

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Talquetamab (Talvey®)

Janssen-Cilag GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	6
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	11
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	11
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	12
2.4 Referenzliste für Modul 2	12

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	11
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	12

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus des GPRC5DxCD3 bispesifischen Antikörpers Talquetamab	10
--	----

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CD	Cluster of Differentiation
CR	komplettes Ansprechen (Complete Response)
d. h.	das heißt
EU	Europäische Union
GPRC5D	G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D)
IFN- γ	Interferon- γ
Ig	Immunglobuline
IgG4	Immunoglobulin G4
IL-2	Interleukin-2
IL-10	Interleukin-10
inkl.	inklusive
mg	Milligramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (Major Histocompatibility Complex)
ml	Milliliter
MM	Multiples Myelom
M-Proteine	Monoklonale Proteine
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid)
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
PZN	Pharmazentralnummer
Rb1	Retinoblastom 1
sCR	stringent komplettes Ansprechen (stringent Complete Response)
TCR	T-Zell-Rezeptor (T Cell Receptor)
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α (Tumor Necrosis Factor- α)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Talquetamab
Handelsname:	Talvey®
ATC-Code:	L01FX80
Abkürzung: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
18754627	EU/1/23/1748/001	2 mg/ml Injektionslösung	1 Durchstechflasche
18754633	EU/1/23/1748/002	40 mg/ml Injektionslösung	1 Durchstechflasche
Abkürzungen: EU: Europäische Union; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Das Multiple Myelom

Das Multiple Myelom ist eine hämatologische Krebserkrankung, die zu den häufigsten Tumoren von Knochen und Knochenmark gehört. Sie nimmt ihren Ursprung in den Plasmazellen, die üblicherweise im Knochenmark angesiedelt sind und mit der Produktion von Antikörpern eine wichtige Funktion der Immunabwehr erfüllen.

Myelomzellen sind entartete Plasmazellen, die durch genetische Veränderungen die Fähigkeit erlangen, sich ungehindert zu vermehren, da der natürliche programmierte Zelltod (Apoptose) nicht mehr vollzogen wird. Sie breiten sich unkontrolliert im Knochenmark aus und verdrängen andere blutbildende Stammzellen. Für Myelom-Patienten äußert sich dies in Symptomen wie einer Anämie (Erythrozytenmangel) verbunden mit Schwäche, Abgeschlagenheit und Leistungsabfall, Blutungsneigung (Thrombozytenmangel/Thrombozytopenie) sowie einer erhöhten Infektionsanfälligkeit mit wiederkehrenden zum Teil schweren bakteriellen und viralen Infektionen durch den Leukozyten- (Leukopenie) und Lymphozytenmangel (Lymphopenie) (1). Darüber hinaus produzieren Myelomzellen unkontrolliert den Antikörper der Ursprungszelle sowie Bruchstücke desselben, ohne dass diese eine Funktion für die Immunabwehr haben. Die Ablagerung dieser monoklonalen Proteine (M-Proteine) erfolgt in Organen und kann dort die Durchblutung und die Organfunktion stören. Dem Patienten drohen Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Nieren- oder Leberinsuffizienz sowie Sehstörungen. Das M-Protein kann zusätzlich das periphere Nervensystem schädigen.

Zudem aktivieren Myelomzellen knochenabbauende Zellen (Osteoklasten), wohingegen die knochenaufbauenden Zellen (Osteoblasten) gehemmt und von der Knochenreparatur abgehalten werden. Dies kann zu lokal erhöhtem Knochenabbau (Osteolysen) führen, welche für den Patienten in Form von Knochenschmerzen spürbar werden und unbehandelt zu pathologischen Spontanfrakturen führen können. Durch den Abbau des Knochens wird das in der Knochensubstanz enthaltene Kalzium frei und kann wiederum einen deutlichen Anstieg des Kalziums im Blut zur Folge haben (Hyperkalzämie). Mögliche Symptome einer Hyperkalzämie sind Verwirrheitszustände und Psychosen bis hin zu Bewusstseinsstörungen, Übelkeit, Erbrechen, Herzrhythmusstörungen, Antriebslosigkeit und Muskelschwäche.

Alle diese Symptome führen bei Patienten zu einem hohen Leidensdruck mit einer zunehmenden deutlichen Einschränkung der Alltagsbewältigung und der Reduzierung der Lebensqualität.

