

# Highlights from IMS 20th meeting 2023

Francesco Di Raimondo

Precedenti terapie vs linee di  
terapia vs (classi di) farmaci:  
la definizione di refrattarietà oggi

30-31 gennaio 2024  
BOLOGNA, Royal Hotel Carlton

# DISCLOSURE

Francesco Di Raimondo

Company name	Research support	Employee	Consultant	Stockholder	Speakers bureau	Advisory board	Other
BMS/Celgene	X					X	
Janssen					X	X	
Novartis						X	
Sanofi						X	
Incyte					X	X	
Pfizer						X	
Amgen						X	
GSK					X	X	

# INTRODUCTION

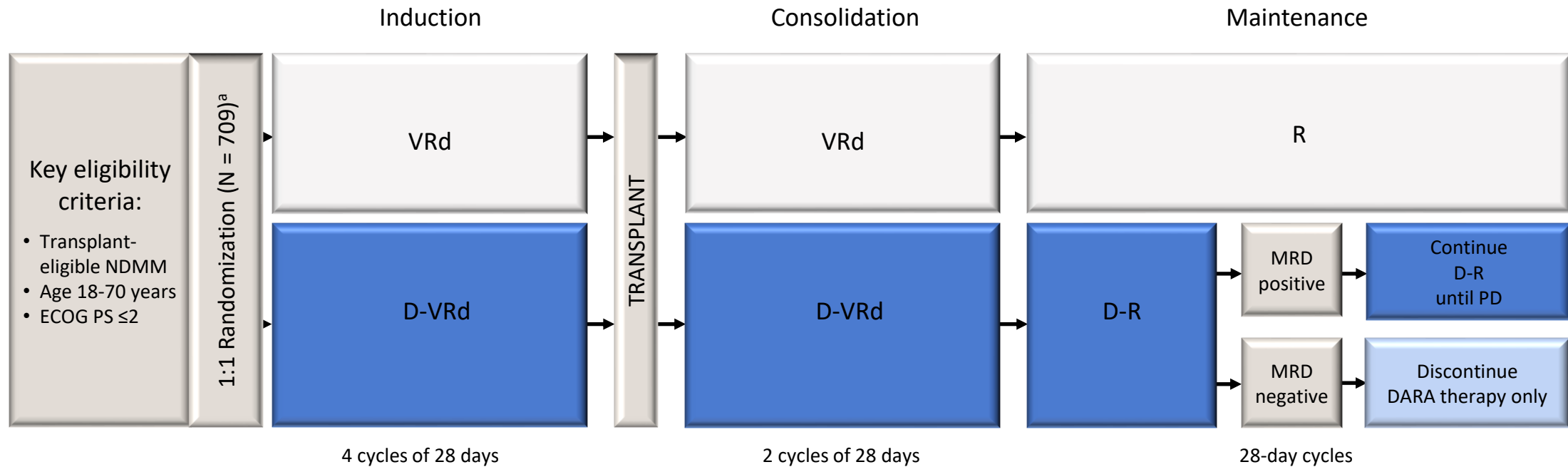
- Il numero di linee di trattamento (LOT) ricevute da un paziente è stato finora utilizzato per determinare l'inclusione negli studi clinici per il mieloma multiplo recidivato/refrattario (RRMM).
- Tuttavia, la classificazione basata sulle LOT è soggetta a diverse limitazioni.
- Una linea di terapia (LOT) è definita come uno o più cicli completi di una singola/combinazione di farmaci, o una terapia sequenziale pianificata composta da diversi farmaci
- Il numero crescente di opzioni terapeutiche e di diverse combinazioni di farmaci rende difficile comprendere l'effettivo significato del numero di linee precedenti ricevute, a causa della variabilità di ciò che costituisce una linea



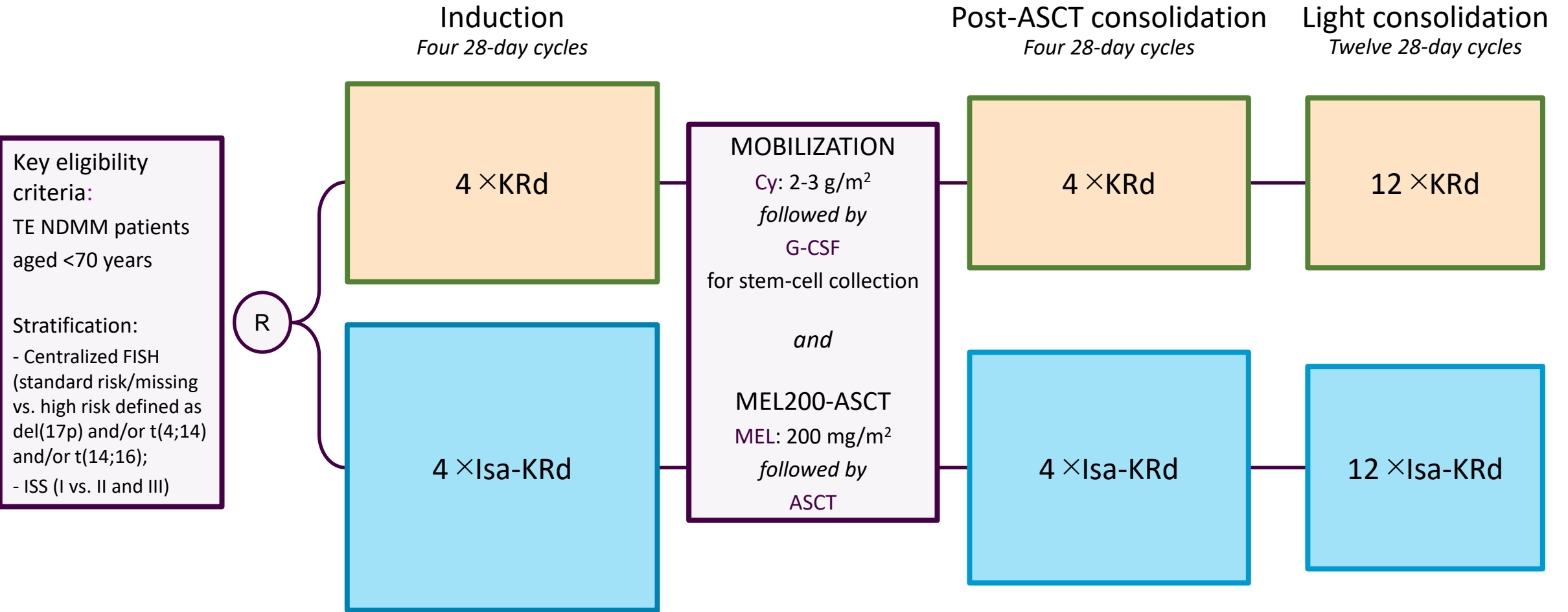
# INTRODUCTION

- I pazienti con lo stesso numero di linee precedenti potrebbero aver ricevuto regimi molto diversi
- Una LOT può cambiare per diversi motivi diversi dalla progressione della malattia, ad esempio per tossicità, fine della terapia prevista, risposta inadeguata alla terapia, ecc.
- Gli studi clinici progettati per testare il ruolo di una determinata terapia dovrebbero includere una popolazione relativamente omogenea, con una storia di trattamento simile. Definire l'eleggibilità in base ai LOT piuttosto che alla refrattarietà della classe non è in linea con tali principi

# PERSEUS: Study Design



# IsKia EMN24 Study Design



- Al momento abbiamo nuove promettenti immunoterapie (CAR-T, Bispecifici) riservate ai pazienti con almeno 3 o 4 precedenti LOT
- In realtà i pazienti possono diventare triplo- o anche penta-refrattari molto prima di aver raggiunto 3 o più LOT.
- Questi pazienti spesso si trovano in un "vuoto terapeutico" perchè non possono accedere ai nuovi farmaci e sono costretti a utilizzare agenti e regimi tossici e a bassa attività, con conseguenze negative
- Un modo più significativo e affidabile sarebbe quello di definire la terapia precedente in base al numero di farmaci o al numero di classi di farmaci a cui un paziente è refrattario, che potrebbe riflettere meglio la biologia della malattia

