

Calliditas presenterar data från fas 3-studien NeflgArd på 17th International Symposium on IgA Nephropathy (IIGaNN) Tokyo 2023

Calliditas Therapeutics AB (Nasdaq: CALT, Nasdaq Stockholm: CALTX) ("Calliditas") meddelar idag att nya analyser av biomarkörer och undergrupper i fas 3-studien NeflgArd med Nefecon (TARPEYO® (budesonid) kapslar med fördröjd frisättning) hos vuxna med primär IgA-nefropati (IgAN) har presenterats. Dessa data presenterades både i posterform och vid muntliga presentationer på symposiet 17th International Symposium on IgA Nephropathy (IIGaNN) som hölls i Tokyo, Japan, den 25–27 september 2023.

– Det var med stolthet vi presenterade nya data på årets internationella symposium om IgA i Tokyo. Om man betraktar dem sammantaget tyder de positiva resultaten från våra analyser av biomarkörer och subgrupper av patienter från fas 3-studien NeflgArd på att behandlingen med Nefecon leder till ett koordinerat immunologiskt svar med potentialen att påverka det immunologiska systemet i tarmen som ansvarar för IgA-produktionen. Dessa ytterligare resultat ger vidare stöd för TARPEYOs potential när det gäller att ge läkare möjlighet att proaktivt hantera och potentiellt mildra sjukdomens effekter genom att rikta in sig på dess källa och uppnå en långsammare försämring av njurfunktionen, säger Richard Phillipson, Chief Medical Officer på Calliditas.

Analys av biomarkörer

Det har tidigare visats att immunkomplex som innehåller IgA (IgA-IC) ackumuleras i njurvävnad där de orsakar inflammation och ärrbildning i glomeruli. En undersökning av Nefecons effekt på cirkulerande nivåer av IgA-IC i studiepopulationen i del A av den kliniska studien NeflgArd (n=160) avslöjade att patienter som behandlades med 16 mg Nefecon/dagligen uppvisade en statistiskt signifikant minskning av IgA-IC-nivåerna jämfört med patienter som fick placebo vid en utvärdering efter randomisering vid tre, sex och nio månader. Den tidigare rapporterade minskningen av såväl bildandet av IgA-IC som galaktosfattigt IgA1 som uppnåddes genom behandlingen med Nefecon innebär en aldrig tidigare skådad möjlighet att rikta in sig på de fundamentala immunrelaterade avvikelser som driver deponeringen av IgA i njuren och utvecklingen av IgAN.

Ytterligare en analys av de 160 patienter som rekryterats till fas 3-studien NeflgArds del A gjordes för att utvärdera nivåerna av tre lösliga faktorer som är kända för att anpassa mognaden hos B-celler i tarmens lymfvävnad (GALT) BAFF, APRIL och sBCMA. BAFF-nivåerna minskade tre, sex och nio månader efter avslutad behandling jämfört med placebo. APRIL-nivåerna minskade betydligt tre och sex månader efter avslutad behandling och sBCMA-nivåerna minskade sex månader efter avslutad behandling. Dessa data ger ytterligare stöd för Nefecons potentiella sjukdomsmodifierande effekt vid IgAN och stärker den centrala rollen hos samspelet mellan tarm och njurar vid patogenesen för IgAN.

För att bättre förstå effekten av Nefecon på kemokinsignalering hos IgAN-patienter utvärderades nivåerna av tre cirkulerande kemokiner, CXCL5, CCL13 och CCL11, som man vet förekommer i den nedre mag-tarmkanalen vid den plats där IgA tillverkas i patientpopulationen som ingick i NeflgArd-studiens del A (n=160). Enligt Barratt och hans kollegor ledde behandling med Nefecon 16 mg/dagligen till en statistiskt signifikant minskning av nivåerna av CXCL5 och CCL13 och en ökning av nivåerna av CCL11 tre, sex och nio månader efter avslutad behandling jämfört med placebo. Dessa data om biomarkörer ger ytterligare bevis på att Nefecon har en slemhinnerelaterad verkningsmekanism vid IgAN och stöd för tidigare observationer om att en oordnad transport av lymfocyter samt slemhinnerelaterad dysreglering sannolikt bidrar till IgANs patogenes.

