

# BCMA-rettet behandling forud for BCMA CAR-T ved RRMM

## Klinisk spørgsmål

Skal patienter med forudgående BCMA-rettet behandling, særligt teclistamab, udelukkes fra efterfølgende BCMA-rettet CAR-T cellederapi?

*For specifikke efficacy- og sikkerhedsdata henvises til dataudtrækstabellen (se bilag). Dette dokument fokuserer på, hvad de inkluderede studier kan og ikke kan belyse i forhold til det kliniske spørgsmål.*

### Forkortelser

<b>BCMA:</b>	<i>B cell maturation antigen. Behandlinger rettet mod BCMA omfatter ADC, BsAb og visse CAR-T, herunder cilta-cel.</i>
<b>ADC:</b>	<i>Antibody–drug conjugate. Fx belantamab mafodotin</i>
<b>BsAb:</b>	<i>Bispecific monoclonal antibody. Fx teclistamab</i>
<b>CAR-T:</b>	<i>Chimeric antigen receptor T cells. Fx cilta-cel</i>
<b>ASTCT:</b>	<i>American Society for Transplantation and Cellular Therapy</i>
<b>LOT:</b>	<i>Lines of therapy</i>
<b>EMD:</b>	<i>Extramedullary disease</i>
<b>R-ISS:</b>	<i>Revised International Staging System</i>
<b>MRD:</b>	<i>Minimal residual disease</i>
<b>ORR:</b>	<i>Overall response rate</i>
<b>VGPR:</b>	<i>Very good partial response</i>
<b>DOR:</b>	<i>Duration of response</i>
<b>PFS:</b>	<i>Progression free survival</i>

## Individuelle studier

### 1. Cohen et al. – CARTITUDE-2 Cohort C [Blood 2023 + ASTCT poster 18-mdr FU]

**Hvad studiet er:** Eneste prospektive studie med obligatorisk prior BCMA-eksponering. Fase 2, single-arm, cilta-cel, n=20 (ADC 13, BsAb 7). Publiceret i Blood 2023 (11,3 mdr follow-up) og opdateret som poster ved ASTCT 2023 (18 mdr follow-up). Poster tilføjer timing-data og mere modne konfidensintervaller, mens BsAb-subgruppens hovedendepunkter i praksis er uændrede.

**Subgruppekaraktistika:** N=20 (ADC: 13; BsAb: 7) mænd: 60%; medianalder 62,5 år (ADC 66 år, BsAb 60 år); median 8 lines of therapy (LOT) (begge); 90% triple-refraktære (ADC 85%, BsAb 100%); 55% penta-refraktære (ADC 54%, BsAb 57%); 90% anti-BCMA-refraktære (ADC 92%, BsAb 86%); 25% extramedullary disease (EMD) (ADC 39%, BsAb 0%); 15% high-risk cytogenetik. R-ISS-stadie: I: 40%, II: 20%, III: 40% (ASTCT poster 18-mdr FU).

**Hvad studiet bidrager med:** Studiet dokumenterer, at cilta-cel kan inducere responser hos patienter med forudgående non-cellular BCMA-eksponering, herunder MRD-negativitet hos en del af de evaluérbare. Den vigtigste udledning er ikke, at ADC- og BsAb-grupperne kan sammenlignes sikkert, men at respons fortsat kan forekomme efter begge typer prior BCMA-eksponering.

Ud fra tabeldata kan man samtidig udlede tre ting: (1) ORR er numerisk næsten ens i ADC- og BsAb-gruppen, hvilket taler imod fuldstændigt tab af initial CAR-T-aktivitet efter BsAb; (2)  $\geq$ VGPR, DOR og PFS er numerisk dårligere i BsAb-gruppen, hvilket peger mod kortere responsdybde/-varighed; og (3) responders havde kortere varighed af prior BCMA-behandling end non-responders (ADC: 22,5 vs 63 dage; BsAb: 53,5 vs 130 dage), hvilket tyder på at kortere BCMA-eksponering er associeret med højere sandsynlighed for CAR-T-respons; og (4) responders havde længere interval fra prior BCMA-terapi til cilta-cel infusion (ADC: 226,5 vs 116 dage; BsAb: 276 vs 124 dage), resultaterne har brede intervaller (Table S2, ASTCT poster 18-mdr FU).

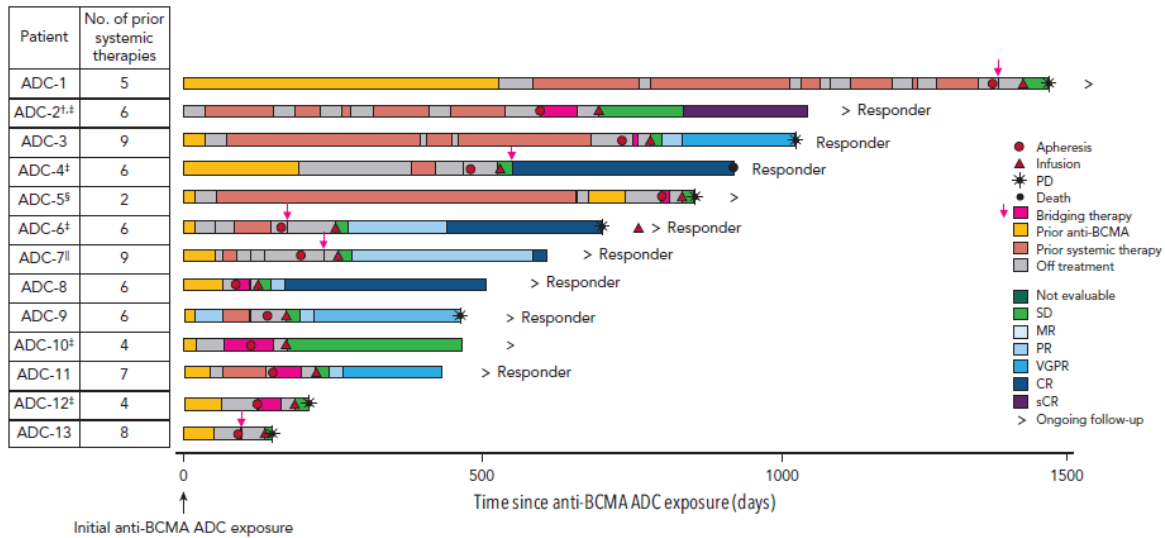
Swimmer plots kan bruges som visuel støtte for, at patientforløbene er heterogene med varierende interval, intervenierende behandling og responsmønstre (Cohen et al., Fig. 2B-C). Den tilhørende PFS-figur visualiserer numerisk kortere PFS i BsAb-subgruppen, men er ukorrigeret og baseret på få patienter (Cohen et al., Fig. 3A-C).

