

# Anti-Inflammatory Therapy with Canakinumab for Atherosclerotic Disease



---

Paul M Ridker, MD, MPH

Eugene Braunwald Professor of Medicine

Brigham and Women's Hospital, Harvard

Medical School, Boston MA, USA



on behalf of the worldwide investigators and participants in the  
**Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)**

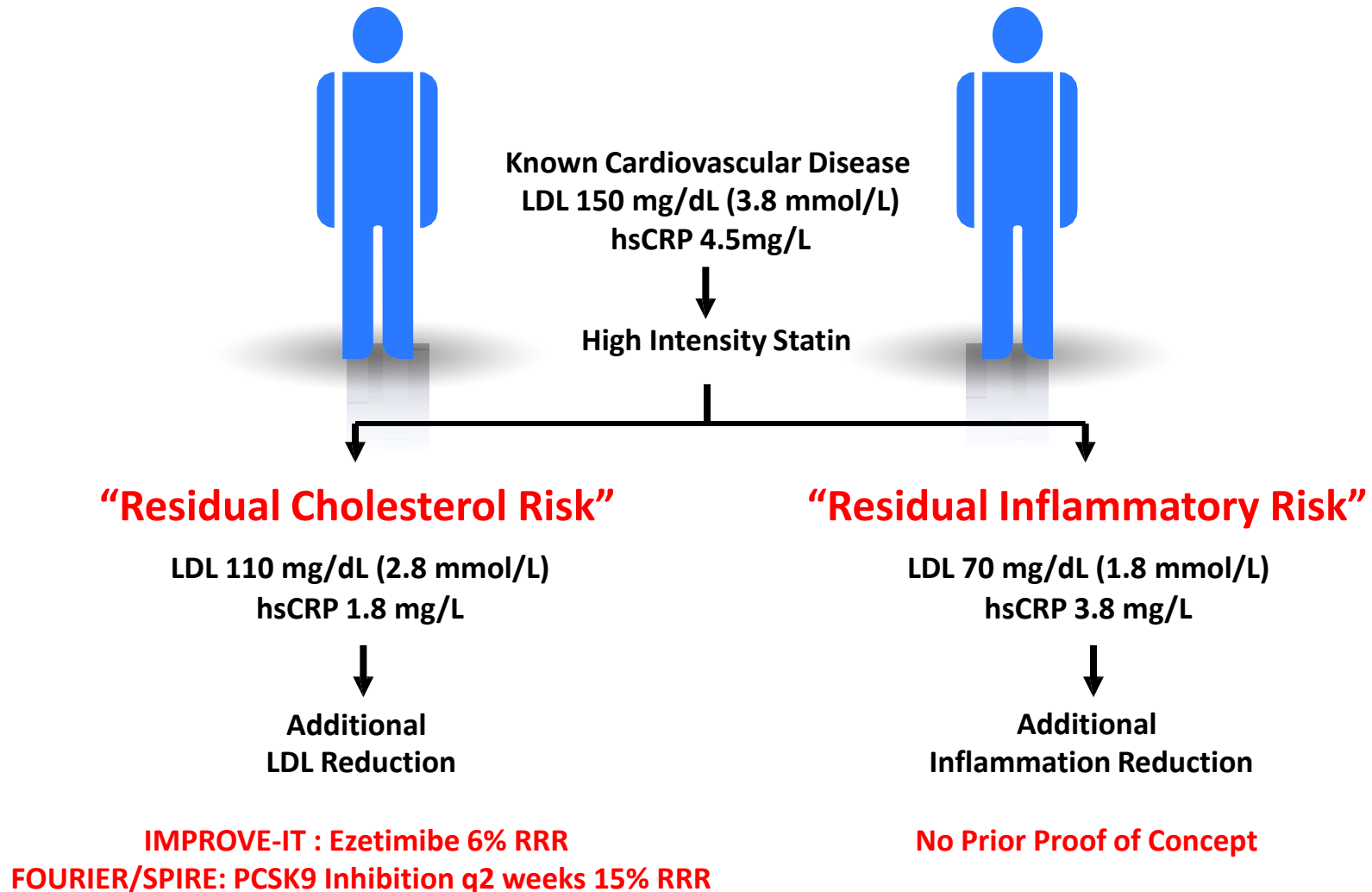
# Clinical Impact of Inflammation on Atherosclerosis

---

- **Plasma levels of inflammatory biomarkers including hsCRP and IL-6 robustly predict first and recurrent cardiovascular events, independent of lipid levels.**
- **Statins are both lipid lowering and anti-inflammatory, and the greatest benefits of statin therapy accrue to those who not only lower LDLC, but who also lower hsCRP.**
- **In primary prevention, the JUPITER trial demonstrated that those with elevated hsCRP but low levels of LDLC markedly benefit from statin therapy.**
- **In secondary prevention, clinicians now distinguish between those with “residual cholesterol risk” and those with “residual inflammatory risk”**