Tumorabwehr durch das Immunsystem

Es konnte gezeigt werden, dass das Immunsystem bei aktiver Myelom-Erkrankung dysfunktional und beeinträchtigt ist (2-4). Myelom-Patienten zeigen eine Immun-Parese, d. h. eine Reduktion der normalen Immunglobuline (Ig) (5), die wichtig für die Kennzeichnung der Tumorzellen als körperfremde Zellen sind. Natürliche Killer-Zellen (NK-Zellen) und zytotoxische Cluster of Differentiation (CD)8⁺ T-Zellen, die maßgeblich an der Erkennung und Zerstörung von entarteten Zellen beteiligt sind, können, obwohl sie sowohl im Knochenmark als auch im peripheren Blut vermehrt nachgewiesen werden, die Krankheitsprogression nicht verhindern, sodass von einer immunsuppressiven Mikroumgebung ausgegangen werden kann (6, 7).

Die sich ausbreitenden Myelomzellen verdrängen die gesunde Blutbildung, was in einem Mangel an immunkompetenten Zellen mündet. Dies schränkt die Aktivität des Immunsystems bei Ausübung seiner Funktion noch weiter ein, sodass eine medikamentöse Unterstützung erforderlich sein kann.

Da eine effektive Immunantwort mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und einer Kontrolle der Erkrankung einhergeht (8), kann mit neuen immuntherapeutischen Behandlungsansätzen, die die Eigenschaften des patienteneigenen Immunsystems nutzen und dieses dazu stimulieren, den Krebs zu bekämpfen, die Chance auf ein langes Gesamtüberleben erhöht werden (9, 10).

In der Behandlung des refraktären, rezidierten Multiplen Myeloms kommen derzeit zumeist Therapeutika wie Proteasom-inhibitoren, immun-modulatorischen Pharmazeutika oder monoklonale Antikörper zum Einsatz, welche in Form einer Dauertherapie verabreicht werden. Der schematische Krankheitsverlauf beim Multiplen Myelom zeigt den typischen Wechsel aus Remission und Rezidiv (11) und geht einher mit dem Einsatz verschiedener nacheinander folgender Therapieregime. Im Verlauf der Erkrankung werden die Phasen der Remission und die Zeit bis zum nächsten Rezidiv immer kürzer (12). Ein tiefes Ansprechen bis hin zu einem kompletten Ansprechen (Complete Response, CR) oder sogar stringenten kompletten Ansprechen (stringent Complete Response, sCR) kann in den späten Therapielinien kaum noch erreicht werden. Dieser typische Verlauf des Multiplen Myeloms ist auf die zunehmende Refraktärität der Patienten auf die eingesetzten therapeutischen Substanzen zu erklären: Subklone der Myelomzellen (klonale Evolution) widerstehen den eingesetzten Therapieansätzen und setzen den Erkrankungsverlauf fort. Insbesondere Refraktärität ist mit einer schlechten Prognose verbunden, wodurch neue Wirkmechanismen und Anti-Myelom-Zielstrukturen in den späteren Therapielinien benötigt werden (13).

GPRC5D als molekulare Zielstruktur für die Therapie des Multiplen Myeloms

G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D (G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D, GPRC5D) ist ein 7-Transmembran Rezeptorprotein, das basierend

auf dem Sequenzhomologie-Score als Typ-C-GPCR klassifiziert wird. GPRC5D ist ein Orphan-Rezeptor, dessen Ligand und Signalmechanismen noch identifiziert werden müssen. Der GPRC5D-Rezeptor ist ein 354 Aminosäuren langes Protein mit einem – im Vergleich zu anderen Familienmitgliedern – relativ kurzen 27 Aminosäuren langen N-Terminus. Die GPRC5D-Messenger-Ribonukleinsäure (messenger Ribonucleic Acid, mRNA) ist sowohl in Zellen mit einem Plasmazell-Phänotyp, als auch in allen malignen Plasmazellen von Patienten mit Multiplem Myelom exprimiert (14, 15). GPRC5D-Expression bei Patienten mit Multiplen Myelom korrelierte mit der Plasmazellbelastung und genetischen Aberrationen wie z.B. (Rb1)-Deletion (Rb1: Retinoblastom 1) (14). Das Expressionsprofil von GPRC5D macht es zu einem Ziel für T-Lymphozyten (T-Zell)-vermittelte Therapie zur Behandlung von Plasmazellerkrankungen wie dem multiplen Myelom.

