



Martin Schmid,
Mitglied des Editorial Boards
Membre du comité de rédaction

Kommende Herausforderungen bei der AMD-Versorgung

Vor wenigen Monaten ist mit der FDA-Zulassung¹ des ersten Wirkstoffs zur Therapie der Geographischen Atrophie (GA) (Pegcetacoplan; Syfovre™, Apellis Inc.) eine neue Ära in der Versorgung der Altersabhängigen Makuladegeneration (AMD) angebrochen. Dank des in der Ophthalmologie gänzlich neuen Therapieansatzes der Modulation des Komplementsystems wird nun ein Teil der trockenen AMD behandelbar.

Kurz vor Drucklegung dieses Editorials informierte das Research and Safety in Therapeutics Committee (ReST) der American Society of Retina Specialists (ASRS) ihre Mitglieder über 6 Einzelfälle mit okklusiver retinaler Vaskulitis nach Anwendung dieses Wirkstoffs.² Wenn diese neue Therapie nach Abwägung von Nutzen und Risiko auch in der Schweiz die Zulassung erhält, wird sie für uns Behandelnde, aber auch für die Patientinnen und Patienten ganz neue Herausforderungen in der Versorgung bringen. Beschränkte sich im Alltag die Betreuung der Patienten mit trockener AMD darauf, rechtzeitig eine Neovaskularisation zu er-

kennen, wird in Zukunft eine differenziertere Betrachtung der verschiedenen morphologischen Merkmale der trockenen AMD nötig, um die Therapierbarkeit zu erkennen. Denn nur die GA ist behandelbar, welche ca. 20 % aller Patienten mit trockener AMD ausmacht.³ Dass längst nicht jede «trockene AMD» behandelt werden kann, wird im klinischen Alltag viel Aufklärungsarbeit bedeuten.

Auch gilt es zu hoch gesteckte Erwartungen der Betroffenen zu dämpfen. Gemäss Zulassungsstudien kann bei den behandelbaren Personen im Durchschnitt von einer Verlangsamung der Atrophiezunahme um rund 20 % innerhalb von zwei Jahren ausgegangen werden.⁴ Eine Funktionsverbesserung ist hingegen nicht zu erwarten. Um den besten Therapieeffekt zu erreichen, sind monatliche und für einen etwas geringeren Effekt zweimonatliche intravitreale Injektionen nötig.

Es wird im Alltag grosse Anstrengungen benötigen, um unter diesen Bedingungen die Compliance aller Beteiligten zu erhalten, ist doch sogar bei der anti-VEGF-Therapie, welche einen unmittelbar spürbaren Therapieeffekt liefert, im Real Life die Unterbehandlung ein grosses Problem.⁵ Zudem wird ein engmaschiges Monitoring nötig sein, um eine okklusive retinale Vaskulitis früh zu erkennen.

Einfacher ist hingegen, dass bei einmal begonnener Therapie ein fixes Intervall vorgegeben ist und momentan keine Kriterien zur Intervallanpassung bekannt sind. Hier gilt es der Versuchung zu widerstehen, im klinischen Alltag willkürliche Intervalle zu wählen, wie dies damals bei der Einführung der anti-VEGF-Therapie der Fall war.

Die Zulassung in den USA ist sehr offen gehalten und lässt die Behandlung jeglicher Formen der GA zu. Werden alle potenziell Behandelbaren versorgt, würde dies aufgrund der etwa gleich grossen Prävalenz der GA und der neovaskulären AMD verglichen mit heute ungefähr zu einer Verdoppelung der Anzahl Patienten/innen mit intravitrealen Therapien bedeuten. Grosse Anstrengungen werden nötig sein, sowohl die zunehmende Belastung der medizinischen Ressourcen als auch die Gesundheitskosten tragbar zu halten.

