

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lenvatinib (Kispalyx[®])

Eisai GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 16.12.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
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	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	16
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	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib auf Endpunktebene.....	11
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: 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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AM-Nutzen V	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
FGFR	Fibroblast Growth Factor Receptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HR	Hazard Ratio
KI	Konfidenzintervall
NCI	National Cancer Institute
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
PFS	Progression Free Survival (Progressionsfreies Überleben)
PT	Preferred Term (Bevorzugte Bezeichnung)
RCC	Renal Cell Carcinoma (Nierenzellkarzinom)
SOC	System Organ Classes (Systemorganklasse)
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis / schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TKI	Tyrosinkinase-Inhibitor
UE	Unerwünschtes Ereignis / unerwünschte Ereignisse
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor)
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (vaskulärer endothelialer Wachstumsfaktor Rezeptor)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**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:	Eisai GmbH
Anschrift:	Hilmar Mehlig Edmund-Rumpler-Str. 3 60549 Frankfurt

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Eisai GmbH
Anschrift:	Edmund-Rumpler-Str. 3 60549 Frankfurt

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:	Lenvatinib
Handelsname:	Kispplx [®]
ATC-Code:	L01XE29
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42283
Pharmazentralnummer (PZN)	12448125, 12448131
ICD-10-GM-Code	C64
Alpha-ID	I66606, I110002, I23111, I19879, I105362, I127444, I127450, I23106, I23107, I23105, I24283, I66287, I24279, I127446, I127448, I24284, I24280, I24281, I117250, I92841, I127445, I130111, I125388, I19875, I23103, I23109, I127443, I66288, I127442, I19181, I23104, I19878, I19515, I69801, I19873, I19874, I19877, I20429, I24282, I19876, I127447, I119473, I104921, I19514, I97149, I127449, I23108, I23110

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
„Kispplx ist indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung“	25.08.2016	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

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
Nicht zutreffend für Kispplx [®]	

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)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	<u>Cabozantinib</u> oder Nivolumab
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>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 Unterstreichung zu markieren.</p>		

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

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-Nutzen V wurde in Anspruch genommen und fand am 24.06.2020 mit der Vorgangsnummer 2020-B-091 statt. Der G-BA bestimmte folgende ZVT für das Anwendungsgebiet „Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) nach einer vorhergehenden, gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) gerichteten Behandlung“: „Nivolumab oder Cabozantinib“.

Der G-BA hält in der Niederschrift zum Beratungsgespräch fest, dass sich seit der Nutzenbewertung von Lenvatinib in dem hier beschriebenen Anwendungsgebiet (Beschluss vom 16.03.2017) der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse verändert hat und sich neue Wirkstoffe in der praktischen Anwendung bewährt haben, weshalb die ZVT angepasst wurde. Bei der ersten Nutzenbewertung von Lenvatinib durch den G-BA wurde zunächst Everolimus als ZVT bestimmt. In den Nutzenbewertungen von Nivolumab (Beschluss vom 20.10.2016) sowie Cabozantinib (Beschluss vom 05.04.2018) wurde die Überlegenheit

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

dieser beiden Wirkstoffe gegenüber Everolimus bestätigt und im Ergebnis die Monotherapie mit Everolimus als nicht gleichermaßen zweckmäßig angesehen. Der im Beschluss vom 16.03.2017 bestätigte Zusatznutzen von Lenvatinib gegenüber der mittlerweile nicht mehr zur Standardbehandlung zählenden vormaligen ZVT Everolimus besteht durch die Anpassung der ZVT aus Sicht von Eisai fort.

Im vorliegenden Dossier wird der Nachweis des Zusatznutzens anhand eines adjustierten indirekten Vergleichs über einen gemeinsamen Brückenkomparator gegenüber Cabozantinib geführt und die vom G-BA bestimmte ZVT „Nivolumab oder Cabozantinib“ damit vollständig umgesetzt.

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)

Der Zusatznutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus wird auf Basis eines adjustierten indirekten Vergleichs von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Cabozantinib bewertet. Brückenkomparator ist Everolimus. Die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens basiert auf der Betrachtung des Zusatznutzens von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich der patientenrelevanten Wirksamkeitsendpunkte Gesamtüberleben (overall survival, OS) und Progressionsfreies Überleben (progression-free survival, PFS) sowie hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte zur Verträglichkeit. Für patientenrelevante Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität liegen keine Endpunkte aus einem adjustierten indirekten Vergleich vor.

Die nachfolgende Tabelle zeigt das Ausmaß des Zusatznutzens gemäß der in der AM-NutzenV festgelegten Kategorien.

Tabelle 1-7: Ausmaß des Zusatznutzens von Lenvatinib + Everolimus vs. Cabozantinib auf Endpunktebene

