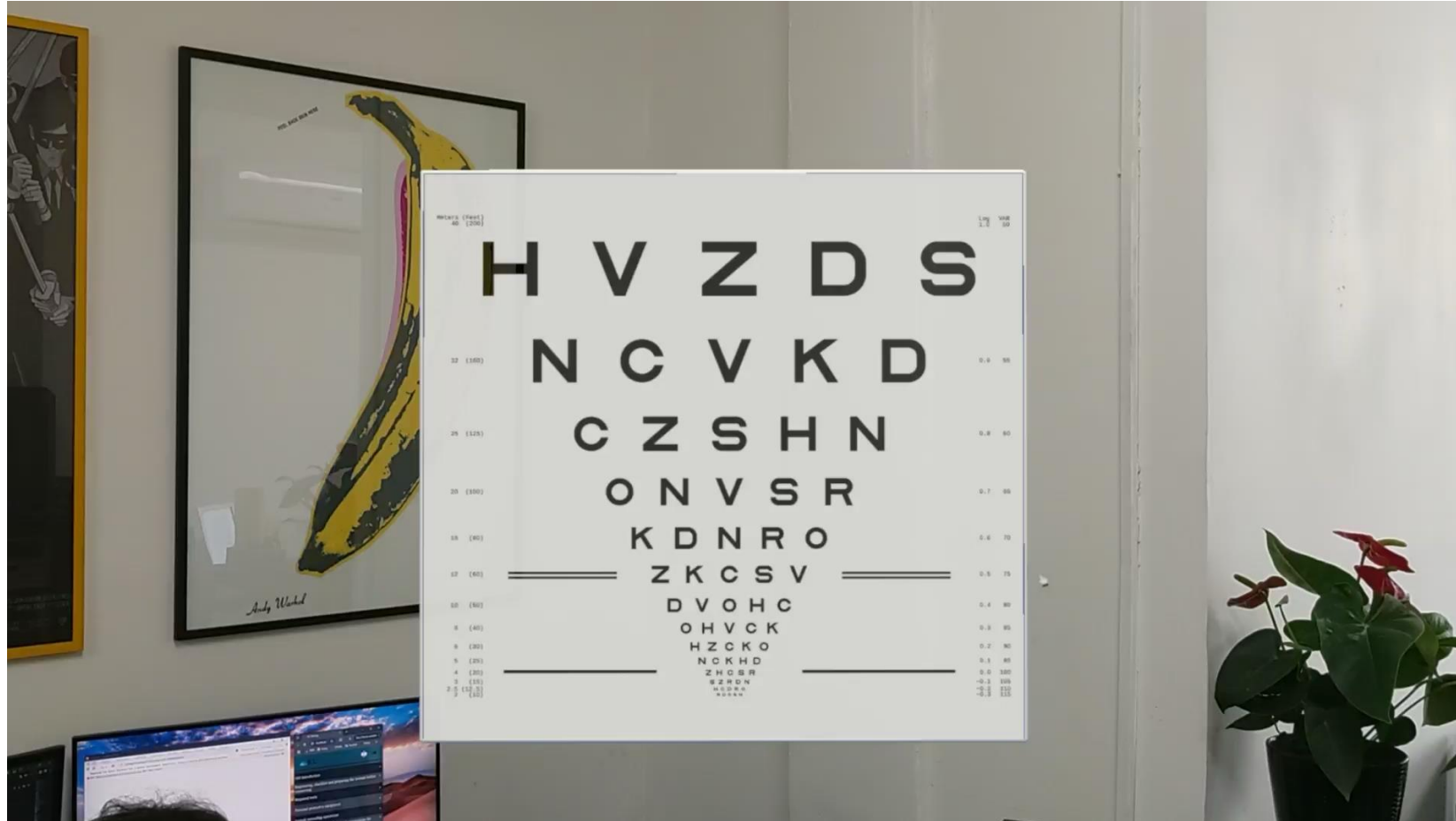
Loss of central 4 loci	Month 24 Mean (SD) change in BCVA, ETDRS letters
Yes (n=149)	-11.7 (17.33)
No (n=183)	-4.9 (11.16)