Analys av undergrupper av patienter

De fullständiga tvåårsresultaten från fas 3-studien NeflgArd (n=364 patienter) analyserades ytterligare för att bedöma möjliga skillnader i respons på behandlingen med Nefecon baserat på självrapporterat asiatiskt (n=83) eller kaukasiskt (n=275) ursprung hos patienter med IgAN. En behandling med Nefecon 16 mg/dagligen under en niomånadersperiod ledde till ett kliniskt meningsfullt bevarande av njurfunktionen i båda undergrupperna, vilket visades av en förbättring av uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) och proteinuri i båda undergrupperna jämfört med de undergrupper som fått placebo.

Subanalyser av NeflgArd

Den fullständiga analysen av fas 3-studien NeflgArd under hela studieperioden på två år av de 364 patienterna (patienterna randomiserades 1:1 till Nefecon 16 mg/dagligen eller placebo) som rekryterats till studien avslöjade en kliniskt meningsfull påverkan på tre viktiga markörer för progressionen av IgAN, vilket bevisades genom:

- En statistiskt signifikant fördel med Nefecon jämfört med placebo med avseende på uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) under den tvååriga studieperioden, som bestod av nio månaders behandling med Nefecon eller placebo följt av femton månaders uppföljning utan behandling med prövningsläkemedlet.
- En kliniskt signifikant minskning av proteinuri visade sig vara varaktig under hela uppföljningsperioden på femton månader utan behandling med prövningsläkemedlet.
- En relevant minskning av mikrohematuri observerades också under studiens del B, där färre patienter i den grupp som behandlades med Nefecon hade mikrohematuri vid uppföljningsbesöken jämfört med placebogruppen.

Indikation

TARPEYO® (budesonid) kapslar med fördröjd frisättning är en kortikosteroid som är indikerad för att minska proteinuri hos vuxna med primär immunglobulin A-nefropati (IgAN) som riskerar ett snabbt sjukdomsförlopp, i allmänhet en U-protein/kreatininkvot (UPKR) $\geq 1,5$ g/g.

Denna indikation har fått accelererat godkännande baserat på en minskning av proteinuri. Det har inte fastställts om TARPEYO leder till en långsammare försämring av leverfunktionen hos patienter med IgAN. Fortsatt godkännande för denna indikation kan förutsätta en verifiering och beskrivning av de kliniska fördelarna i en bekräftande medicinsk prövning.

Viktig säkerhetsinformation

Kontraindikationer: TARPEYO är kontraindikerat för patienter som är överkänsliga för budesonid eller någon av ingredienserna i TARPEYO. Allvarliga överkänslighetsreaktioner, inklusive anafylaktisk chock, har inträffat med andra budesonidberedningar.

Varningar och försiktighet

Hyperkortisolism och binjureaxelsuppression: När kortikosteroider används kroniskt kan systemiska effekter uppstå, exempelvis hyperkortisolism och binjuresuppression. Kortikosteroider kan minska HPA-axelns (hypotalamus-hypofysen-binjuren) svar på stress. I situationer där patienterna får kirurgi eller utsätts för andra stressituationer rekommenderas en systemisk kortikosteroid som tillägg. När behandlingen avslutas [se avsnittet *Dosering och administreringsätt*] eller vid byte av kortikosteroider måste patienten övervakas för tecken på binjureaxelsuppression.

Patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B respektive C) kan ha ökad risk för hyperkortisolism och binjureaxelsuppression på grund av den ökade systemiska exponeringen mot oralt administrerad budesonid. Undvik användning hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass

C). Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh klass B) bör övervakas för ökade tecken och/eller symptom på hyperkortisolism.

Risk för immunosuppression: Patienter som tar immunhämmande läkemedel har ökad risk för infektion jämfört med friska individer. Vattkoppor och mässling kan exempelvis få ett allvarigare eller till och med dödligt förlopp hos känsliga patienter eller patienter som tar immunhämmande doser av kortikosteroider. Undvik behandling med kortikosteroider hos patienter med en aktiv eller vilande tuberkulosinfektion, obehandlade svamp-, bakterie-, systemiska virus- eller parasitinfektioner eller okulär herpes simplex. Undvik exponering mot aktiva lätt överförbara infektioner (exempelvis vattkoppor eller mässling). Kortikosteroidbehandling kan minska immunsvaret på vissa vacciner.