# Inclusion criteria of currently enrolling T-cell engaging trials in multiple myeloma

**TABLE 1** Characteristics of included studies ( $n = 42$ ),  
IQR = interquartile range.

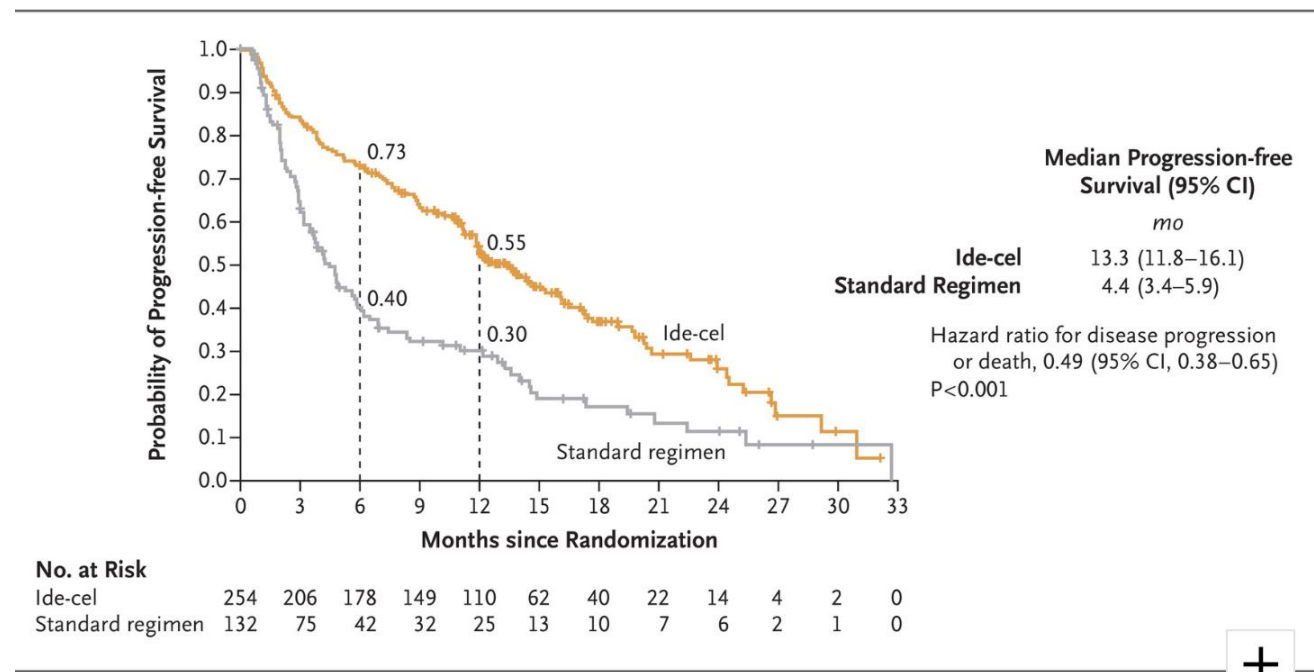
	Number of studies (%)
Phase 1	25 (59.5)
Phase 1/2 or Phase 2	13 (31)
Phase 3	4 (9.5)
Assessing bispecific or trispecific therapy	25 (59.5)
Assessing cellular therapy	17 (40.5)
Sample size (median, IQR)	132, IQR = 190

11.9% mandated a number of prior lines of therapy without regard to class refractoriness/exposure, 59.5% studies mandated both a number of prior lines of therapy and class refractoriness/exposure and 28.6% mandated refractoriness/exposure without regards to number of prior lines.



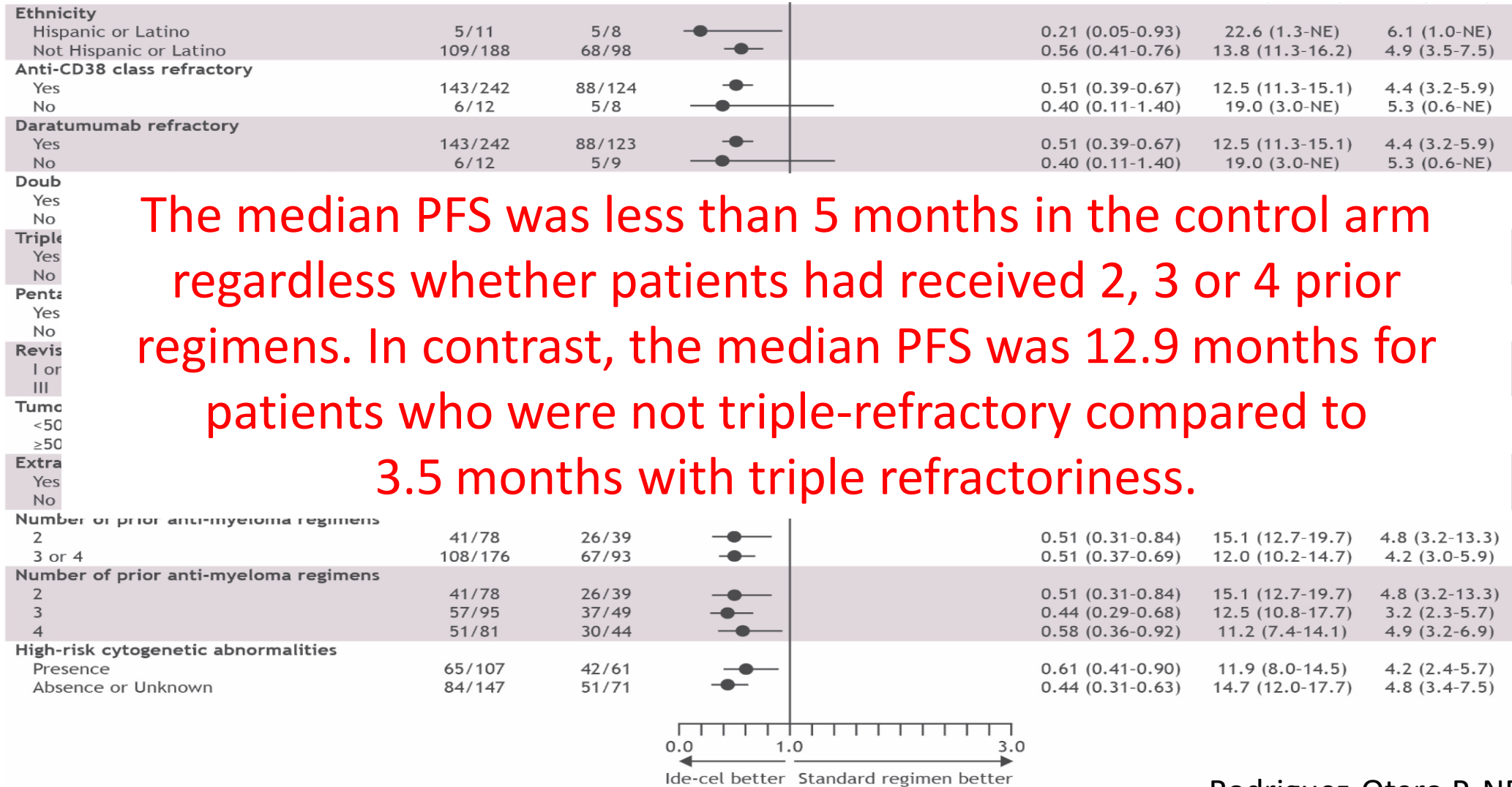
# Ide-cel or standard regimens in RRMM

- Patients who had received two to four previous therapies including daratumumab, an immunomodulatory agent, and a proteasome inhibitor for at least two consecutive cycles and who had documented disease progression within 60 days after the completion (last dose) of the last therapy
- Triple-class–exposed relapsed and refractory multiple myeloma



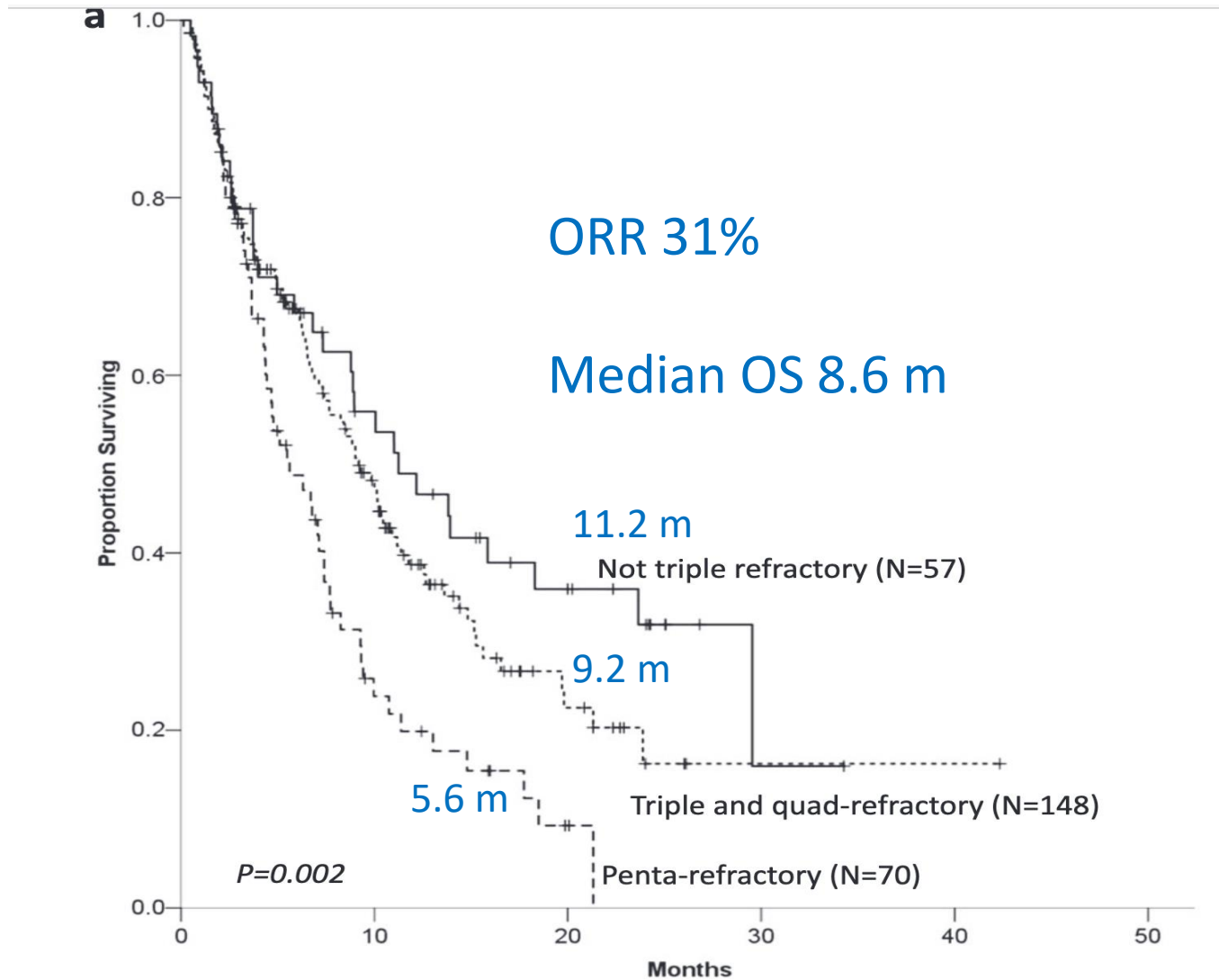
# Ide-cel or standard regimens in RRMM

## Subgroup Analysis of Progression-free Survival



The median PFS was less than 5 months in the control arm regardless whether patients had received 2, 3 or 4 prior regimens. In contrast, the median PFS was 12.9 months for patients who were not triple-refractory compared to 3.5 months with triple refractoriness.