Talquetamab aktiviert T-Zellen und lenkt sie zu den Myelomzellen

T-Zellen sind ein elementarer Bestandteil des zellulären Immunsystems und erfüllen vielfältige Funktionen. Primär erkennen T-Zellen durch ihre hochvariablen und spezifischen T-Zell-Rezeptoren Antigenfragmente, die über MHC-I- und MHC-II-Moleküle (MHC: Major Histocompatibility Complex) präsentiert werden. Werden unbekannte, körperfremde Peptidketten erkannt, werden T-Zellen aktiviert, die einerseits die Zellen eliminieren, welche das fremde Peptidfragment präsentieren. Gleichzeitig schütten T-Zellen immunmodulatorische Zytokine und andere Botenstoffe aus, die eine systemische Immunreaktion treiben können. Zusätzlich spielen T-Helferzellen eine wichtige Rolle bei der Aktivierung von B-Zellen und damit der humoralen, antikörpervermittelten Immunität. Spezielle Untergruppen von T-Zellen wiederum sind relevant für die Regulation der Immunantwort und können auch suppressive Eigenschaften haben (16).

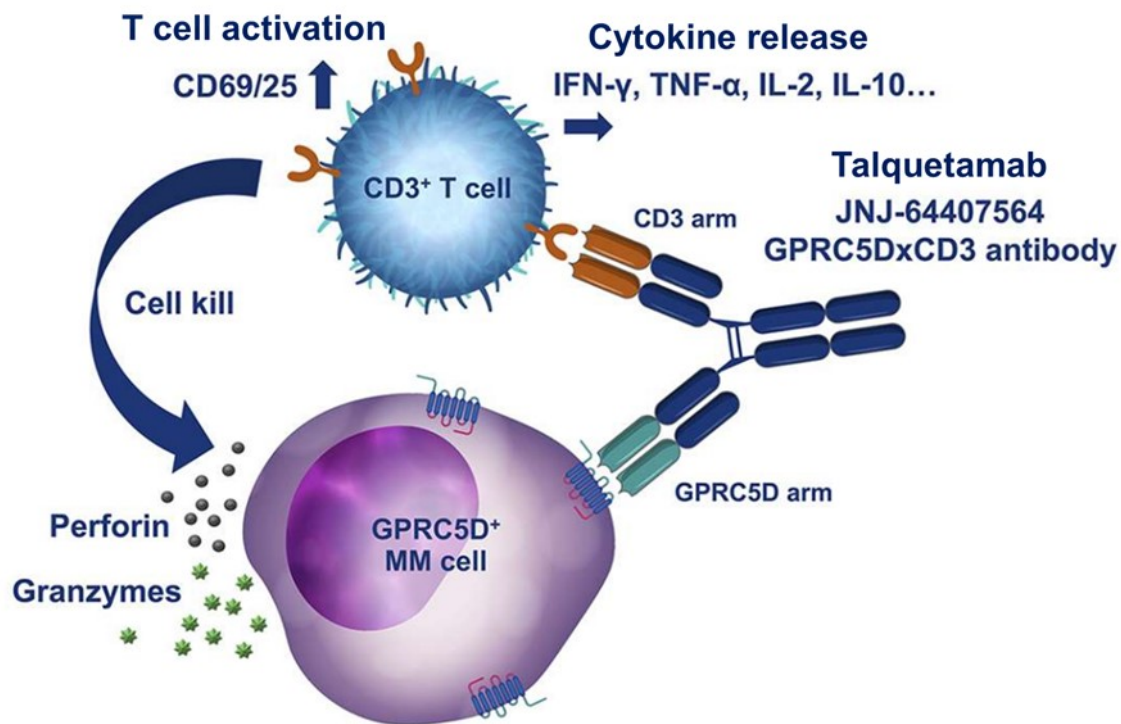
Talquetamab (JNJ-64407564) ist ein bispezifischer humanisierter IgG4-Antikörper (IgG4: Immunoglobulin G4) (17). Mittels GenMab® Technologie entsteht Talquetamab aus zwei halben Antikörpern, die unter geeigneten Redox-Bedingungen fusionieren. Es entsteht ein Antikörper mit zwei unterschiedlichen Fab-Regionen, die zwei unterschiedliche Strukturen erkennen und binden können (18).