# Residual Inflammatory Risk: Addressing the Obverse Side of the Atherosclerosis Prevention Coin

Ridker PM. *Eur Heart J* 2016;37:1720-22

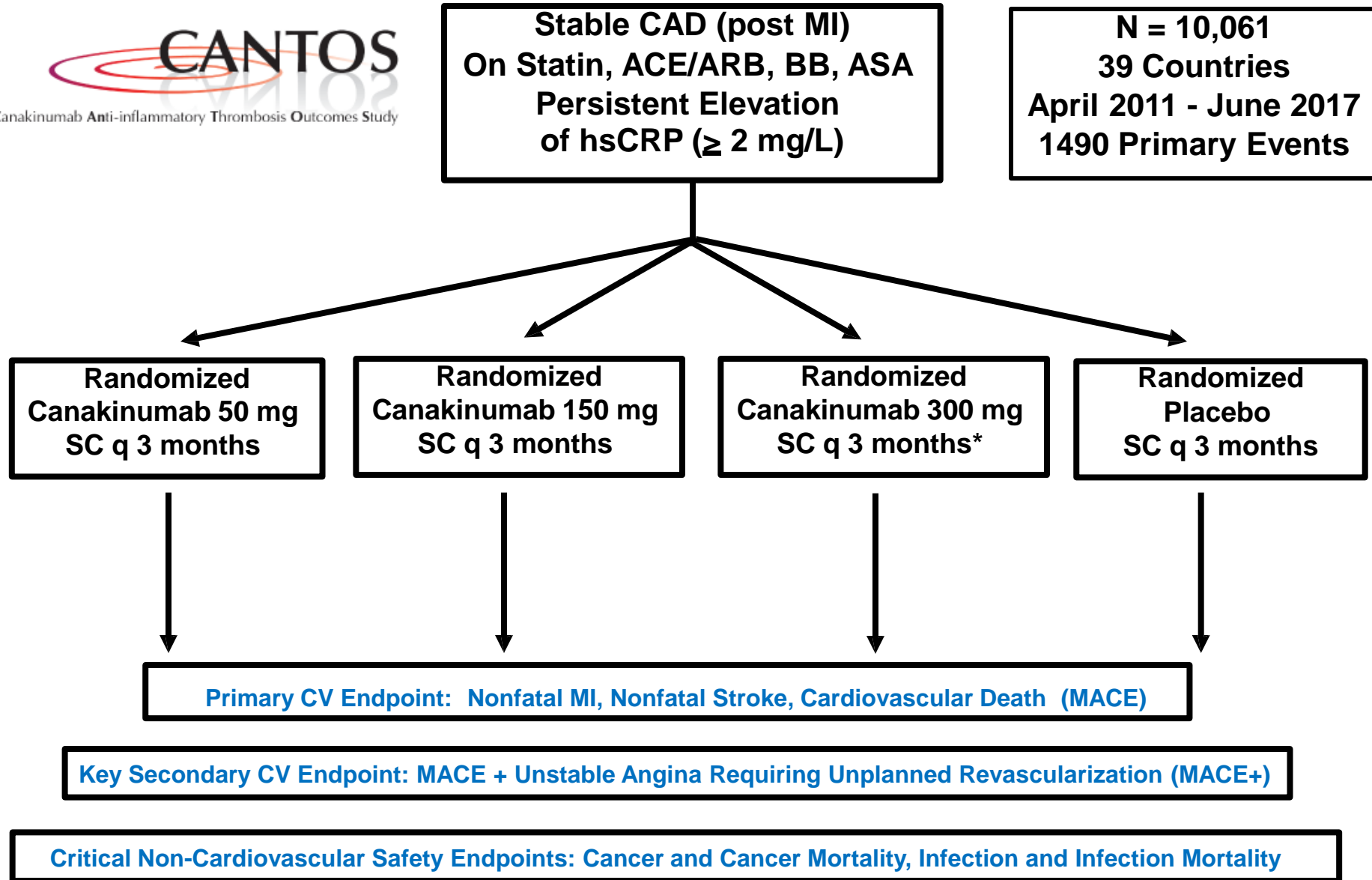


# Canakinumab (Novartis)

---

- **high-affinity human monoclonal anti-human interleukin-1b (IL-1b) antibody currently indicated for the treatment of IL-1b driven inflammatory diseases (Cryopyrin-Associated Period Syndrome [CAPS], Muckle-Wells Syndrome)**
- **designed to bind to human IL-1b and functionally neutralize the bioactivity of this pro-inflammatory cytokine**
- **long half-life (4-8 weeks) with CRP and IL-6 reduction for up to 3 months**

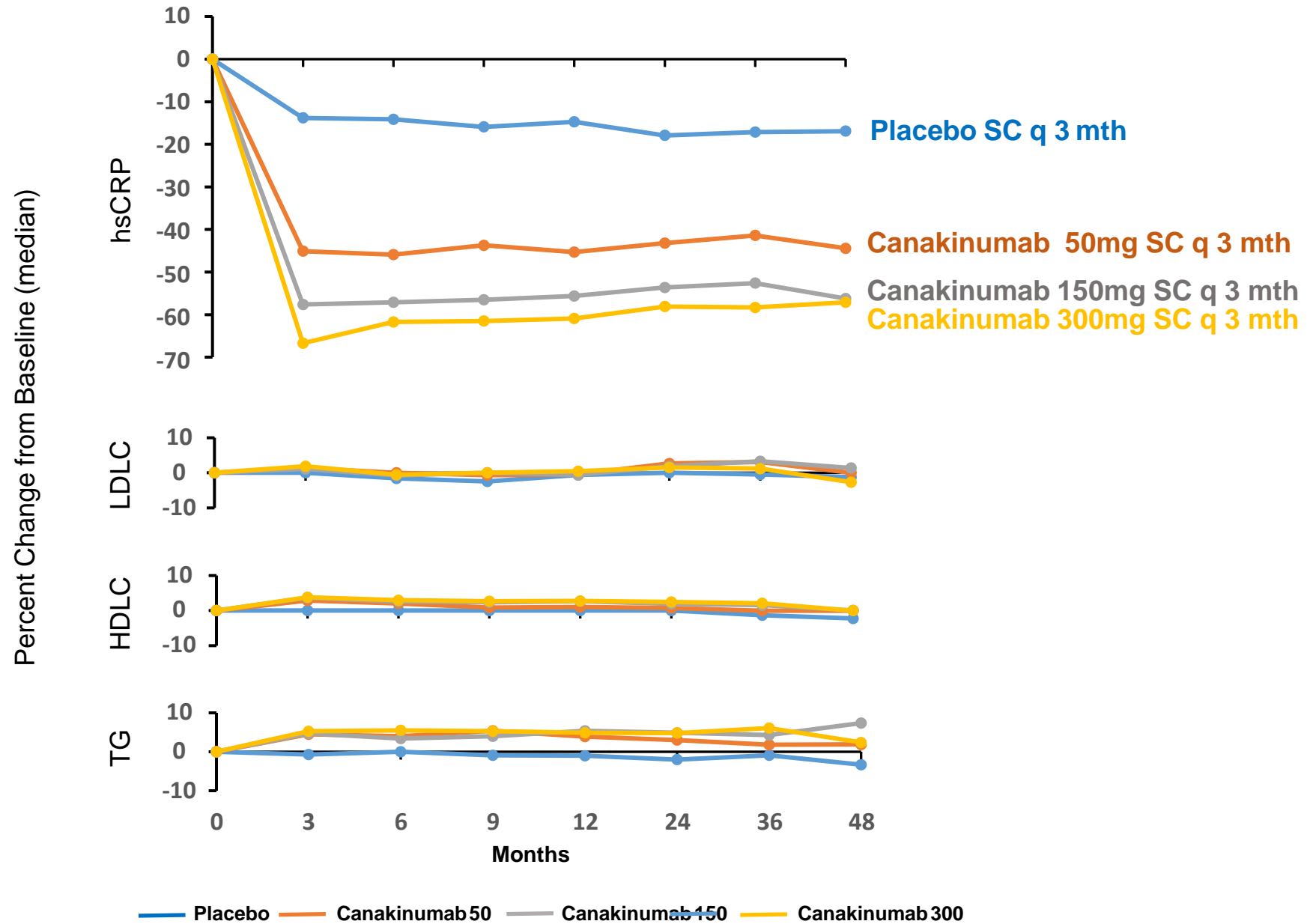
# Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)