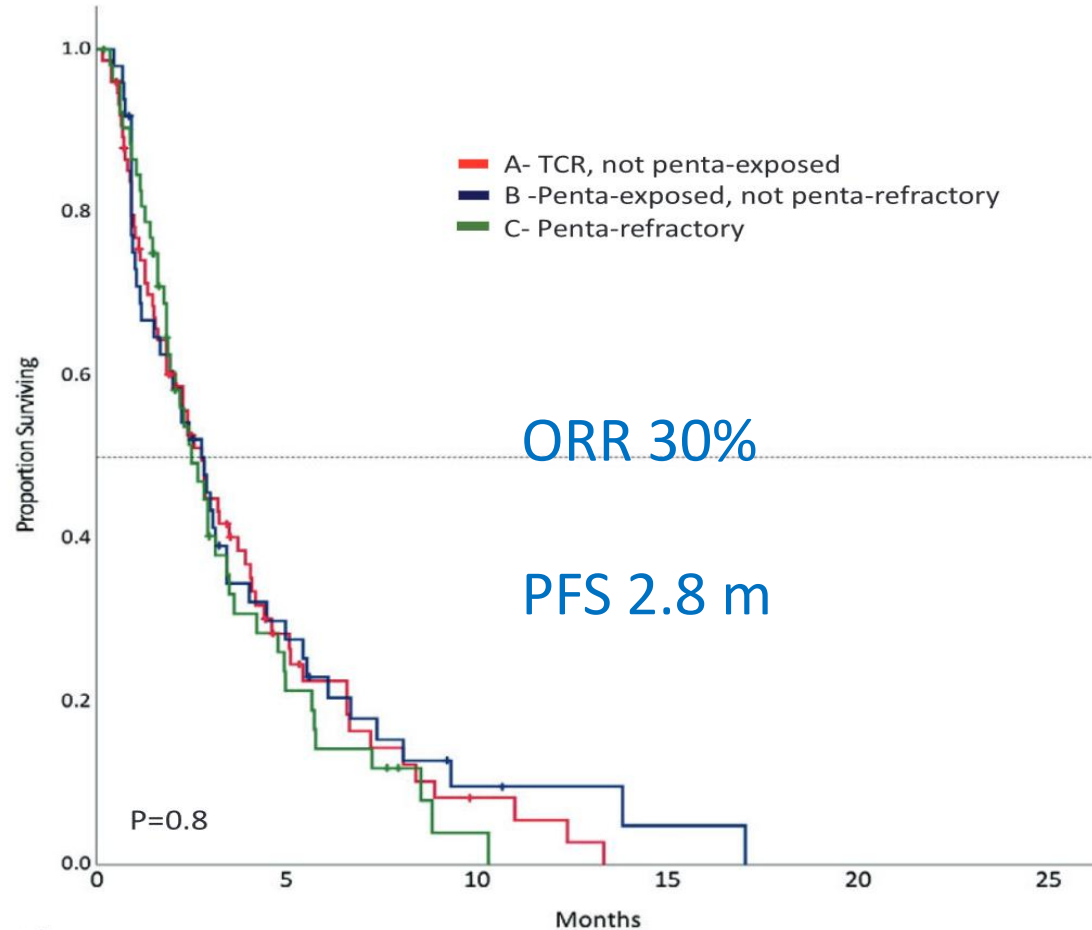
# Monoclonal Antibodies in Multiple Myeloma: Outcomes after Therapy Failure, the MAMMOTH study



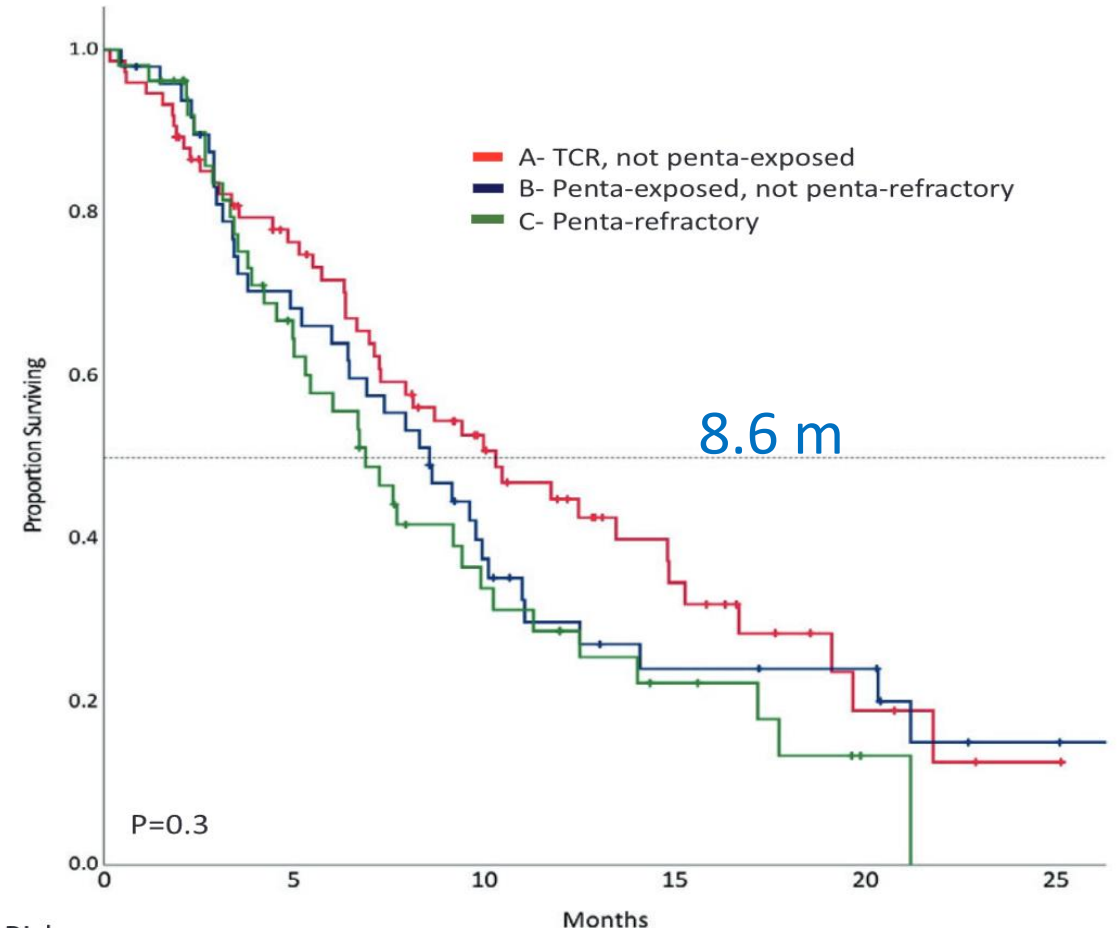
OS of MM patients refractory to CD38 MoAB according to refractoriness to Pls and IMiDs