Als bispezifischer Antikörper bindet Talquetamab mit dem einen Fab-Arm an die Untereinheit CD3 des T-Zell-Rezeptors (T Cell Receptor, TCR) auf der T-Zelle. Neben der festen Bindung an die T-Zelle erfolgt so eine konformatorische Änderung in der Struktur des TCR, sodass Signaltransduktionsprozesse ausgelöst werden, die zur Aktivierung der T-Zelle führen. Die Aktivierung der T-Zelle ist in diesem Fall unabhängig von MHC-Restriktion und dem Vorhandensein von Antigen (19).

Der andere Arm des Antikörpers bindet an die extrazellulären Anteile von GPRC5D und somit an Plasmazellen und vor allem Myelomzellen (17).

Binden beide Arme des bispezifischen Antikörpers an ihre Zielstrukturen CD3 und GPRC5D, sorgen sie für eine enge Proximität von Myelomzelle und T-Zelle. Die Bindung an CD3 erzeugt zudem die Aktivierung der T-Zelle, sodass eine immunologische Synapse zwischen der T-Zelle und der Myelomzelle ausgebildet wird. In der Folge wird die Zellmembran der Myelomzelle

durchlässig für von der T-Zelle freigesetzte zytotoxische Substanzen wie Granzym oder Perforin, welche in der Myelomzelle die Aktivierung des Apoptose-Programms auslösen, sodass die Myelomzelle schließlich abstirbt und von Makrophagen und anderen Phagozyten eliminiert wird. Die Phagozyten wiederum können die Tumorantigene prozessieren und MHC-abhängig präsentieren, sodass zusätzlich eine antigenspezifische Immunantwort gegen die Myelomzellen induziert werden kann (17).



Abkürzungen: CD: Cluster of Differentiation; GPRC5D: G Protein-Coupled Receptor Class C Group 5 Member D (G-Protein-gekoppelte Rezeptorfamilie C, Gruppe 5, Mitglied D); IFN-γ: Interferon-γ; IL-2: Interleukin-2; IL-10: Interleukin-10; TNF-α: Tumornekrosefaktor-α (Tumor Necrosis Factor-α)

Quelle: modifiziert nach Pillarisetti et al. (2020) (17)

Abbildung 2-1: Schematische Darstellung des Wirkmechanismus des GPRC5DxCD3 bispezifischen Antikörpers Talquetamab

Der Antikörper Talquetamab bindet mit seinen beiden unterschiedlichen variablen Anteilen der Fab-Fragmente an CD3 (blauer Anteil) und an GPRC5D (grüner Anteil). Auf diese Weise werden GPRC5D exprimierende Myelomzellen mit CD3-exprimierenden T-Zellen in engen Kontakt gebracht. Darüber hinaus wird die T-Zelle durch die Bindung von Talquetamab aktiviert. Dies spiegelt sich in der Hochregulation von T-Zell-Aktivierungsmarkern wie CD25 oder CD69 wider. Ebenso wird die Expression und Ausschüttung von Zytokinen wie unter anderem Interferonen, Tumornekrosefaktor-α (TNF-α) oder Interleukin-2 (IL-2) induziert, die zu einer Verstärkung der Immunreaktion beitragen. Innerhalb kürzester Zeit aber bildet die T-Zelle eine immunologische Synapse mit der Myelomzelle aus, schüttet zytotoxische Moleküle wie Granzym und Perforin aus und induziert so Apoptose der Myelomzelle, die in der Folge

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

abstirbt. Diesen Prozess kann eine einzige T-Zelle mehrfach hintereinander in kürzester Zeit durchlaufen und so viele Myelomzellen effizient eliminieren (17).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Talvey® wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit rezidiertem und refraktärem multiplen Myelom, die zuvor bereits mindestens drei Therapien erhalten haben, darunter einen immunmodulatorischen Wirkstoff, einen Proteasom-Inhibitor und einen Anti-CD38-Antikörper, und die während der letzten Therapie eine Krankheitsprogression gezeigt haben.	ja	Decision Date: 21.08.2023 Notification Date: 22.08.2023	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzung: CD: Cluster of Differentiation			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet stammen aus der Fachinformation von Talvey® (Stand: August 2023) (20).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Es liegt kein weiteres Anwendungsgebiet vor	Nicht zutreffend

