

Wissenschaftliche Information

IMROZ-Studie¹: Randomisierte Phase-III-Studie zum Vergleich von Isatuximab in Kombination mit Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (Isa-VRd), gefolgt von Isatuximab, Lenalidomid, Dexamethason (Isa-Rd) versus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd), gefolgt von Lenalidomid, Dexamethason (Rd) bei Patient*innen mit neu diagnostiziertem Multiplen Myelom (NDMM), bei denen eine Stammzelltransplantation als Erstlinientherapie nicht vorgesehen ist.

Quelle: 1. Facon T, Dimopoulos MA, Leleu XP, et al. Isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone for multiple myeloma. N Engl J Med. 2024. Online-Vorabveröffentlichung. DOI:10.1056/NEJMoa2400712, 2. Facon T et al., Phase 3 study results of isatuximab, bortezomib, lenalidomide, and dexamethasone (Isa-VRd) versus VRd for transplant-ineligible patients with newly diagnosed multiple myeloma (IMROZ).. JCO 42, 7500-7500(May 2024). DOI:10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.7500

Hintergrund

Daten zur experimentellen Erstlinientherapie mit dem Anti-CD38-Antikörper Isatuximab könnten einen Paradigmenwechsel hin zu einem neuen Therapiestandard bedeuten: Die Phase-III-Studie IMROZ prüft den bisherigen Standard aus Bortezomib, Lenalidomid und Dexamethason (VRd) gegen Isatuximab in Kombination mit VRd (Isa-VRd) bei neu diagnostizierten Patient*innen mit Multiplem Myelom, die nicht transplantiert werden. Der primäre Endpunkt, das progressionsfreie Überleben (PFS), der Studie wurde erreicht.

Methoden

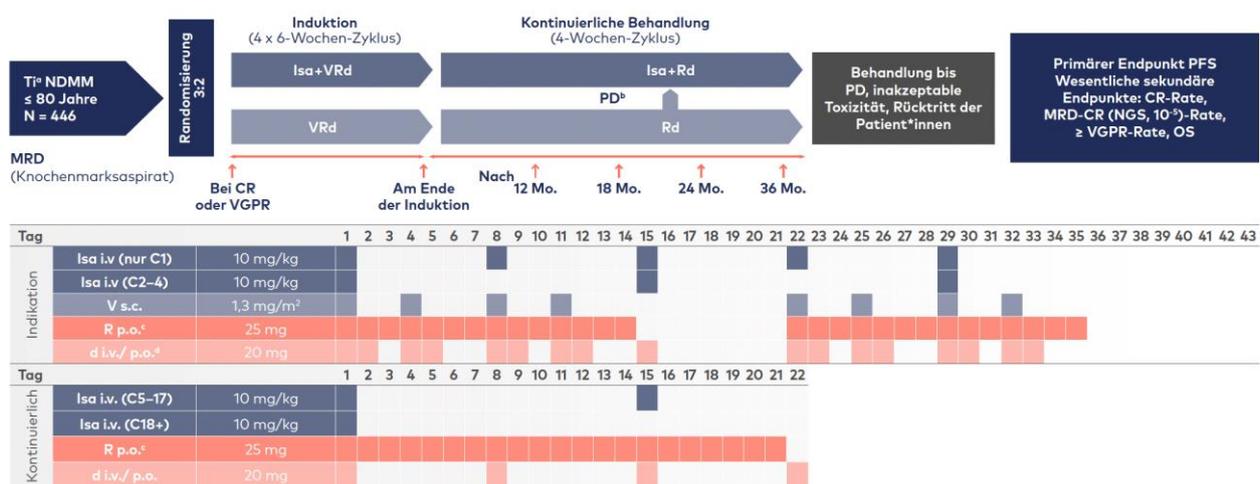
In die multizentrische, offene Phase-III-Studie IMROZ wurden an 104 Zentren in 21 Ländern insgesamt 446 Patient*innen mit neu diagnostiziertem Multiplem Myelom randomisiert, die nicht für eine Hochdosistherapie vorgesehen waren.

Im Rahmen der Studie erhielten die Patient*innen Isatuximab in einer Dosis von 10 mg/kg als intravenöse Infusion in Kombination mit Bortezomib (subkutan), Lenalidomid (oral) und Dexamethason (intravenös oder oral). Dabei wurde Isatuximab im ersten der zunächst 42 Tage währenden Zyklen fünf Wochen lang einmal wöchentlich und im zweiten bis vierten Zyklus alle zwei Wochen gegeben. Die anschließenden Zyklen waren 28 Tage lang (4 Wochen) und Isatuximab wurde bis zum Zyklus 17 alle zwei Wochen gegeben, anschließend ab Zyklus 18 alle vier Wochen. Die Gabe von Isatuximab erfolgte jeweils in Kombination mit Lenalidomid und Dexamethason in Standarddosis.