# Outcomes of patients with triple class refractory multiple myeloma

## Progression-Free Survival

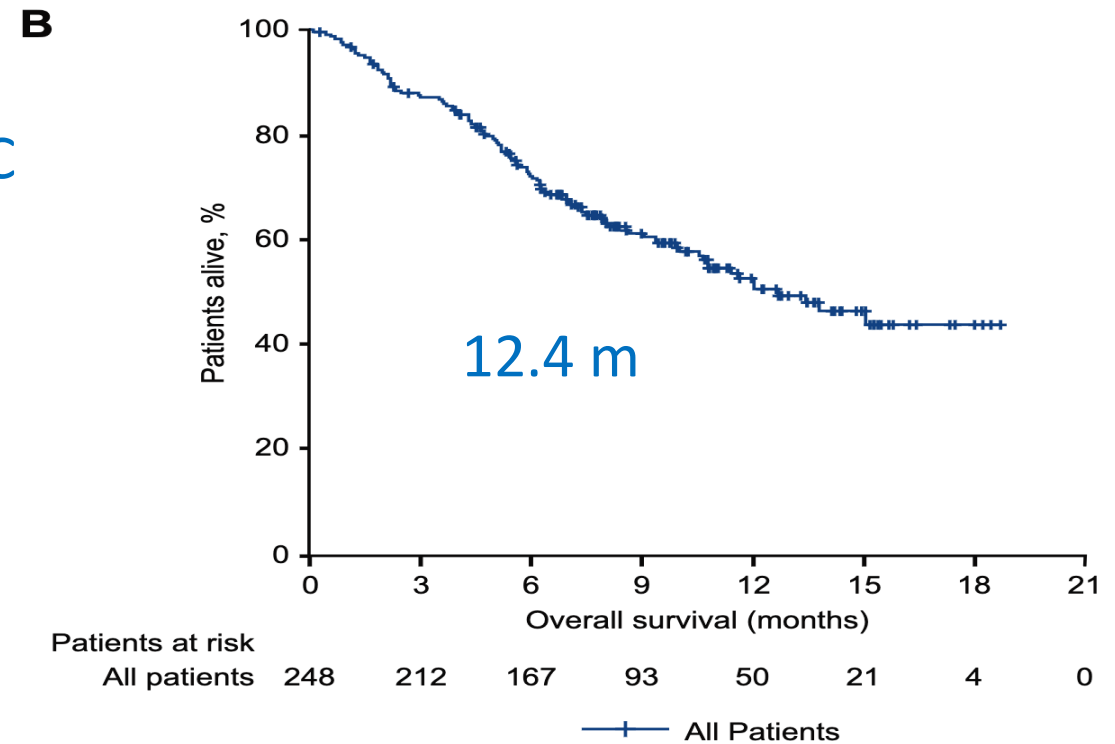
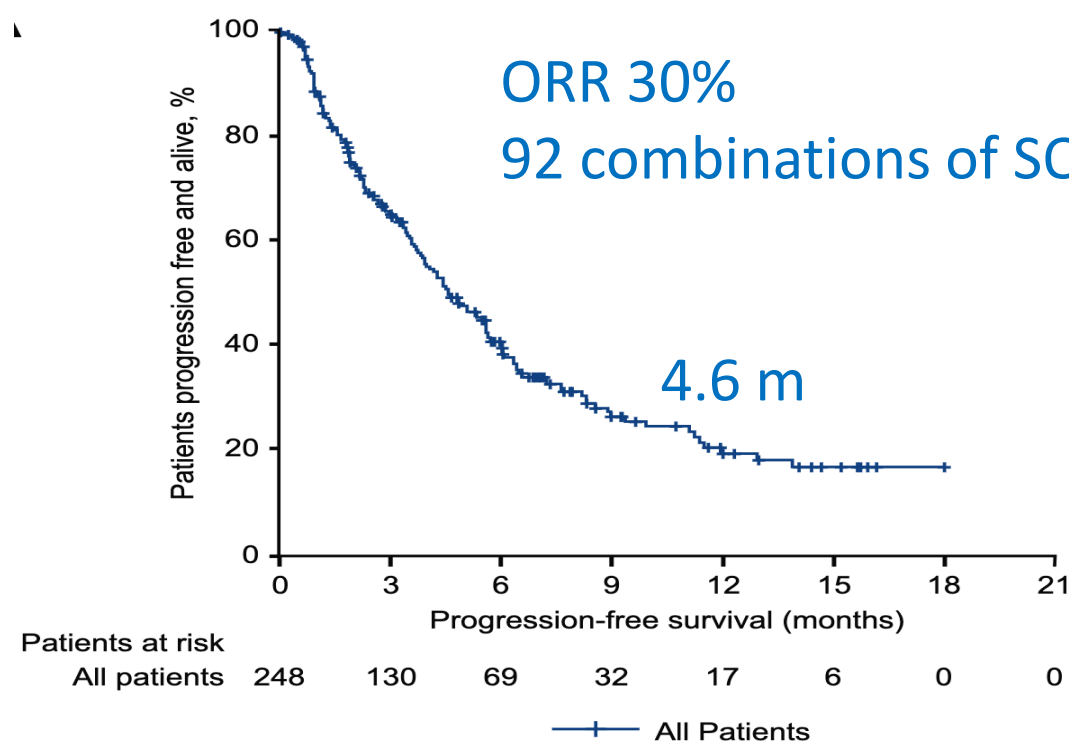


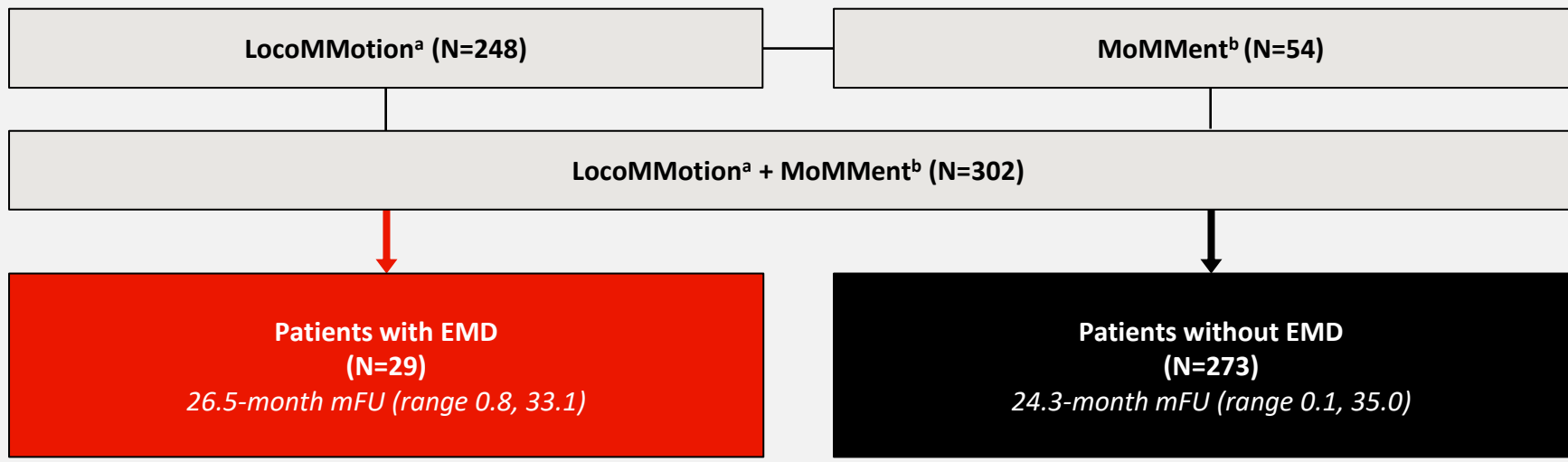
## Overall Survival



# LocoMMotion : 248 pts

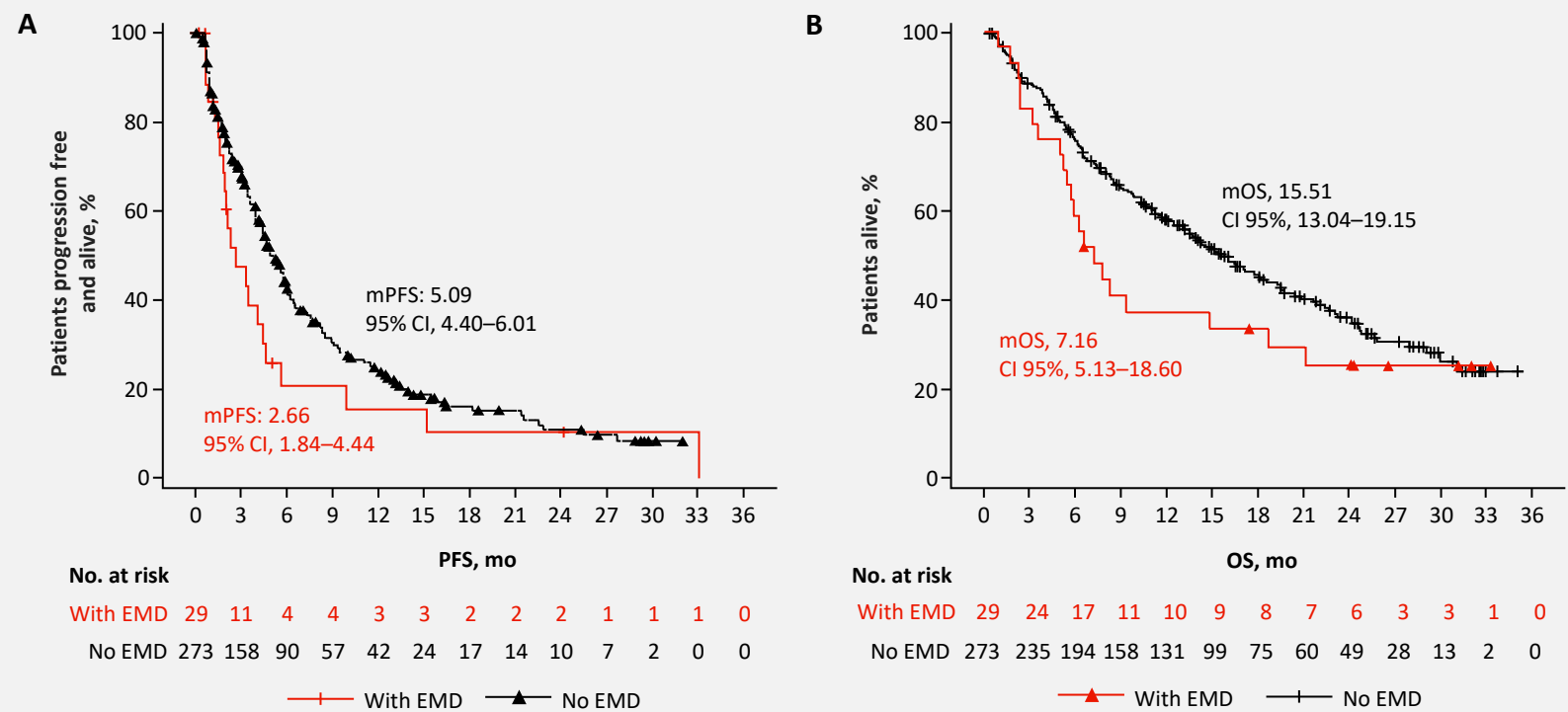
All patients were triple-class exposed,  
74% were triple-class refractory, 93% were refractory to  
their last line of therapy.





