

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Tafasitamab (MINJUVI®)

Incyte Biosciences Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 30.08.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Inhaltsverzeichnis.....	1
Tabellenverzeichnis.....	2
Abbildungsverzeichnis.....	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen.....	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet) ^c	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	13
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	18
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)	19
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ASK	Arzneistoffkatalognummer
ASZT	Autologe Stammzelltransplantation
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAR	Chimeric Antigen Receptor
CD	Cluster of Differentiation
CHOP	Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin (Doxorubicin, Adriamycin), Vincristin, Predniso(lo)n
CR	Vollständiges Ansprechen (Complete Response)
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events
DLBCL	Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom (Diffuse Large B-Cell-Lymphoma)
EG	Europäische Gemeinschaft
EU	Europäische Union
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases)
KI	Konfidenzintervall
N	Anzahl der Patienten in der Analyse
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
ORR	Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate)
PFS	Progressionsfreies Überleben (Progression Free Survival)
PR	Partielles Ansprechen (Partial Response)
PZN	Pharmazentralnummer
RMP	Risikomanagement-Plan
R/R	Rezidiert oder refraktär
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis (Adverse Event)

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Incyte Biosciences Germany GmbH
Anschrift:	Fraunhoferstraße 9 82152 Planegg

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Incyte Biosciences Distribution B.V.
Anschrift:	Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Niederlande

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Tafasitamab
Handelsname:	MINJUVI®
ATC-Code:	L01XC35
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45407
Pharmazentralnummer (PZN)	17540887
ICD-10-GM-Code	C83.3
Alpha-ID	I114432

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
MINJUVI [®] wird angewendet in Kombination mit Lenalidomid gefolgt von einer MINJUVI [®] -Monotherapie für die Behandlung bei erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), für die eine autologe Stammzelltransplantation (ASZT) nicht infrage kommt.	26.08.2021	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 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. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete	Nicht zutreffend

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)^c

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	R/R DLBCL ^d	Nicht zutreffend ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. c: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) müssen nicht vorgelegt werden. d: Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; R/R: Rezidiert oder refraktär; SGB V: Sozialgesetzbuch; zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Tafasitamab (MINJUVI[®]) ist gemäß der Verordnung (Europäische Gemeinschaft, EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (EU/3/14/1424). Die Anerkennung des Orphan Drug Status erfolgte erstmals am 15.01.2015 und wurde am 15.07.2021 erneut bestätigt. Nach § 35a Absatz 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt; Nachweise zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Beurteilung des Nutzens und Zusatznutzens von Tafasitamab zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt, werden die Ergebnisse der einarmigen, zulassungsbegründenden Studie L-MIND dargestellt. Aufgrund des Orphan-Drug-Status von Tafasitamab gilt der Zusatznutzen gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 Sozialgesetzbuch (SGB) V durch die Zulassung als belegt. Die konkrete Ableitung und Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt auf Basis des indirekten Vergleichs der Studie L-MIND mittels adjustiertem indirekten Vergleich aus der Studie RE-MIND2.

Mortalität:

In der Studie L-MIND verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums 37 von 80 Patienten (46,3%). Die mediane Ereigniszeit betrug 31,6 Monate.

In der Studie RE-MIND2 verstarben innerhalb des Beobachtungszeitraums 36 von 76 Patienten (47,4%), die Tafasitamab+Lenalidomid erhalten hatten und 49 von 76 Patienten mit Therapie nach Maßgabe des Arztes (64,5%). Das Hazard Ratio (HR) zeigt einen erheblichen Überlebensvorteil für Patienten unter der Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,553 [0,358; 0,855]; 0,0076). Patienten unter der Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid zeigen eine dreimal längere mediane Überlebenszeit entsprechend einer Erhöhung der Überlebenszeit von knapp einem (11,6 Monate) auf nahezu 3 Jahre (34,1 Monate) im Vergleich zu Patienten unter Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Morbidität:

Progressionsfreies Überleben

In der Studie L-MIND trat innerhalb des Beobachtungszeitraums bei 40 von 80 Patienten ein Ereignis auf (50%). Bei 33 Patienten erfolgte eine Progression (41,3%), 7 Patienten verstarben (8,8%). Die mediane Ereigniszeit betrug 12,1 Monate.