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Datenbanken der Janssen-Cilag GmbH. Die Informationen zum Anwendungsgebiet und zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Fachinformation, weiterführender Sekundärliteratur sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Kyle RA, Gertz MA, Witzig TE, Lust JA, Lacy MQ, Dispenzieri A, et al. Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma. Mayo Clin Proc. 2003;78(1):21-33.
2. Dasanu CA. Immune alterations in untreated and treated multiple myeloma. J Oncol Pharm Pract. 2012;18(2):257-263.
3. Pratt G, Goodyear O, Moss P. Immunodeficiency and immunotherapy in multiple myeloma. Br J Haematol. 2007;138(5):563-579.
4. Schütt P, Brandhorst D, Stellberg W, Poser M, Ebeling P, Muller S, et al. Immune parameters in multiple myeloma patients: influence of treatment and correlation with opportunistic infections. Leuk Lymphoma. 2006;47(8):1570-1582.
5. Rawstron AC, Davies FE, Owen RG, English A, Pratt G, Child JA, et al. B-lymphocyte suppression in multiple myeloma is a reversible phenomenon specific to normal B-cell progenitors and plasma cell precursors. Br J Haematol. 1998;100(1):176-183.
6. Perez-Andres M, Almeida J, Martin-Ayuso M, Moro MJ, Martin-Nunez G, Galende J, et al. Characterization of bone marrow T cells in monoclonal gammopathy of undetermined significance, multiple myeloma, and plasma cell leukemia demonstrates

- increased infiltration by cytotoxic/Th1 T cells demonstrating a skewed TCR-Vbeta repertoire. Cancer. 2006;106(6):1296-1305.*
7. Raitakari M, Brown RD, Gibson J, Joshua DE. *T cells in myeloma. Hematol Oncol. 2003;21(1):33-42.*
 8. Bryant C, Suen H, Brown R, Yang S, Favaloro J, Aklilu E, et al. *Long-term survival in multiple myeloma is associated with a distinct immunological profile, which includes proliferative cytotoxic T-cell clones and a favourable Treg/Th17 balance. Blood Cancer J. 2013;3(9):e148.*
 9. Borghaei H, Smith MR, Campbell KS. *Immunotherapy of cancer. Eur J Pharmacol. 2009;625(1-3):41-54.*
 10. DeVita VT, Jr., Rosenberg SA. *Two hundred years of cancer research. N Engl J Med. 2012;366(23):2207-2214.*
 11. Hajek R. *Strategies for the Treatment of Multiple Myeloma in 2013: Moving Toward the Cure. Chapter 1.* In: Hajek R, editor. Multiple Myeloma. Rijeka: IntechOpen; 2013. p. 1-12.
 12. Yong K, Delforge M, Driessen C, Fink L, Flinois A, Gonzalez-McQuire S, et al. *Multiple myeloma: patient outcomes in real-world practice. Br J Haematol. 2016;175(2):252-264.*
 13. Gandhi UH, Cornell RF, Lakshman A, Gahvari ZJ, McGehee E, Jagosky MH, et al. *Outcomes of patients with multiple myeloma refractory to CD38-targeted monoclonal antibody therapy. Leukemia. 2019;33(9):2266-2275.*
 14. Atamaniuk J, Gleiss A, Porpaczy E, Kainz B, Grunt TW, Raderer M, et al. *Overexpression of G protein-coupled receptor 5D in the bone marrow is associated with poor prognosis in patients with multiple myeloma. European Journal of Clinical Investigation. 2012;42(9):953-960.*
 15. Frigyesi I, Adolfsson J, Ali M, Christophersen MK, Johnsson E, Turesson I, et al. *Robust isolation of malignant plasma cells in multiple myeloma. Blood. 2014;123(9):1336-1340.*
 16. Bonilla FA, Oettgen HC. *Adaptive immunity. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S33-40.*
 17. Pillarisetti K, Edavettal S, Mendonca M, Li Y, Tornetta M, Babich A, et al. *A T-cell-redirecting bispecific G-protein-coupled receptor class 5 member D x CD3 antibody to treat multiple myeloma. Blood. 2020;135(15):1232-1243.*
 18. Labrijn AF, Meesters JI, de Goeij BE, van den Bremer ET, Neijssen J, van Kampen MD, et al. *Efficient generation of stable bispecific IgG1 by controlled Fab-arm exchange. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013;110(13):5145-5150.*
 19. Ross SL, Sherman M, McElroy PL, Lofgren JA, Moody G, Baeuerle PA, et al. *Bispecific T cell engager (BiTE(R)) antibody constructs can mediate bystander tumor cell killing. PLoS One. 2017;12(8):e0183390.*
 20. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation TALVEY® Injektionslösung. Stand: August 2023. 2023.*