## CANTOS - Baseline Clinical Characteristics

Characteristic	Canakinumab SC q 3 months			
	Placebo (N=3347)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)
Age (years)	61.1	61.1	61.2	61.1
Female (%)	25.9	24.9	25.2	26.8
Current smoker (%)	22.9	24.5	23.4	23.7
Diabetes (%)	39.9	39.4	41.8	39.2
Lipid lowering therapy (%)	93.7	94.0	92.7	93.5
Renin-angiotensin inhibitors (%)	79.8	79.3	79.8	79.6
Prior Revascularization (%)	79.6	80.9	82.2	80.7
LDL cholesterol (mg/dL)	82.8	81.2	82.4	83.5
HDL cholesterol (mg/dL)	44.5	43.7	43.7	44.0
Triglycerides (mg/dL)	139	139	139	138
hsCRP (mg/L)	4.1	4.1	4.2	4.1

# CANTOS: Dose-Dependent Effects on Inflammatory Biomarkers and Lipids (48 Months)



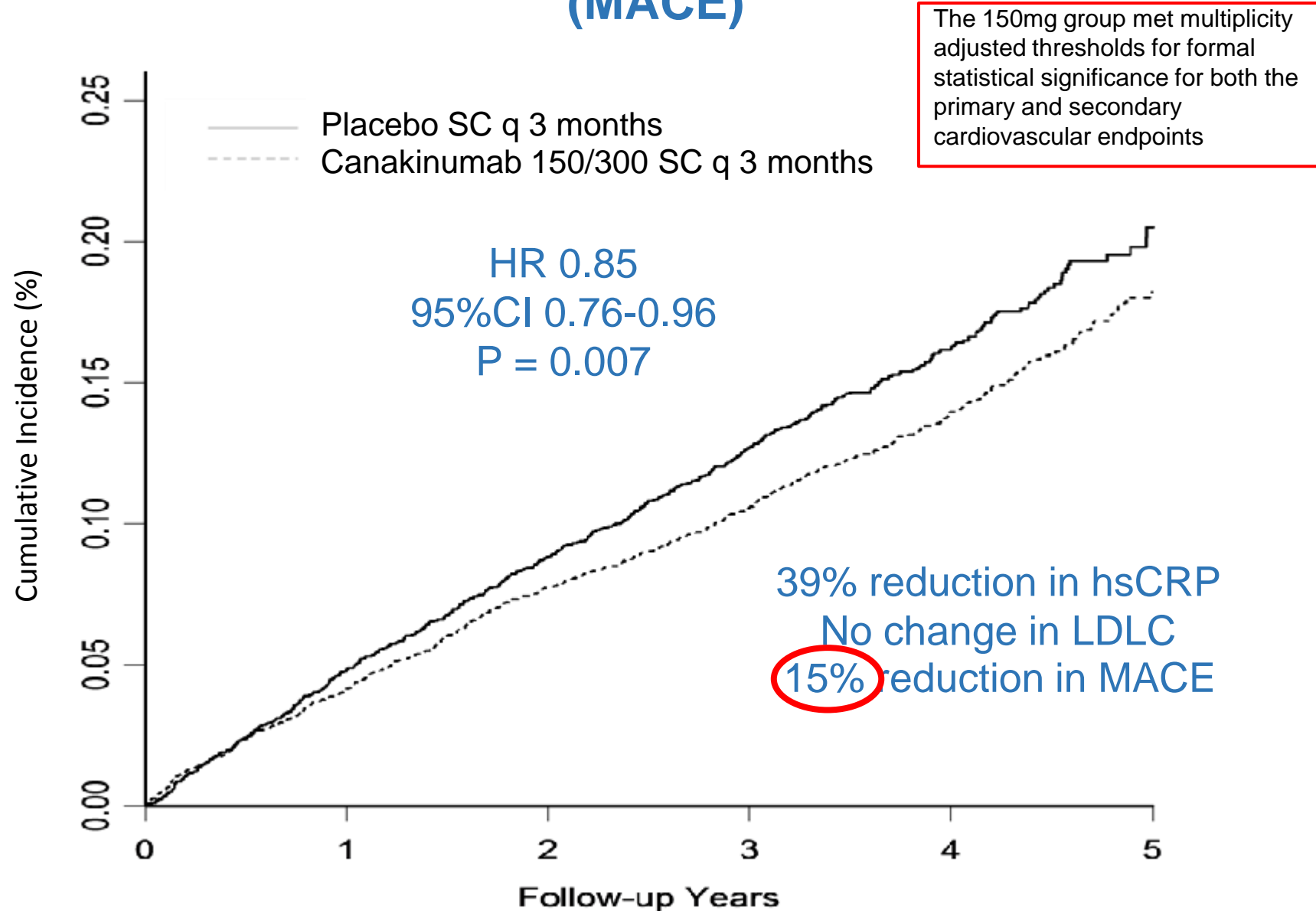
## CANTOS: Primary Clinical Outcome Effects on MACE and MACE +

