



# Intravitral pegcetakoplan (Syfovre) vid geografisk atrofi sekundärt till åldersberoende makuladegeneration (AMD)

Tidig bedömningsrapport 2023-10-06

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Pegcetakoplan, alias APL-2 (Syfovre)
Nyhetsbeskrivning	Ny indikation, ny beredningsform
Klassificering	ATC-kod: S01XA
Företag	Apellis (Sobi)
Indikation, förväntad	Geografisk atrofi sekundärt till åldersberoende makuladegeneration AMD)
Verkningsmekanism	Inhibitor av komplement C3-konvertas
Dosering, förväntad	15 mg (0,1 mL av en lösning med 150 mg/mL) en gång i månaden eller varannan månad. (På vissa ställen anges injektion var 25:e respektive var 60:e dag).
Administreringsätt	Injektion i glaskroppen (intravitreal)
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2023-01 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2023-10  PRIME: <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU: <input type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA
Berörd vårdverksamhet	Ögonläkare
Försäljningssätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Enligt pressuppgifter som hänvisar till Apellis är priset för en ampull av Syfovre \$2 190 före eventuella rabatter [1]. Med en växelkurs på 10,35 SEK/USD (2023-03-31) ligger årskostnaden för 12 doser/år på 271 998 SEK. Vid dosering varannan månad blir årskostnaden 135 999 SEK.
Behov av specifik diagnostika	Ja <input checked="" type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Specifika ögonundersökningar för att ställa rätt diagnos.
Annan påverkan	Inom specialiserad ögonsjukvård ges intravitreal injektioner mot andra former av makuladegeneration och inkludering av detta preparat i behandlingsarsenalen borde inte medföra några tekniska problem.  I nuläget finns inga rutiner för att identifiera patienter lämpliga för behandling [2]. Eftersom det tidigare har saknats behandling för denna diagnos kan det bli aktuellt att upprätta såväl behandlingsriktlinjer som diagnoskriterier.
Sjukdomen	
Förekomst	Åldersförändring i gula fläcken är vanligt förekommande. Prevalensen är cirka elva procent i åldern 65–74 år och ökar sedan med åldern [2].



	<p>Vad gäller specialformen geografisk atrofi, med atrofi av det retinala pigmentepitelet, är förekomsten, enligt klinisk erfarenhet, cirka 30 patienter per år i Stockholmsområdet. Tillståndet har ingen egen diagnoskod [2].</p>
<b>Sjukdomens svårighetsgrad</b>	<p>Geografisk atrofi (GA) är en sen form av torr åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) med förlust av retinalt näthinnepigment, fotoreceptorer och koriokapillaris [3].</p> <p>Synbortfall på grund av GA medför svårigheter att läsa eller köra bil och påverkar livskvaliteten negativt. Enligt uppgift drabbas cirka en miljon invånare i USA av denna form av AMD, som står för uppskattningsvis 25 procent av fallen av "legal blindness" (definieras som syn 20/200 eller lägre: Med dessa kriterier kan en person se objekt på sex meters avstånd som en person med intakt syn kan se på 60 meters avstånd) [4].</p>
<b>Nuvarande behandling</b>	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input type="checkbox"/> Det saknas behandling</p> <p>Behandlingsriktlinjer: Eftersom det saknas behandling mot denna ögonsjukdom finns det inte heller behandlingsriktlinjer.</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Saknas</p>

