



Intravitreal avacinkaptad pegol (Izervay) vid geografisk atrofi sekundärt till åldersberoende makuladegeneration (AMD)

Tidig bedömningsrapport 2024-02-19

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Avacinkaptad pegol, <i>alias</i> ARC1905 (Izervay)
Nyhetsbeskrivning	Ny substans
Klassificering	ATC-kod: S01XA
Företag	Iveric Bio. Astellas Pharma
Indikation, förväntad	Geografisk atrofi sekundärt till åldersberoende makuladegeneration
Verkningsmekanism	Inhibitor av komplementfaktor C5
Dosering, förväntad	2 mg (100µl) en gång i månaden
Administreringsätt	Injektion i glaskroppen (intravitreal)
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2023–08 Tidpunkt för förväntat godkännande: tidigast 2024–05 PRIME <input type="checkbox"/> Särsläkemedelsstatus EU <input type="checkbox"/> Accelererad process <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input type="checkbox"/> Ja <input checked="" type="checkbox"/> USA
Berörd vårdverksamhet	Ögonläkare
Försäljningsätt	Recept <input type="checkbox"/> Rekvisition <input checked="" type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>

Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Priset för en ampull av Izervay i USA är just nu \$2 100 före eventuella rabatter [1]. Med en växelkurs på 10,92 SEK/USD (2023-10-17) ligger årskostnaden för 12 doser/år på 275 184 SEK.
Behov av specifik diagnostik	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. FDA rekommenderar att patienter som behandlas med avacinkaptad pegol ska övervakas med avseende på tecken på neovaskulär AMD [2]. Övergående ökning av intraokulärt tryck (IOP) har observerats efter en intravitreal injektion, inklusive med avacinkaptad pegol. Perfusion av synnervens huvud bör övervakas efter injektion [2]. I nuläget finns inga rutiner för att identifiera patienter lämpliga för behandling. Eftersom det tidigare har saknats behandling för denna diagnos kan det bli aktuellt att upprätta såväl behandlingsriktlinjer som diagnoskriterier.

Sjukdomen



Förekomst	<p>Åldersförändring i gula fläcken är vanligt förekommande. Prevalensen är cirka elva procent i åldern 65–74 år och ökar sedan med åldern [3].</p> <p>Vad gäller specialformen geografisk atrofi med atrofi av det retinala pigmentepitelet, är incidensen enligt klinisk erfarenhet cirka 300 patienter per år i Stockholmsområdet. Totala antalet patienter med geografisk atrofi är emellertid mycket osäkert då tillståndet inte har en egen diagnoskod. [3].</p>
Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Geografisk atrofi (GA) är en sen form av torr åldersrelaterad makuladegeneration (AMD) med förlust av retinalt näthinnepigment, fotoreceptorer och koriokapillaris [4].</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) [5].</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn <input type="checkbox"/> och/eller vuxna <input checked="" type="checkbox"/></p> <p>Behandlingsriktlinjer: Eftersom det saknas behandling mot denna ögonsjukdom finns det inte heller behandlingsriktlinjer.</p> <p>Vårdprogram/behandlingsriktlinjer: Saknas</p>

