

31. August 2017

---

## Inflammation als Target zur Sekundärprävention nach Myokardinfarkt

CANTOS-Studie zeigt für ACZ885 (150 mg) eine signifikante Reduktion schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (MACE) um 15% bei Patienten mit vorherigem Myokardinfarkt und inflammatorischer Atherosklerose (1-3). Dieser Effekt ist auf eine relative Reduktion des Myokardinfarktrisikos um 24% zurückzuführen; zudem wurde eine nicht signifikante Senkung des Risikos für kardiovaskulär bedingten Tod oder Tod aus unbekannter Ursache um 10% beobachtet (1-3).

Bei der Subgruppe der Patienten, deren Inflammation unter den medianen hsCRP gesenkt werden konnte, wurde beim primären MACE-Endpunkt eine relative Risikoreduktion um 27% erzielt (1-3). Die Prüfung onkologischer Sicherheitsanalysen zeigte bei Patienten, die mit 300 mg ACZ885 behandelt wurden, einen Rückgang der Lungenkrebs-Mortalität um 77% und einen Rückgang der Inzidenz um 67% (3). Novartis plant, die kardiovaskulären Daten der CANTOS-Studie zur Zulassung einzureichen.

Im Rahmen des Kongresses der European Society of Cardiology (ESC) hat Novartis erste Daten der Phase-III-Studie CANTOS bekannt gegeben. Diese untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von ACZ885 (Canakinumab) in Form vierteljährlicher Injektionen zur Behandlung von Patienten mit vorherigem Myokardinfarkt und inflammatorischer Atherosklerose (Nachweis über hsCRP-Konzentrationen  $\geq 2$  mg/l) (1-3). „High-sensitivity C-reactive protein“ (hsCRP) ist ein bekannter Entzündungsmarker, der eine deutliche Korrelation mit kardiovaskulären Ereignissen zeigt. Die Studienteilnehmer erhielten entweder Placebo oder eine von 3 ACZ885-Dosierungen in Kombination mit einer möglichst optimalen Hintergrundtherapie, darunter war bei 91% der Patienten eine lipidsenkende Statin-Therapie. Die Studie zeigte, dass ACZ885 im Vergleich zu Placebo das Risiko schwerer kardiovaskulärer Ereignisse („MACE“, bestehend aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall und kardiovaskulärem Tod) signifikant um 15% senkte (p-Wert 0,021) (1,2). Dieser Vorteil blieb über die gesamte Studiendauer erhalten (medianes Follow-up 3,7 Jahre) und war in den wichtigsten vordefinierten Baseline-Subgruppen weitgehend konsistent zu beobachten. Die Studie erreichte mit 150 mg ACZ885 den primären Endpunkt der kardiovaskulären Risikoreduktion; die 300 mg-Dosis erzielte ähnliche Ergebnisse, während sich die 50 mg-Dosis als weniger effektiv erwies (1,2). Die Daten zur kardiovaskulären Risikoreduktion wurden zeitgleich zur Präsentation im Rahmen des ESC auch im New England Journal of Medicine (1) veröffentlicht. Zudem wurden im Rahmen des Kongresses weitere Resultate der CANTOS-Studie hinsichtlich Lungenkrebses vorgestellt, die zeitgleich in The Lancet (3) publiziert wurden.

„Die CANTOS-Daten sind spannend, weil sie die klare Evidenz liefern, dass die Eindämmung der Inflammation zusätzlich zur Cholesterinsenkung das kardiovaskuläre Risiko der Patienten verringert; möglicherweise sinkt dadurch sogar das Risiko für Bronchialkarzinom“, kommentierte Dr. Paul Ridker, MD, Boston, USA.

Mit mehr als 10.000 Patienten, die seit 6 Jahren an der Studie teilnehmen, ist CANTOS eine der größten und am längsten laufenden Studien in der Geschichte der Firma Novartis. Als weiterer positiver Effekt wurde in der CANTOS-Studie ein Rückgang der Anzahl von Patienten beobachtet, bei denen aufgrund der Verschlimmerung von Schmerzen im Brustbereich (instabile Angina pectoris) eine ungeplante Revaskularisierung erforderlich wurde; dies war ein Bestandteil des aus 4 Punkten bestehenden sekundären Endpunktes „MACE+“. In dem Studienarm mit 150 mg ACZ885 wurden folgende Ergebnisse gezeigt:

- ein 17-%iger Rückgang des relativen Risikos beim sekundären Endpunkt bestehend aus nicht-tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Schlaganfall, kardiovaskulärem Tod und Hospitalisierung wegen instabiler

Angina pectoris, die eine ungeplante Revaskularisierung erforderlich machte ( $p < 0,005$ );

- ein 36-%iger Rückgang des relativen Risikos einer Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina pectoris, die eine ungeplante Revaskularisierung erforderlich machte (dies war ein Bestandteil dieses sekundären Endpunkts,  $p < 0,021$ );
- ein 32-%iger Rückgang des relativen Risikos einer koronaren Revaskularisierung beliebiger Ursache ( $p < 0,001$ ); dies war ein explorativer Endpunkt.

In der Studie wurde als sekundärer Endpunkt auch die Zeit bis zur Mortalität jeglicher Ursache untersucht, wobei die 150 mg-Dosis ACZ885 einen Rückgang um 8% erzielte, der jedoch statistisch nicht signifikant war. Ein weiterer sekundärer Endpunkt – neu auftretender Diabetes mellitus – war neutral. Die Analyse einer Subgruppe, bei der 3 Monate nach der ersten Injektion der hsCRP unter dem Median von 1,8 mg/l lag (Responderanalyse), zeigte im primären MACE-Endpunkt eine relative Risikoreduktion von 27%.

Die Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse (UE), schweren unerwünschten Ereignisse und Therapieabbrüche infolge von UE waren in allen ACZ885-Dosierungen mit denen von Placebo vergleichbar. Bei einem durchschnittlichen Follow-up von 3,7 Jahren wurden schwere Infektionen bei 11,3% vs. 10,2% beobachtet; Malignitäten wurden bei 6,4% vs. 7,1% der Teilnehmer verzeichnet (150 mg ACZ885 vs. Placebo). Bei der 300 mg-Dosierung zeigten sich schwere Infektionen bei 11,7% vs. 10,2% der Teilnehmer; Malignitäten bei 6,7% vs. 7,1% (300 mg ACZ885 vs. Placebo). Tödlich verlaufende Infektionen traten bei ca. einem von 1.000 Patienten der Placebo-Gruppe auf. Wenngleich mit ebenfalls geringer Fallzahl, war dieses Ereignis in der kombinierten ACZ885-Gruppe häufiger zu beobachten. Jedoch verringerte sich die Zahl krebserkrankter Todesfälle in der ACZ885-Gruppe um die Hälfte, so dass ein nicht-signifikanter Rückgang der Mortalität jeglicher Ursache ermittelt wurde (1-3).

Quelle: Novartis

#### Literatur:

(1) Ridker, PM, et al. Anti-inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease. *The New England Journal of Medicine*. 2017; DOI: 10.156/NEJMoa: 1707914.

(2) Ridker, PM, et al. The Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study. Abstract #2127. 2017 European Society of Cardiology (ESC), August 27, 2017, Barcelona, Spain.

(3) Ridker, PM, et al. Effect of interleukin-1? inhibition with canakinumab on incident lung cancer in patients with atherosclerosis: exploratory results from a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2017; S0140-6736(17)32247-X.