Vetenskaplig dokumentation			
	FILLY[5]; NCT02503332 [6]	APL-2-304 OAKS [7-9]; NCT03525613 [10]	APL2-303 DERBY[7-9]; NCT03525600 [11]
<b>Typ av studie</b>	Fas II, randomiserad multicenter	Fas-III, randomiserad multicenter	Fas-III randomiserad multicenter
<b>Status</b>	Avslutad	Pågått	Pågått
<b>Antal patienter</b>	246 (varav 154 kvinnor)	n=637 (61 % kvinnor i effektpopulationen)	n= 621 (60 % kvinnor i effektpopulationen)
<b>Patientpopulation</b>	Ålder ≥ 50 år	Ålder ≥ 60 år	
<b>Inklusion, urval</b>	Kriterier avser studieögat: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Visus (BCVA/ best corrected visual acuity) ≥ 24 bokstäver (letters) undersökt med Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) charts (20/320 Snellen equivalent).</li> <li>• Geografisk atrofi (GA) med en total yta mellan 2,5 mm<sup>2</sup> och 17,5 mm<sup>2</sup> vid Fundus Autofluorescens (FAF).</li> <li>• Om GA är multifokalt, måste minst en fokal lesion vara 1,25 mm<sup>2</sup> eller större.</li> </ul> Alla klinisk GA-diagnos bekräftades av ett centralt "Reading Center".		
<b>Exklusion, urval</b>	GA sekundärt till ett annat tillstånd än AMD Tidigare eller nuvarande exudativ AMD eller annan sjukdom i retina.	GA sekundärt till ett annat tillstånd än AMD Myopi > 6 dioptrier eller axial längd >26 mm. Tidigare koroidal neovaskularisering (CNV), exempelvis associerat med AMD, tecken på retinal pigment epithelium rips eller fynd av neovaskularisering. Intraokulär kirurgi (inklusive byte av lins) inom tre månader före randomisering Tidigare laserbehandling i makulaområdet Tidigare intravitreal injektion Andra relevanta ögonsjukdomar	
<b>Interventions-behandling</b>	Intravitreal pegcetakoplan 15 mg/0,1 mL En injektion/månad <b>PM</b> (n=86) En injektion varannan månad <b>PEOM</b> (n=79) 12 månaders behandling följt av 6 månaders observation.	Intravitreal pegcetakoplan 15 mg/0,1 mL En injektion/månad <b>PM</b> (n=213) En injektion varannan månad <b>PEOM</b> (n=212) 24 månader	Intravitreal pegcetakoplan 15 mg/0,1 mL En injektion/månad <b>PM</b> (n=206) En injektion varannan månad <b>PEOM</b> (n=208) 24 månader
<b>Jämförelsearm</b>	Shaminjektion varje eller varannan månad n=81	Shaminjektion varje eller varannan månad n=212	Shaminjektion varje eller varannan månad n=207