Einige Argumente sprechen dafür, dass eine möglichst frühzeitige Behandlung sinnvoll wäre.⁶ Ob sich weitgehend beschwerdefreie Betroffene einer sehr aufwendigen Therapie unterziehen wollen, scheint zumindest fraglich. Soll die in der Regel beidseitige GA an beiden oder bloss einem Auge behandelt werden und nach welchen Kriterien? Soll erst behandelt werden, wenn das eine Auge eine massive Funktionseinschränkung erlitten hat, um mit der Therapie des besseren Auges dessen Funktion länger zu erhalten? Mutmasslich wäre bei diesen Betroffenen die Compliance am höchsten.

Neue Biomarker müssen gefunden werden, welche früh während der Therapie die am besten geeigneten Behandelten identifizieren und den anderen effektlose Injektionen ersparen. Neue Untersuchungsmethoden wie z. B. die *adaptive optics transscleral flood illumination* zur in vivo-Quantifizierung von RPE-Zellen und Fototretzeptoren⁷ werden dabei hilfreich sein, ebenfalls AI-gestützte Analysen altbekannter Methoden wie der OCT.⁸

Pegcetacoplan (Syfovre™) eröffnet ein weites neues Feld in der Behandlung der AMD. Weitere Modulatoren des Komplementsystems werden in Kürze folgen. Auch wenn noch viele Fragen offen sind, wird bei vielen Patienten der Sehverlust über Jahre hinausgezögert werden können. Es liegt an uns, diese Therapien effizient und nutzenbringend im klinischen Alltag umzusetzen.

Les défis à venir dans la prise en charge de la DMLA

Il y a quelques mois, l'autorisation par la FDA¹ du premier principe actif destiné au traitement de l'atrophie géographique (AG) (pegcetacoplan; Syfovre™, Apellis Inc.) a marqué le début d'une nouvelle ère dans la prise en charge de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). Grâce à la modulation du système du complément, une approche thérapeutique entièrement nouvelle en ophtalmologie, il est désormais →

possible de traiter une partie de la DMLA sèche.

Peu avant l'impression de cet éditorial, le Research and Safety in Therapeutics Committee de l'American Society of Retina Specialists (ASRS) a informé ses membres de 6 cas isolés de vascularite rétinienne occlusive après l'utilisation de ce principe actif.² Dès que cette nouvelle thérapie aura obtenu également l'autorisation de mise sur le marché en Suisse, après évaluation des bénéfices et des risques, elle posera de tout nouveaux défis en matière de soins pour nous, les professionnels de santé, mais aussi pour les patients et les patientes.

Si, au quotidien, la prise en charge des patients atteints de DMLA sèche se limitait à détecter à temps une néovascularisation, il sera nécessaire à l'avenir d'examiner de manière plus différenciée les différentes caractéristiques morphologiques de la DMLA sèche afin d'identifier les possibilités de traitement. En effet, seule l'AG peut être traitée, ce qui représente environ 20 % de l'ensemble des patients atteints de DMLA sèche.³ Le fait que les «DMLA sèches» ne peuvent de loin pas toutes être traitées impliquera un important travail d'information dans la pratique clinique quotidienne.

Il convient également de modérer les attentes trop élevées des personnes concernées. Selon les études d'homologation, on peut s'attendre en moyenne à un ralentissement de la progression de l'atrophie d'environ 20 % en deux ans chez les personnes éligibles au traitement.⁴ En revanche, aucune amélioration fonctionnelle ne devrait se produire. Pour obtenir le meilleur effet thérapeutique, des injections intravitréennes mensuelles, ou bimensuelles pour un effet un peu plus faible, sont nécessaires. De gros efforts devront être déployés au quotidien pour maintenir l'observance de toutes les personnes concernées dans ces conditions, car même dans le cas du traitement anti-VEGF, dont l'effet thérapeutique est immédiatement perceptible, un traitement insuffisant représente un problème majeur dans la vie réelle.⁵ De plus, une surveillance étroite sera nécessaire pour détecter précocement une vascularite rétinienne occlusive.

