

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10587 Berlin

23. September 2024

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln für seltene Leiden gemäß § 35a SGB V**

**Danicopan
(Paroxysmale Nächtliche Hämoglobinurie, PNH)**

veröffentlicht am 2. September 2024

Vorgangsnummer 2024-06-01-D-1066

IQWiG Bericht Nr. 1845

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Danicopan (Voydeya®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 3. Laborparameter
 4. 3. 4. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des G-BA
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

1. Zusammenfassung

Dies ist das erste Verfahren zu Danicopan (Voydeya®) bei Patientinnen und Patienten (Pat.) mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie (PNH). Danicopan ist zugelassen für die Zusatzbehandlung zu Ravulizumab oder Eculizumab von Pat. mit PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben. Danicopan hat einen Orphan-Drug-Status. Der Bericht wurde vom G-BA erstellt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	-	beträchtlich	Hinweis	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) ist eine seltene, erworbene hämatologische Erkrankung mit variabler klinischer Ausprägung. Standard der Erstlinientherapie bei symptomatischen Pat. ist die Behandlung mit einem C5-Inhibitor. Die Therapie mit Eculizumab bzw. Ravulizumab wird langfristig durchgeführt und hat zu einer deutlichen Verlängerung der Überlebenszeit geführt. Bei einem Teil der Pat. kommt es unter der Behandlung mit einem C5-Inhibitor zu einer Verschiebung der Hämolyse von intra- nach extravasal. Dies führt zu einer persistierenden Anämie und Ausbildung einer signifikanten Fatigue.
- Danicopan ist ein selektiver Faktor D Inhibitor, der den sog. alternativen Pathway der Komplementkaskade hemmt. Danicopan wird oral appliziert.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Danicopan ist die internationale, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie ALPHA bei Pat. mit PNH und persistierender Hämolyse unter Therapie mit einem C5-Inhibitor. Die Randomisierung erfolgt 2:1 zugunsten des Verum-Arms.
- Danicopan führte im Vergleich zum Placebo zur Steigerung des Hämoglobinwertes und zur Senkung der Transfusionsbedürftigkeit.
- Danicopan führte zur Steigerung von Parametern der Lebensqualität, insbesondere zur Linderung der Fatigue-Symptomatik.
- Schwere unerwünschte Ereignisse waren selten und nicht signifikant häufiger als im Placebo-Arm.

Danicopan ist eine wirksame und gut verträgliche Ergänzung der Therapie bei PNH-Pat. mit persistierender Hämolyse. Der Stellenwert im Vergleich zu weiteren, aktuell verfügbaren Inhibitoren ist unklar.

2. Einleitung

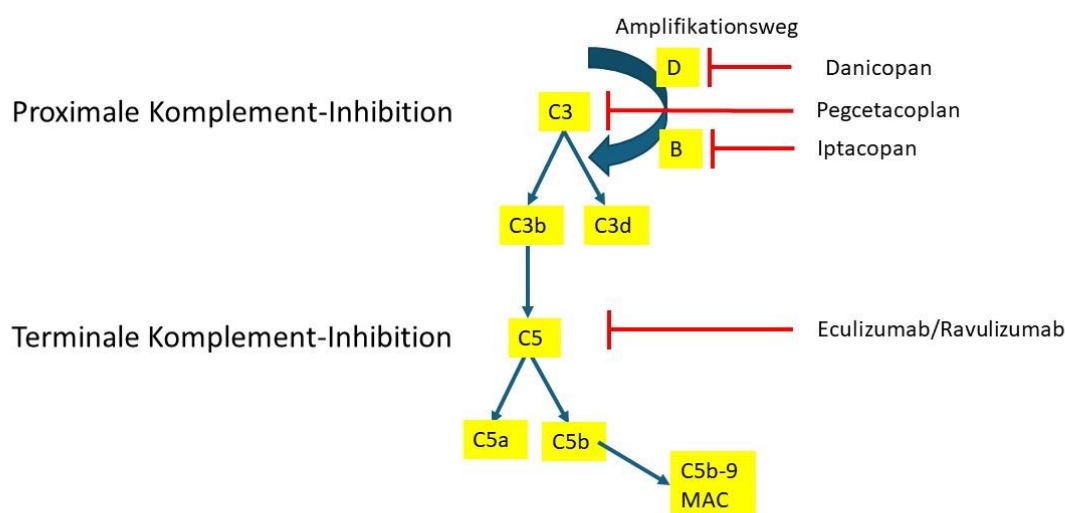
Bei der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie (PNH) handelt es sich um eine seltene erworbene Erkrankung hämatopoetischer Stammzellen des Knochenmarks. Die Erkrankung verläuft klinisch variabel. Charakteristisch sind eine intravasale Hämolyse, eine Thrombophilie, mit der Neigung zu Thrombosen in typischer und atypischer Lokalisation und eine Zytopenie, die in ihrer Ausprägungsform von einer milden, subklinischen Zytopenie bis hin zu einer schweren Panzytopenie (aplastische Anämie/PNH-Syndrom) reichen kann [1, 2]. Neben typischen Anämiesymptomen (z.B. Belastungs-Dyspnoe) leiden Pat. mit hämolytischer PNH vor allem unter Fatigue- und Hämolyse-assoziierten Symptomen wie Bauchschmerzen oder Schluckbeschwerden.