<p><b>Resultat</b> Primär utfallsvariabel</p>	<p>Medelförändring från utgångsläget (BL) av kvadratroten för ytan av GA-lesionen vid fundus autofluorescens (FAF) efter 12 månader.</p> <p><b>Sham</b> +0,35 mm (BL 2,8 mm) <b>PM</b> +0,25 mm (BL 2,7 mm) 29 % mindre ökning än sham <b>PEOM</b> +0,28 mm (BL 2,9 mm) 20 % mindre ökning än sham</p>	<p>Statistiskt signifikant skillnad i GA-ökning vid FAF jämfört med shamgruppen efter 12 månader</p> <p><b>Sham</b> + 2,0 (BL 8,2 mm<sup>2</sup>) <b>PM</b> + 1,6 (BL 8,2 mm<sup>2</sup>) 21 % mindre GA-ökning än i shamgruppen <b>PEOM</b> + 1,7 (BL 8,3 mm<sup>2</sup>) 16 % mindre GA-ökning än i shamgruppen</p>	<p>Icke statistiskt signifikant skillnad i GA-ökning vid FAF jämfört med shamgruppen efter 12 månader</p> <p><b>Sham</b> +2,0 (BL 8,2 mm<sup>2</sup>) <b>PM</b> + 1,8 (BL 8,4 mm<sup>2</sup>) 12 % mindre GA-ökning än i shamgruppen (NS) <b>PEOM</b> + 1,8 (BL 8,3 mm<sup>2</sup>) 11 % mindre GA-ökning än i shamgruppen (NS)</p>
<p>Sekundär utfallsvariabel (urval)</p>	<p>Förändringar av totalyta av GA-lesioner i studieögat som mm<sup>2</sup> (FAF) efter 12 månader (Figure S2)</p> <p><b>Sham</b> +2,12 mm<sup>2</sup> (BL 8,2 mm<sup>2</sup>) <b>PM</b> + 1,49 mm<sup>2</sup> (BL 8,0 mm<sup>2</sup>) <b>PEOM</b> +1,69 mm<sup>2</sup> (BL 9,0 mm<sup>2</sup>) NS</p> <p>NL-BCVA (ETDRS letters) Förändring och utgångsläge (BL / SD) <b>Sham</b> -4,4 (BL 59,8 / 17,2) <b>PM</b> -3,3 (BL 59,8 / 15,7) NS <b>PEOM</b> -5,8 (BL 58,4 / 16,0) NS</p> <p>LL-BCVA Förändring och utgångsläge (BL / SD) <b>Sham</b> - 0,6 (BL 33,6/17,8) <b>PM</b> -2,7 (BL 36,3/16,6) NS <b>PEOM</b> -3,2 (BL 31,4/17,1) NS</p>	<p>Statistiskt signifikant skillnad i GA ökning (FAF) jämfört med shamgruppen efter 24 månader [7]</p> <p><b>Sham</b> + 4,0 (BL 8,2 mm<sup>2</sup>) <b>PM</b> + 3,1 (BL 8,2 mm<sup>2</sup>) 22 % mindre GA-ökning än i shamgruppen <b>PEOM</b> + 3,2 (BL 8,3 mm<sup>2</sup>) 18 % mindre GA-ökning än i shamgruppen</p> <p>NL-BCVA (ETDRS letters) Medelvärde vid BL (SD) <b>Sham:</b> 57.6 (16.59) <b>PM:</b> 61.0 (15.30) <b>PEOM:</b> 58.2 (17.03)</p> <p>I den poolade analysen av OAKS och DERBY noterades ingen skillnad mot sham efter 24 månader avseende NL-BCVA.</p>	<p>Statistiskt signifikant skillnad i GA ökning (FAF) jämfört med shamgruppen efter 24 månader [7]</p> <p><b>Sham</b> +4,0 (BL 8,2 mm<sup>2</sup>) <b>PM</b> + 3,2 (BL 8,4 mm<sup>2</sup>) 19 % mindre GA-ökning än i shamgruppen <b>PEOM</b> + 3,4 (BL 8,3 mm<sup>2</sup>) 16 % mindre GA-ökning än i shamgruppen</p> <p>NL-BCVA (ETDRS letters) Medelvärde vid BL (SD) <b>Sham:</b> 59.0 (16.85) <b>PM:</b> 59.5 (17.40) <b>PEOM:</b> 58.7 (16.12)</p> <p>I den poolade analysen av OAKS och DERBY noterades ingen skillnad mot sham efter 24 månader avseende NL-BCVA.</p>

<b>Säkerhet</b>	<p><b>Studieavbrott [6]</b></p> <p>Sham varje månad 20 % PM 40 % Sham varannan månad 10 % PEOM 24 %</p> <p><b>Studieavbrott på grund av biverkningar</b></p> <p>Sham 4,9 % PM 19,8 % PEOM 6,3 %</p> <p><b>Allvarliga biverkningar i studieögat</b></p> <p>Sham 1,2 % PM 4,7 % PEOM 2,5 %</p>	<p><b>Studieavbrott inom 24 månader</b></p> <p>Sham 25,5 % PM 32,4 % PEOM 20,3 % <i>(19 % av studieavbrott kopplades till COVID-19)</i></p> <p><b>Okulära biverkningar [8]</b></p> <p>Sham 46,4 % PM 62,4 % PEOM 58,0 %</p> <p><b>Allvarliga biverkningar i studieögat</b></p> <p>Sham 0,5 % PM 2,3 % PEOM 1,9 %</p>	<p><b>Studieavbrott inom 24 månader</b></p> <p>Sham 22,2 % PM 28,6 % PEOM 22,6 % <i>(19 % av studieavbrotten kopplades till COVID-19)</i></p> <p><b>Okulära biverkningar [8]</b></p> <p>Sham 46,1 % PM 60,7 % PEOM 51,9 %</p> <p><b>Allvarliga biverkningar i studieögat</b></p> <p>Sham 1,0 % PM 1,9 % PEOM 1,0 %</p>
	<p><b>Intraokulär inflammation i OAKS och DERBY kombinerade (kumulativt 24 månader) [8] #</b></p> <p>Sham 0,2 % PM 3,8 % PEOM 2,1 %</p> <p><b>Infektiös endoftalmit i OAKS och DERBY kombinerade (kumulativt 24 månader)</b></p> <p>Sham 0 % PM 0,5 % PEOM 0,5 %</p> <p><b>Nybebuterad exudativ AMD i OAKS och DERBY kombinerade (kumulativt 24 månader)</b></p> <p>Sham 3,1 % PM 12,2 % PEOM 6,7 %</p> <p><b>Av "reading center" verifierad exudativ AMD i OAKS och DERBY kombinerade (24 månader)</b></p> <p>Sham 2,6 % PM 8,8 % PEOM 5,5 %</p>		

