



Bardoxolonmetyl vid kronisk njursjukdom orsakad av Alports syndrom

Tidig bedömningsrapport 2022-05-12

Läkemedlet	
Substans (läkemedel)	Bardoxolonmetyl, alias RTA 402, CDDO-Me
Nyhetsbeskrivning	Ny substans
Klassificering	ATC-kod: G04B
Företag	Reata Pharmaceuticals
Indikation, förväntad	Kronisk njursjukdom orsakad av Alports syndrom.
Verkningsmekanism	Bardoxolonmetyl tros minska inflammation och oxidativ stress via aktivering av transkriptionsfaktorn Nrf2 (nuclear erythroid-related factor 2) och hämning av NF- κ (nuclear factor kappa light chain) på aktiverade B-celler (NF- κ B) [1].
Dosering, förväntad	Doseskalering från 5 mg till 20 eller 30 mg/dag [1].
Administreringsätt	Peroralt, kapsel.
Regulatorisk information	Tidpunkt för ansökan EMA: 2021-10 Tidpunkt för förväntat godkännande: 2022-08 PRIME: <input type="checkbox"/> Säriläkemedelsstatus EU: <input checked="" type="checkbox"/> Accelerated assessment: <input type="checkbox"/> Godkänt på andra marknader: Nej <input checked="" type="checkbox"/> Ja <input type="checkbox"/> Var?
Berörd vårdverksamhet	Njurmedicin
Försäljningssätt	Recept <input checked="" type="checkbox"/> Rekvisition <input type="checkbox"/> Smittskydd recept <input type="checkbox"/>
Resurspåverkan	
Läkemedelskostnad	Uppgifter saknas.
Behov av specifik diagnostik	Ja <input type="checkbox"/> Nej <input checked="" type="checkbox"/>
Annan påverkan	Behandlingen borde kunna ges inom befintlig organisation.
Teknik och hantering	Peroral administrering.
Sjukdomen	
Förekomst	Alports syndrom är en ärftlig sjukdom där en mutation orsakar förändringar på kollagenet (kollagen IV) som finns i basalmembran. Alports syndrom förekommer i flera former. Den vanligaste formen med hereditär nefrit och hörselnedsättning finns hos 80 procent av individerna med Alports syndrom. Denna form ärvs X-kromosombundet och kan drabba både kvinnor och män, men det är män som utvecklar progressiv sjukdom med tilltagande njurfunktionsnedsättning. Kvinnor med heterozygot X-kromosom har oftast lindrig sjukdom med hematuri och bevarad njurfunktion. Det finns även andra genvarianter med autosomal nedärvning där det inte är någon skillnad i sjukdomens svårighetsgrad. I Sverige förekommer Alports syndrom (alla former) hos 15–20 personer per 100 000 invånare, vilket ger en prevalens på 1 500–2 000 personer [2].



Sjukdomens svårighetsgrad	<p>Utöver att basalmembranet i öron och ögon påverkas, med hörsel- och synnedläggelse som följd, leder sjukdomen till förändringar i det glomerulära basalmembranet och orsakar njursjukdom. Kvinnor får sällan njursvikt vid X-bunden sjukdom, men har en ökad risk för havandeskapsförgiftning under graviditet (vilket kan försämra njurfunktionen). I medelåldern får en tredjedel av kvinnorna förhöjt blodtryck. Hos män försämras njurfunktionen successivt och det är vanligt med njursvikt före 30 års ålder [2].</p> <p>Enligt uppgift är ungefär 110-115 personer med Alports syndrom i Sverige njurtransplanterade eller går i kronisk dialys [3, 4]. Vid Alports syndrom finns en ökad risk (3-5 % av patienterna) för transplantatsvikt till följd av en autoimmun reaktion med antikroppar mot kollagen IV i den transplanterade njurens basalmembran [2].</p>
Nuvarande behandling	<p>Behandlas barn ☒ och/eller vuxna ☒</p> <p>Det finns i dagsläget ingen specifik behandling för Alports syndrom. Läkemedel som blockerar renin-angiotensin-aldosteron-systemet, i första hand ACE-hämmare, används för att minska njurpåverkan.</p> <p>Behandlingsrekommendationer för när ACE-hämmare ska sättas in hos patienter med Alports syndrom (enligt guidelines i Pediatric Nephrology) [5]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Vid autosomal recessiv form (homozygot eller "compound" heterozygot form) vid diagnos.• Vid autosomal dominant form vid mikroalbuminuri.• Hos män med X-kromosombunden dominant form vid diagnos.• Hos kvinnor med X-kromosombunden form vid mikroalbuminuri. <p>Det saknas svenska riktlinjer/rekommendationer [4]. I Socialstyrelsens kunskapsstöd för sällsynta hälsotillstånd anges ACE-hämmare, dialys och njurtransplantation som behandling vid Alports syndrom, men det ges inga specifika anvisningar för när behandlingen ska sättas in [2].</p>