Övriga effekter av kortikosteroider: TARPEYO är en systemisk kortikosteroid som förväntas orsaka relaterade biverkningar. Övervaka patienter med hypertoni, prediabetes, diabetes mellitus, osteoporos, peptiska sår, glaukom, grå starr eller något annat medicinskt tillstånd där kortikosteroider kan ha oönskade effekter.

Biverkningar: I kliniska studier var de vanligaste biverkningarna från TARPEYO (som uppstår hos ≥ 5 procent av patienter som behandlas med TARPEYO och ≥ 2 procent vanligare än med placebo) hypertoni (16 procent), perifert ödem (14 procent), muskelspasmer (13 procent), akne (11 procent), dermatit (7 procent), viktökning (7 procent), andnöd (6 procent), asiktsödem (6 procent), dyspepsi (5 procent), trötthet (5 procent) och hirsutism (5 procent).

Interaktioner med andra läkemedel: Budesonid är ett substrat för CYP3A4. Undvik samtidig användning av CYP3A4-hämmare såsom ketokonazol, itrakonazol, ritonavir, indinavir, sakvinavir, erytromycin och ciclosporin. Undvik samtidigt intag av grapefruktjuice och TARPEYO. Intag av grapefruktjuice, som hämmar CYP3A4-aktiviteten, kan öka den systemiska exponeringen mot budesonid.

Användning i vissa populationer

Graviditet: Tillgängliga data från den publicerade fallserien, epidemiologiska studier och granskningar av oralt administrerad budesonid hos gravida kvinnor har inte funnit någon läkemedelsassocierad risk för större medfödda missbildningar, missfall eller andra negativa utfall hos mödrar eller foster. IgAN är förknippad med risker för mödrar och foster. Spädbarn som exponerats mot kortikosteroider i livmodern riskerar att utveckla binjurebarksvikt.

Se den [fullständiga förskrivarinformationen](#) (endast tillgänglig på engelska).

Om TARPEYO

Calliditas har introducerat TARPEYO, den första behandlingen av den autoimmuna njursjukdomen primär IgA-nefropati genom att minska äggvita i urinen (proteinuri) hos vuxna med primär IgAN som riskerar ett snabbt sjukdomsförlopp, i allmänhet med UPCR $\geq 1,5$ g/g. Läkemedlet har godkänts av den amerikanska läkemedelsmyndigheten, FDA. Denna indikation har fått accelererat godkännande baserat på en minskning av proteinuri. Det har inte fastställts om TARPEYO leder till en långsammare försämring av leverfunktionen hos patienter med IgAN. Fortsatt godkännande för denna indikation kan förutsätta en verifiering och beskrivning av de kliniska fördelarna i en bekräftande medicinsk prövning.

TARPEYO är en oralt administrerad beredning med fördröjd frisättning av budesonid, en kortikosteroid med potent glukokortikoid aktivitet och låg mineralkortikoid aktivitet som genomgår väsentlig förstapassagemetabolism. TARPEYO är en enterokapsel på 4 mg med fördröjd frisättning. Kapselns beläggning gör att den förblir intakt tills den når ileum. Varje kapsel innehåller belagda granulat med budesonid som riktar in sig på slemhinnans B-celler i ileum, inklusive Peyers plack, som ansvarar för produktionen av de galaktosfattiga IgA1-antikroppar (Gd-Ag1) som orsakar IgA-nefropati. Det är oklart i vilken utsträckning TARPEYOs effektivitet förmedlas via lokala effekter i ileum kontra systemiska effekter.

Om NeflgArd-studien

Den globala kliniska prövningen NeflgArd är en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas 3-studie i form av en multicenterstudie som utvärderar effektiviteten och säkerheten vid ett dagligt intag av 16 mg TARPEYO jämfört med placebo hos vuxna patienter med primär IgAN (N=364) i tillägg till en optimerad behandling med RAS-hämmare. Del A av studien omfattade en niomånaders blindad behandlingsperiod och en tremånaders uppföljningsperiod. Studiens primära effektmått var UPCR och dess sekundära effektmått var eGFR. Del B omfattade en tolv månaders observationsperiod utan läkemedlet och utvärderade eGFR under hela tvåårsperioden för patienter som behandlats med TARPEYO eller placebo under del A. Den fullständiga NeflgArd-studien uppnådde sitt primära effektmått. Topline-data från den fullständiga NeflgArd-studien redovisades den 12 mars 2023.