Der Vergleichsarm erhielt die bewährte Standardtherapie VRd in Standarddosis. Die Behandlung erfolgte bis zu einer Krankheitsprogression, einer inakzeptablen Toxizität oder der Entscheidung des/der Patient*in, die Behandlung zu beenden.

Der primäre Endpunkt der IMROZ-Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Zentrale sekundäre Endpunkte waren die Ansprechrate in Form einer Komplettremission (CR) oder besser, die MRD-Negativitätsrate (Minimal Residual Disease) bei Patient*innen mit Komplettremission, die Ansprechrate in Form einer sehr guten partiellen Remission oder besser und das Gesamtüberleben.

Studiendesign



*Patient*innen, die aufgrund ihres Alters oder ihrer Komorbiditäten als TI gelten. †In der kontinuierlichen Phase können Patient*innen, die in den VRd-Arm randomisiert wurden und bei denen eine PD auftritt, in den Isa-Rd-Arm wechseln. ‡10 mg/Tag bei einer eGFR von 30- $<$ 60 ml/min/1,73 m². §Wenn sie \geq 75 Jahre alt waren, wurde d an den Tagen 1, 4, 8, 11, 15, 22, 25, 29 und 32 verabreicht. Adaptiert nach Facon et al.¹

C = Zyklus; CR = komplette Remission; d = Dexamethason; eGFR = geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; Isa = Isatuximab; i.v. = intravenös; Mo. = Monate; MRD = minimale Resterkkrankung; MRD- = negativer Befund für minimale Resterkkrankung; NGS = Next-Generation-Sequenzierung OS = Gesamtüberleben; PD = Progressive Erkrankung; PFS = progressionsfreies Überleben; p.o. = per os; R = Lenalidomid; Rd = Lenalidomid + Dexamethason; s.c. = subkutan; TI = nicht-transplantationsfähig; V = Bortezomib; VRd = Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason; VGPR = sehr gute partielle Remission

MAT-DE 2403869-1.0 - 11.2024 348931

sanofi

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH,
65926 Frankfurt am Main,
Deutschland

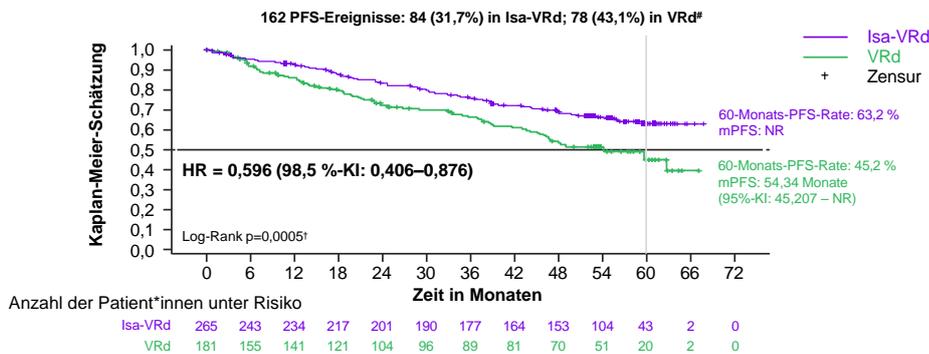
Wir weisen ausdrücklich darauf hin, dass diese Informationen den Einsatz unserer Produkte außerhalb der jeweiligen arzneimittelrechtlichen Zulassung (vgl. Fachinformation) nicht bezwecken oder fördern sollen.

Ergebnisse

Es konnten 446 Patient*innen in die IMROZ-Studie eingeschlossen werden, die im Verhältnis 3:2 in die beiden Behandlungsarme Isa-VRd oder VRd randomisiert wurden. Die Patient*innen waren im Median 72 Jahre alt, gut ein Viertel der Patient*innen war zwischen 75 und 80 Jahre alt. Eine Hochrisiko-Zytogenetik lag bei 16,6% vor und 28,7% der Patient*innen hatten eine eingeschränkte Nierenfunktion.

Nach einem medianen Follow-Up von 59,7 Monaten hat die Studie ihren primären Endpunkt erreicht. Die 5 Jahres-PFS-Rate im Isa-VRd-Arm betrug 63,2% und ist signifikant. Der Kontrollarm erreichte eine 5 Jahres-PFS-Rate von 45,2% und ein medianes PFS von 54,3 Monaten. Das mediane PFS für den Isa-VRd-Arm wurde bisher nicht erreicht.