Vetenskaplig dokumentation		
Studie	CARDINAL (NCT03019185) [1, 6-8]	CARDINAL (NCT03019185) [1, 6, 7]
Typ av studie	Fas III-delen. Multicenterstudie. Dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad.	Fas II-delen. Multicenterstudie. Öppen.
Status	Avslutad.	Avslutad.
Antal patienter	157 patienter (58% kvinnor). Medelålder 39 år. 23 patienter (15%) <18 år.	30 patienter.
Patientpopulation Inklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • 12–70 år • eGFR 30–90 ml/min/1,73 m² (vid två screeningtillfällen, med skillnad ≤ 25%). • Albumin/kreatinin-kvot i urin (UACR) ≤ 3 500 mg/g. • ACE-hämmare och/eller ARB (angiotensin II receptorblockerare) med stabil dosering > 6 veckor eller utsatt > 8 veckor innan första screening. 	
Exklusion, urval	<ul style="list-style-type: none"> • Pågående kronisk dialys (hemo- eller peritonealdialys) • Njurtransplanterad • B-typ natriuretisk peptid > 200 pg/ml • Serumalbumin < 3 g/dl • Akut njurpåverkan < 12 v innan screening eller under screening • Svår kardiovaskulär sjukdom • Svårbehandlad diabetes och/eller hypertoni 	
Interventions- behandling	<p>Vuxna med utgångsvärde UACR ≤ 300 mg/g: Vecka 1: 5 mg/dygn. Vecka 2–3: 10 mg/dygn. Vecka 4–48: 20 mg/dygn.</p> <p>Vuxna med utgångsvärde UACR > 300 mg/g: Vecka 1: 5 mg/dygn. Vecka 2–3: 10 mg/dygn. Vecka 4–5: 20 mg/dygn. Vecka 6–48: 30 mg/dygn.</p> <p>Barn (12–18 år): Vecka 1: 5 mg vartannat dygn. Vecka 2: 5 mg/dygn. Därefter ökande dos varannan vecka enligt samma schema som för vuxna och mot samma måldos 20 mg/dygn alternativt 30 mg/dygn, baserat på utgångsvärde UACR.</p> <p>Initial behandlingstid 1–48 veckor. Uppehåll fyra veckor. Behandlingen påbörjades åter vecka 52–100, utan upptitrering. Uppföljning veckorna 100–104.</p>	
Jämförelsearm	Placebo.	Ingen.
Resultat Primär utfallsvariabel	Från baslinjens medelvärde eGFR sågs en medelförändring (ökning) på 9,2 ml/min/1,73 m ² (p < 0,0001) vecka 48 och 7,7 ml/min/1,73 m ² (p = 0,0005) vecka 100 jämfört med placebogruppen (intent-to-treat analys, ITT). I en modifierad ITT-analys, där endast värden från patienter som fullföljt hela behandlingen sågs medelförändring (ökning) av eGFR med 11,3 ml/min/1,73 m ² (p < 0,0001) vecka 100 jämfört med placebogruppen (uppgift angående förändring av eGFR vecka 48 saknas) [6].	Från baslinjens medelvärde eGFR på 54,7 ml/min/1,73m ² sågs en medelförändring (ökning) på 13,4 ml/min/1,73m ² vid vecka 12 (n=30, p < 0,0001, 95% KI 10,5–16,3).
Sekundär utfallsvariabel (urval)	Från baslinjens medelvärde eGFR sågs en medelförändring (ökning) på 5,1 ml/min/1,73 m ² (p = 0,0012), vecka 52 och 4,3 ml/min/1,73 m ² (p = 0,023), vecka 104 (bägge värdena efter fyra veckors behandlingssuppehåll) jämfört med placebogruppen.	Från baslinjens medelvärde eGFR sågs en medelförändring (ökning) på 10,4 ml/min/1,73 m ² vid vecka 48 (n = 22, p < 0,0001).