- Patients with EMD had lower ORR (24.1%) compared with those who did not (33.3%)

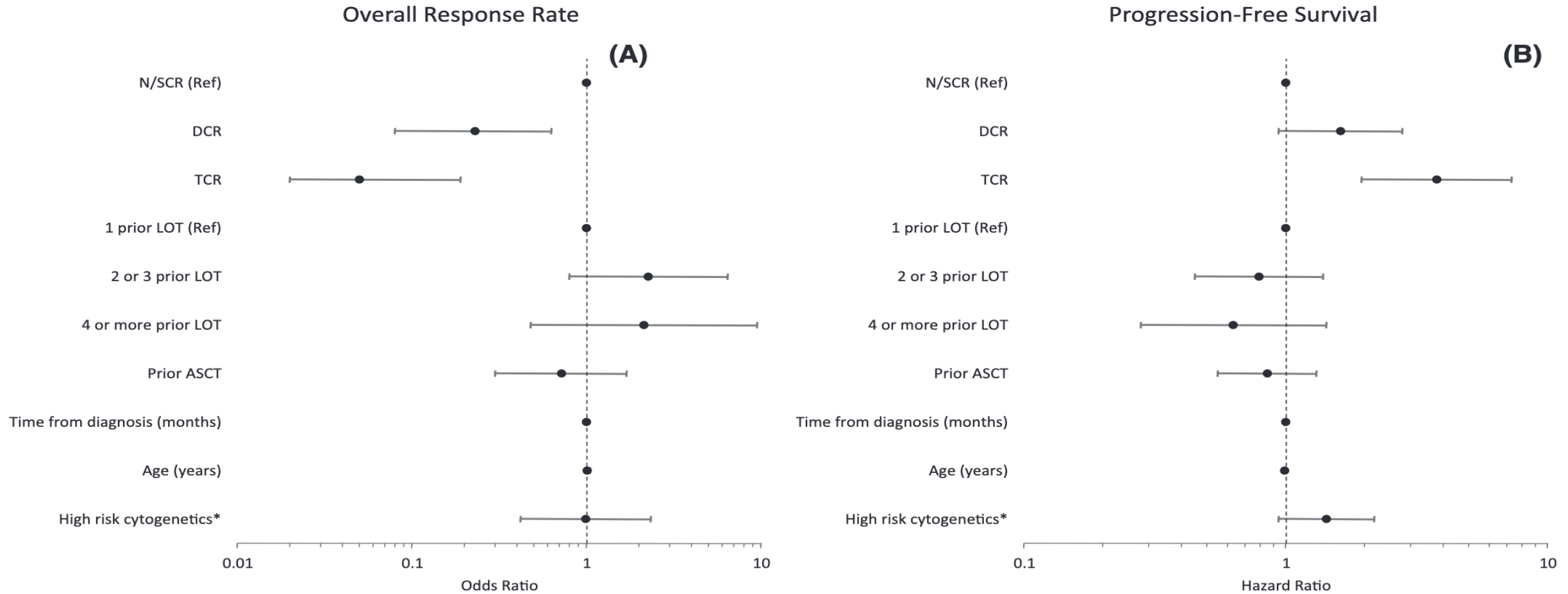
PFS (A) and OS (B) For Patients (Unadjusted) With vs Without EMD





# Drug class refractoriness, not number of prior lines of therapy, properly classify patients with RRMM

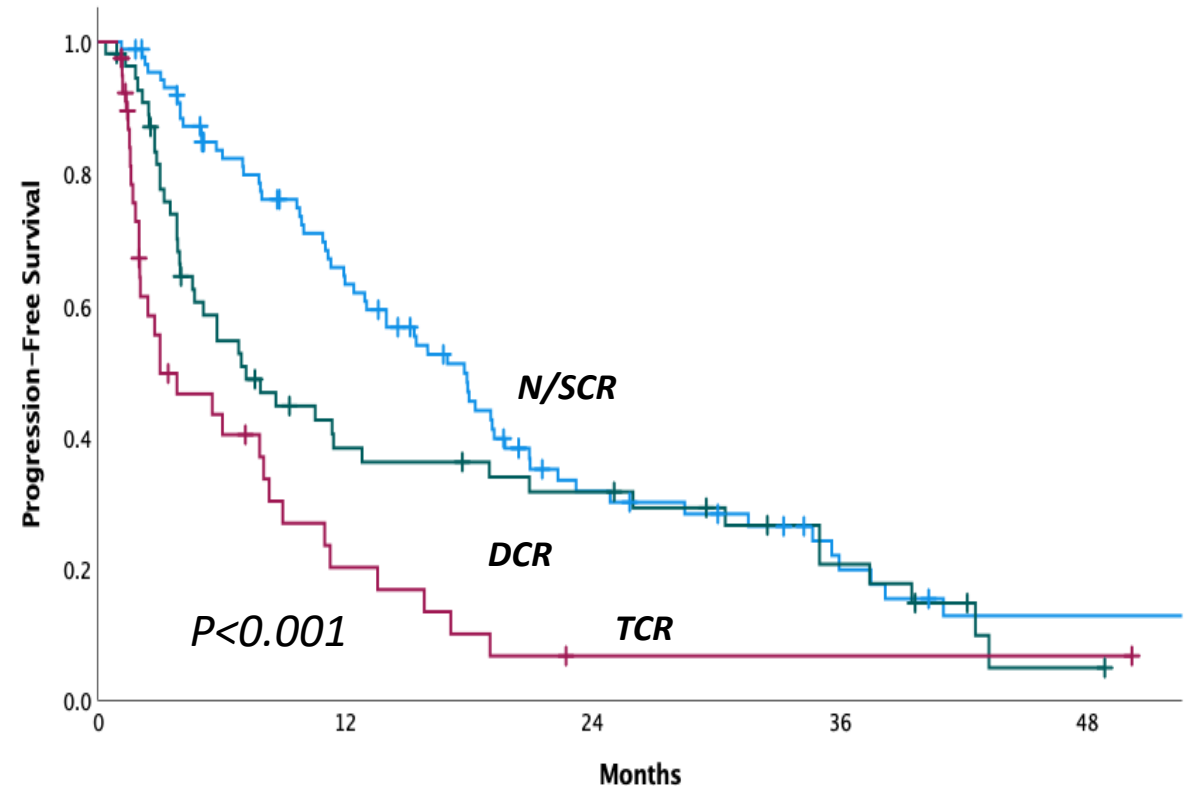
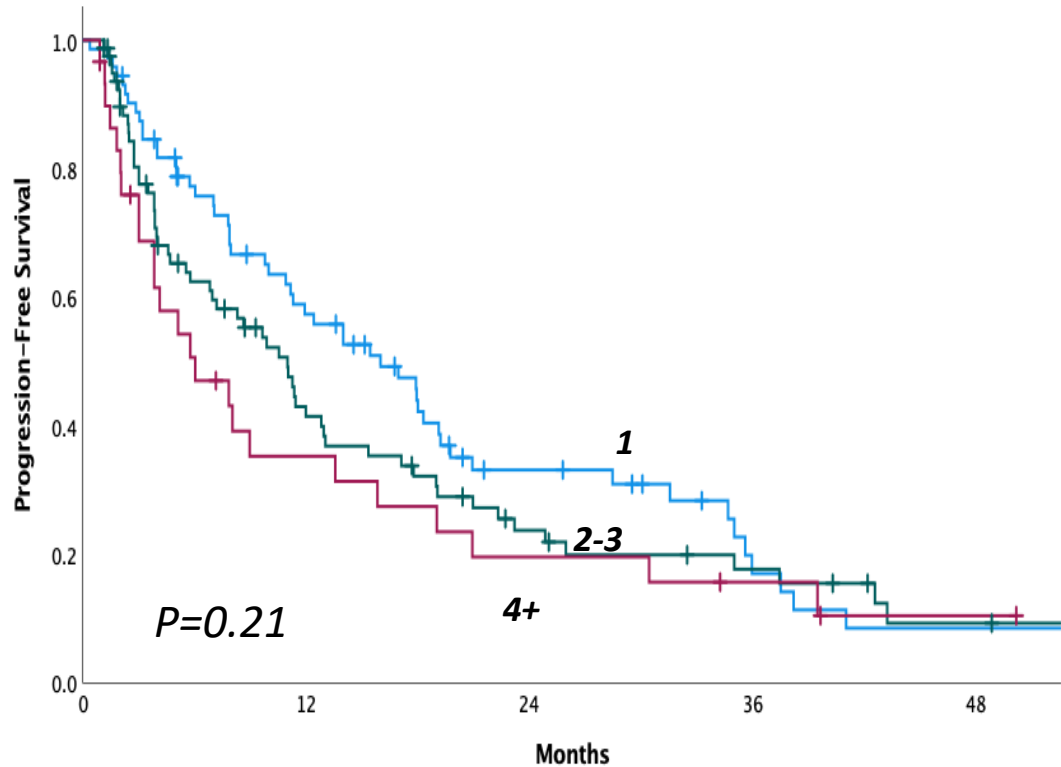
72 pts, median n of prior LOT : 2



LOT= lines of therapy. ASCT= autologous stem cell transplantation. N/SCR= no/single class refractory; DCR= double class refractory; TCR= Triple class refractory. \*t(4;14), t(14;16) or del(17p)