Vetenskaplig dokumentation

	OPH2003/GATHER1/NCT02686658[2, 6-9]	ISEE2008/GATHER2/NCT04435366 [2, 10, 11]
Typ av studie	Fas II-III, randomiserad dubbel-maskerad, kontrollerad, multicenter	Fas III randomiserad dubbel-maskerad, kontrollerad, multicenter
Status	Avslutad	Avslutad.
Antal patienter	286	448 (310 kvinnor)
Patientpopulation Inklusion, urval	<p><u>Kriterier avser studieögat:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ålder \geq 50 år • Visus (BCVA/ best corrected visual acuity) mellan 20/25 till 20/320 • Geografisk atrofi (GA) med en total yta mellan 2,5 mm² och 17,5 mm² vid Fundus Autofluorescens (FAF) Om GA är multifokalt, måste minst en fokal lesion vara 1,25 mm² eller större 	
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • GA sekundärt till ett annat tillstånd än AMD • Tidigare koroidal neovaskularisering (CNV), exempelvis associerat med AMD • Intraokulär kirurgi (inklusive byte av lins) inom tre månader före randomisering • Tidigare laserbehandling i makulaområdet • Tidigare intravitreal injektion • Andra relevanta ögonsjukdomar 	
Interventions-behandling	<p>Intravitreal injektion</p> <p>Del 1: Avacinkaptad pegol 1 mg (n=26) en injektion/månad Avacinkaptad pegol 2 mg (n= 25) en injektion/månad</p> <p>Del 2: Avacinkaptad pegol 2 mg (n=42) en injektion/månad Avacinkaptad pegol 4 mg (n=83) två injektioner à 2 mg/månad</p>	<p>Intravitreal injektion</p> <p>Avacinkaptad pegol 2 mg en injektion/månad upp till 12 månader.</p>
Jämförelsearm	Simulerad intravitreal injektion ("Shaminjektion") en gång i månaden eller två gånger/månad	Simulerad intravitreal injektion ("Shaminjektion") en gång i månaden
Resultat Primär utfallsvariabel	Det föreligger en signifikant skillnad mellan behandlingsgrupperna och sham-grupperna avseende det primära utfallsmåttet som var den estimerade genomsnittliga årliga tillväxthastigheten av GA-lesionen (mätt med fundus autofluorescens FAF).	Det föreligger en signifikant skillnad mellan behandlingsgruppen och sham-gruppen avseende det primära utfallsmåttet den estimerade genomsnittliga tillväxthastigheten av GA-lesionen (mätt med fundus autofluorescens FAF) efter 12 men inte efter sex månader.

Vetenskaplig dokumentation

	<p>Skillnaden var statistiskt signifikant efter 12 månader, men inte efter sex månader.</p> <p>Tillväxthastighet av GA-arean (icke transformerad): Avacinkaptad 2 mg (n=67) 1,22 mm²/år Sham (n=110): 1.89 mm²/år</p> <p>Skillnad: 0,67 mm²/år (95% KI: 0,21 – 1,13 mm²/år)</p> <p>Förändring av GA-arean uttryckt som kvadratroten av GA arean (mm) efter 12 månader från utgångsläget (SD)</p> <p>En intravitreal injektion per månad:</p> <table border="0"> <tr> <td>Avacinkaptad 2 mg</td> <td>Shaminjektion</td> </tr> <tr> <td>+ 0,292 mm från 2,62 (0,70)</td> <td>+ 0,402 mm från 2,63 (0,70)</td> </tr> </table> <p>Två intravitreal injektioner per månad:</p> <table border="0"> <tr> <td>Avacinkaptad 4 mg</td> <td>Shaminjektion</td> </tr> <tr> <td>+ 0,321 mm från 2,64 (0,71)</td> <td>+ 0,444 mm från 2,72 (0,73)</td> </tr> </table>	Avacinkaptad 2 mg	Shaminjektion	+ 0,292 mm från 2,62 (0,70)	+ 0,402 mm från 2,63 (0,70)	Avacinkaptad 4 mg	Shaminjektion	+ 0,321 mm från 2,64 (0,71)	+ 0,444 mm från 2,72 (0,73)	<p>Tillväxthastighet av GA-arean (icke transformerad): Avacinkaptad 2 mg (n=225): 1,75 mm²/år Sham (n=222): 2,12 mm²/år</p> <p>Skillnad 0,38 mm² (95% KI: 0,12 – 0,63 mm²/år)</p> <p>Förändring av GA-arean uttryckt som kvadratroten av GA arean (mm) efter 12 månader från utgångsläget (SD)</p> <table border="0"> <tr> <td>Avacinkaptad 2 mg</td> <td>Shaminjektion (en gång/månad)</td> </tr> <tr> <td>+ 0,336 mm från 2,64 (0,71)</td> <td>+ 0,392 mm från 2,71 (0,70)</td> </tr> </table>	Avacinkaptad 2 mg	Shaminjektion (en gång/månad)	+ 0,336 mm från 2,64 (0,71)	+ 0,392 mm från 2,71 (0,70)
Avacinkaptad 2 mg	Shaminjektion													
+ 0,292 mm från 2,62 (0,70)	+ 0,402 mm från 2,63 (0,70)													
Avacinkaptad 4 mg	Shaminjektion													
+ 0,321 mm från 2,64 (0,71)	+ 0,444 mm från 2,72 (0,73)													
Avacinkaptad 2 mg	Shaminjektion (en gång/månad)													
+ 0,336 mm från 2,64 (0,71)	+ 0,392 mm från 2,71 (0,70)													