Säkerhet	<p>Allvarliga biverkningar (SAE): Bardoxolonmetyl: 10% (8 patienter) Placebo: 21% (17 patienter)</p> <p>Njurpåverkan: Bardoxolonmetyl 5,2% (4 patienter), Placebo 3,8% (3 patienter)</p> <p>Respiratorisk påverkan: Bardoxolonmetyl 2,6% (2 patienter), Placebo 1,2% (1 patient)</p> <p>Dehydrering: Bardoxolonmetyl 1,3% (1 patient), Placebo 0% (0 patienter)</p> <p>Hypertensiv kris: Bardoxolonmetyl 1,3% (1 patient), Placebo 0% (0 patienter)</p> <p>Antal patienter som avbröt behandlingen pga. biverkningar: Bardoxolonmetyl 22,1% (17 patienter) Placebo: 5% (4 patienter)</p> <p>Ökning av leverenzym: Bardoxolonmetyl 7,8% (6 patienter), Placebo 0% (0 patienter)</p> <p>Akut njurpåverkan: Bardoxolonmetyl 3,9% (3 patienter), Placebo 0% (0 patienter)</p> <p>Vanligaste biverkningarna: Förhöjda aminotransferaser: Bardoxolonmetyl 71,4% (55 patienter), Placebo 3,8% (3 patienter) Muskelspasmer: Bardoxolonmetyl 49,4% (38 patienter), Placebo 33,8% (27 patienter)</p>	<p>Andel patienter med allvarliga biverkningar (SAE) Bardoxolonmetyl: 0% (0 patienter)</p> <p>Antal patienter som avbröt behandlingen Bardoxolonmetyl: 10% (3 patienter)</p>
Kommentar till den vetenskapliga dokumentationen	<p>Företaget har ansökt om godkännande i USA (FDA) för bardoxolonmetyl vid Alports syndrom i april 2021. Utifrån inskickade data inklusive CARDINAL-studien menar FDA:s rådgivande kommitté (Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee) att bardoxolonmetyl inte tycks vara effektivt när det gäller att minska progressionen av kronisk njursjukdom (CKD) vid Alports syndrom. Kommittén röstade 13 mot 0 emot godkännande av bardoxolonmetyl för denna indikation. Biverkningar som kommittén lyfter fram som bekymmersamma är ökad risk för hjärtsvikt, ökning av albuminuri och blodtrycksökning samt utebliven viktökning hos växande ungdomar [8, 9].</p>	
Pipeline		
Andra läkemedel med indikationen	<p>SAR339375 (lademirsén, RG-012), som för närvarande studeras i en fas II-studie vid Alports syndrom, har fått sär-läkemedelsstatus från både FDA och EMA [10, 11].</p> <p>Sparsentan (RE-021) studeras i en fas II-studie på barn (≥ 1 till < 18 år) med glomerulära sjukdomar och proteinuri associerad med olika njursjukdomar, inkluderande Alports syndrom [12].</p>	
Andra indikationer för läkemedlet	<p>Enligt databasen AdisInsight 2021-11-19 studeras bardoxolonmetyl på följande andra indikationer:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● kronisk njursjukdom med risk för snabb progression ● kronisk njursjukdom orsakad av autosomal dominant polycystisk njursjukdom (ADPKD) ● kronisk njursjukdom associerad med typ 1-diabetes, IgA nefropati, fokal segmentell glomeruloskleros ● pulmonell arteriell hypertension ● diabetesnefropati 	



Det är dock mindre troligt med fortsatt indikation diabetesnefropati efter att BEACON fas III-studien avslutades i förtid. Resultaten visade ökad risk för sjukhusinläggning och död på grund av hjärtsvikt med bardoxolonmetyl jämfört med placebo; hazard kvot 1,83 (95% KI: 1,32 – 2,55) [13].

Övrigt

Långtidssäkerheten med bardoxolonmetyl monitoreras inom EAGLE-studien som inkluderar patienter med kronisk njursjukdom som tidigare deltagit i kliniska studier med bardoxolonmetyl [14]. Interimsresultat för 14 patienter med Alports syndrom, som fullföljt tre år med bardoxolonmetyl, var en medelökning av eGFR med 11,0 ml/min/1,73 m² från baslinjen. Behandlingen inkluderade två perioder om respektive fyra veckor utan bardoxolonmetyl, veckorna 48–52 och veckorna 100–104 [15]. Interrimsanalysen presenterade inga nytillkomna signaler angående biverkningar [16].