#### Begrænsninger:

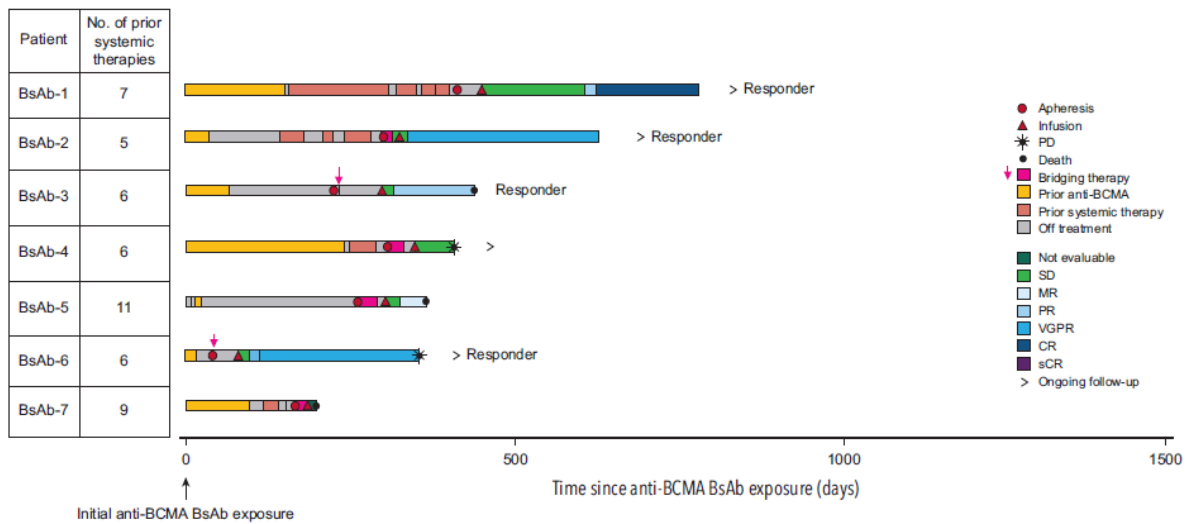
- BsAb-subgruppen (n=7) er for lille til statistiske konklusioner; konfidensintervallerne er brede og overlapper med ADC-subgruppen.
- Den publicerede tabel angiver 3 patienter med forudgående teclistamab i BsAb-gruppen; de øvrige fik investigationelle BsAb-produkter. Studiet kan derfor ikke isolere effekten af specifikt kommerciel teclistamab.
- Single-arm uden BCMA-naiv kontrolgruppe, hvilket vanskeliggør kvantificering af det relative tab fra BCMA-eksponering.
- 50% var ikke evaluérbare for det primære endpoint (MRD) pga. hypocellulær knoglemarv.

Cohen et al., Fig. 2B-C. Swimmer plots for ADC- og BsAb-eksponerede patienter i CARTITUDE-2 Cohort C

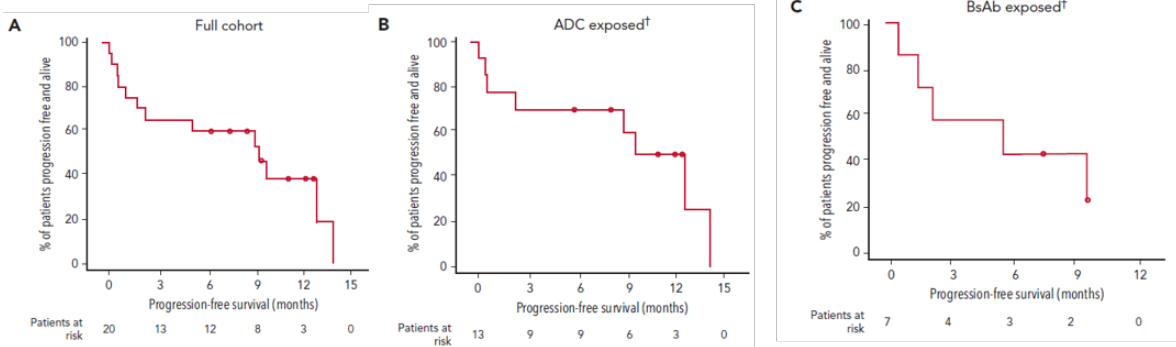
**B**



**C**



Cohen et al., Fig. 3A-C. Kaplan-Meier-kurver for PFS i samlet kohorte samt ADC- og BsAb-eksponerede patienter



## 2. Ferreri et al. (2023) – ide-cel efter prior BCMA-TT [Blood Cancer J]

**Hvad studiet er:** Største retrospektive studie med dedikeret analyse af prior BCMA-TT efterfulgt af ide-cel. USMIRC, 176 patienter, heraf 50 med prior BCMA-TT (ADC 38, BsAb 7, CAR-T 5). Eneste studie, der rapporterer DOR og PFS stratificeret på ADC, BsAb og CAR-T.

**Hvad studiet bidrager med:** Prior BCMA-TT er associeret med inferior PFS og OS i multivariabel analyse, og fordi det stratificerer efter typen af tidligere BCMA-terapi. De stratificerede data viser kortest DOR og PFS hos BsAb-eksponerede patienter.