Die Prävalenz wird auf 16 Fälle/1 Million Einwohner und eine Inzidenz von ungefähr 1,3 Fällen/1 Million Einwohner (Daten aus Großbritannien/Frankreich) geschätzt. Für Prävalenz und Inzidenz der PNH in

Deutschland liegen keine verlässlichen epidemiologischen Daten vor. Aufgrund Ihrer klinischen Heterogenität ist davon auszugehen, dass sie „unterdiagnostiziert“ ist [3].

Grundlage der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie ist/sind eine oder mehrere Mutationen im PIG-A-Gen in den multipotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks. Da die Mutation(en) erworben ist/sind, sind nicht alle Stammzellen des Knochenmarks betroffen, und es entsteht eine sogenannte Mosaiksituation. Die Folge der GPI-Defizienz auf einem signifikanten Anteil peripheren Blutzellen ist ein Fehlen von sogenannten komplementregulierenden Proteinen, insbesondere auf der Oberfläche von Erythrozyten. Wichtig zu nennen sind hier CD55, der sogenannte ‚Decay accelerating factor (DAF)‘, bzw. CD59, der ‚Membrane-Inhibitor of reactive lysis (MIRL)‘. Bei Komplementaktivierung sind die Erythrozyten somit, aufgrund des konstitutiven Fehlens von Transmembran-verankerten Molekülen, sensibel gegenüber der terminalen Komplement-vermittelten Lyse durch den Membranangriffskomplex (MAC). Da nahezu alle PNH-spezifischen Symptome bei einem isolierten CD59-Defekt beschrieben sind, kommt hierbei dem CD59-Molekül eine entscheidende Rolle in der klinischen Symptomatik zu. Abbildung 1 stellt die pharmakologischen Angriffspunkte der aktuell zugelassenen und verfügbaren Komplement-Inhibitoren dar.

Abbildung 1: Komplement-Inhibition [1]