Vetenskaplig dokumentation			
Sekundära utfallsvariabler (urval)	Genomsnittlig förändring i BCVA (standard error) efter 12 månader från utgångsläget (SD)		Genomsnittlig förändring i BCVA, medel (standard error) efter 12 månader från utgångsläget (SD)
	Avacinkaptad 2 mg	Shaminj. (en gång/månad)	Avacinkaptad 2 mg
	-7,9 (2,66) från 70,2 (10,0)	-9,3 (2,59) från 69,0 (10,4)	1,34 (1,48) från 70,9 (8,9)
	Differens: 1,4 (NS)		0,96 (1,51) från 71,6 (9,4)
	Avacinkaptad 4 mg	Shaminj. (två gånger/månad)	Differens: 0,38 (KI 95 %: -1,43 till +2,19) (NS)
	-3,8 (3,1) från 69,5 (9,8)	-3,5 (3,0) från 68,3 (11,0)	
Differens: -0,3 (NS)			
Genomsnittlig förändring i LL-BCVA (standard error) efter 12 månader från utgångsläget (SD)		Genomsnittlig förändring i LL-BVCA, (ETDRS-bokstäver) efter 12 månader från utgångsläget (SD)	
Avacinkaptad 2 mg	Shaminj. (en gång/månad)	Avacinkaptad 2 mg	
-1,0 (3,4) från 36,7 (21,1)	-1,4 (3,3) från 34,5 (19,3)	-4,35 (2,30) från 41,0 (19,7)	
Differens: 0,4 (NS)		-2,29 (2,36) från 39,6 (19,6)	
Avacinkaptad 4 mg	Shaminj. (två gånger/månad)	Differens: -2,06 (KI 95%: -4,86 till 0,75) (NS)	
1,5 (3,5) från 36,8 (20,9)	3,0 (3,4) från 33,9 (18,8)		

Vetenskaplig dokumentation

	Differens: -1,4 (NS)		
Säkerhet	FDA label sammanfattar vanliga okulära biverkningar för båda studierna [2]		
	<p>Konjunktival blödning Avacinkaptad pegol:13% Sham:9%</p> <p>Ökat intraockulärt tryck Avacinkaptad pegol:9% Sham: 1%</p> <p>Koroidal neovaskularisering Avacinkaptad pegol:7% Sham: 4%</p>	<p>Ögonsmärta Avacinkaptad pegol:4% Sham:3%</p> <p>Suddig syn* Avacinkaptad:8% Sham:5%</p>	<p>Blefarit Avacinkaptad pegol:2% Sham: <1%</p> <p>Glaskroppsgrumlingar Avacinkaptad pegol:2% Sham: <1%</p>
<p>BL: baseline = utgångsläget; LL-BCVA: Low light – best corrected visual acuity (synskärpa Visus vid låg belysning); BCVA: – best corrected visual acuity (synskärpa Visus). Endast BL och 12 månaders data presenteras. Mixed model repeated measurements (MMRM) används. NS=icke statistiskt signifikant skillnad. * Suddig syn inkluderar synnedläggning, suddig syn, minskad synskärpa, övergående minskad synskärpa.</p>			



**Kommentar till
den vetenskapliga
dokumentationen**

Redovisningen av det primära utfallsmåttet för doseringen 2 mg/månad i GATHER-1 är hämtat från FDA-dokumentet. Motsvarande uppgift för den högre doseringen 4 mg/månad presenteras inte. I stället redovisas förändring av GA-arean uttryckt som kvadratroten av GA-arean (mm) efter 12 månader från utgångsläget (SD). Vi har valt att redovisa detta också för att få en uppfattning om skillnaden mellan dosnivåerna.

Preliminära data från studiernas första 12 månader indikerar att sjukdomsförloppet verkar bromsas in en aning men att progressen verkar förskjutas med cirka 3–4 månader.

Data för GATHER2 har presenterats, se expertkommentar nedan. Efter 12 månader randomiserades patienter som initialt behandlades med avacinkaptad pegol 2 mg en gång i månaden till 2 mg/månad eller 2 mg/varannan månad från månad 12 till månad 23.