Den vigtigste udledning af tabellen er, at problemet efter prior BsAb ikke nødvendigvis er manglende initial CAR-T-aktivitet: BsAb-subgruppen havde høj initial ORR, men meget kort DOR og PFS (2,8 måneder). Det peger på et muligt durabilitetsproblem snarere end fravær af respons. Fundet er en indikator, idet subgruppen er n=7, BsAb-præparaterne ikke er specificeret, og follow-up for prior BCMA-kohorten er kort.

### Begrænsninger:

- BsAb-subgruppen er kun 7 patienter, og det er uklart hvilke BsAb-produkter de fik.
- De 5 patienter med prior CAR-T indgår i den samlede prior BCMA-TT-gruppe, hvilket kan påvirke gruppens samlede gennemsnit.
- Retrospektivt design med kort follow-up (median 4,5 mdr for prior BCMA-kohorten).
- USMIRC-kohorte med overlap med Sidana SOC ide-cel, Hashmi, Dima og Habib.

## 3. Hansen et al. – CIBMTR cilta-cel

**Hvad studiet er:** Stort CIBMTR-register med cilta-cel-behandlede patienter. Studiet er særligt relevant, fordi det rapporterer 12-mdr PFS og OS separat for patienter med prior belantamab og prior teclistamab.

**Hvad studiet bidrager med:** Patienter med forudgående BCMA-rettet terapi havde lavere responsrater end den samlede kohorte, med ORR 70% og  $\geq$ CR 17% sammenlignet med ORR 87% og  $\geq$ CR 35% i hele populationen. Prior BCMA-eksponering var også associeret med lavere 12-mdr PFS: 51% blandt patienter med prior BCMA mod 74% hos patienter uden prior BCMA-eksponering, mens 12-mdr OS var mere sammenlignelig, 81% vs 85%. Dette peger på, at prior BCMA-eksponering især er forbundet med reduceret responsdybde og kortere sygdomskontrol, men ikke med fravær af klinisk aktivitet.

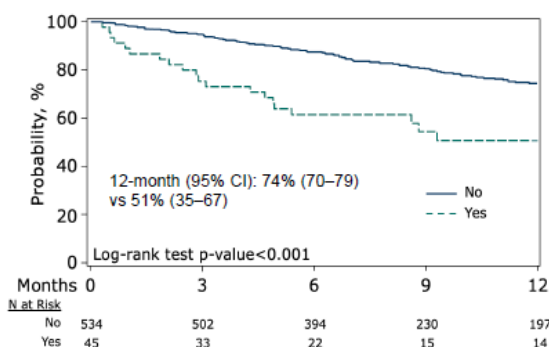
Studiet rapporterer outcomes efter cilta-cel hos patienter med specifikt forudgående teclistamab. Baselineopgørelsen angiver 37 patienter med prior belantamab, 7 med prior teclistamab og 3 med tidligere CAR-T. For prior teclistamab rapporteres 12-mdr PFS på 54% og 12-mdr OS på 86%, hvilket viser, at klinisk meningsfuld PFS og OS efter cilta-cel er observeret hos patienter med forudgående teclistamab. Subgruppen er dog meget lille, og resultaterne er ikke justeret for confoundere.

### Begrænsninger:

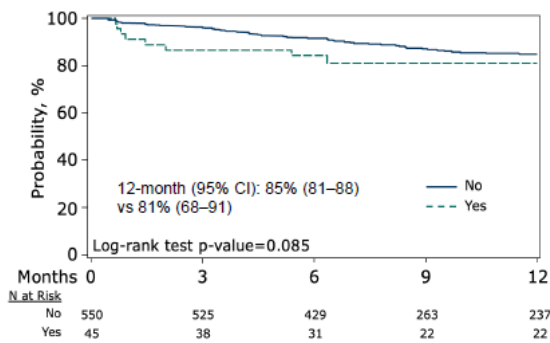
- Kun 12-mdr PFS- og OS-rater rapporteret for subgrupperne - ikke ORR, DOR eller median PFS.
- Teclistamab-subgruppen er lille (n=7).
- Ingen justering for confoundere i subgruppesammenligningen mellem belantamab og teclistamab.
- Muligt overlap med USMIRC på individniveau.

## Hansen CIBMTR. PFS/OS efter prior BCMA-eksponering samlet

E. PFS by prior BCMA therapy



E. OS by prior BCMA therapy



### 4. Hansen et al. (2025) – Comparison ide-cel vs cilta-cel [JCO]

**Hvad studiet er:** USMIRC, 19 US-centre, 586 infuserede patienter (ide-cel n=350, cilta-cel n=236). Prior BCMA-terapi: ide-cel 64 (18%), cilta-cel 33 (14%), i alt 97 patienter. PSM-subgruppeanalyser stratificeret på bl.a. prior BCMA-eksponering.

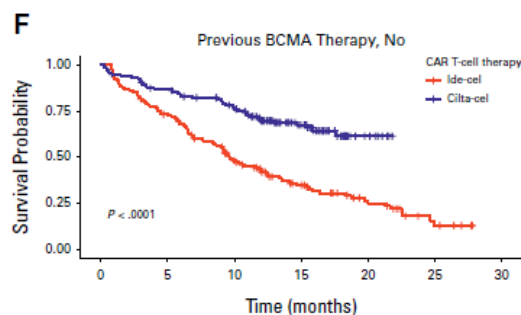
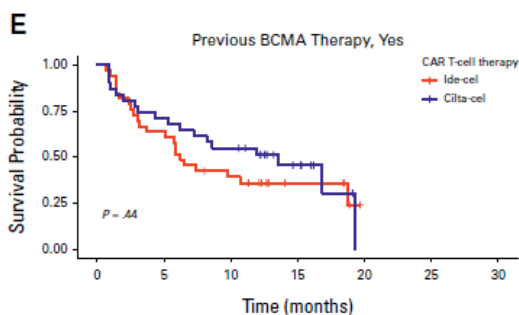
**Hvad studiet bidrager med:** I hele kohorten er cilta-cel associeret med bedre PFS og OS end ide-cel. I subgruppen med prior BCMA-terapi kan denne fordel ikke påvises statistisk, mens den er tydelig hos BCMA-naive patienter.