In der Studie RE-MIND2 trat bei 46 von 76 Patienten (60,5%) unter der Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid ein Progress oder ein Todesfall ohne vorherigen Progress auf. Bei Patienten, die eine Therapie nach Maßgabe des Arztes erhielten, trat bei 52 der 76 Patienten (68,4%) ein Progress oder ein Todesfall ohne vorherigen Progress auf. Die medianen Ereigniszeiten zeigen eine Verdopplung der Zeit bis zum medianen Ereignis für Patienten unter der Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid (12,1 Monate) im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (5,8 Monate). Das HR zeigt eine Halbierung des Risikos für einen Progress oder Tod (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,424 [0,278; 0,647]; <0,0001).

Objektive Ansprechrates/Dauer des Ansprechens

In der Studie L-MIND erreichten 46 von 80 Patienten (57,5%) innerhalb des Beobachtungszeitraums ein vollständiges Ansprechen (Complete Response, CR) oder ein Partielles Ansprechen (Partial Response, PR). Die CR-Rate betrug 40%, die PR-Rate 17,5%. In der Studie L-MIND betrug die mediane Dauer des Ansprechens 34,6 Monate.

In der Studie RE-MIND2 erreichten 51 von 76 Patienten (67,1%) der Patienten, die Tafasitamab+Lenalidomid erhielten und 37 von 76 Patienten (48,7%) der Patienten, die eine Therapie nach Maßgabe des Arztes erhielten, innerhalb des Beobachtungszeitraums eine CR oder PR. Damit zeigte sich unter der Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid eine deutlich höhere Ansprechrates als unter der Therapie nach Maßgabe des Arztes. In der Studie RE-MIND2 beträgt die mediane Dauer des Ansprechens unter der Behandlung mit Tafasitamab+Lenalidomid 26,1 Monate, unter der Therapie nach Maßgabe des Arztes sind es 6,6 Monate. Das HR zeigt eine deutliche Verlängerung der Dauer des Ansprechens unter der Behandlung mit Tafasitamab+Lenalidomid (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,323 [0,175; 0,608]; 0,0005).

Hinsichtlich des Mortalitätsendpunkts Gesamtüberleben sowie der Morbiditätsendpunkte PFS, Objektive Ansprechrates (Objective Response Rate, ORR), CR und Dauer des Ansprechens ergaben sich in der Studie RE-MIND2 keine fazitrelevanten Effektmodifikationen.

Unerwünschte Ereignisse

In der Studie L-MIND traten bei allen Patienten unerwünschte Ereignisse (Adverse Events, UE) auf. Schwere UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 traten bei etwa drei Viertel der Patienten auf (77,8%), schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) bei ca. der Hälfte der Patienten (51,9%). Die Therapie mit Tafasitamab haben aufgrund von UE ca. 15% der Patienten abgebrochen, ca. 22% der Patienten brachen die Therapie mit Lenalidomid aufgrund von UE ab. Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten in der Studie L-MIND lediglich vereinzelt auf. Im Hinblick auf das Anwendungsgebiet zeigten sich keine Auffälligkeiten.

In der Studie RE-MIND2 brachen unter der Behandlung mit Tafasitamab+Lenalidomid 10,5% der Patienten die Therapie aufgrund von UE ab, unter der Behandlung mit der Therapie nach Maßgabe des Arztes brachen 6,6% der Patienten die Therapie aufgrund von UE ab.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine ASZT nicht infrage kommt	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		
ASZT: Autologe Stammzelltransplantation; DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Vor dem Hintergrund, dass die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen für die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet (Patienten mit DLBCL, die nach einer oder mehreren systemischen Therapien eine rezidivierte oder refraktäre Erkrankung aufweisen, ohne dass eine Remission erzielt werden konnte und für die eine ASZT nicht infrage kommt) nicht für die Behandlung ausreichen, besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf an wirksamen und lebensverlängernden Therapieoptionen.

Mit der Kombinationstherapie aus dem monoklonalen Antikörper Tafasitamab und dem Immunmodulator Lenalidomid, gefolgt von einer Tafasitamab-Monotherapie, steht den Patienten nun eine klinisch wirksame Therapieoption zur Verfügung, die gleichzeitig gut verträglich ist.