Occurrence of 4 central scotomatous loci associated with greater loss of vision over 2 years



Pegcetacoplan reduces risk of progression to absolute scotoma of central 4 loci

ואולי בכלל אנחנו צריכים לבדוק אחרת



האתגר לבחור במי לטפל



שימוש באלגוריתמים לניבוי יעילות הטיפול

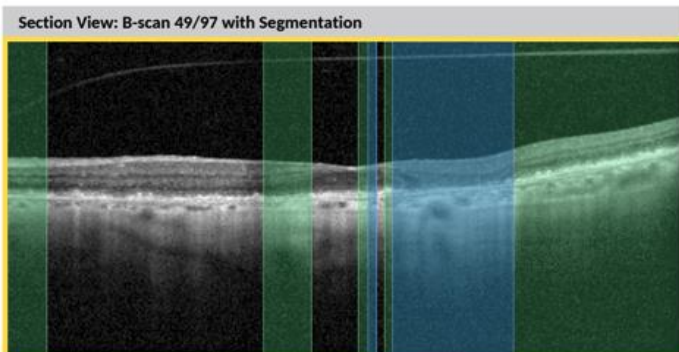


GA Monitor Report (OS) - DEMO
Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration



Heidelberg Engineering/Spectralis	Previous Report	Current Report
Visit	2024-02-06	2024-03-05
Scan Pattern	5.9mm x 5.9mm, 97 B-scans, distance: 62 μm	6.1mm x 6.1mm, 97 B-scans, distance: 63 μm

Lesion Type	Integrity Loss Area in mm ²			
	1mm (ETDRS)		6mm (ETDRS)	
	Previous Report	Current Report	Previous Report	Current Report
RPE Retinal pigment epithelium loss	0.2	< 0.1 ↓ 50%	4.8	5.5 ↑ 15%
PR Photoreceptor degeneration	0.6	0.7 ↑ 17%	20.1	20.9 ↑ 4%



כיום, בעזרת אלגוריתמים מתקדמים, אנו יכולים להציג למטופל מדדים מספריים שממחישים את מהלך המחלה לאורך זמן.

המטופל NHAMD-004

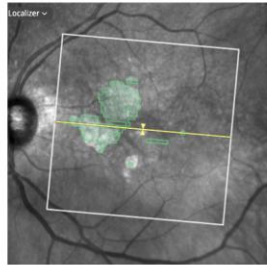
- מדד אובדן תאי פוטורצפטורים/אפיתל פיגמנטרי (3.8 PR/RPE):
- התחיל בטיפול Syfovre™ בשנה האחרונה
- קיבל עד כה 6 זריקות

RetinAI Geographic Atrophy Report

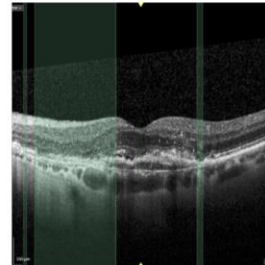
SUMMARY

For research use only

GA Area (overview)



Central B-scan (25/49)

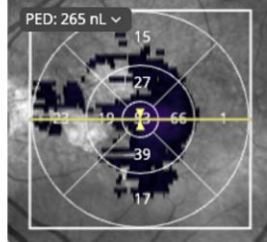


Region	RORA Area (cumulative)
Foveal Centre	0.03 mm ²
Inner Macular Ring	1.65 mm ²
Outer Macular Ring	2.80 mm ²