Udledningen af Fig. 4E-F er ikke, at ide-cel og cilta-cel er ligeværdige efter prior BCMA, men at cilta-cels overordnede fordel ikke sikkert kan genfindes i en lille prior-BCMA-subgruppe. Figuren er ikke teclistamab-specifik, da prior BCMA-terapi opgøres samlet uden skelnen mellem ADC og BsAb. Den er derfor relevant til at illustrere usikkerhed om produktvalg hos prior BCMA-eksponerede patienter, men ikke som dokumentation for, at produktvalget er uden betydning.

#### Begrænsninger:

- PSM er udført på hele kohorten, hvorefter subgrupper stratificeres; prior BCMA-subgruppen er ikke separat IPTW-justeret.
- Subgruppen er relativt lille, og p=0,44 kan afspejle manglende power snarere end reel ligeværdighed.
- Studiet overlapper direkte med Sidana SOC ide-cel og Sidana SOC cilta-cel.
- Skelner ikke mellem BsAb og ADC som prior BCMA-terapi.

## Hansen et al. JCO, Fig. 4E-F. PSM-subgruppeanalyse af PFS for ide-cel vs cilta-cel hos patienter med og uden prior BCMA-terapi



## 5. Rees et al. (2024) – Mayo Clinic [Blood Cancer J]

**Hvad studiet er:** Uafhængig single-center kohorte fra Mayo Clinic, der sammenligner BCMA-rettede terapiklasser. 339 individer, 192 CAR-T, heraf 16 med prior BCMA-rettet terapi.

**Hvad studiet bidrager med:** Studiet er nyttigt, fordi det ikke er del af USMIRC-overlappet. CAR-T efter prior BCMA-rettet terapi er deskriptivt associeret med lavere ORR og kortere PFS end CAR-T hos BCMA-naive patienter.

Den vigtigste udledning er ekstern validitet: også uden for USMIRC ses prior BCMA som et negativt signal. Til gengæld kan studiet ikke afgøre BsAb-spørgsmålet, fordi prior BCMA kumulerer ADC, BsAb og CAR-T, og fordi kun 16 CAR-T-patienter havde prior BCMA-eksponering.

### Begrænsninger:

- Prior BCMA-rettet terapi kumulerer ADC, BsAb og CAR-T for CAR-T-subgruppen; BsAb-effekten kan ikke isoleres.
- Kun 16 CAR-T-patienter med prior BCMA-rettet terapi.
- Multivariabel analyse på tværs af terapiklasser finder ikke signifikant effekt af prior BCMA-terapi.
- Single-center.

## 6. Sidana SOC ide-cel

## 7. Sidana SOC cilta-cel

## 8. Dima SOC vs KarMMa-1

**Hvad studierne er:** Tre USMIRC-kohorter, der rapporterer prior BCMA som baseline-karakteristik og/eller subgruppeanalyse. Sidana SOC ide-cel er den største kohorte (n=821, 15% prior BCMA). Sidana SOC cilta-cel (n=236, 14% prior BCMA) bidrager med timing-data. Dima (n=69, 26% prior BCMA) er trial-ineligible patienter.

**Hvad de bidrager med:** Samlet understøtter de, at prior BCMA-eksponering er et negativt risikosignal i real-world datasæt, men de er i høj grad belantamab-dominerede. Dima illustrerer igen forskellen mellem høj initial respons og kortere PFS.

I SOC cilta-cel-kohorten ses et negativt signal for prior BCMA-eksponering samlet, med lavere responsdybde og kortere PFS end hos BCMA-naive. Figuren understøtter desuden, at interval fra tidligere BCMA-behandling kan være en mulig prognostisk faktor, idet patienter med længere interval ( $\geq 6$  mdr) mellem prior BCMA og CAR-T ser ud til at klare sig bedre med markant højere ORR (94% vs 54%,  $p=0,03$ ). PFS-forskellen er ikke statistisk signifikant ( $p=0,29$ ). Dette skal dog tolkes forsigtigt, da subgrupperne er små, og figuren ikke er teclistamab-specifik (se figur nedenfor).

Udledningen er derfor ikke, at prior BsAb specifikt er veldokumenteret, men at prior BCMA som samlet kategori gentagne gange optræder som markør for dårligere outcome. Disse studier styrker den overordnede retning af evidensen, men bidrager kun begrænset til spørgsmålet om teclistamab.

### Begrænsninger:

- Sidana SOC ide-cel har kun ca. 3–4 patienter med prior BsAb og er reelt belantamab-domineret.
- Sidana SOC cilta-cel har 8 BsAb-patienter, men ingen separat analyse for BsAb vs ADC.
- Dima har 89% belantamab i prior BCMA-gruppen.

- Alle tre studier overlapper indbyrdes og med Ferreri, Hashmi, Sidana RI og Habib.

Sidana et al., SOC cilta-cel, Fig. 4. Respons og PFS efter standard-of-care cilta-cel stratificeret efter prior BCMA-terapi, type af prior BCMA-terapi og interval fra prior BCMA-terapi til cilta-cel