Mortalität

Von den im Rahmen der Studie L-MIND mit Tafasitamab+Lenalidomid behandelten Patienten (Anzahl der Patienten in der Analyse [N] =80) verstarben 37 Patienten (46,3%). In der Studie

RE-MIND2 lag die Zahl der Ereignisse unter Therapie nach Maßgabe des Arztes mit 64,5% im Vergleich zur Gruppe mit der Behandlung Tafasitamab+Lenalidomid (47,4%) deutlich höher. Bezogen auf die mediane Überlebenszeit ist eindeutig zu erkennen, dass sich bei Patienten, die Tafasitamab+Lenalidomid erhalten haben, die mediane Überlebenszeit verdreifachte (Tafasitamab+Lenalidomid 34,1 [18,3; n. e.] im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes 11,6 [8,8; 16,1]). Die Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben der Studie RE-MIND2 zeigt die Überlebenskurven der beiden Studienarme. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Aufspaltung der beiden Patientengruppen nach drei Monaten erfolgt und Patienten unter Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid signifikante Überlebensvorteile gegenüber den Patienten haben, die eine Therapie nach Maßgabe des Arztes erhalten. In der Gesamtschau zeigen sich statistisch signifikante und für die Patienten überaus relevante Überlebensvorteile durch die Behandlung mit Tafasitamab+Lenalidomid (HR [95%-KI] 0,553 [0,358; 0,855]; 0,0076). Das Risiko, an einem R/R DLBCL zu versterben, kann durch die Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid nahezu halbiert und die zu erwartende Lebenszeit somit deutlich verlängert werden.

Morbidität

Progressionsfreies Überleben (PFS)

Progressionsfreies Überleben ist definiert als Zeitintervall ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zur Tumorprogression oder bis zum Tod jeglicher Ursache. In der Studie L-MIND trat bei 40 von 80 Patienten ein Ereignis auf (50%). In der Studie RE-MIND2 trat bei 46 von 76 Patienten (60,5%) ein Progress oder ein Todesfall ohne vorherigen Progress unter der Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid auf, während unter Therapie nach Maßgabe des Arztes bei 52 von 76 Patienten (68,4%) ein Ereignis eintrat. Die medianen Ereigniszeiten zeigen eine Verdopplung der Zeit bis zum medianen Ereignis für Patienten unter Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid (12,1 Monate) im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes (5,8 Monate). Das Risiko für einen Progress oder Tod ist halbiert (HR [95%-KI]; p-Wert: 0,424 [0,278; 0,647]; <0,0001). Somit wird die progressionsfreie Überlebenszeit unter einer Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid im Vergleich zur Therapie nach Maßgabe des Arztes deutlich verlängert.

Das Hinauszögern der Krankheitsprogression ist gerade in der im vorliegenden Dossier beschriebenen Patientenpopulation (Patienten mit einem rezidierten oder refraktären DLBCL, die bereits mit einer oder mehreren Therapien behandelt wurden) von großer Relevanz. Eine Progression der Erkrankung erfordert weitere belastende Therapien und kann eine reduzierte Lebenserwartung zur Folge haben. Die lang anhaltende Remission durch Tafasitamab+Lenalidomid bei generell guter Verträglichkeit verbessert die Perspektive der Patienten.

Objektive Ansprechrate (ORR)

Die ORR wird als die Häufigkeit des Erreichens eines vollständigen oder partiellen Ansprechens definiert. In der Studie L-MIND erreichten von 80 Patienten unter Tafasitamab+Lenalidomid 46 Patienten (57,5%) eine ORR. 32 Patienten (40,0%) zeigten eine

CR und 14 Patienten (17,5%) eine PR. In der Studie RE-MIND2 kam es bei 51 von 76 Patienten zu einem ORR (67,1%) unter Tafasitamab+Lenalidomid, während unter einer Therapie nach Maßgabe des Arztes 37 von 76 Patienten (48,7%) eine ORR erreichten. Das Ansprechen der Erkrankung auf die Behandlung ist die Grundvoraussetzung für patientenrelevante Effekte einer antineoplastischen Therapie und hat einen hohen prognostischen Wert für den weiteren Krankheitsverlauf. Beim DLBCL handelt es sich um eine rasch progrediente Erkrankung, die schnell zum Tode führen kann. Spricht ein Tumor auf die Therapie an, kann dadurch die Zeit bis zur Progression und bis zur Verschlechterung der Symptomatik verlängert werden. Daher ist ein Ansprechen nicht nur von klinisch-therapeutischem Interesse, sondern hat auch einen positiven psychologischen Effekt auf die mit einer onkologischen Therapie behandelten Patienten. Diese Aspekte deuten auf eine hohe Patientenrelevanz hin. Insbesondere die CR, welche die komplette Rückbildung aller Symptome und klinischen Anzeichen des DLBCL abbildet, ist von erheblicher Patientenrelevanz. In der Studie L-MIND hatten 40,0% der Patienten ein CR unter der Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid. Ähnliche Werte zeigten sich in der Studie RE-MIND2: Unter der Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid kam es bei 38,2% der Patienten zu einem CR, während unter der Therapie nach Maßgabe des Arztes 21,1% der Patienten vollständig auf die Therapie ansprachen.