Författare

Författarna har lämnat jävsdeklaration.

Maria Ljungdahl,
Specialistläkare geriatrik
ST-läkare klinisk farmakologi
Karolinska Universitetssjukhuset

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

Referenser

1. Chertow, G.M., et al., *Study Design and Baseline Characteristics of the CARDINAL Trial: A Phase 3 Study of Bardoxolone Methyl in Patients with Alport Syndrome*. Am J Nephrol, 2021. **52**(3): p. 180-189.
2. Socialstyrelsen. *Sällsynta hälsotillstånd: Alports syndrom*. 2018-04-03 [cited 2022-02-03]; Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/kunskapsstod-och-regler/omraden/sallsynta-halsotillstand/alports-syndrom/>.
3. Evans, M., *Personlig kommunikation per mejl. Med dr, överläkare. Medlem i expertgruppen för njursjukdomar. Karolinska Universitetssjukhuset. Region Stockholm. 2022-02-05*.
4. Bárány, P., *Personlig kommunikation per mejl. Docent, överläkare, ordförande i expertgruppen njursjukdomar. Karolinska Universitetssjukhuset. Region Stockholm. 2022-02-04*.
5. Kashtan, C.E. and O. Gross, *Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of Alport syndrome in children, adolescents, and young adults-an update for 2020*. Pediatr Nephrol, 2021. **36**(3): p. 711-719.
6. AdisInsight. *Drug profile Bardoxolone methyl - Reata Pharmaceuticals*. 2021-11-04 [cited 2021-11-19].
7. Clinical Trials. *NCT03019185. A phase 2/3 trial of the efficacy and safety of bardoxolone methyl in patients with Alport Syndrome - CARDINAL*. [cited 2022-02-04]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03019185>.



8. U.S. Food and Drug Administration (FDA). *FDA Briefing Document. NDA# 215484. Bardoxolone Methyl. Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee Meeting 2021-08-12.* [cited 2022-02-25]; Available from: <https://www.fda.gov/media/154630/download>.
9. U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Final summary minutes of the Cardiovascular and Renal Drugs Advisory Committee meeting. December 8, 2021.* [cited 2022-02-11]; Available from: <https://www.fda.gov/advisory-committees/advisory-committee-calendar/december-8-2021-meeting-cardiovascular-and-renal-drugs-advisory-committee-meeting-announcement#event-materials>.
10. Clinical Trials. *NCT02855268 Study of Lademirsen (SAR339375) in patients with Alport Syndrome (HERA).* [cited 2022-02-11]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02855268>.
11. Alport Syndrome News. *Sanofi acquires global rights to RG-012, investigational Alport syndrome therapy. 2018-11-12.* [cited 2022-02-11]; Available from: <https://alportsyndromenews.com/2018/11/12/sanofi-acquires-worldwide-rights-rg-012-investigational-alport-therapy/>.
12. Clinical Trials. *NCT05003986. Study of Sparsentan treatment in pediatrics with proteinuric glomerular diseases (EPPIK).* [cited 2022-02-25]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05003986>.
13. de Zeeuw, D., et al., *Bardoxolone methyl in type 2 diabetes and stage 4 chronic kidney disease.* N Engl J Med, 2013. **369**(26): p. 2492-503.
14. Clinical Trials. *NCT03068130 Extended access program to assess long-term safety of bardoxolone methyl in patients with pulmonary hypertension RANGER.* [cited 2022-02-11]; Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03068130>.
15. Reata Pharmaceuticals. *Press release 2020-11-09. Reata announces positive results from year 2 of the pivotal phase 3 CARDINAL study of bardoxolone methyl in patients with Alport syndrome.* [cited 2022-02-25]; Available from: <https://www.reatapharma.com/investors/news/news-details/2020/Reata-Announces-Positive-Results-From-Year-2-of-the-Pivotal-Phase-3-CARDINAL-Study-of-Bardoxolone-Methyl-in-Patients-with-Alport-Syndrome/default.aspx>.
16. Torra R et al. *Abstract number WCN21-0356. Interim analysis of the EAGLE trial: an open-label study to assess the long-term safety and tolerability of bardoxolone methyl in patients with Alport syndrome. Presented at the World Congress of Nephrology - International Society of Nephrology April 15, 2021; Virtual.* [cited 2022-02-25]; Available from: https://s27.q4cdn.com/486207181/files/doc_presentations/2021/WCN21-0356_Torra.pdf.

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 vårdprogramsgupp.



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