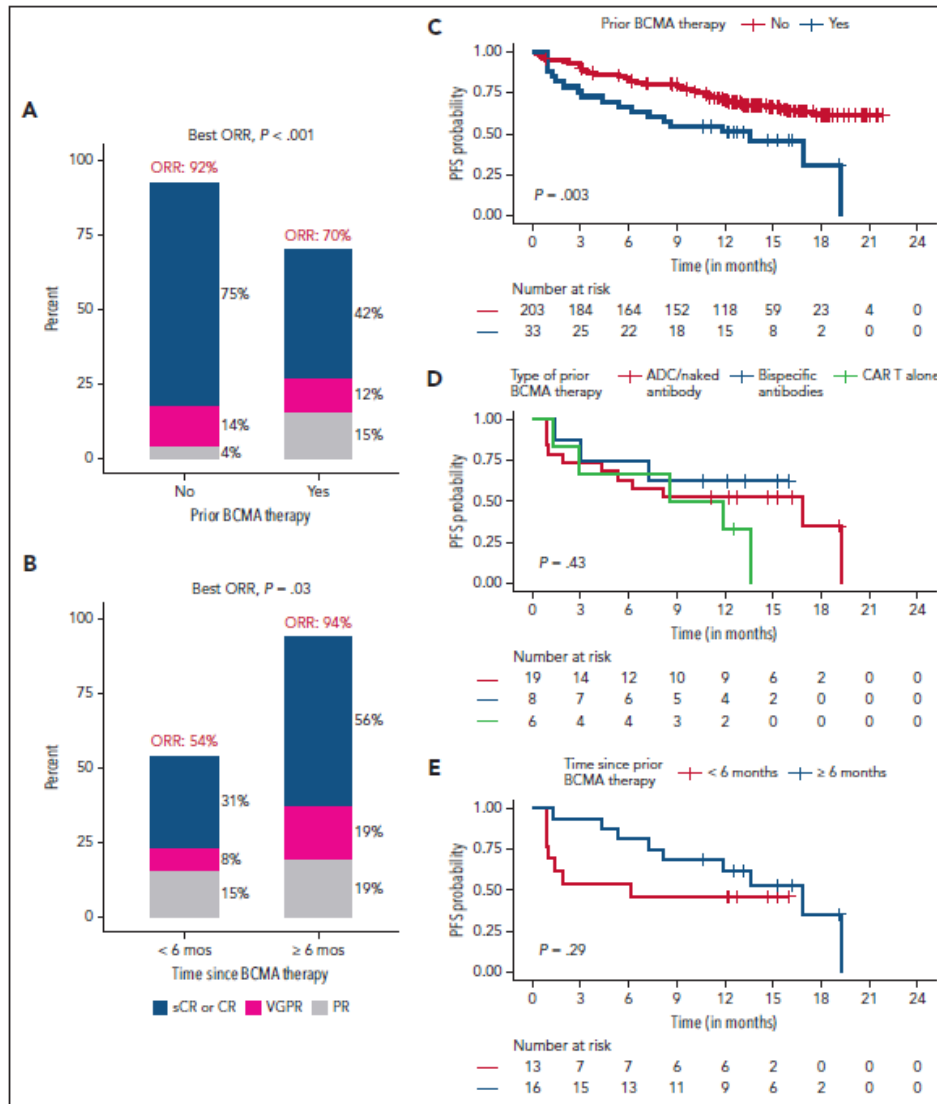


Figure 4. Efficacy of SOC cilta-cel in patients with prior BCMA TT based on patient and treatment characteristics. (A) Response based on prior BCMA targeted therapy (yes/no). (B) Response based on time from prior BCMA TT (<6 months vs ≥6 months). (C) PFS based on prior BCMA-directed therapy. (D) PFS based on types prior BCMA-directed therapy. (E) PFS based on the time from last BCMA therapy (<6 months vs ≥6 months).

9. Hashmi

10. Ferment FENIX

11. Merz

12. Gagelmann MyCARE

13. Sidana RI

**Hvad studierne bidrager med:** Hashmi og Sidana RI bekræfter prior BCMA-eksponering som risikofaktor i multivariabel analyse, men er delmængder af Sidana SOC ide-cel. Ferment FENIX er en uafhængig europæisk kohorte, der finder inferior PFS for prior belantamab-eksponerede. Merz finder ikke signifikant effekt af prior BCMA, hvilket er en vigtig afvigelse. Gagelmanns supplementære Fig. S6 viser separate KM-kurver for BsAb/teclistamab (n=6), som tyder på hurtig progression i denne gruppe.

Udledningen er, at de sekundære kohorter overvejende fungerer som støtte- og nuanceringsdata. De bekræfter, at prior BCMA ofte optræder som negativt signal, men de er enten overlappende, belantamab-dominerede eller meget små, når spørgsmålet snævres ind til BsAb/teclistamab. Gagelmanns Fig. S6 er den mest direkte BsAb/teclistamab-figur i denne gruppe, men n=6 gør den for spinkel til hoveddokumentet.

#### **Begrænsninger:**

- Hashmi og Sidana RI er delmængder af Sidana SOC ide-cel og bidrager ikke med uafhængig information.
- Ferment FENIX har kun 7 patienter med prior belantamab og ingen med prior BCMA-BsAb.
- Merz' ikke-signifikante resultat kan afspejle lille subgruppe, men kan også indikere populationsforskelle mellem europæiske og amerikanske kohorter.
- Gagelmanns BsAb/teclistamab-data (n=6) er ekstremt små.
- Europæiske kohorter kan overlappe indbyrdes.

#### **14. Fandrei**

#### **15. Mewawalla**

#### **16. Habib**

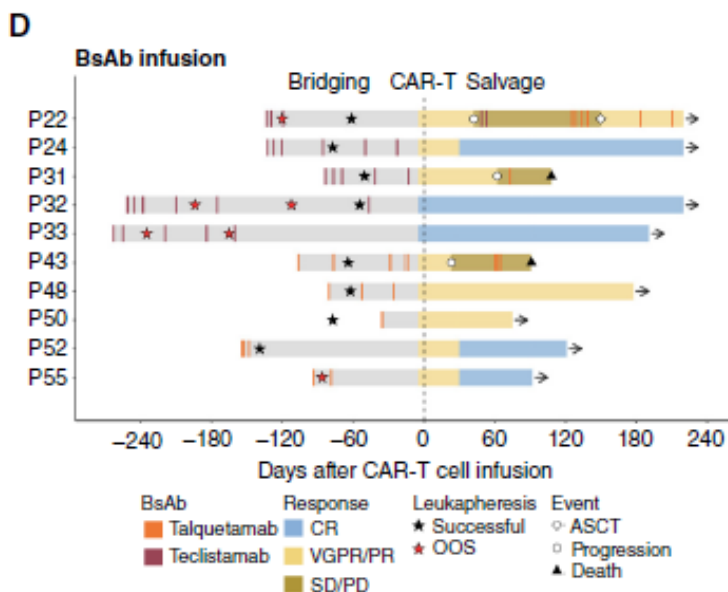
#### **17. Mailankody**

#### **18. Gu**

#### **19. Rana**

Fandrei et al. belyser et andet klinisk scenarie end egentlig forudgående BsAb som behandlingslinje, idet BsAb blev anvendt som kortvarig bridging tæt på CAR-T-forløbet. Figur 1D viser de individuelle tidsforløb for BsAb-dosering, leukafarese og CAR-T-infusion hos de 10 patienter, der fik BsAb-bridging. Det man kan udlede af figuren er, at eksponeringen ligger tæt på CAR-T-forløbet og varierer betydeligt mellem patienter. Figuren understøtter derfor feasibility af kortvarig BsAb-bridging, men kan ikke uden videre ekstrapoleres til patienter med længerevarende BsAb-behandling eller progression på BsAb.