Das gute Ansprechen auf die Therapie mit Tafasitamab+Lenalidomid ist als bedeutsam für den Patienten einzustufen, da eine Verschlechterung der Erkrankung hinausgezögert und die Prognose wesentlich verbessert wird.

Sicherheit

In der Studie L-MIND traten bei allen Patienten UE (alle Grade) auf. Schwere UE vom Grad ≥ 3 der allgemeinen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria of Adverse Events, CTCAE) traten bei 77,8% der Patienten auf, SUE bei 51,9%. Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse traten in der Studie L-MIND lediglich vereinzelt auf. Im Hinblick auf das Anwendungsgebiet zeigen sich keine Auffälligkeiten.

Das Auftreten von UE führte jedoch nur selten zu einem Therapieabbruch, was insgesamt die sehr gute Verträglichkeit der Therapie widerspiegelt. In der Studie L-MIND brachen lediglich 12 von 81 Patienten die Therapie mit Tafasitamab aufgrund von UE ab. Ein Therapieabbruch der Kombinationstherapie Tafasitamab+Lenalidomid war bei 10 Patienten der Fall. In der Studie RE-MIND2 lag die Therapieabbruchrate ähnlich gering, wie bereits in der Studie L-MIND: 8 Patienten von insgesamt 76 Patienten brachen die Therapie Tafasitamab+Lenalidomid aufgrund von UE ab.

Fazit:

Zusammengefasst zeigt Tafasitamab durchweg positive Effekte insbesondere im Bereich Mortalität. Durch die Zulassung wird Tafasitamab als sicheres und wirksames Arzneimittel eingestuft, das im Vergleich zu dem im selben AWG zugelassenen Polatuzumab Vedotin vergleichbare Ansprechraten und eine längere Ansprechdauer aufweist. Auf Basis der beschriebenen Ergebnisse ergibt sich für diese besonders vulnerable Patientengruppe ein Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen von Tafasitamab+Lenalidomid im

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

vorliegenden Anwendungsgebiet für Patienten mit einem R/R DLBCL nach einer oder mehreren systemischen Therapien, für die eine ASZT nicht infrage kommt.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Das DLBCL (ICD-10, C83.3) gehört zur Klasse der Non-Hodgkin-Lymphome (NHL) und ist die häufigste Form des B-Zell-Lymphoms. Es zählt zu den reifzelligen lymphatischen Neoplasien und ist durch einen aggressiven Verlauf gekennzeichnet, der unbehandelt schnell zum Tod führt. Die Patienten weisen bei Diagnosestellung meist rasch progrediente Lymphknotenvergrößerungen und/oder extranodale Manifestationen auf. Die Entstehung des DLBCL erfolgt in der Mehrzahl der Fälle ohne klinisch erkennbaren Verlauf (de novo) und tritt überwiegend bei älteren Patienten mit einem Durchschnittsalter jenseits des sechzigsten Lebensjahres auf.

Das DLBCL ist eine prinzipiell heilbare Erkrankung, die, sofern Komorbiditäten oder andere Umstände das nicht ausschließen, mit kurativer Intention behandelt werden kann. Die Prognose des DLBCL hat sich in den letzten zehn Jahren erheblich verbessert, was vor allem auf den Zusatz von Rituximab, zur Standardchemotherapie (CHOP [Cyclophosphamid, Hydroxydaunorubicin [Doxorubicin, Adriamycin], Vincristin [Oncovin[®]], Predniso[lo]n]), zurückzuführen ist. Für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung ist die Prognose mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr jedoch weiterhin schlecht.