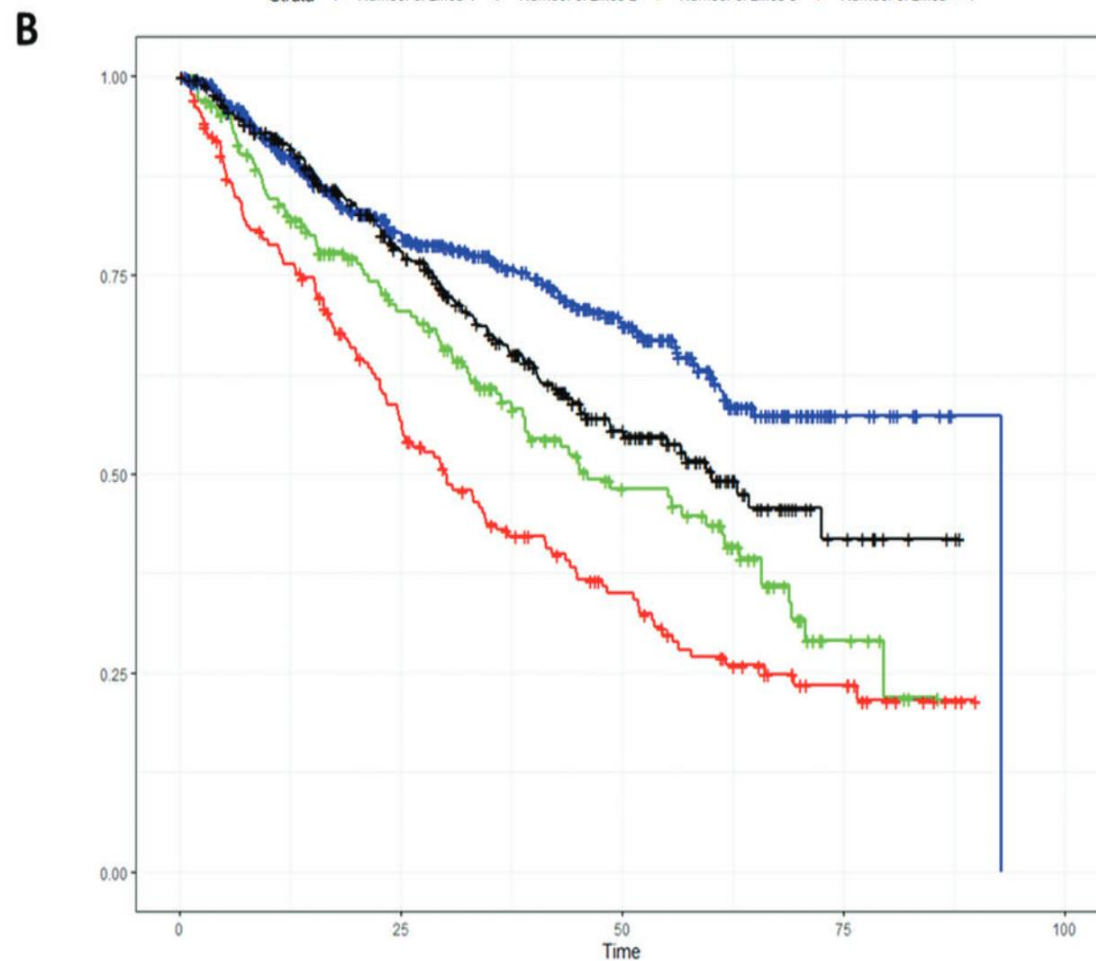
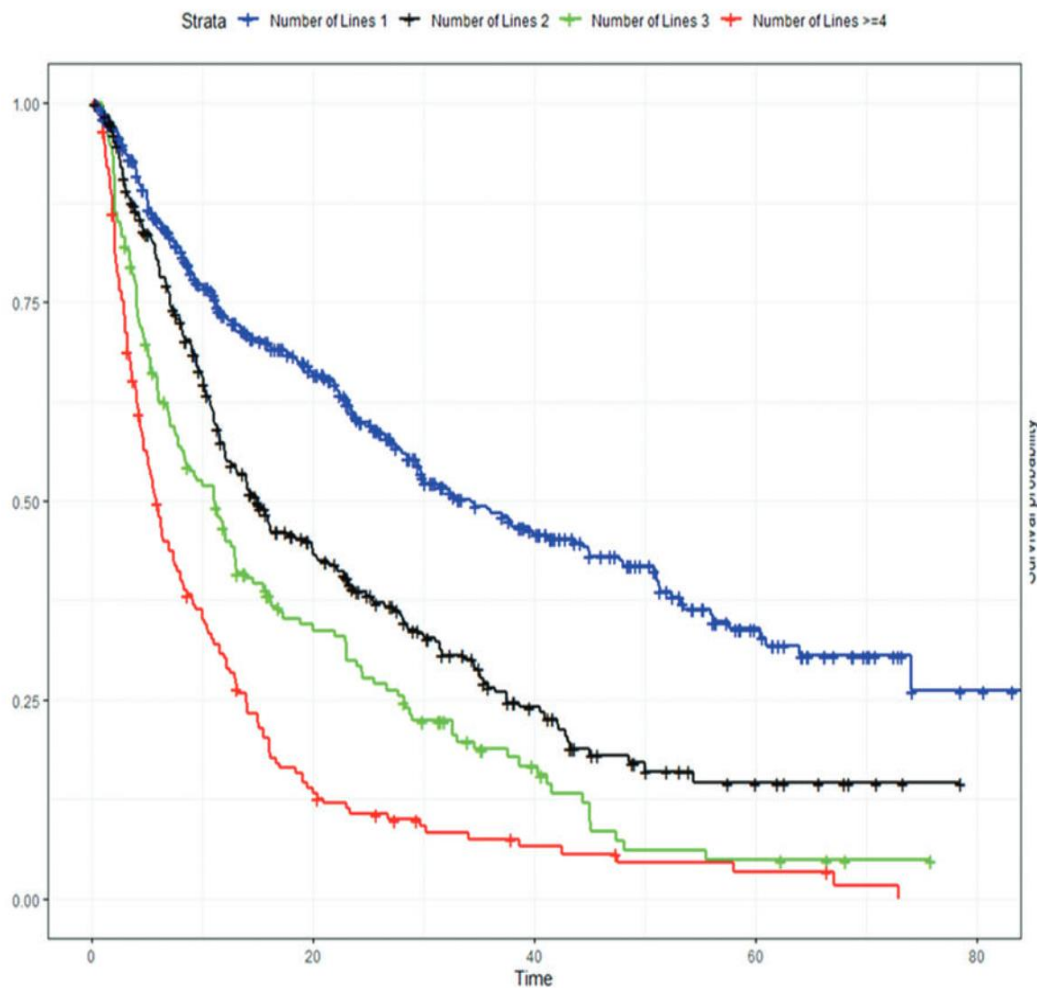
# Progression-free survival according to number of prior lines of therapy and according to drug class refractoriness



In multivariate analysis, the number of prior LOT was not associated with PFS ( $p=0.46$ ), while class refractoriness strongly predicted PFS ( $p<0.001$ )

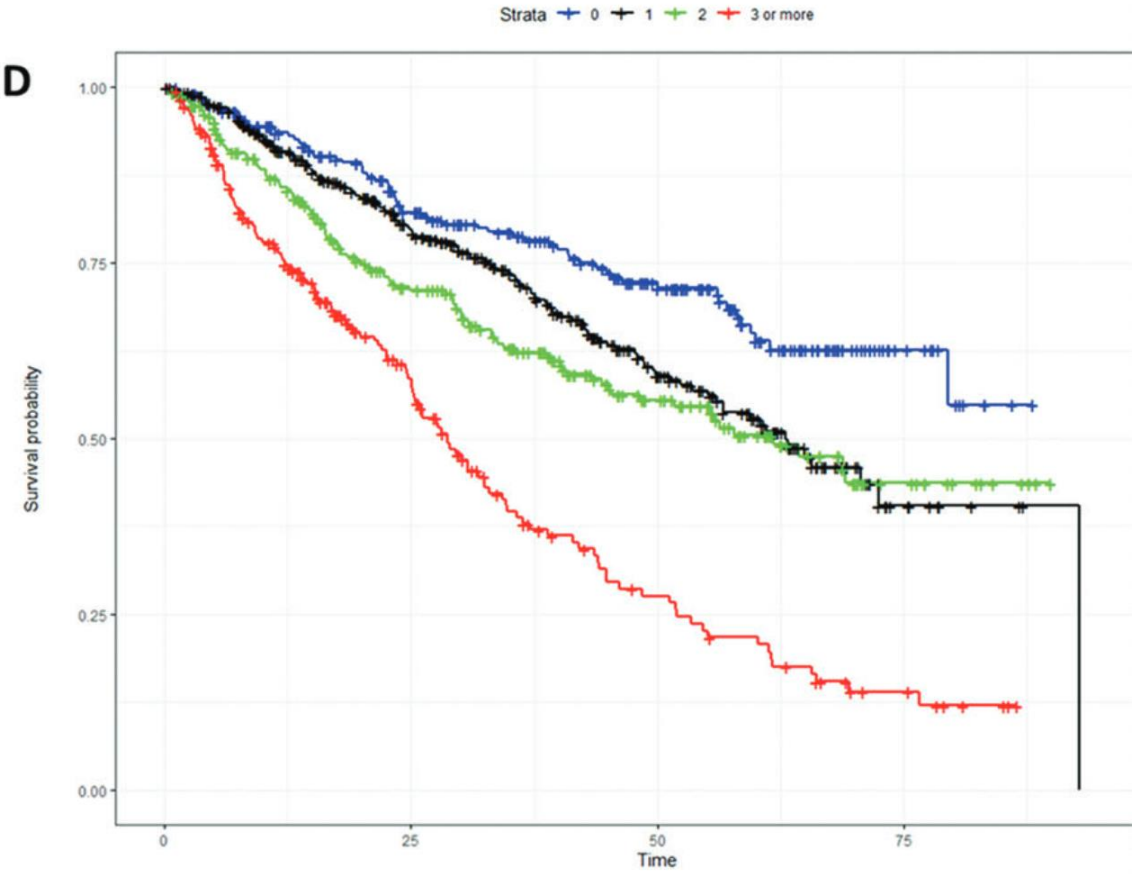
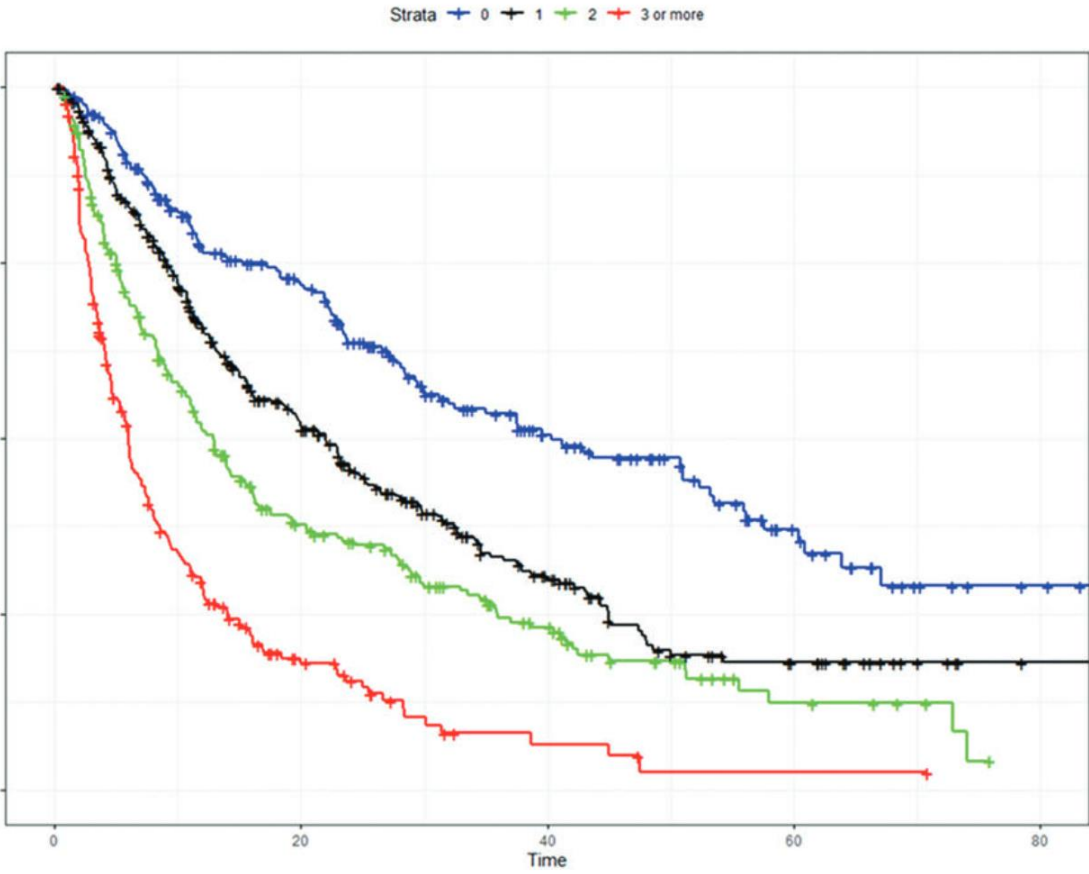
# PFS and OS by the number of prior lines of therapy