Fandrei et al., Fig. 1D. Patientforløb ved BsAb-bridging før BCMA-CAR-T.



Mewawalla er en dedikeret post-belantamab-serie (14 CAR-T-patienter), der dokumenterer fortsat CAR-T-respons efter ADC-eksponering, men bidrager ikke til BsAb-spørgsmålet. Habib nævner teclistamab som del af prior BCMA-terapi, men rapporterer ikke separat for denne gruppe. Mailankody omhandler allogen BCMA-CAR-T og er en anden behandlingskontekst. Gu er en kasuistik med teclistamab efterfulgt af CT103A og dyb respons, hvilket illustrerer biologisk mulighed, men ikke generaliserbar effekt. Rana viser, at BCMA-ekspression ofte bevares ved relaps efter BCMA-CAR-T, hvilket understøtter rationalet for sekventiel BCMA-rettet behandling, men ikke i sig selv dokumenterer klinisk effekt.

## Samlet overblik

### Hvad kan udledes af den samlede evidens?

Der er et konsistent signal om, at forudgående BCMA-rettet terapi er associeret med reduceret effekt af efterfølgende BCMA-rettet CAR-T, herunder lavere responsrater og/eller kortere PFS/DOR sammenlignet med BCMA-naive patienter. Signalet ses i både prospektive og retrospektive data, i amerikanske og europæiske kohorter, og for både ide-cel og cilta-cel.

Samtidig viser den samlede evidens, at prior BCMA-eksponering ikke er ensbetydende med fravær af initial CAR-T-aktivitet. Flere datasæt viser fortsatte responser efter forudgående BCMA-rettet behandling. Det tyder derfor ikke nødvendigvis på manglende initial respons, men snarere kortere responsvarighed og PFS, særligt i de små BsAb-subgrupper.

Hovedparten af evidensen drejer sig om prior belantamab, som udgør størstedelen af de prior BCMA-eksponerede patienter. De studier, der stratificerer på BsAb vs ADC, tyder på kortere DOR/PFS hos BsAb-eksponerede patienter, men subgrupperne er små og ofte ikke præparatspecifikke. Hansen CIBMTR bekræfter ikke tydeligt en dårligere effekt efter specifikt teclistamab end efter belantamab, idet 12-mdr PFS for prior teclistamab ikke fremstår lavere end for prior belantamab. Fortolkningen er dog stærkt begrænset af lille teclistamab-subgruppe og fravær af ORR/DOR/median PFS separat for teclistamab.

Varighed af tidligere BCMA-rettet behandling og interval fra prior BCMA-rettet behandling til CAR-T fremstår som potentielt vigtige prognostiske faktorer. I flere datasæt ses bedre outcomes hos patienter med kortere varighed af forudgående BCMA-eksponering og/eller længere interval til CAR-T.

Det er derfor relevant at være opmærksom på, at de inkluderede studier dækker forskellige kliniske scenarier: prior ADC/belantamab, kortvarig BsAb-bridging før planlagt CAR-T og BsAb som egentlig tidligere behandlingslinje. Samtidig er varighed af BCMA-eksponering, interval til CAR-T og progression/refraktæritet under prior BCMA-behandling ikke ensartet rapporteret. Det begrænser sammenligneligheden mellem studierne, særligt for patienter med progression på eller refraktæritet over for teclistamab.

### Hvad er fortsat uafklaret?

Det specifikke spørgsmål om teclistamab forud for CAR-T kan ikke besvares med rimelig sikkerhed på det nuværende evidensgrundlag. Det samlede antal patienter med dokumenteret BsAb forud for CAR-T er svært at fastsætte pga. kumulerede og udifferentierede opgørelser; antallet med specifikt teclistamab er lavt, og der er muligt overlap mellem datasæt.

CIBMTR-kohorten viser, at klinisk meningsfuld PFS og OS efter cilta-cel er observeret hos patienter med forudgående teclistamab. På grund af lille subgruppe og manglende justering kan studiet dog ikke fastslå, om effekten er sammenlignelig med BCMA-naive patienter eller med patienter eksponeret for andre BCMA-rettede terapier.

Det er fortsat uafklaret, hvilken betydning varigheden af tidligere BCMA-rettet behandling har. De tilgængelige data peger på, at længere eksponering kan være forbundet med dårligere efterfølgende CAR-T-outcome, men datagrundlaget er småt og ikke tilstrækkeligt til at definere en sikker tærskel for "for lang" BCMA-eksponering.

Det er også uafklaret, hvilken betydning intervallet mellem seneste BCMA-rettede behandling og CAR-T har. Flere studier peger i retning af bedre outcomes ved længere interval. Et længere interval kan både være udtryk for biologisk restitution og for en mindre aggressiv sygdomsbiologi, så kausaliteten kan være svær at tyde.

### Andre begrænsninger

- USMIRC-kohorteoverlappet indebærer, at flere tilsyneladende uafhængige studier reelt repræsenterer 2–3 datasæt med forskellige analyser.
- Ingen studier rapporterer livskvalitet eller patientrapporterede outcomes for BCMA-eksponerede subgrupper.
- Spørgsmålet om ide-cel vs cilta-cel hos prior BCMA-eksponerede er uafklaret; de tilgængelige subgruppeanalyser er for små til konklusioner.
- Alle studier har kort follow-up, og langtidseffekter af sekventiel BCMA-terapi er ukendte.
- Sikkerhedsdata for patienter med forudgående BsAb er sparsomt rapporteret, og der kan ikke drages sikre konklusioner om, hvorvidt prior BsAb-eksponering påvirker CAR-T-relateret toksicitet.
- Subgruppekarakteristika er ufuldstændigt rapporteret i flere studier. Det begrænser vurderingen af, om data er sammenlignelige med dansk klinisk praksis, herunder hvad angår antal behandlingslinjer, triple-/penta-refraktæritet, high-risk cytogenetik, EMD, performance status, tumorbyrde og sygdomsstatus ved infusion.