BL: baseline; LL-BCVA: Low light – best corrected visual acuity (synskärpa Visus vid låg belysning); NL-BCVA: Normal light – best corrected visual acuity (synskärpa Visus vid normal belysning); NS: not significant (icke signifikant); PM: per month (varje månad); PEOM: per every other month (varannan månad); SD: standarddeviation; # under 2018 hade man fall med rena preparat (drug impurity)



<p><b>Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen</b></p>	<p>Data ifrån de två pivotala fas III-studierna OAKS och DERBY är inte tillgänglig i sin helhet. I de registrerade studieuppläggen i Clinicaltrials.gov [10, 11] listas inte förändringar av visus (BCVA) eller synfält i de sekundära utfallsmåtten. Däremot anger man i förlängningsstudien GALE att man avser att följa förändringar i BCVA vid normal belysning (NL-BCVA) och vid låg belysning (LL-BCVA) som sekundära utfallsmått [12].</p>
<p><b>Pipeline</b></p>	
<p><b>Andra läkemedel med aktuell indikation</b></p>	<p>Enligt databasen Citeline 2023-03-09 befinner sig ytterligare ett preparat i pipeline inom EU (fas III) för behandling av torr AMD: Avacincaptad pegol (ARC-1905), en pegylerad RNA-aptamer mot komplementfaktor C5.</p>
<p><b>Andra indikationer för läkemedlet</b></p>	<p>Intravitreal pegcetakoplan har även studerats i en fas I- (NCT02461771) och en fas I/II-studie på patienter med neovaskulär AMD (NCT03465709). Den senare studien avslutades i förväg (terminated). Enligt uppgift i en översiktsartikel avbröts studien efter ineffektivitet hos 17 patienter [13].</p> <p>Systemiskt tillfört pegcetakoplan är godkänd i Sverige under namnet Aspaveli som behandling av vuxna patienter med paroxysmal nokturn hemoglobinuri (PNH) med anemi trots behandling med en C5-hämmare under minst 3 månader.</p> <p>Systemiskt pegcetakoplan studeras även vid ALS, köldagglutininsjukdom och C3-glomerulopati eller immun-komplex membranoproliferativ glomerulonephrit.</p>
<p><b>Övrigt</b></p>	
<p>Patienter som har deltagit i APL2-103 (NCT03777332) eller fullföljt 24 månaders behandling inom APL2-303 (Derby, NCT03525613) eller APL2-304 (Oaks, NCT03525600) inkluderas i en långtidsstudie GALE (NCT04770545)[12]</p>	
<p><b>Författare</b></p>	
<p>Författaren har lämnat jävsdeklaration. Bedömningen är att inget jäv föreligger.</p> <p>Carl-Olav Stiller Docent, överläkare Klinisk farmakologi Karolinska Universitetssjukhuset Stockholm</p>	
<p><b>Referenser</b></p>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. thepharmaletter.com. Feb 18, 2023: FDA green light for first GA therapy, Apellis' Syfovre. [cited 2023-03-31]; Available from: <a href="https://www.thepharmaletter.com/article/fda-green-light-for-first-ga-therapy-apellis-syfovre">https://www.thepharmaletter.com/article/fda-green-light-for-first-ga-therapy-apellis-syfovre</a>.</li> <li>2. Sylvia Almlöf Sarman, Överläkare, S:t Eriks Ögonsjukhus: Personligt meddelande 2023-03-31.</li> <li>3. Holz, F.G., et al., <i>Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches</i>. Ophthalmology, 2014. <b>121</b>(5): p. 1079-91.</li> </ol>	