1141 pts, median n of prior LOT: 2



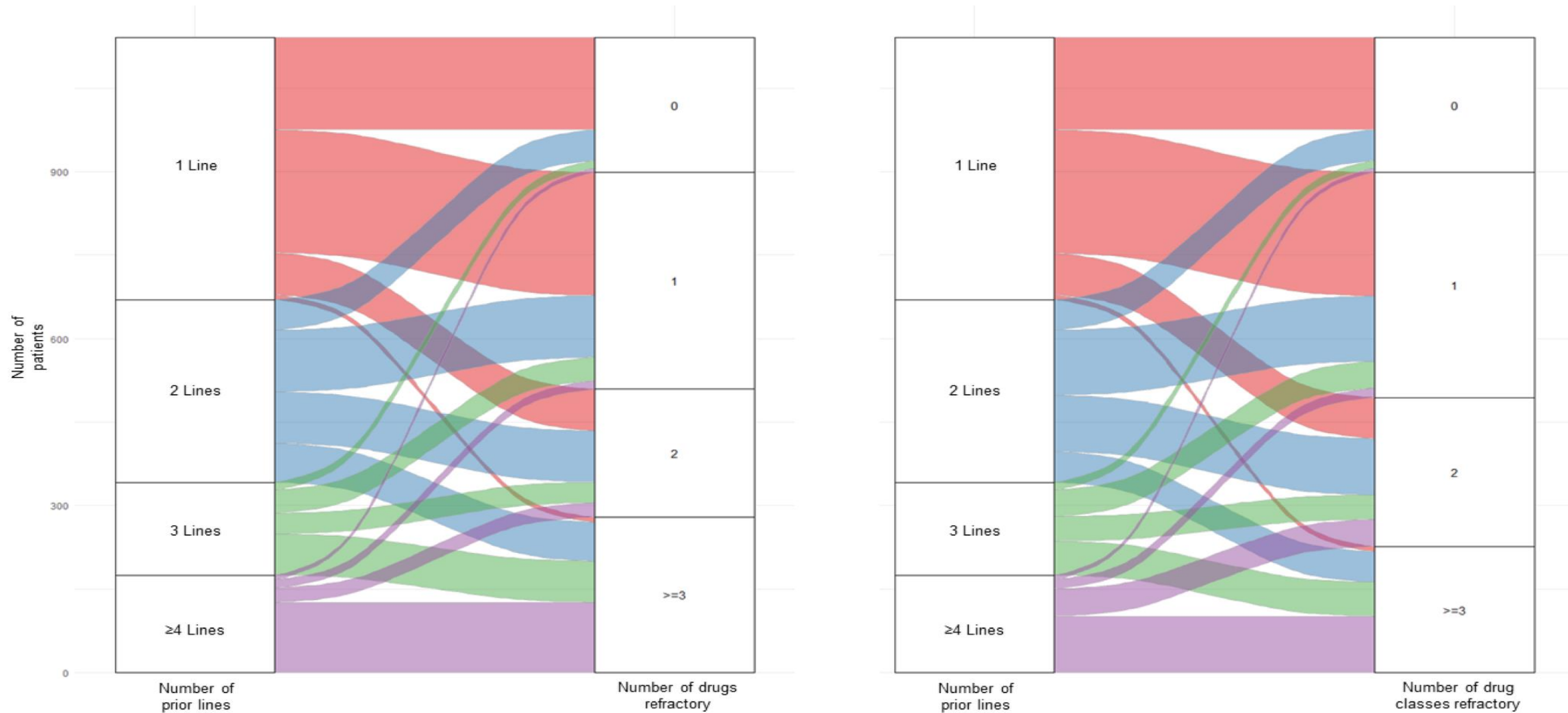
# PFS and OS by refractoriness to the number of drug classes