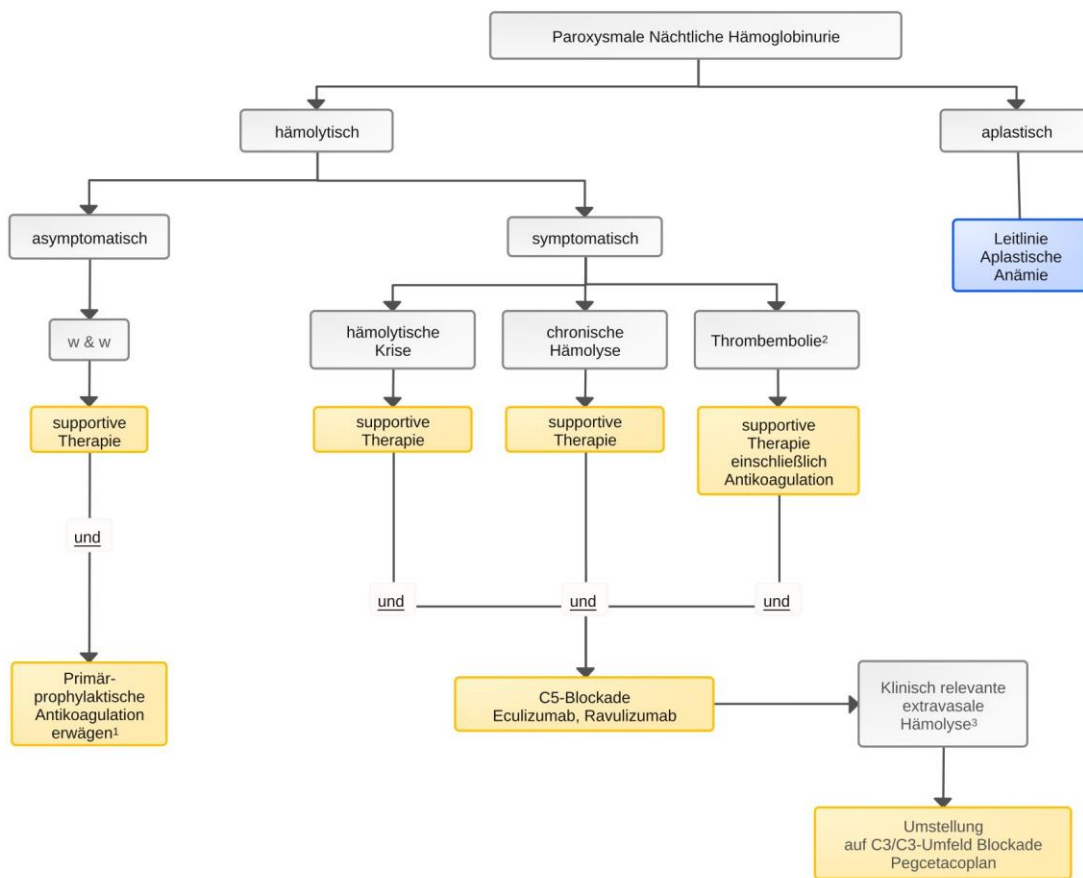
3. Stand des Wissens

Die Therapie der PNH erfolgt symptomorientiert. Bei asymptomatischen Pat. wird in Deutschland, Österreich und der Schweiz eine abwartende Haltung empfohlen, ggf. mit primärprophylaktischer Antikoagulation in therapeutischer Dosierung. Auch bei symptomatischen Pat. ohne relevante Hämolyse, respektive Anämie steht zunächst die symptomorientierte Therapie im Vordergrund. Sie umfasst die Substitution mit Erythrozytenkonzentraten, die Gabe von Folsäure und ggf. auch Vitamin B12, die orale Substitution von Eisen bei einem Mangel, die frühzeitige und konsequente Antibiotikatherapie bakterieller Infekte, sowie eine effektive Antikoagulation in Risikosituationen. Oft entwickeln symptomatische Pat. allerdings im Verlauf rasch eine behandlungsbedürftige hämolytische PNH.

Eine effektive Therapiestrategie stellt die Inhibition des terminalen Komplementsystems dar. Standard bei symptomatischen Pat. ist die Gabe von Eculizumab [4] oder von Ravulizumab [5, 6]. Der aktuelle Therapiealgorithmus ist in Abbildung 2 dargestellt [1].

Abbildung 2: Therapiealgorithmus für die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) [1]

Algorithmus für die Therapie bei Paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie



Legende:

¹ Antikoagulation siehe Abschnitt 6.2.1.2

² Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko (siehe Abschnitt 4.1.2)

³ Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen (siehe auch Abschnitt 6.2.3.4).

¹ Antikoagulation, siehe Text

² Venöse Thrombembolien bzw. Z. n. stattgehabter venöser Thromboembolie oder erhöhtes Risiko

³ Als klinisch relevante extravasale Hämolyse gilt die symptomatische Anämie mit oder ohne Transfusionsbedarf für mindestens drei Monate unter Therapie mit C5-Inhibitoren bei gleichzeitig bestehender signifikanter Retikulozytose und Hämolysezeichen

Kriterien für das Ansprechen auf die Therapie mit einem C5-Inhibitor sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Mögliche Klassifikation des hämatologischen Ansprechens unter Anti-Komplement-Therapie bei PNH

Ansprechen	Transfusionsbedarf	Hämoglobin	LDH*	Retikulozyten
Vollständiges Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	≤1,5x ULN	und ≤150/nl
Sehr gutes Ansprechen	Kein	≥12 g/dl	>1,5x ULN	oder >150/nl
Gutes Ansprechen	Kein	≥10 g/dl - <12 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Partielles Ansprechen	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	≥8 g/dl - <10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
Geringfügiges Ansprechen [^]	Kein/gelegentlich (≤2 Eks alle 6 Monate)	<8 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°
	Regelmäßig (3-4 alle 6 Monate)	<10 g/dl		
	Reduktion um ≥50%	<10 g/dl		
Kein Ansprechen [^]	Regelmäßig (>6 alle 6 Monate)	<10 g/dl	A. ≤1,5x ULN B. >1,5x ULN	Ausschluss AA/BMF°