Il est en revanche plus simple, une fois le traitement commencé, qu'un intervalle fixe soit prédéfini et qu'aucun critère d'ajustement de l'intervalle ne soit connu pour le

moment. Il s'agit ici de résister à la tentation de choisir des intervalles arbitraires dans la pratique clinique quotidienne, comme ce fut le cas à l'époque de l'introduction du traitement anti-VEGF.

L'autorisation de mise sur le marché aux États-Unis est très ouverte et permet de traiter toutes les formes d'AG. Si l'ensemble des patients et patientes potentiellement éligibles à un traitement étaient pris en charge, cela impliquerait que le nombre de patients et de patientes sous traitement intravitréen serait presque doublé par rapport à la situation actuelle, car la prévalence de l'AG est à peu près identique à celle de la DMLA néovasculaire. De gros efforts seront nécessaires pour maintenir à un niveau supportable à la fois la charge croissante sur les ressources médicales et les coûts de la santé.

Certains arguments plaident en faveur de la pertinence d'un traitement aussi précoce que possible.⁶ Il semble pour le moins discutable que les personnes concernées, qui ne présentent généralement aucun symptôme, soumettent à un traitement très complexe. L'AG, généralement bilatérale, doit-elle être traitée au niveau des deux yeux ou d'un seul, et selon quels critères? Faut-il attendre que l'un des yeux ait subi une perte fonctionnelle massive pour traiter le meilleur œil afin de préserver sa fonction plus longtemps? Il est probable que l'observance thérapeutique soit la plus élevée chez ces personnes-là.

Il faut trouver de nouveaux biomarqueurs qui permettent d'identifier à un stade précoce de la thérapie les personnes les plus aptes au traitement et d'éviter aux autres des injections inefficaces. De nouvelles méthodes d'examen telles que l'Adaptive Optics Transscleral Flood Illumination pour la quantification in vivo des cellules de l'EPR et des photorécepteurs⁷ seront utiles à cet égard, de même que les analyses basées sur l'IA de méthodes bien connues comme la TCO.⁸

Le pegcétacoplan (SyfovreTM) ouvre un champ vaste et nouveau dans le traitement de la DMLA. D'autres modulateurs du système du complément suivront prochainement. Même si de nombreuses questions restent en suspens, la perte de vision pourra être retardée de plusieurs années chez de nombreux patients. C'est à nous de mettre en œuvre ces thérapies de manière efficace et profitable dans la pratique clinique quotidienne.

Referenzen / Références

1. SYFOVRE (pegcétacoplan injection) [package insert]. Waltham, MA: Apellis Pharmaceuticals, Inc.; 2023
2. ReST Committee Update on Adverse Event Reports Associated with Syfovre. Committee Urges Members to be Vigilant in Detecting and Reporting Adverse Events. Member News Special Edition. ASRS, E-Mail an ASRS-Mitglieder / courrier électronique aux membres de la ASRS, 15. 07.2023.
3. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, et al. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2012 Mar;119(3):571-80.
4. Data on file. Apellis Pharmaceuticals, Inc.
5. Monés J, Singh RP, Bandello F, et al. Undertreatment of neovascular age-related macular degeneration after 10 years of anti-vascular endothelial growth factor therapy in the real world: The need for a change of mindset. *Ophthalmologica*. 2020;243(1):1-8.
6. Scholl HPN. Complement Inhibition in Age-Related Macular Degeneration-Treat Early! *JAMA Ophthalmol*. 2022;140:250-251.
7. Kowalczyk L, Dornier R, Kunzi M, et al. In Vivo Retinal Pigment Epithelium Imaging using Transscleral Optical Imaging in Healthy Eyes. *Ophthalmol Sci*. 2022;3(1):100234.
8. Vogl WD, Riedl S, Mai J, et al. Predicting topographic disease progression and treatment response of pegcétacoplan in geographic atrophy quantified by deep learning. *Ophthalmol Retina*. 2023;7:4-13.