## Konklusion

Der er et konsistent signal om, at forudgående BCMA-rettet terapi er associeret med reduceret effekt af efterfølgende BCMA-rettet CAR-T, herunder lavere responsrater og/eller kortere PFS/DOR sammenlignet med BCMA-naive patienter. Signalet ses i både prospektive og retrospektive data, i amerikanske og europæiske

kohorter, og for både ide-cel og cilta-cel. Varighed af prior BCMA-behandling og interval til CAR-T fremstår som potentielt relevante faktorer, men betydningen heraf er ikke sikkert fastlagt.

Datagrundlaget for specifikt teclistamab før CAR-T er dog meget begrænset og præget af små subgrupper, aggregerede opgørelser, overlap mellem kohorter, manglende præparatspecifik rapportering og risiko for confounding by indication. Evidensen kan derfor ikke med rimelig sikkerhed afgøre, om patienter med forudgående teclistamab bør udelukkes fra efterfølgende BCMA-rettet CAR-T.

Enkelte studier rapporterer relevante subgruppekarakteristika og kan derfor bruges til en overordnet vurdering af sammenlignelighed med danske patienter. Overførbareheden er dog usikker, da subgrupperne er små, ofte belantamab-dominerede og ikke ensartet karakteriseret.

Øget 12-mdr PFS og OS efter cilta-cel er observeret i en meget lille CIBMTR-subgruppe med prior teclistamab. Resultatet er deskriptivt, ujusteret for baselinekarakteristika og uden oplysninger om ORR, DOR, median PFS, detaljeret sygdomsstatus eller timing af prior BCMA-behandling. Patienter med progression på eller refraktæritet over for teclistamab som egentlig behandlingslinje er derfor fortsat sparsomt belyst.

En eventuel vurdering bør baseres på en samlet klinisk vurdering, hvor patientkategori, timing af prior BCMA-behandling, sygdomsstatus, tumorbyrde/EMD, performance status og alternative behandlingsmuligheder beskrives systematisk. Faktorerne er ikke validerede beslutningskriterier i denne sekvens, men er klinisk relevante og kan confounde de retrospektive data.

Samlet understøtter evidensen forsigtighed og systematisk opfølgning, men ikke en sikker generel udelukkelse af patienter med forudgående teclistamab fra efterfølgende BCMA-rettet CAR-T.