Canakinumab SC q 3 months					
	Placebo (N=3347)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	P-trend
<b>Primary Endpoint</b>					
IR (per 100 person years)	4.5	4.1	3.9	3.9	0.020
HR	1.0	0.93	0.85	0.86	
95%CI	(referent)	0.80-1.07	0.74-0.98	0.75-0.99	
P	(referent)	0.30	0.021*	0.031	
<b>Secondary Endpoint</b>					
IR (per 100 person years)	5.1	4.6	4.3	4.3	0.003
HR	1.00	0.90	0.83	0.83	
95%CI	(referent)	0.78-1.03	0.73-0.95	0.72-0.94	
P	(referent)	0.11	0.005*	0.004	

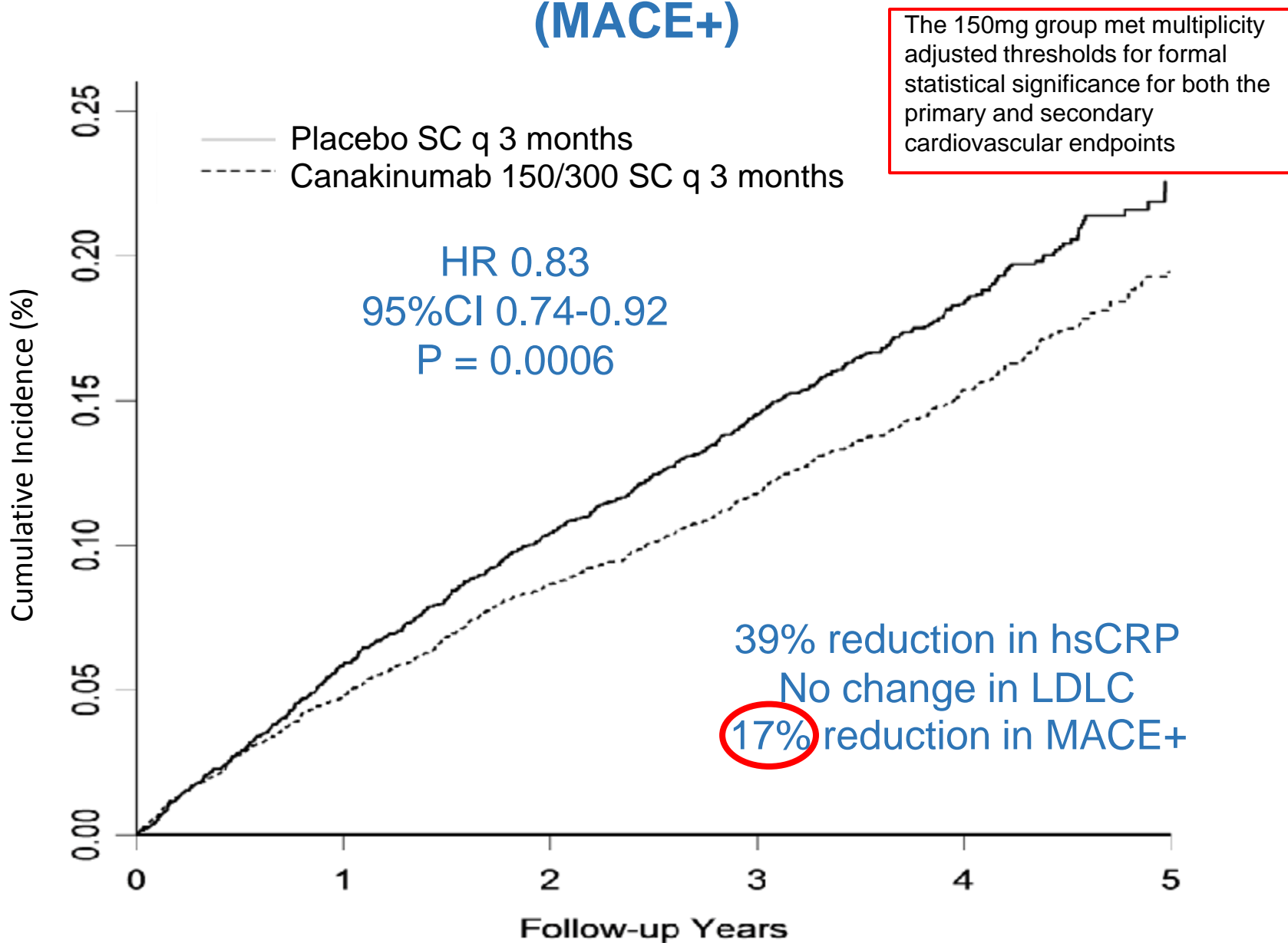
\*Statistically significant, adjusted for multiplicity, in accordance with the pre-specified closed-testing procedures