4. Chakravarthy, U., et al., *Characterizing Disease Burden and Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration*. *Ophthalmology*, 2018. **125**(6): p. 842-849.
5. Liao, D.S., et al., *Complement C3 Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Phase 2 Trial*. *Ophthalmology*, 2020. **127**(2): p. 186-195.
6. Clinicaltrials.gov. *NCT02503332 Study of Pegcetacoplan (APL-2) Therapy in Patients With Geographic Atrophy (FILLY), Oct 6*. 2020 [cited 2023-03-22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02503332?term=pegcetacoplan&cond=AMD&draw=2&rank=7>.
7. Heier J. et al. *Efficacy of intravitreal pegcetacoplan in geographic atrophy: 24-month results from the phase 3 OAKS and DERBY trials; November 2–5, 2022 Retina Society Pasadena, CA, USA*. 2022 [cited 2023-04-13]; Available from: <https://investors.apellis.com/static-files/78d1b209-7324-4c4c-8b20-bf7778493bae>.
8. Singh, R.e.a. *Safety of intravitreal pegcetacoplan in geographic atrophy: 24-month results from the OAKS and DERBY phase 3 trials; November 2–5, 2022 Retina Society Pasadena, CA, USA*. 2022 [cited 2023-04-13]; Available from: <https://investors.apellis.com/static-files/faa3ab29-face-436a-b19d-4ec393f6436e>.
9. FDA. *SYFOVRE™ (pegcetacoplan injection), for intravitreal use; Highlights of prescribing information, Initial U.S. Approval: 2021*. 2023 [cited 2023-03-22]; Available from: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2023/217171s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217171s000lbl.pdf).
10. Clinicaltrials.gov. *NCT03525613 A Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal APL-2 Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration, June 22*. 2022 [cited 2023-03-22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03525613?term=pegcetacoplan&cond=AMD&draw=2&rank=5>.
11. Clinicaltrials.gov. *NCT03525600 Study to Compare the Efficacy and Safety of Intravitreal APL-2 Therapy With Sham Injections in Patients With Geographic Atrophy (GA) Secondary to Age-Related Macular Degeneration, June 22*. 2022 [cited 2023-03-22]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03525600?term=pegcetacoplan&cond=AMD&draw=2&rank=4>.
12. Clinicaltrials.gov. *NCT04770545 An Extension Study to Evaluate the Long-term Safety and Efficacy of Pegcetacoplan (APL-2) in Subjects With Geographic Atrophy Secondary to AMD (GALE), March 30 2023* [cited 2023-04-12]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04770545?term=NCT03525613&draw=2&rank=2>.
13. Qin, S., et al., *Complement Inhibitors in Age-Related Macular Degeneration: A Potential Therapeutic Option*. *J Immunol Res*, 2021. **2021**: p. 9945725.

## Om rapporten

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för regionernas förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i denna rapport är preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av de 4 regionerna (VGR, RÖ, RS, Region Stockholm) på uppdrag av Sveriges kommuner och regioner (SKR). Bedömningsrapporten är främst avsedd för



läkemedelsstrategiskt arbete i SKR och regionerna men även TLV har tillgång till rapporterna. I de fall rapporten berör ett cancerläkemedel förmedlas den också vidare till NAC och RCC:s vårdprogramsgrupp.

Rapporten skickas efter färdigställande till berört läkemedelsföretag för kännedom. Kontaktperson är koordinator Johanna Glad ([johanna.glad@skane.se](mailto:johanna.glad@skane.se)), Region Skåne.