Ausgehend vom derzeitigen Trend wurde ein medianes PFS von etwa 90 Monate oder 7,5 Jahren prognostiziert².



Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 5 Jahren (59,7 Monate) führte Isa-VRd zu einer statistisch signifikanten Verringerung des Risikos eines Fortschreitens der Erkrankung oder des Todes um 40 %.

Stichtag für die PFS-Analyse: 26. September 2023 (mediane Nachbeobachtungszeit \approx 5 Jahre). [†]Nominaler, einseitiger p-Wert. Adaptiert nach Facon et al. ¹

HR = hazard ratio; IRC = independent review committee; Isa = Isatuximab; ITT = Intention-To-Treat; KI = Konfidenzintervall; mPFS, medianes progressionsfreies Überleben; NR = nicht erreicht; PFS = progressionsfreies Überleben; VRd = Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Die Therapie mit Isa-VRd führte zu einer Risikoreduktion für Progress und Tod um 40% bei einer medianen Nachbeobachtung von 5 Jahren und es zeigte sich eine positive Tendenz für das Gesamtüberleben zugunsten von Isa-VRd. Die Wirksamkeit von Isatuximab zeigte sich auch im tiefen und langanhaltenden Ansprechen (MRD-neg. CR Rate Isa-VRd 55.5% vs VRd 40.9%). Die Patient*innen profitierten mit Isa-VRd von nahezu verdoppelten Raten anhaltender MRD-Negativität für ≥ 12 Monate (46.8% vs 24.3%).

Verträglichkeit von Isa-VRd

Isa-VRd wurde insgesamt gut vertragen. Die Verträglichkeit stimmt mit den bekannten Sicherheitsprofilen der eingesetzten Wirkstoffe überein. Therapiebedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE) vom Grad ≥ 3 traten im Isa-VRd-Arm bei 91,6% der Patient*innen auf, im VRd-Arm waren es 84%. Ereignisse vom Grad 5 traten im Isa-VRd-Arm bei 11,0 % der Patient*innen auf und bei 5,5 % der Patient*innen im VRd-Arm. Bei Adjustierung der Grad 5 TEAEs mit der Behandlungsdauer (Isa-VRd: 53,2 Monate vs. VRd: 31,3 Monate) ergab sich für Isa-VRd eine Rate von 0,03 Ereignissen/Patientenjahr versus 0,02 im Kontrollarm.

Bevorzugter Begriff, n (%)	Isa-VRd (n=263)		VRd (n=181)	
	Alle Grade	Grad ≥ 3	Alle Grade	Grad ≥ 3
Hämatologische Laboranomalien				
Neutropenie	230 (87,5)	143 (54,4)	145 (80,1)	67 (37,0)
Nicht-hämatologische AEs				
Infektionen	240 (91,3)	118 (44,9)	157 (86,7)	69 (38,1)
Pneumonie	79 (30,0)	53 (20,2)	35 (19,3)	23 (12,7)
Infektion der oberen Atemwege	90 (34,2)	2 (0,8)	61 (33,7)	2 (1,1)
Durchfall	144 (54,8)	20 (7,6)	88 (48,6)	15 (8,3)
Periphere sensorische Neuropathie	143 (54,4)	19 (7,2)	110 (60,8)	11 (6,1)
Katarakt	100 (38,0)	41 (15,6)	46 (25,4)	20 (11,0)
Invasive sekundäre Primär malignome				
Solide Tumore	22 (8,4)	14 (5,3)	8 (4,4)	6 (3,3)
Hämatologische Tumore	3 (1,1)	1 (0,4)	2 (1,1)	2 (1,1)
Ereignisrate pro Patientenjahr[#]				
Infektionen	1,181	-	1,166	-
Sekundäre Primär malignome [†]	0,041	-	0,026	-

Berechnet als Anzahl der Patient*innen mit einem Ereignis geteilt durch die Gesamtzahl der Patientenjahre. Die Patient*innen wurden jährlich nachbeobachtet. [†]Einschließlich Nicht-Melanom-Hautkrebs. Adaptiert nach Facon et al. ¹

AE = unerwünschte Ereignisse; Isa = Isatuximab; VRd = Bortezomib + Lenalidomid + Dexamethason.

Fazit

In der IMROZ-Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass bei Patient*innen mit NDMM, die nicht für eine Transplantation vorgesehen sind, der Anti-CD38-Antikörper Isatuximab in Kombination mit VRd das PFS signifikant verlängerte. Das mediane PFS wurde bisher für den Isa-VRd-Arm nicht erreicht, jedoch wird ausgehend vom derzeitigen Trend für Sarclisa + VRd ein medianes PFS von 7,5 Jahren prognostiziert².