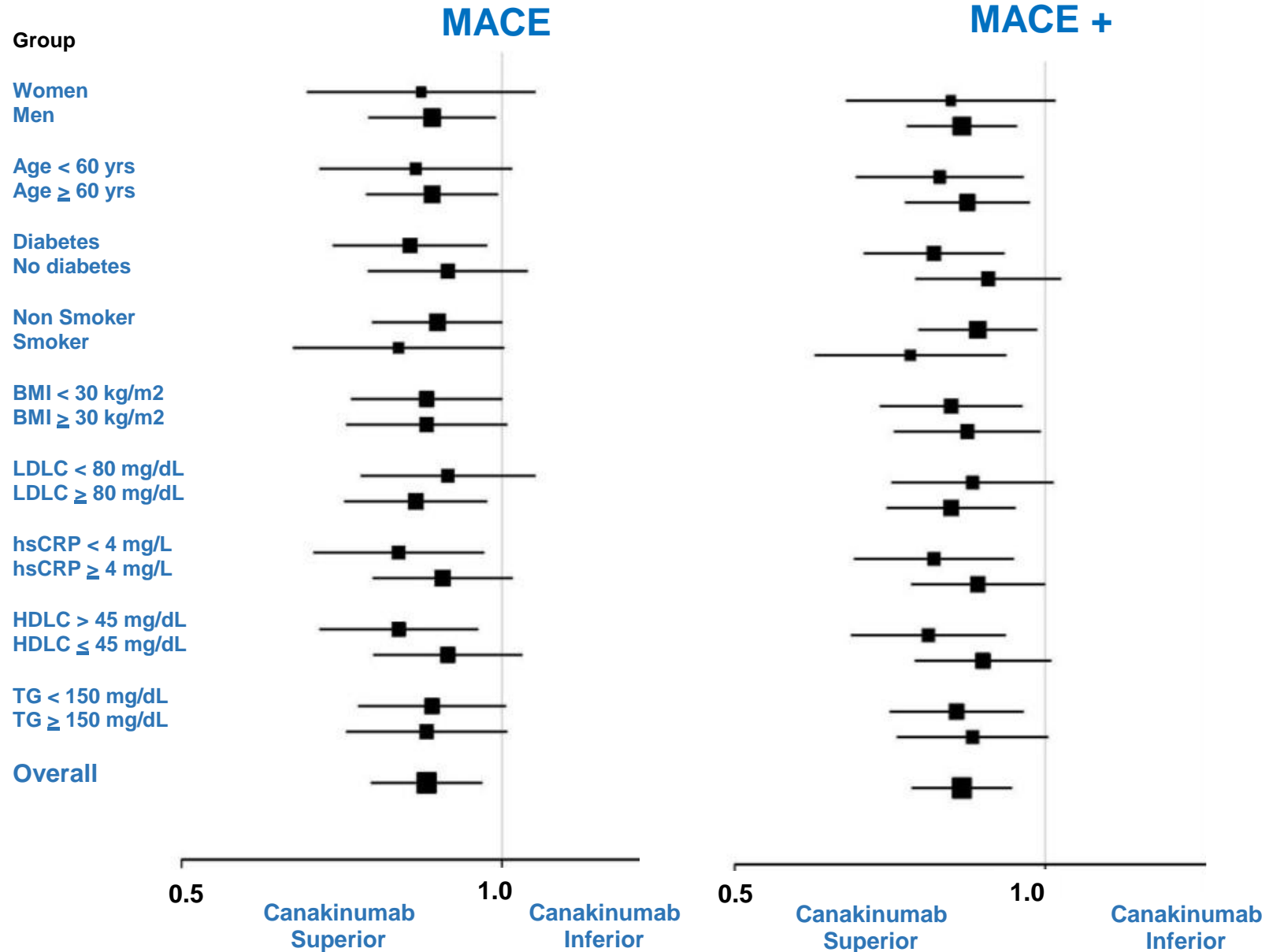
# CANTOS: Primary Cardiovascular Endpoint (MACE)



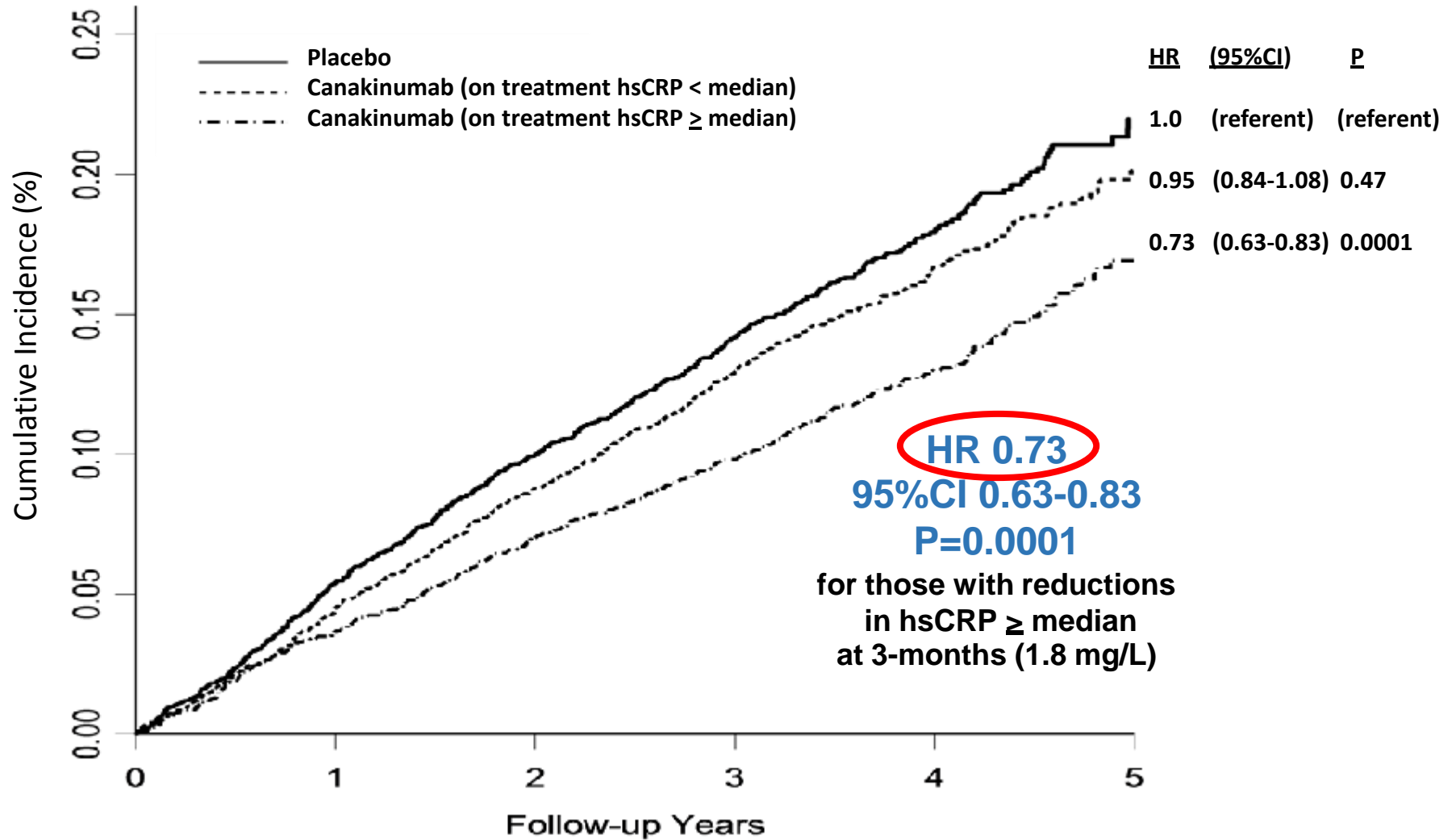
# CANTOS: Key Secondary Cardiovascular Endpoint (MACE+)