Behandlingsrelaterade akuta biverkningar kumulativt 12 månader utan signifikanta skillnader mellan avacinkaptad-gruppen och sham-gruppen i GATHER-2 [11] (SUPP):

Konjunktival hyperemi: Avacinkaptad pegol: 5% Sham: 6%

Punkterad keratit: Avacinkaptad pegol: 5% Sham: 6%

Torra ögon: Avacinkaptad pegol: 4% Sham: 4%

Glaskroppsavlossning: Avacinkaptad pegol: 3% Sham: 3%

Katarakt: Avacinkaptad pegol: 2% Sham: 3%

Pipeline

Andra läkemedel med indikationen	Enligt databasen Citeline 23-08-21 pågår följande Fas III-studier: Tinlarebant (LBS-008) , en oral RBP4-hämmare (Belite Bio). RG-6299 , en generation 2+ okulär målinriktad LICA (Ligand Conjugation Antisense) mRNA som hämmar komplementfaktor B (Ionis Pharmaceuticals). Danikopan , en oral hämmare av komplementfaktor-D (Achillion).
Andra indikationer för läkemedlet	Studier (fas II) pågår för behandling med avacinkaptad pegol mot Stargards sjukdom [12].

Övrigt

Ett annat preparat som nyligen granskats för samma indikation är pegcetakoplan. En Cochrane-översiktsartikel belyser svårigheterna med att jämföra olika preparat med varandra [13]. Detta bland annat på grund av att entydiga sjukdomsdefinitioner saknas. Notera att en stor andel av deltagarna i avacinkaptad pegol-studierna är diagnostiserade med extrafoveal eller juxtafoveal GA. Med tanke på otydligheten angående de kriterier som används för att identifiera extrafoveal GA i pegcetakoplan-studierna bör försiktighet iaktas vid jämförelse av graden av minskning av extrafoveal GA-tillväxt mellan studierna [13].

Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration. Inga jäv bedöms föreligga.

Mehrnoush Khoshnevis
ST-läkare klinisk farmakologi
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Carl-Olav Stiller
Docent, överläkare
Klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset
Stockholm

Referenser

1. Catanese, L. *Second Geographic Atrophy Treatment Receives FDA Approval*. 2023 [cited 231024]; Available from: <https://www.brightfocus.org/macular/news/second-geographic-atrophy-treatment-receives-fda-approval>.
2. FDA. *HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: IZERVAY™ (avacincaptad pegol intravitreal solution) Initial U.S. Approval: 2023*. [cited 2023-09-07]; Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217225s000lbl.pdf.
3. Sylvia Almlöf Sarman, Överläkare, S:t Eriks Ögonsjukhus: *Personligt meddelande* 2024-03-25.
4. Holz, F.G., et al., *Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches*. *Ophthalmology*, 2014. **121**(5): p. 1079-91.
5. 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.



6. Ewing, T.M., et al. *Update on Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy*. touchREVIEWS in Ophthalmology. 2022 [cited 231027]; Available from: <https://doi.org/10.17925/USOR.2022.16.1.36>.
 7. Jaffe, G.J., et al., *C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial*. Ophthalmology, 2021. **128**(4): p. 576-586.
 8. Patel, S.S., et al. *Avacincaptad pegol for geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: 18-month findings from the GATHER1 trial*. Eye (Lond) 2023 Mar 24 [cited 20231027]; 2023/03/26:[Available from: <https://www.nature.com/articles/s41433-023-02497-w.pdf>].
 9. Clinicaltrials.gov. *NCT02686658 Zimura in Participants With Geographic Atrophy Secondary to Dry Age-Related Macular Degeneration (has data)*. May 11. 2023 [cited 2023-09-07]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02686658?term=NCT02686658&rank=1&tab=results>.
 10. Clinicaltrials.gov. *NCT04435366 A Phase 3 Safety and Efficacy Study of Intravitreal Administration of Zimura (Complement C5 Inhibitor)*. August 21. 2023 [cited 2023-09-07]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04435366?term=NCT04435366&rank=1&limit=10>.
 11. Khanani, A.M., et al., *Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial*. Lancet, 2023. **402**(10411): p. 1449-1458.
 12. Clinicaltrials.gov. *NCT03364153. Zimura Compared to Sham in Patients With Autosomal Recessive Stargardt Disease (STGD1)* 2023 [cited 231027]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03364153?cond=Stargardt%20Disease&intr=avacincaptad&rank=1>.
 13. Tzoumas, N., et al., *Complement inhibitors for age-related macular degeneration*. Cochrane Database Syst Rev, 2023. **6**(6): p. Cd009300.
-



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 vårdprogramsgroup.

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