Om primär immunoglobulin A-nefropati

Primär immunoglobulin A-nefropati (IgA-nefropati eller IgAN) är en ovanlig progressiv och kronisk autoimmun sjukdom som attackerar njurarna och inträffar när autoantikroppar känner igen galaktosfattiga IgA1-antikroppar och skapar IgA1-immuna komplex som deponeras i njurens glomerulära mesangium. Denna deposition i njuren kan orsaka progressiva leverskador och potentiellt ha ett kliniskt förlopp som slutar med kronisk njursvikt (ESRD). IgAN utvecklas oftast från sena tonåren och i slutet av trettioårsåldern.

För ytterligare information, kontakta:

Åsa Hillsten, Head of Investor Relations, Calliditas
Tel.: +46 76 403 35 43, e-post: asa.hillsten@calliditas.com

Informationen lämnades, genom ovanstående kontaktpersons försorg, för offentliggörande den 29 september 2023 kl. 14:00.

Om Calliditas

Calliditas Therapeutics är ett kommersiellt biofarmabolag med säte i Stockholm som fokuserar på identifiering, utveckling och kommersialisering av nya behandlingar för sällsynta sjukdomar, med initialt fokus på njur- och lever-sjukdomar med betydande medicinska behov som inte tillgodosetts. Calliditas främsta läkemedelsprodukt, som utvecklats under namnet Nefecon, har fått ett accelererat godkännande av FDA under namnet TARPEYO[®] och ett villkorat godkännande av Europeiska Kommissionen under namnet Kinpeygo[®]. Kinpeygo kommersialiseras i EU:s medlemsstater av Calliditas partner, STADA Arzneimittel AG. Calliditas driver även en Fas 2b-studie med NOX-hämmare i primär gallkolangit (primary biliary cholangitis, PBC) och en klinisk Fas 2 proof-of-concept-studie i huvud- och hals-cancer. Bolaget är noterat på Nasdaq Stockholm (kortnamn: CALTX) och The Nasdaq Global Select Market (kortnamn: CALT). Besök www.calliditas.com för ytterligare information.

Framåtriktade uttalanden

Detta pressmeddelande innehåller framåtriktade uttalanden som avser Bolagets avsikter, bedömningar eller förväntningar avseende Bolagets framtida resultat, finansiella ställning, likviditet, utveckling, utsikter, förväntad tillväxt, strategier och möjligheter samt de marknader inom vilka Bolaget är verksamt. Framåtriktade uttalanden är uttalanden som inte avser historiska fakta och kan identifieras av att de innehåller uttryck som "anser", "förväntar", "förutser", "avser", "uppskattar", "kommer", "kan", "förutsätter", "bör" "skulle kunna" och, i varje fall, negationer därav, eller liknande uttryck. De framåtriktade uttalandena i detta pressmeddelande är baserade på olika antaganden, vilka i flera fall baseras på ytterligare antaganden. Även om Bolaget anser att de antaganden som reflekteras i dessa framåtriktade uttalanden är rimliga, kan det inte garanteras att de kommer att infalla eller att de är korrekta. Då dessa antaganden baseras på antaganden eller uppskattningar och är föremål för risker och osäkerheter kan det faktiska resultatet eller utfallet, av många olika anledningar, komma att avvika väsentligt från vad som framgår av de framåtriktade uttalandena. Sådana risker, osäkerheter, eventualiteter och andra väsentliga faktorer kan medföra att den faktiska

händelseutvecklingen avviker väsentligt från de förväntningar som uttryckligen eller underförstått anges i detta pressmeddelande genom de framåtriktade uttalandena. Bolaget garanterar inte att de antaganden som ligger till grund för de framåtriktade uttalandena i detta pressmeddelande är korrekta och varje läsare av pressmeddelandet bör inte opåkallat förlita sig på de framåtriktade uttalandena i detta pressmeddelande. Den information, de uppfattningar och framåtriktade uttalanden som uttryckligen eller underförstått framgår här lämnas endast per dagen för detta pressmeddelande och kan komma att förändras. Varken Bolaget eller någon annan åtar sig att se över, uppdatera, bekräfta eller offentligt meddela någon revidering av något framåtriktat uttalande för att återspegla händelser som inträffar eller omständigheter som förekommer avseende innehållet i detta pressmeddelande, såtillvida det inte krävs enligt lag eller Nasdaq Stockholms regelverk för emittenter.