Legende:

ULN=Obergrenze des Normalbereichs, AA=Aplastische Anämie, BMF=Knochenmarkversagenssyndrom

*A. und B. sind Untergruppen ohne oder mit relevanter intravasaler Hämolyse

°Insbesondere bei Retikulozyten unter 60/nl wird eine Knochenmarkdiagnostik empfohlen

[^]Für Pat., die die Transfusion von Eks ablehnen gilt: Geringfügiges Ansprechen: Hämoglobin ≥6 g/dl – <8 g/dl, kein Ansprechen: Hämoglobin <6 g/dl

Zur Beurteilung sollte von Hämoglobin, LDH und Retikulozyten der Medianwert über 6 Monate beurteilt werden

Ein Ansprechen auf eine terminale Komplementinhibition (C5-Blockade) von weniger als sehr gutes Ansprechen, wird als suboptimales Ansprechen gewertet

Unter der Blockade mit C5-Inhibitoren kommt es mit einem Anteil von bis 80% der Pat. zu einer fortbestehenden Anämie [7]. Etwa ein Drittel der Pat. bedürfen unter C5-Inhibitor Therapie weiterhin Transfusionen [8]. Bei einigen dieser Pat. liegt eine begleitende Knochenmarkinsuffizienz vor, so dass nicht ausreichend Erythrozyten gebildet werden. Je ausgeprägter eine solche Markinsuffizienz ist, desto geringer sind auch die Aussichten, die Anämie durch Komplement-Blockade zu verbessern. Bei vielen dieser Pat. mit fortbestehender Anämie entwickelt sich unter C5-Inhibition jedoch eine klinisch relevante extravasale Hämolyse, gekennzeichnet durch eine Beladung von Erythrozyten mit C3-Fragmenten (Opsonisierung) und dann positivem Coombs-Test für C3d. Ebenso kommt es dabei zu einer signifikanten Retikulozytose. Charakteristisch ist, dass dabei die LDH als Hämolyseparameter nicht signifikant erhöht (≤1,5 UNL) ist.

In den zurückliegenden Jahren wurden Inhibitoren der proximalen Komplementkaskade, darunter auch Inhibitoren von C3 entwickelt. Weitere proximale Komplementinhibitoren hemmen primär Serinproteasen im Amplifikationsweg der Alternativen Komplementkaskade wie z.B. Faktor B (FB) oder Faktor D (FD). Zu letzteren gehört Danicopan. Danicopan ist ein selektiver Faktor D Inhibitor, der den sog. alternativen Pathway der Komplementkaskade hemmt.

Daten zum zusätzlichen Einsatz von Danicopan sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Daten zu Danicopan bei Pat. mit PNH unter Therapie mit C5-Inhibitoren

Studie	Patientinnen und Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Hb-Wert ²	LDH-Wert ³	Transfusionsvermeidung ⁴
ALPHA [9]	PNH, Therapie mit C5-Inhibitor, klinisch signifikante	Placebo	Danicopan	86	8,62 vs 10,59 ⁵	310,1 vs 264,4	30,8 vs 78,9 2,57 ⁴

	extravasale Hämolyse				p = 0,0032	n. s. ⁶	p <0,0001
--	----------------------	--	--	--	------------	--------------------	-----------

¹ N – Anzahl Pat.; ² medianer Hb-Wert in Woche 12, g/dl; ³ LDH Wert in Woche 12, in U/l; ⁴ Anzahl Pat. mit Transfusionsfreiheit, in %; ⁴ **Ergebnis für Kontrolle**, **Ergebnis für neue Therapie**; ⁵ **Relatives Risiko für neue Therapie**; ⁶ n.s. – nicht signifikant;

Aufgrund der vorliegenden Daten wurde Danicopan von der FDA im April, von der EMA im Mai 2024 zugelassen.

4. Dossier und Bewertung von Pegcetacoplan

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard in Deutschland bei Pat. mit hämolytischer Krise oder chronischer Hämolyse ist die Therapie mit Eculizumab oder Ravulizumab.