# CANTOS: Consistency of Effect Across All Patient Groups

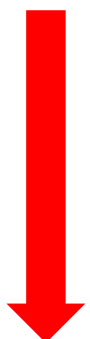


# CANTOS: Greater Risk Reduction Among Those With Greater hsCRP Reduction (MACE+)



## CANTOS: Additional Outcomes (per 100 person years of exposure)

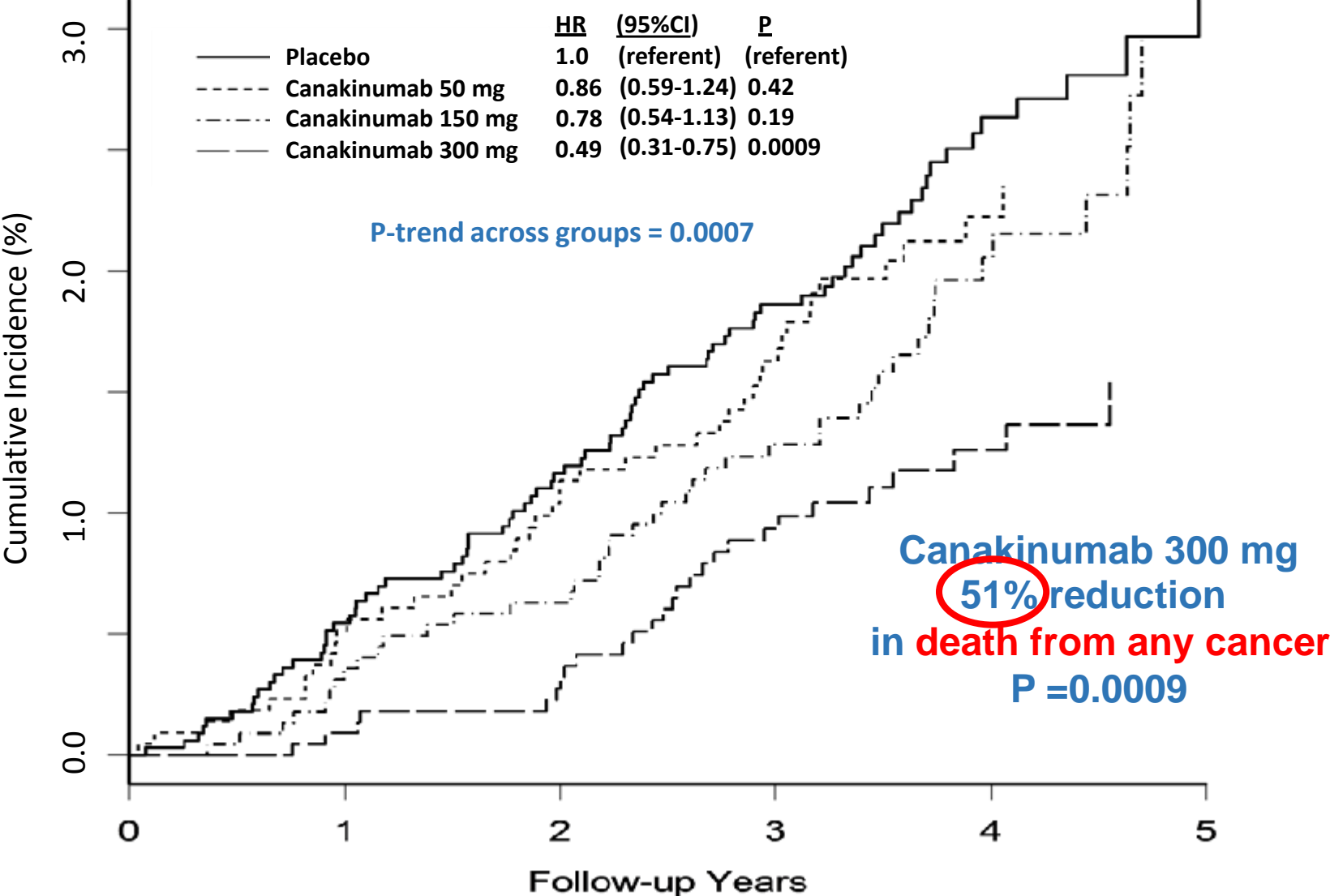
Canakinumab SC q 3 months					
Adverse Event	Placebo (N=3347)	50 mg (N=2170)	150 mg (N=2284)	300 mg (N=2263)	P-trend
Any SAE	12.0	11.4	11.7	12.3	0.43
Leukopenia	0.24	0.30	0.37	0.52	0.002
Any infection	2.86	3.03	3.13	3.25	0.12
Fatal infection	0.18	0.31	0.28	0.34	0.09/0.02*
Injection site reaction	0.23	0.27	0.28	0.30	0.49
Any Malignancy	1.88	1.85	1.69	1.72	0.31
Fatal Malignancy	0.64	0.55	0.50	0.31	0.0007
Arthritis	3.32	2.15	2.17	2.47	0.002
Osteoarthritis	1.67	1.21	1.12	1.30	0.04
Gout	0.80	0.43	0.35	0.37	0.0001
ALT > 3x normal	1.4	1.9	1.9	2.0	0.19
Bilirubin > 2x normal	0.8	1.0	0.7	0.7	0.34