1141 pts, median n of prior LOT: 2



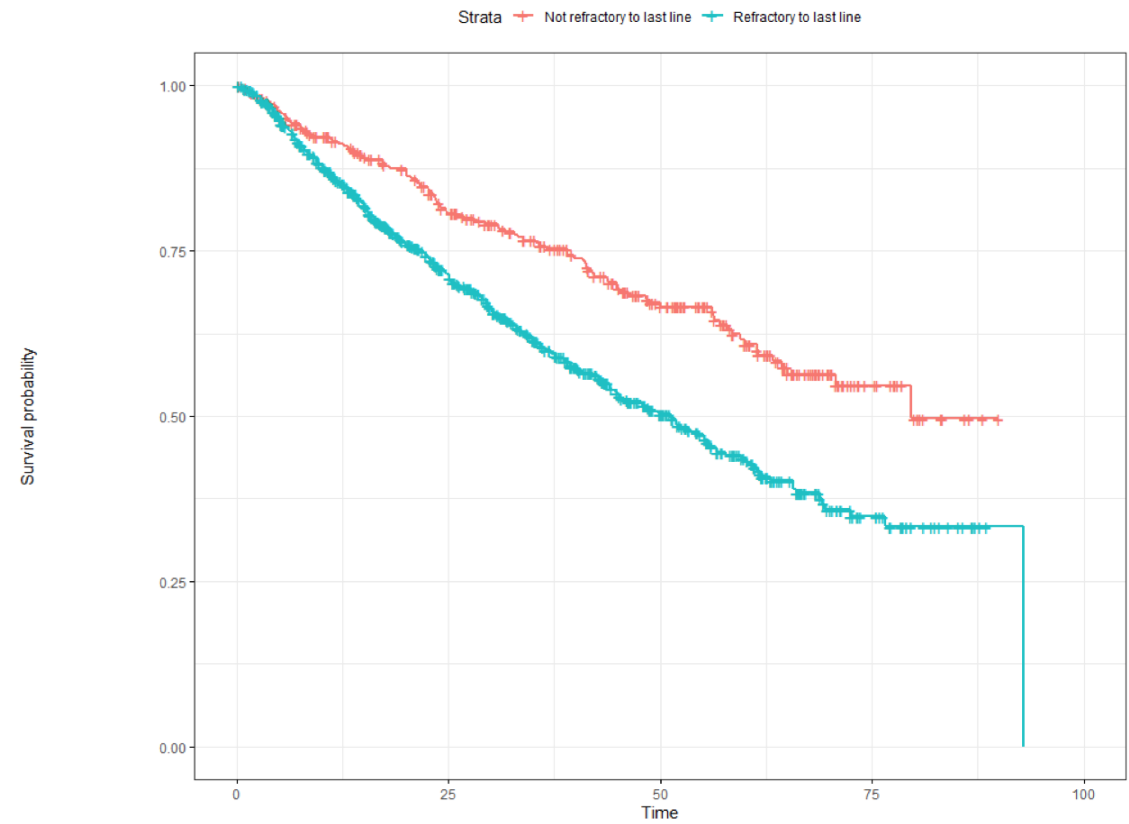
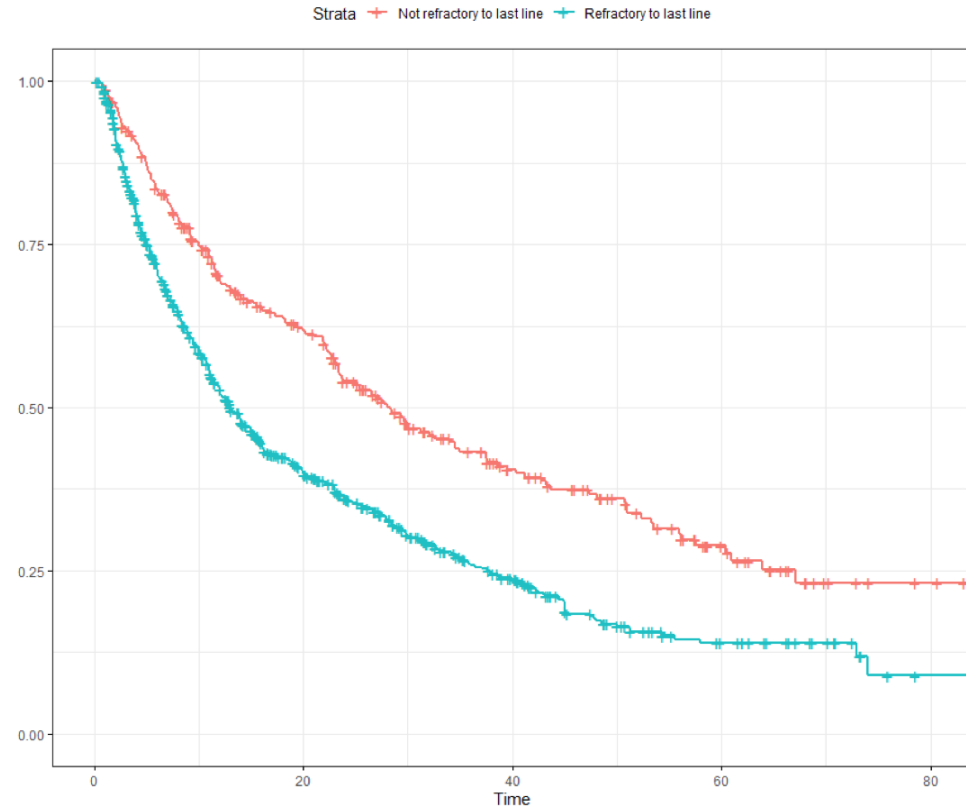
# Redistribution from lines of therapy to number of drugs refractory

Classifications based on refractoriness to number of drugs vs number of drug classes were almost identical

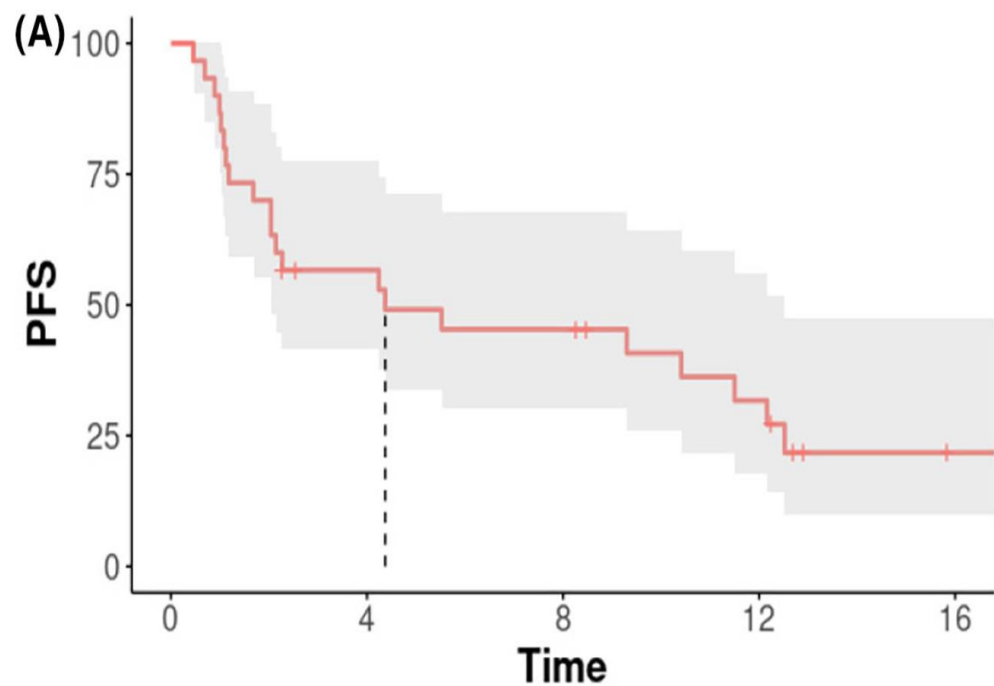




# PFS and OS by refractoriness to last line of therapy

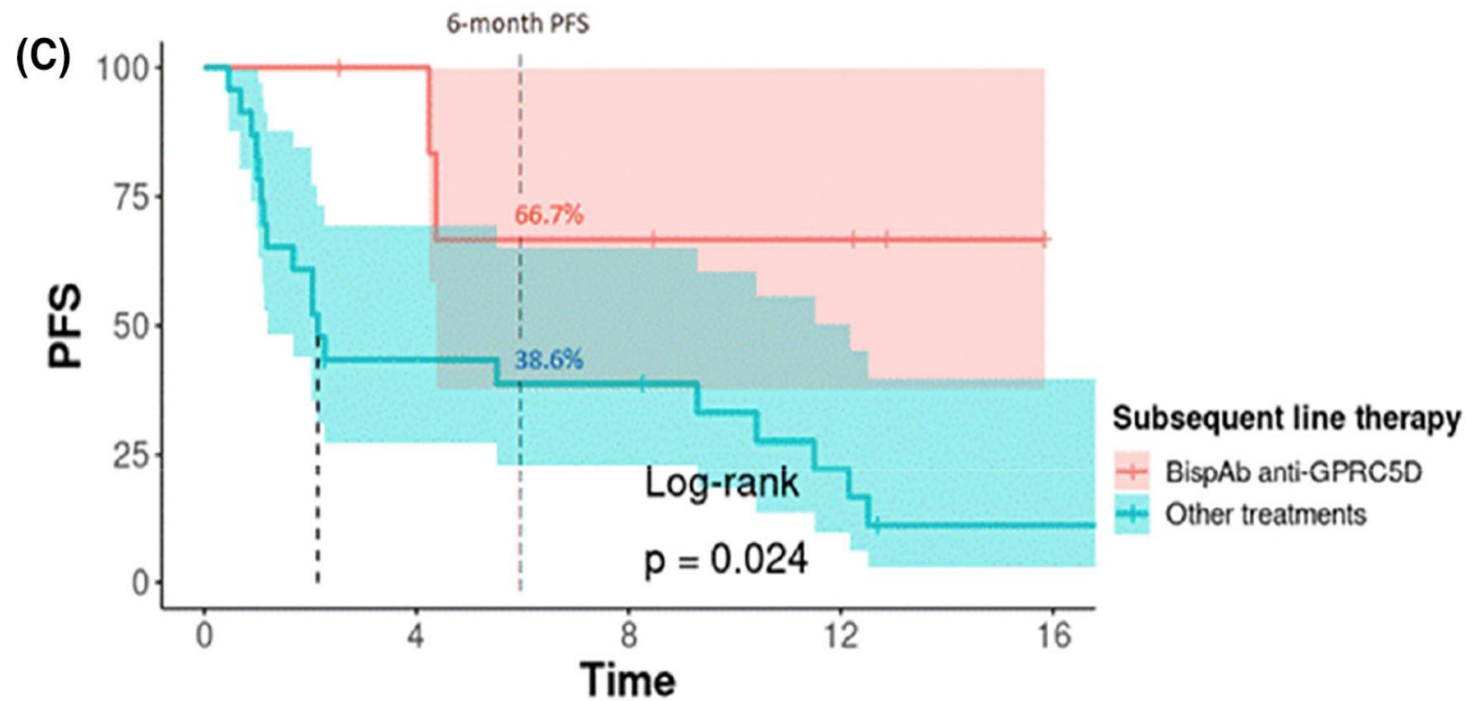


# Quad-class exposed/refractory myeloma is associated with short survival



Number at risk

30	15	12	7	1
----	----	----	---	---



Number at risk

7	6	4	3	0
23	9	8	4	1

# Conclusioni

- I criteri per le approvazioni dei farmaci considerano ancora il numero di LOT precedenti come uno dei principali fattori.
- Molti nuovi farmaci sono indicati per i pazienti con almeno tre o quattro linee di terapia
- Tuttavia, i pazienti possono diventare triplo- o anche penta-refrattari ben prima di raggiungere tre o più linee di terapia
- Pertanto, la refrattarietà a farmaci/classi di farmaci è una definizione più coerente rispetto a considerare solo le linee precedenti.
- Si dovrebbe dare importanza alla refrattarietà al numero di farmaci o a classi di farmaci per guidare l'eleggibilità alle nuove terapie per il MM.
- In alternativa, un punteggio composito che incorpori sia il numero di LOT sia la refrattarietà potrebbe essere considerato in studi futuri.