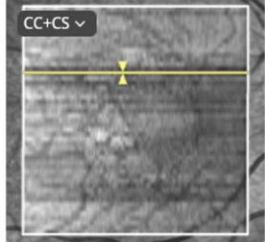
1 use only



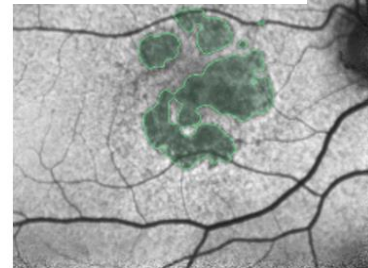
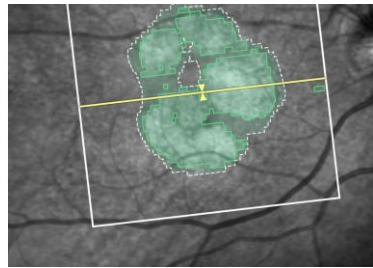
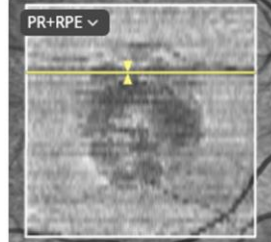
PED



CC + CS



PR + RPE

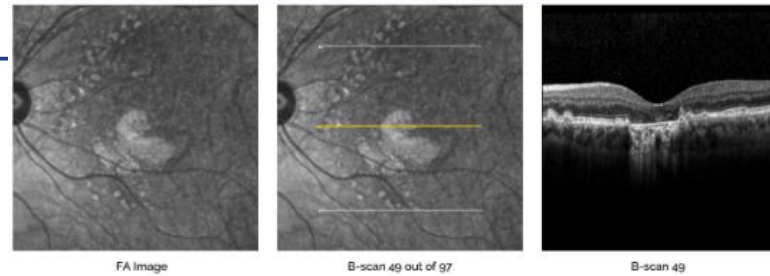


PATIENT CHANGE ANALYSIS

Expected duration to reach central 1mm ²	12 months
Expected duration to reach central 0.5 mm ²	24 months

Geographic Atrophy Intelligent Analytics Report GAIA

Eye: Left, B-scans processed: 97

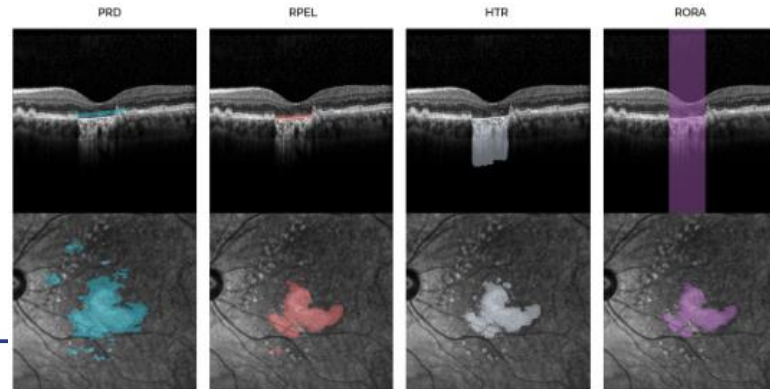


Retinal Features	Area (mm ²)
Photoreceptor Degeneration (PRD)	7.162
Retinal Pigment Epithelium Loss (RPEL)	4.453
Hypertransmission (HTR)	4.479
RPE and Outer Retina Atrophy (eRORA*)	4.151

The Geographic Atrophy Intelligent Analytics (GAIA) algorithm is based on work described in the following publication. If you have any comments or queries please email the corresponding author Dr Konstantinos Balaskas <k.balaskas@nhs.net>.

Zhang G, Fu DJ, Liefers B, Faes L, Giltsof S, Wagner S, Shroyen R, Pontikos N, Keane PA, Balaskas K. Clinically relevant deep learning for detection and quantification of geographic atrophy from optical coherence tomography: a model development and external validation study. *Lancet Digit Health*. 3, 10, e605-e615, 2021. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2688-7598\(21\)00134-5](https://doi.org/10.1016/S2688-7598(21)00134-5)

*The Geographic Atrophy (GA) measurement includes areas of complete RORA only (eRORA) within the OCT scans' field of view.