Die Zielpopulation umfasst gemäß Zulassung erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Gemäß dieser Definition umfasst die Patientenpopulation für die Therapie mit Tafasitamab in Kombination mit Lenalidomid Patienten, die – da sie für eine ASZT ungeeignet sind –, eine schlechte Prognose haben und nach der Standard-(Immun)chemotherapie ein Rezidiv entwickelten oder ein refraktäres DLBCL aufweisen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet haben eine nach einer oder mehr systemischen Therapien rezidierte oder refraktäre Erkrankung, ohne dass eine dauerhafte Remission erzielt werden konnte, und kommen für eine ASZT nicht infrage. Während für DLBCL-Patienten in der Erstlinien-Therapie primär kurative Behandlungskonzepte mit einem 5-Jahres-Gesamtüberleben von bis zu 70% zur Verfügung stehen, ist für Patienten mit rezidivierter oder refraktärer Erkrankung die Prognose mit einem medianen Überleben von weniger als einem Jahr deutlich schlechter. Der Einsatz potenziell kurativer Therapien (d. h. intensive Induktionstherapie gefolgt von einer konsolidierenden Hochdosis-Therapie mit anschließender ASZT, allogene Stammzelltransplantation, CAR-T-Zell-Therapien, erneute Immunchemotherapie) ist in dieser Situation häufig nicht mehr möglich.

Letztendlich gibt es keine übereinstimmend empfohlene Standardtherapie für Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem DLBCL, die für eine Stammzelltransplantation ungeeignet sind. Weitere Kombinations-Chemo(immun)therapien sollten nur bei denjenigen Patienten angewendet werden, die tatsächlich von einer weiteren Therapie profitieren könnten. Vielen Patienten blieb daher bislang lediglich die Teilnahme an einer Studie, um ihre Therapieoptionen zu verbessern.

Das Cluster of Differentiation (CD19)-Antigen, an das Tafasitamab bindet, ist aufgrund der verlässlichen Expression ab Beginn der B-Zell-Reifung bis zu den reifen B-Zellen insbesondere für Patienten, bei denen eine vorangegangene CD20-gerichtete Therapie keine ausreichende Wirksamkeit (mehr) zeigt, ein vielversprechender Angriffspunkt. Mit Tafasitamab (in Kombination mit Lenalidomid) steht Patienten mit R/R DLBCL, die nicht für eine ASZT infrage kommen, nun eine neue wirksame Therapieoption zur Verfügung, die im Vergleich zum seit Januar 2020 im selben Anwendungsgebiet zugelassenen Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Polivy® (Polatuzumab Vedotin) sowohl vergleichbare Ansprechraten als auch eine längere Ansprechdauer als auch verlängertes Gesamtüberleben aufweist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	R/R DLBCL ^b	1.212-3.270
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; R/R::Rezidiert oder refraktär		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	R/R DLBCL	Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt	erheblich	1.212-3.270
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; R/R: Rezidiert oder refraktär				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	R/R DLBCL ^b	<u>1. Jahr:</u> Tafasitamab 158.397,22 € - 158.403,10 € <u>1. Jahr: Lenalidomid</u> 94.247,04 € Σ 1. Jahr: 252.644,26 € - 252.650,14 € Σ Folgejahr(e) Tafasitamab Monotherapie: 124.847,57 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Erwachsene Patienten mit rezidiertem oder refraktärem diffusen großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; R/R: Rezidiert oder refraktär		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie) ^b	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	R/R DLBCL ^c	Nicht zutreffend.		

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Aufgrund des Status eines Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens ist der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen mit der Zulassung festgestellt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden.

c: Erwachsene Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem diffusem großzelligem B-Zell-Lymphom, für die eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt.

DLBCL: Diffuses großzelliges B-Zell-Lymphom; R/R: Rezidiviert oder refraktär; SGB: Sozialgesetzbuch

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Incyte verfügt über ein funktionierendes Pharmakovigilanzsystem und gewährleistet damit die Einhaltung der Verpflichtungen, die sich im Risk-Management-Plan (RMP) bezüglich der angegebenen potenziellen Sicherheitsbedenken ergeben. Es sind insbesondere die folgenden Punkte hinsichtlich der Behandlung mit MINJUVI® zu berücksichtigen:

MINJUVI® muss von medizinischem Fachpersonal verabreicht werden, das Erfahrung in der Behandlung von Krebspatienten hat.

MINJUVI® ist zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung bestimmt. Eine Prämedikation zur Verringerung des Risikos von infusionsbedingten Reaktionen sollte 30 Minuten bis 2 Stunden vor der Tafasitamab-Infusion verabreicht werden. Bei Patienten, bei denen während der ersten 3 Infusionen keine infusionsbedingten Reaktionen auftreten, ist die Prämedikation bei nachfolgenden Infusionen optional. Die Prämedikation kann Antipyretika (z. B. Paracetamol), Histamin-H1-Rezeptorenblocker (z. B. Diphenhydramin), Histamin-H2-Rezeptorenblocker (z. B. Cimetidin) oder Glukokortikosteroide (z. B. Methylprednisolon) umfassen.