Studie	N (subgr.)	Prior BCMA type	CAR-T produkt	ORR (% [95%CI])	≥VGPR (%)	≥CR (%)	sCR (%)	MRD-neg. (% [95%CI])	Median tid til respons (mdr)	Median DOR (mdr [95%CI])	Median PFS (mdr [95%CI])	Median OS (mdr)	12-mdr. PFS-rate (%)	12-mdr. OS-rate (%)	HR PFS (95% CI) [sammenligning]	HR OS (95% CI) [sammenligning]	Overlap/noter	
Cohen CARTITUDE-2C (Blood 2023), FU 11,3 mdr Hele kohorte	20	ADC 13, BsAb 7 (non-cellulær)	Cilta-cel	60 [36,1; 80,9]	55	30	5	35 [15,4; 59,2]	0,95	11,5 [7,9; NE]	9,1 [1,5; NE]	NR	38,9 [16,3; 61,1]	–	–	–	PROSPEKTIV fase 2; UAFH/ENGIG	
↳ ADC-eksponeret	13	ADC (belantamab)	Cilta-cel	61,5 [31,6; 86,1]	61,5	30,8	7,7	39 [13,9; 68,4]	0,97	11,5 [7,9; NE]	9,5 [0,99; NE]	–	–	–	–	–	Subgruppe	
↳ BsAb-eksponeret	7	BsAb (tec., AMG701, PF-068, VWT078)	Cilta-cel	57,1 [18,4; 90,1]	42,9	14,3	0	28,6 (2/7)	0,92	8,2 [4,4; NE]	5,3 [0,6; NE]	–	–	–	–	–	Subgruppe; kortest PFS+DOR	
Suvannasankha, CARTITUDE 2 updated data, FU 18 mdr	20	ADC+BsAb	Cilta-cel	60 (95% CI, 36,1–80,9)	55	–	–	–	–	12,3 (7,2–NE)	9,1 (1,5–13,2)	–	–	–	–	–	Subgruppe	
↳ ADC-eksponeret	13	ADC (belantamab)	Cilta-cel	–	61	–	–	–	–	13,3 (7,2–NE)	9,5 (1,0–15,2)	–	–	–	–	–	Subgruppe	
↳ BsAb-eksponeret	7	BsAb (tec., AMG701, PF-068, VWT078)	Cilta-cel	–	43	–	–	–	–	8,2 (4,4–NE)	5,3 (0,6–NE)	–	–	–	–	–	Subgruppe; kortest PFS+DOR	
Ferri et al. 2023 (Blood Cancer J) Prior BCMA-TT	50	ADC 38, BsAb 7, CAR-T 5 (kumuleret)	Ide-cel	74	–	29	–	–	–	7,4	3,2	–	–	–	2,91 [1,68–5,04]	3,44 [1,45–8,14]	Δ USMRC; overlapper m. Sidana SOC Ide-cel	
↳ Prior ADC	38	ADC (belantamab)	Ide-cel	68	–	22	–	–	–	7,4	3,2	–	–	–	p<0,0001 Prior BCMA-TT vs ingen (ref: ingen prior BCMA)	p=0,005 Prior BCMA-TT vs ingen	Subgruppe; DOR=7,4 mdr	
↳ Prior BsAb	7	BsAb (BCMA)	Ide-cel	86	–	43	–	–	–	2,8	2,8	–	–	–	–	–	Subgruppe; DOR=2,8 mdr (kortest)	
Rees et al. 2024 (Blood Cancer J) CAR-T, prior BDT	16 (8,3%)	Blandet (ADC+BsAb+CAR-T)	Ide-cel/Cilta-cel (+investigationelle)	50	–	–	–	–	–	–	3	–	–	–	0,75 [0,51–1,10]	0,82 [0,52–1,29]	Mayo Clinic; UAFH/ENGIG 192 CAR-T total	
Hansen CIBMTR 2025 (Blood, cilta-cel) Prior BCMA subgr.	47	Belantamab + teclistamab (specificeret)	Cilta-cel	70	–	17	–	–	–	–	–	–	51 [prior BCMA] vs 74 [naiv] p<0,001	81 [prior BCMA] vs 85 [naiv] p=0,09	Sign. i MVA	–	CIBMTR register; delvis overlap m. USMIRC	
↳ Prior belantamab	–	ADC (belantamab)	Cilta-cel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	50	80	–	–	12-mdr PFS+OS rates	
↳ Prior teclistamab	–	BsAb (teclistamab)	Cilta-cel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	54	86	–	–	12-mdr PFS+OS rates	
Hansen et al. 2025 (Comparison ide-cel vs cilta-cel, JCO) Prior BCMA	97	ikke specificeret	Ide-cel vs Cilta-cel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	PFS: 0,48 [0,36–0,63]	OS: 0,67 [0,46–0,97]	Europæisk+US; delvis overlap m. Gagelmann	
Sidana SOC Ide-cel 2025 (Blood, n=821) Prior BCMA subgr.	121 (15%)	ADC 14%, BsAb 0,4%, CAR-T 0,2%	Ide-cel	58	–	16	–	–	–	–	–	–	–	–	Subgr. prior BCMA: p=0,44 (NS)	–	Δ USMRC; overlapper m. Ferri, Hashmi, Sidana RI	
Sidana SOC cilta-cel 2025 (Blood, n=236) Prior BCMA <6 mdr	13	ADC+BsAb+CAR-T (kumuleret)	Cilta-cel	54	–	31	–	–	–	–	6,2	–	–	–	–	–	USMIRC 236 pts	
↳ Prior BCMA ≥6 mdr	16	ADC+BsAb+CAR-T	Cilta-cel	94	–	56	–	–	–	–	16,8	–	–	–	–	–	Timing-effekt markant	
Dima SOC vs KarMMA-1 2024 (Br J Haematol) Prior BCMA-DT	18	ADC 89% (belantamab)	Ide-cel	100	–	50	–	–	–	–	6,2	–	–	–	–	–	Δ USMRC; overlapper m. Sidana SOC	
Hashmi et al. 2024 (Haematologica) Prior BCMA	52 (25%)	ADC+BsAb (ikke spec.)	Ide-cel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,64 [1,08–2,50] p=0,02	1,56 [0,90–2,72] p=0,11 (NS)	Δ USMRC; overlapper m. Sidana SOC	
Ferret FENIX 2024 (Br J Haematol) Prior belantamab	7	ADC (belantamab)	Ide-cel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Sign. inferior (fig. 4C, p=0,0049)	–	Fransk DESCAR-T; UAFH/ENGIG	
Merz et al. 2025 (HemaSphere) Prior BCMA i MVA	22 (11%)	ADC (belantamab)	Ide-cel/Cilta-cel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Sign. inferior (fig. 4C)	–	Europæisk; delvis overlap m. Gagelmann	
Gagelmann MyCARe 2024 (J Clin Oncol) Prior BCMA	45 (18%)	Belantamab + teclistamab	Ide-cel/Cilta-cel / akademisk	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	1,21 [0,62–2,35] p=0,58 (NS)	1,12 [0,42–3,02] p=0,82 (NS)	EU+US; 269 pts total Δ Overlap m. Merz (EU) og USMIRC (US)	
Sidana Ide-cel RI 2024 (Haematologica) Prior BCMA i MVA	53 (25%)	ADC+BsAb (ikke spec.)	Ide-cel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Indgår i MyCARe-score (risikofaktor) FigS6; KM stratificeret	1,81 [1,22–2,67] p=0,003	1,65 [0,99–2,74] p=0,05	Δ USMRC; overlapper m. Sidana SOC
Fandrei et al. 2025 (Blood Cancer Discov) BsAb bridging	10	BsAb bridging (tec. 5, talq. 5)	Ide-cel/Cilta-cel	70 (hele BsAb-bridg.)	–	–	–	–	–	–	Not reached	–	–	–	–	–	Lejlig; unik vinkel (bridging, ikke LOT)	
Mewawalla et al. 2025 (Clin Lymphoma) Post-belantamab CAR-T	14	ADC (belantamab)	Ide-cel (primært)	79	–	–	–	–	–	–	7	NR	–	–	–	–	Uafhængig kohorte (lille)	
Gu et al. 2024 (kasuistik) Post-tec → CAR-T	1	BsAb (teclistamab)	CT103A (BCMA CAR-T)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Enkel kasuistik; teclistamab → CAR-T	
Mailankody et al. 2024 (Nature Med) ALLO-715, allogent	3 (7%)	Prior BCMA-terapi (ikke spec.)	ALLO-715 (allogent BCMA CAR-T)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Fase 1; 43 pts total; 3 med prior BCMA; Ingen separat analyse	
Habib et al. 2024 (Leukemia) Prior BCMA-DT	28 (12,6%)	ADC+BsAb (tec.+belantamab)	Ide-cel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Sign. inferior PFS i MVA	–	Δ USMRC 223 pts; overlapper m. Sidana SOC	
Rana et al. 2025 (Article in Press) BCMA dynamik	10 (13%)	ADC+BsAb (ikke spec.)	Ide-cel/Cilta-cel	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Biomærkerstudie; prior BCMA = lavere BCMA-ekspresion; Δ USMRC overlap	