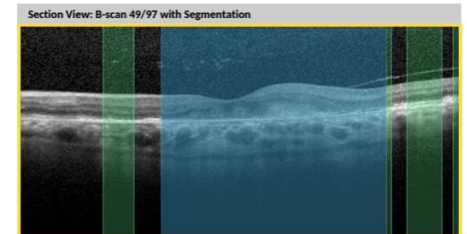
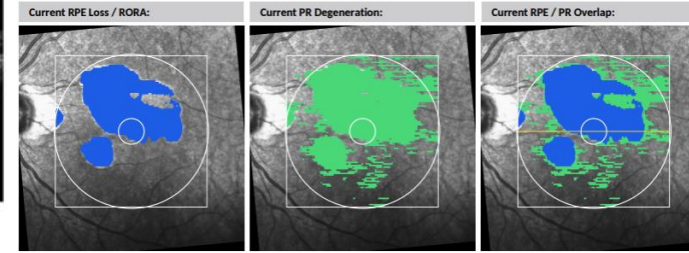


GA Monitor Report (OS) - DEMO

Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration



Heidelberg Engineering/Spectralis	Previous Report	Current Report
Visit	2024-02-06	2024-03-05
Scan Pattern	5.9mm x 5.9mm, 97 B-scans, distance: 62 µm	6.1mm x 6.1mm, 97 B-scans, distance: 63 µm



*Research Use Only

מה העתיד צופן?



ICHILOV
TEL-AVIV SOURASKY
MEDICAL CENTER

טיפול
גנטיים

טיפול תאי

טיפול נוגדי
דלקת

בזמן שאין עדיין ריפוי לניוון מקולרי יבש, יש כיום עשרות מחקרים
קליניים מתקדמים – תקווה ואופק חדש

טיפול
נוירופרוטקטיבים

תרופות מעכבות
משלים



מרכז המקולה- מרכז לטיפול ומחקר חולי ניוון רשתית יבש

NHAMD – Natural History AMD מחקר עוקבה פרוספקטיבי רחב של מטופלים עם AMD יבש, הכולל מידע גנטי ושימוש בהדמייה מתקדמת

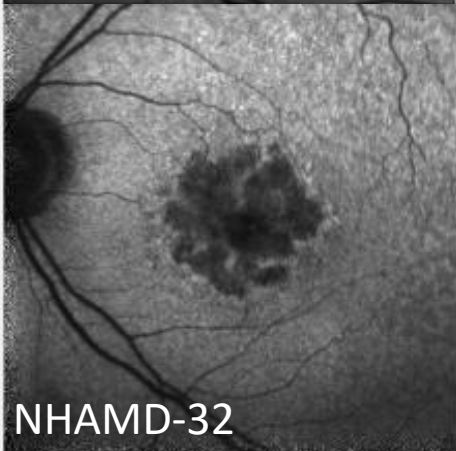
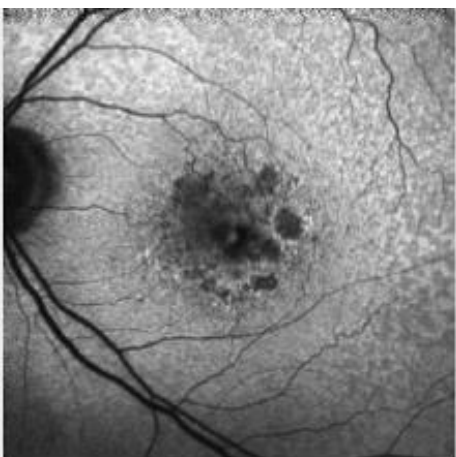
המשתתפים מסווגים על בסיס

- מדידת גורמי סיכון מבוססי הדמיה
- פרופיל גנטי של סיכון למחלה

מחקר זה מאפשר סיווג אוטומאטי למחקרים קליניים התערבותיים

מחקר קליני מאפשר:

- גישה מוקדמת לטיפול – בממוצע 7 שנים לפני האישור
- ליווי רפואי צמוד וללא עלות





**MACULA
CENTER**

INNOVATIVE EYE CARE

ליצירת קשר והתעניינות במחקרים נוספים

omert@tlvmc.gov.il

marinago@tlvmc.gov.il

adiri@tlvmc.gov.il

sarape@tlvmc.gov.il

מחקר עיניים משרד: 03-6947371 03-6974165



ICHILOV
TEL-AVIV SOURASKY
MEDICAL CENTER