4. 2. Studien

Basis der Nutzenbewertung sind die Daten der internationalen, multizentrischen, randomisierten, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie ALPHA. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. Deutsche Zentren waren an der Studie beteiligt.

Der dritte Datenschnitt erfolgte am 31. März 2023.

Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [9].

4. 3. Endpunkte

4. 3. 1. Mortalität

Mortalität war kein Endpunkt von ALPHA. Todesfälle traten im Therapieverlauf nicht auf.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Transfusionsfreiheit

Charakteristische Symptomatik einer PNH ist die chronische hämolytische Anämie. Der Transfusionsbedarf wurde im Danicopan-Arm signifikant gegenüber Placebo gesenkt.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Patienten-berichteten Symptomatik wurden mittels der validierten Fragebögen EORTC QLQ-C30 und von FACIT-Fatigue erhoben. Hier zeigten sich im EORTC QLQ-C30 signifikante Unterschiede zugunsten von Danicopan bei Rollen-, emotionaler und sozialer Funktion. Sowohl in diesem Fragebogen als auch im FACIT-Fatigue zeigte sich eine signifikante Linderung der Fatigue.

4. 3. 3. Laborparameter: Hb- und LDH-Wert

Die Steigerung des Hämoglobinwertes um ≥ 2 g/dl war primärer Endpunkt von ALPHA. Dieser Endpunkt wurde bei 54,4% der Pat. durch Danicopan erreicht, verglichen mit 0% im Placebo-Arm (p<0,0001).

Koprimäre Endpunkte von ALPHA war die Stabilisierung des Hb-Wertes und die Senkung des LDH-Wertes. Die Steigerung des Hb-Wertes war signifikant zugunsten von Danicopan, der Unterschied bei der LDH war statistisch nicht signifikant.

4. 3. 4. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse im CTCAE Grad 3/4 betrug 17,5% im Danicopan- vs 13,8% im Placebo-Arm. Die Gesamtrate Therapie-bezogener unerwünschter Ereignisse lag bei 90%. 4 Pat. im Verum-Arm brachen die Therapie aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab.

4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht des G-BA ist deskriptiv. Signifikante Unterschiede zugunsten von Danicopan werden bei Parametern der Lebensqualität gesehen.

Der Bericht des G-BA enthält keinen Vorschlag zur Festlegung des Zusatznutzens.

5. Kombinationstherapie

Danicopan wird regelhaft in Kombination mit Eculizumab oder Ravulizumab gegeben.

6. Diskussion

Die Einführung der C5-Inhibitoren hat den Krankheitsverlauf von Pat. mit PNH grundlegend geändert. Der Transfusionsbedarf wird gesenkt und weitere Komplikationen insbesondere Thrombosen werden verhindert. Im historischen Vergleich wird die Lebensdauer unter terminaler Komplementinhibition deutlich verlängert bzw. nahezu normalisiert.

Dennoch haben fast 80% der Pat. eine fortbestehende Anämie unter C5-Inhibition; zudem berichten zahlreiche Pat. auch unter suffizienter C5-Inhibition über fortbestehende ausgeprägte alltagsrelevante Fatigue. Eine wesentliche Ursache für die anhaltende Anämie ist die unter C5-Inhibition (Hemmung der terminalen Komplementstrecke) neu auftretende extravasale Hämolyse (EVH), die bisher therapeutisch nicht angegangen werden konnte. Daher bestand bis zur Einführung proximaler Komplementinhibitoren bei PNH-Pat. weiterhin ein großer, ungedeckter medizinischer Bedarf.

Aktuell werden mehrere neue Arzneimittel zur Beherrschung der Hämolyse zugelassen. Danicopan ist ein direkter Faktor D-Inhibitor. Daten, Erfahrungen und Empfehlungen zum Einsatz von Danicopan können folgendermaßen zusammengefasst werden [1]:

- In den durchgeführten klinischen Studien hat sich für die Patienten ein hoher Gewinn an Lebensqualität ergeben.
- Durch die fortgeführte Therapie mit dem terminalen Inhibitor (Eculizumab oder Ravulizumab) ist diese Therapievariante im Hinblick auf potenzielle Durchbruchhämolysen relativ sicher. Das heißt, dass selbst bei Unregelmäßigkeiten der oralen Einnahme von Danicopan keine schweren Durchbruchhämolysen zu erwarten sind, weil diese durch den weiter geführten terminalen Komplement-Inhibitor verhindert werden.
- Regelmäßige Einnahme von Danicopan dreimal pro Tag verlangt viel Einsatz auf Seite der Pat.
- Die fortbestehende Retikulozytose ohne komplette mittlere Normalisierung in der Alpha-Studie lässt insgesamt einen nicht vollständigen Effekt auf die extravasale Hämolyse bei den Patienten vermuten. Gleiches gilt für die nicht vollständige Regression der C3d-Beladung auf den GPI-defizienten Erythrozyten.
- Danicopan ist als 50 mg und als 100 mg Filmtablette verfügbar. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 150 mg 3 x täglich im Abstand von je 8 Stunden. Je nach klinischem Ansprechen kann die Dosis auf 200 mg 3 x täglich erhöht werden (diese Dosiserhöhung erfolgte im Rahmen der Alpha-Studie bei etwa 70% der Pat.).

- Danicopan ist ein BCRP-Inhibitor (Breast Cancer Resistance Protein). Somit kommt es bei der gleichzeitigen Gabe BRCP-Substraten wie Rosivastatin und Sulfasalazin zu Medikamenteninteraktionen. Ebenso interagieren p-gp (P-Glycoprotein)-Substrate wie Fexofenadin, Edoxaban Digoxin, Dabigatran.
- Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.
- Bei einer GFR <30 ml/min/1.73 m² sollte die Anfangsdosis auf 100 mg 3x täglich und die gesteigerte Dosis auf 150 mg 3x täglich reduziert werden.
- Bei klinisch signifikantem Anstieg der ALT empfiehlt sich eine schrittweise Reduktion der erreichten Dosis auf 2x täglich für 3 Tage bzw. 1x täglich für 3 Tage. Bei weiter bestehendem Anstieg bzw. klinischer Symptomatik ist eine Beendigung der Therapie zu erwägen.

Danicopan ist eine wirksame und gut verträgliche Therapie bei PNH-Pat. mit persistierender Hämolyse unter Therapie mit einem C5-Inhibitor. Der Stellenwert im Vergleich zu weiteren, aktuell verfügbaren Inhibitoren ist unklar.

7. Literatur

1. Schubert J et al.: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, Onkopedia, Juni 2023, Aktualisierung September 2024. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/paroxysmale-naechtliche-haemoglobinurie-pnh/@@guideline/html/index.html>
2. Späth-Schwalbe E, Schrezenmeier H, Heimpel SH: [Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Clinical experiences with 40 patients at one center over 25 years]. Dtsch Med Wochenschr 120:1027-1033, 1995. PMID: 7628314
3. Hillmen P, Lewis SM, Bessler M et al.: Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 333:1253-1258, 1995. PMID: 7566002
4. Hillmen P, Hall C, Marsh JC et al.: Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 350:552-559, 2004. PMID: 14762182
5. Röth A, Rottinghaus ST, Hill A et al.: Ravulizumab (ALXN1210) in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: results of 2 phase 1b/2 studies. Blood Adv 2:2176-2185, 2018. DOI: [10.1182/bloodadvances.2018020644](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018020644)
6. Kulasekararaj AG, Hill A, Rottinghaus ST et al.: Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood 133:540-549, 2019. DOI: [10.1182/blood-2018-09-876805](https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876805)
7. Versmold K, Alashkar F, Raiser C et al.: Long-term outcomes of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria treated with eculizumab in a real-world setting. Eur J Haematol 111:84-95, 2023. DOI: [10.1111/ejh.13970](https://doi.org/10.1111/ejh.13970)
8. Risitano AM, Marotta S, Ricci P, et al.: Anti-complement Treatment for Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper From the SAAWP of the EBMT. Front Immunol 10:1157, 2019. DOI: [10.3389/fimmu.2019.01157](https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01157)
9. Lee JW, Griffin M, Kim JS et al.: Lancet Haematol 10:e955-e965, 2023. DOI: [10.1016/S2352-3026\(23\)00315-0](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00315-0)

Stellungnehmer

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann zusammen mit PD Dr. Jens Panse (Universitätsklinikum RWTH Aachen, Medizinische Klinik IV, Aachen), Prof. Dr. Alexander Röth (Universitätsklinikum Essen, Klinik für Hämatologie, Westdeutsches Tumorzentrum, Essen) und Prof. Dr. Jörg Schubert (Elblandklinikum Riesa, Innere Medizin II, Riesa) erarbeitet.