\* P-value for combined canakinumab doses vs placebo

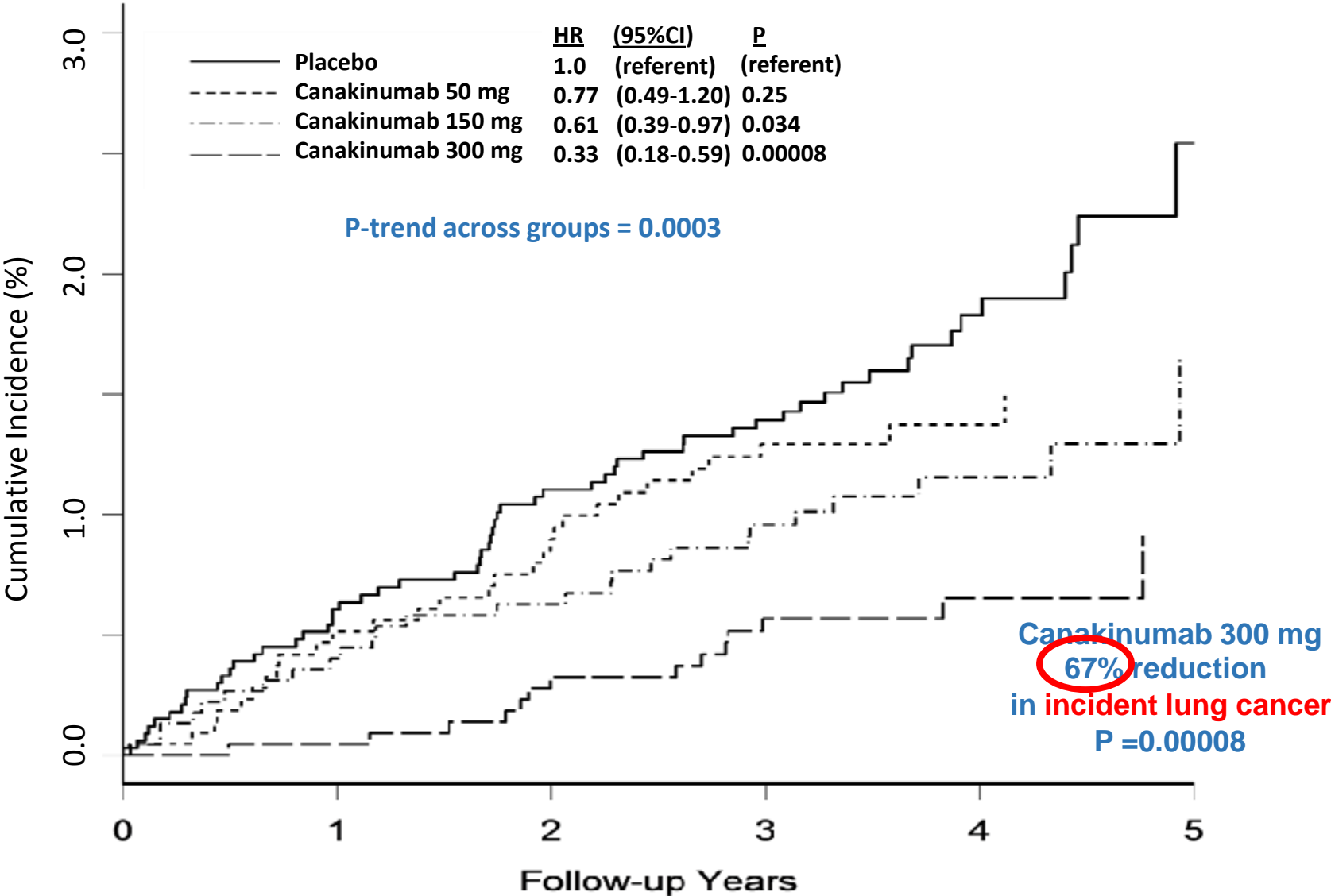
# CANTOS: Additional Non-Cardiovascular Clinical Benefits

