

Canakinumab (ACZ885), ein neuer monoklonaler Antikörper gegen IL-1 β , bewirkt eine anhaltende Remission bei Patienten mit Cryopyrin-assoziiertem periodischem Syndrom (CAPS) - Ergebnisse einer offenen Phase II-Studie

Kümmerle-Deschner J.¹, Blank N.², Roesler J.³, Ramos E.⁴, Lachmann H.⁵, Hoyer J.⁶, Hiepe F.⁷, Hachulla E.⁸, Chaturvedi R.⁹, Rordorf C.¹⁰, Felix S.¹⁰, Wright A.¹⁰, Hawkins P.⁵

(1) Universitätsklinikum Tübingen, Abteilung für Kinderrheumatologie, Tübingen, (2) Universitätsklinikum Heidelberg, Medizinische Klinik V, Heidelberg, (3) Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Kinderklinik, Dresden, (4) Hospital Central de Asturias, Servicio de Pediatría, Oviedo, (5) Royal Free and University College Medical School, National Amyloidosis Centre, London, (6) Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH, Klinikum für Innere Medizin und Nephrologie, Philipps-Universität Marburg, Marburg, (7) Charité - Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt, Rheumatologie und Klinische Immunologie, Berlin, (8) Hôpital Claude Huriez, Service de Médecine Interne, Lille Cedex, (9) Pushpawati Singhanian Research, Abteilung für Endokrinologie, New Delhi, (10) Novartis Institutes for BioMedical Research, Translational Sciences, Basel

Zielsetzung

CAPS ist eine seltene autoinflammatorische Erkrankung, die mit Mutationen des NLRP3-Gens und erhöhten IL-1 β -Spiegeln einhergeht. Es handelt sich um eine heterogene Erkrankung, deren Ausprägungen vom milden Phänotyp FCAS zu MWS und zu der schwersten Form NOMID reichen. Canakinumab, ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen IL-1 β , bewirkt eine anhaltende, selektive Inhibition von IL-1 β . Hier sollen die Ergebnisse einer offenen, multizentrischen Phase II Dosisfindungs-Studie von Canakinumab zur Behandlung des CAPS vorgestellt werden. Ziel dieser Studie war die Erfassung von Wirksamkeit und Sicherheit von subkutan (s.c.) verabreichtem Canakinumab bei Patienten mit CAPS.

Methodik

In die Studie wurden CAPS-Patienten mit nachgewiesener NLRP3-Mutation eingeschlossen. Die Patienten erhielten eine Einmaldosis von 150 mg oder 2 mg/kg (bei Patienten \leq 16 Jahren) Canakinumab subkutan. Eine Wiederbehandlung erfolgte bei jedem Krankheitsrückfall. Zielparame-ter war die Zeit bis zum Krankheitsrückfall nach vollständigen Ansprechen. Vollständiges Ansprechen war definiert durch die Bewertung der Krankheitsaktivität durch den Prüfarzt und die Bewertung der Hautsymptome (\leq minimal) und bei Vorliegen von Serumspiegeln von CRP und/oder Serum Amyloid A im Normbereich ($<$ 10 mg/l). Im Falle eines unvollständigen Ansprechens innerhalb von 7 Tagen wurden 5 oder 10 mg/kg Canakinumab i.v. appliziert.

Ergebnisse

31 der 34 Patienten (4-51 Jahre alt) beendeten die Studie. Der Median der Therapiedauer mit Canakinumab lag bei 325 Tagen. Die CAPS-Symptome verbesserten sich bei allen Patienten innerhalb eines Tages, ein vollständiges klinisches Ansprechen wurde innerhalb von 2-9 Tagen nach der ersten Canakinumab-Applikation erreicht. 6 Patienten erhielten eine zusätzliche Dosis, um ein vollständiges Ansprechen zu erzielen. Der berechnete Median der Zeit bis zum Krankheitsrückfall, ermittelt nach dem Weibull-Wahrscheinlichkeitsmodell, lag bei 115 Tagen (Therapiegruppe mit 150 mg s.c.). Bei den 3 verschiedenen CAPS-Phänotypen wurde die gleiche Wirksamkeit beobachtet: Der Median der Zeit bis zum Krankheitsrückfall lag bei 189 Tagen (FCAS, n = 2), 95 Tagen (MWS/NOMID, n = 5) und 120 Tagen (MWS, n = 22) (150 mg s.c., p = 0,292). Canakinumab war gut verträglich; die Mehrzahl der Patienten (n = 25) zeigte keine Reaktion an der Injektionsstelle, und kein Patient entwickelte eine Immunreaktion auf Canakinumab. Es traten 3 schwerwiegende unerwünschte Ereignisse auf; eine Patientin brach die Studie wegen Schwangerschaft ab.

Schlussfolgerung

Canakinumab 150 mg s.c. zeigte eine gute Verträglichkeit und führte zu einer schnellen, vollständigen und

anhaltenden Remission bei CAPS-Patienten mit Phänotypen unterschiedlicher Krankheitschwere.