Die empfohlene Dosis von MINJUVI® beträgt 12 mg pro kg Körpergewicht, verabreicht als intravenöse Infusion gemäß dem folgenden Zeitplan:

- Zyklus 1: Infusion an Tag 1, 4, 8, 15 und 22 des Zyklus.
- Zyklen 2 und 3: Infusion an Tag 1, 8, 15 und 22 jedes Zyklus.
- Zyklus 4 bis zur Krankheitsprogression: Infusion an Tag 1 und 15 jedes Zyklus.

Jeder Zyklus dauert 28 Tage.

Zusätzlich sollten Patienten Lenalidomid-Kapseln in der empfohlenen Initialdosis von 25 mg täglich an den Tagen 1 bis 21 jedes Zyklus einnehmen. Die Initialdosis und die nachfolgenden Dosen können gemäß der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von Lenalidomid angepasst werden. MINJUVI® wird für bis zu zwölf Zyklen in Kombination mit Lenalidomid verabreicht. Die Behandlung mit Lenalidomid sollte

nach maximal zwölf Zyklen der Kombinationstherapie beendet werden. Die Patienten sollten die MINJUVI®-Infusionen weiterhin als Einzelwirkstoff an Tag 1 und 15 jedes 28-tägigen Zyklus erhalten, bis Krankheitsprogression oder inakzeptable Toxizität auftritt.

Mögliche Nebenwirkungen einer Therapie mit Tafasitamab sind vor allem Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion und Myelosuppression. Treten Reaktionen im Zusammenhang mit der Infusion auf, muss die MINJUVI®-Infusion unterbrochen und sofort die Anzeichen und Symptome behandelt werden. Die Infusion darf erst fortgesetzt werden, wenn die Anzeichen und Symptome abgeklungen sind oder sich auf Grad 1 verringert haben. Treten Nebenwirkungen in Form einer Myelosuppression auf, muss die Infusion ausgesetzt und das große Blutbild wöchentlich überwacht werden, bis bei einer Thrombozytopenie die Thrombozytenzahl auf $\geq 50.000/\mu\text{l}$ zurückgekehrt ist bzw. bis bei einer Neutropenie die Neutrophilenzahl auf $\geq 1.000/\mu\text{l}$ angestiegen ist.

Das große Blutbild sollte während der gesamten Behandlung und vor der Verabreichung jedes Behandlungszyklus überwacht werden. Eine Zytopenie kann eine Verzögerung, Dosisreduktion oder das Absetzen von Lenalidomid und/oder eine Verzögerung oder das Absetzen von Tafasitamab erfordern. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, Anzeichen oder Symptome von Fieber oder andere Hinweise auf eine mögliche Infektion wie Schüttelfrost, Husten oder Schmerzen beim Wasserlassen oder Anzeichen oder Symptome von Blutergüssen oder Blutungen sofort zu melden.

Da während einer Behandlung mit Tafasitamab auch tödlich verlaufende und schwerwiegende Infektionen, einschließlich opportunistische Infektionen, auftraten, sollte Patienten mit einer aktiven Infektion Tafasitamab nur verabreicht werden, wenn die Infektion angemessen behandelt und gut kontrolliert ist. Patienten mit wiederkehrenden oder chronischen Infektionen in der Vorgeschichte sollten angemessen überwacht und darauf hingewiesen werden, ihr medizinisches Fachpersonal zu kontaktieren, wenn sich Fieber oder andere Hinweise auf eine mögliche Infektion entwickeln.

Patienten mit hoher Tumorlast und hoch proliferativen Tumoren können ein erhöhtes Risiko für ein Tumorlysesyndrom aufweisen. Entsprechende Maßnahmen/Prophylaxe in Übereinstimmung mit lokalen Richtlinien sollten vor der Behandlung mit Tafasitamab erfolgen und die Patienten während der Behandlung engmaschig überwacht werden.

Generell sollten zur Kontrolle von hämatologischen und nicht-hämatologischen Toxizitäten Dosismodifikationen oder das Aussetzen der Behandlung in Betracht gezogen werden. Bei schweren Nebenwirkungen ist die Behandlung auszusetzen. Bei Patienten, deren Nebenwirkungen abgeklungen sind oder sich in Rückbildung befinden, kann die MINJUVI®-Einnahme wieder begonnen werden und eine schrittweise Erhöhung der Dosis zurück auf die Dosis, die vor dem Auftreten der Nebenwirkung gegeben wurde, erwogen werden, sofern dies klinisch angemessen erscheint.