## Cancer Mortality



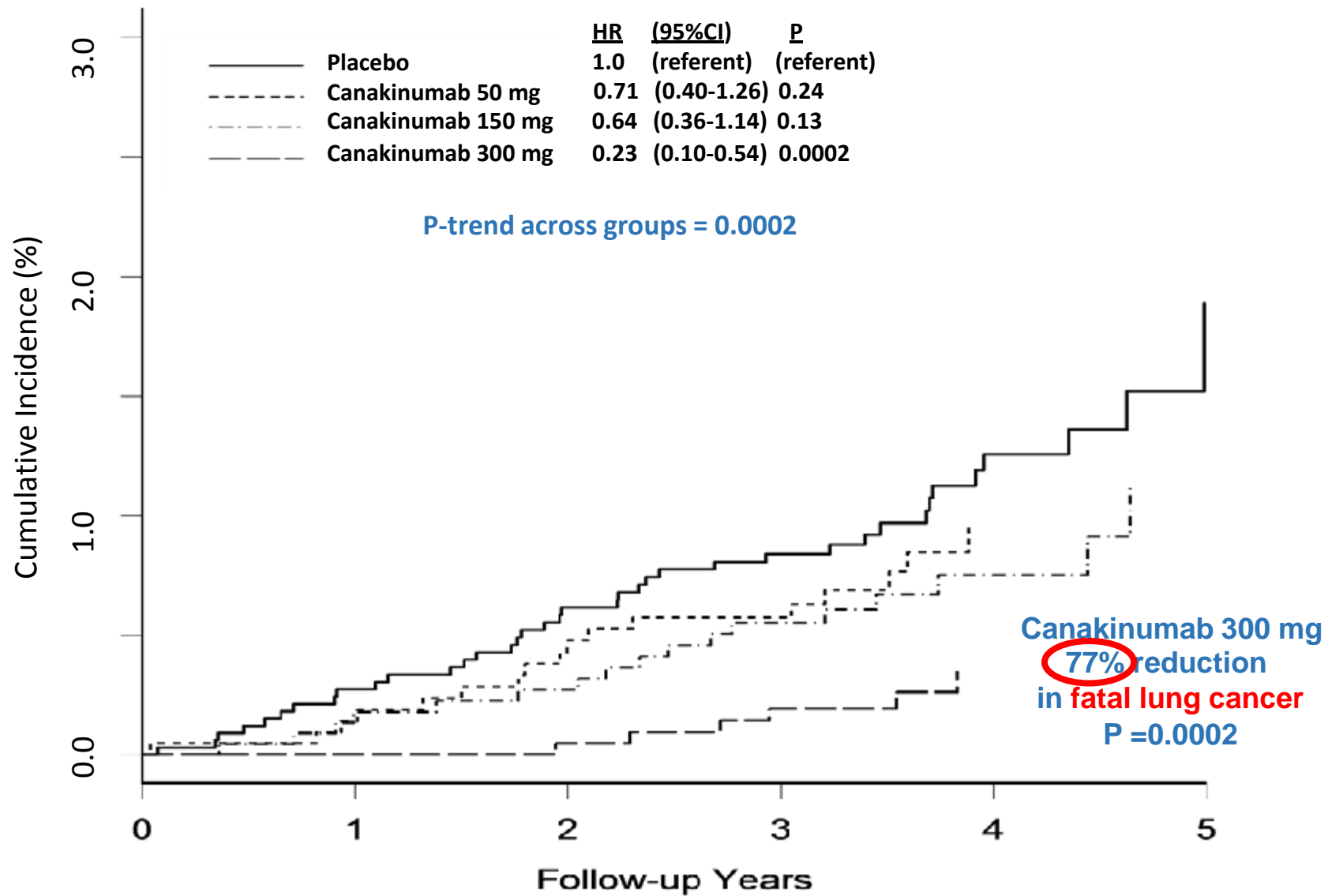
# CANTOS: Additional Non-Cardiovascular Clinical Benefits

## Incident Lung Cancer



# CANTOS: Additional Non-Cardiovascular Clinical Benefits

## Fatal Lung Cancer





# Závěry 1:

## The Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)

---

1. Studie CANTOS byla navržena, aby přímo otestovala zánětlivou hypotézu atherotrombózy.
2. Jak ukazují výsledky, měla inhibice IL-1 $\beta$  canakinumabem podávaným s.c. jednou za 3 měsíce nemocným po prodělaném IM za následek výrazné snížení zánětlivých biomarkerů hsCRP a IL-6, zatímco lipidogram zůstal neovlivněn.
3. Podávání canakinumabu v dávkách 150 a 300 mg po průměrnou dobu sledování 3,7 roku snížilo o 15 % výskyt MACE (primární endpoint);  $p = 0,007$ , a o 17 % výskyt MACE+ (sekundární endpoint);  $p = 0,006$ . Podskupina nemocných léčených dávkou 150 mg canakinumabu dosáhla po předem protokolem specifikované multifaktoriální adjustaci statistickou významnost rozdílu ve výskytu primárního i sekundárního endpointu. Podávání dávky 50 mg canakinumabu nemělo kardiovaskulární účinnost.

## Závěry 2:

### The Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)

---

4. Při exploratorní analýze byl pozorován pokles výskytu MACE o 27 % ( $p < 0,001$ ) u nemocných, kteří při léčbě dosáhli největšího poklesu hs-CRP. Tím se potvrzuje hypotéza, že „čím lépe, tím níže“ nejenom pro LDL-cholesterol, ale také pro zánět.
5. Vzhledem k lehké neutropenii a zvýšenému riziku fatálních infekcí vyžadují nemocní, u kterých se uvažuje a léčbě canakinumabem, monitorování časných známek a příznaků infekce podobným způsobem, jakým se to děje u pacientů léčených jinými biologickými nebo protizánětlivými léky.
6. Výskyt KV-příhod ve studii CANTOS byl vysoký, dosahující 25% za 5 let. Tato data tak potvrzují, že statiny léčení nemocní s „**reziduálním zánětlivým rizikem**“ hodnoceným na základě  $hsCRP \geq 2$  mg/l mají budoucí výskyt příhod stejně vysoký, ne-li vyšší, než statiny léčení nemocní s „**reziduálním cholesterolovým rizikem**“. Tyto dvě skupiny nemocných se zásadně liší a vyžadují odlišný personalizovaný přístup k léčbě.

## Závěry 3:

### The Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS)

---

7. Zánět je také determinantou invazivity, progresu a metastazování některých malignit. Při explorativní analýze ve studii CANTOS měli ti, kteří dostávali canakinumab, velké a na dávce závislé snížení relativního rizika úmrtí na rakovinu ( $p = 0,0007$ ), náhodných bronchogenních karcinomů ( $p < 0,0001$ ) a fatálních bronchogenních karcinomů ( $p = 0,0002$ ), takže ti, kteří dostávali canakinumab v dávce 300 mg, měli snížení mortality na rakovinu o 50% ( $p = 0,0009$ ). Je ale nezbytná replikace těchto výsledků.
8. **Závěrem:** výsledky této randomizované a placebem kontrolované studie ukazují, že ovlivnění IL-1 $\beta$  v IL-6 cestě vrozené imunity canakinumabem snižuje výskyt kardiovaskulárních příhod a potenciálně také snižuje výskyt bronchogenních karcinomů a mortalitu na ně. Tato data potvrzují, že potlačení zánětu bez snížení plazmatických lipidů může zlepšit aterotrombotickou prognózu a potenciálně také změnit progresi některých zhoubných nádorů.