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		Kein Zusatznutzen belegt
OS	HR: 0,84 [0,50; 1,43]	
Morbidität		
PFS (IIR)	HR: 0,87 [0,48; 1,56]	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Keine verwertbaren Daten	-	-
Verträglichkeit		
SUE	HR: 1,48 [0,79; 2,75]	Kein geringerer oder größerer Schaden
UE mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,29 [0,76; 2,20]	
Therapieabbruch wegen UE	HR: 2,28 [0,82; 6,32]	
PT Anaemie	HR: 1,90 [0,76; 4,74]	
PT Diarrhoe	HR: 1,01 [0,54; 1,86]	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunktkategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
PT Hypertonie	HR: 0,83 [0,29; 2,41]	
PT Pneumonitis	HR: NE [NE; NE]	
PT palmar-plantares Erythrodyssaesthesiesyndrom	HR: 0,20 [0,03; 1,19]	
SOC Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	HR: 0,72 [0,41; 1,25]	Kein geringerer oder größerer Schaden
SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	HR: 1,55 [0,68; 3,53]	
SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	HR: 0,71 [0,45; 1,12]	
SOC Gefäßerkrankungen	HR: 1,55 [0,60; 3,98]	
PT Anaemie mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,00 [0,50; 7,95]	
PT Diarrhoe mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 2,08 [0,23; 18,64]	
PT Hypertonie mit CTCAE-Grad ≥ 3	HR: 1,48 [0,16; 13, 22]	
CTCAE: Allgemeine Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse; HR: Hazard Ratio; IIR: unabhängige radiologische Bewertung; NE: Nicht berechenbar (not estimable); OS: Gesamtüberleben; PFS: progressionsfreies Überleben; PT: Bevorzugter Begriff (preferred term); SOC: Systemorganklasse (system organ class); SUE: Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se; UE: Unerwünschte/s Ereignis/se; vs.: versus		

Mortalität

In der Studie 205 zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus beim Wirksamkeitsendpunkt OS. Für die beiden späteren und damit reiferen Datenschnitte (10.12.2014 und 31.07.2015) ergab sich ein robuster und statistisch signifikanter Vorteil bezüglich des medianen Überlebens mit einem absoluten Vorteil von 10 Monaten im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie. Die HR für die beiden Datenschnitte liegen bei 0,51 (95 %-KI [0,30; 0,88]) und 0,59 (95 %-KI [0,36; 0,97]). Mit dem signifikanten HR und dem bisher noch nicht erreichten Überlebensvorteil von 10 Monaten wurde damit ein erheblicher Überlebensvorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus in Monotherapie im ersten Nutzenbewertungsverfahren für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus nachgewiesen. Die mediane Überlebenszeit betrug in Studie 205 für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus 25,5 Monate. Eine ähnliche mediane Überlebenszeit wurde auch in der Studie 218 für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus berichtet. Die mediane Überlebenszeit betrug in der Studie 218 für die Kombinationstherapie Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg 21,6 Monate. Die mediane Überlebenszeit für die Kombination Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg wurde bis zum Datenschnitt noch nicht erreicht. Allerdings betrug die untere Grenze des 95 %-KI 23,8 Monate. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studie 205.

In der METEOR Studie ergab sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter OS-Vorteil für Cabozantinib gegenüber Everolimus. Im adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für die HR der adjustierten Analyse ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib. Die mediane Überlebensdauer in Monaten ist nicht berechenbar. Im adjustierten indirekten Vergleich des Datenschnitts vom

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

31.07.2015 für Studie 205 und dem Datenschnitt vom 02.10.2016 für die METEOR Studie ergibt sich ein HR von 0,84 (95 %-KI [0,50; 1,43]).

Damit lässt sich basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich des Gesamtüberlebens, dem sekundären Endpunkt der Studien 205 und METEOR, feststellen.

Morbidität

In Studie 205 konnte für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Everolimus ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil beim PFS gezeigt werden. In der Hauptanalyse des Endpunkts PFS auf Basis des IIR der Studie 205 zeigte sich ein absoluter Vorteil von 7,2 Monaten im medianen PFS zu Gunsten von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus (12,8 Monate; 95 %-KI [7,4; 17,5]) gegenüber Everolimus in Monotherapie (5,6 Monate; 95 %-KI [3,6; 9,3]). Basierend auf dem Cox-Modell zeigte Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Everolimus in Monotherapie eine statistisch signifikante Reduktion des Risikos für eine Progression (HR 0,45; 95 %-KI [0,26; 0,79]). Das mediane PFS lag im Kombinationsarm Lenvatinib in Kombination mit Everolimus bei 12,8 Monaten (95 %-KI [7,4; 17,5]). Ein ähnliches medianes PFS wurde auch in der Studie 218 für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus berichtet. Das mediane PFS gemessen auf Basis der IIR betrug in der Studie 218 für die Kombinationstherapie Lenvatinib 14 mg + Everolimus 5 mg 10,9 Monate und für Lenvatinib 18 mg + Everolimus 5 mg 13,5 Monate. Dies ist vergleichbar mit den Ergebnissen aus Studie 205.

In der METEOR Studie ergab sich für Cabozantinib ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil beim PFS gegenüber Everolimus. Beim adjustierten indirekten Vergleich zeigte sich für den Endpunkt PFS (Auswertung auf Basis unabhängiger radiologischer Bewertungen) ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib mit einer HR von 0,87 (95 %-KI [0,48; 1,56]). Damit lässt sich basierend auf dem adjustierten indirekten Vergleich ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib hinsichtlich der Verzögerung des Voranschreitens der Erkrankung, dem primären Endpunkt der Studien 205 und METEOR, feststellen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität konnte basierend auf den Daten aus Studie 205 und der METEOR Studie kein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt werden.

Verträglichkeit

In der Auswertung der Endpunkte zur Verträglichkeit auf Basis der Studie 205 und der METEOR Studie zeigten sich sowohl für Lenvatinib als auch für Cabozantinib Nachteile gegenüber Everolimus. Im adjustierten indirekten Vergleich ergaben die Ergebnisse zur Analyse der Endpunkte zur Verträglichkeit für die Kategorien Schwerwiegende/s unerwünschte/s Ereignis/se (SUE), Unerwünschte/s Ereignis/se (UE), die zum Therapieabbruch führten, und UE mit CTCAE-Grad ≥ 3 keine signifikanten Unterschiede für

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lenvatinib in Kombination mit Everolimus im Vergleich zu Cabozantinib. In den Einzel-UE fanden sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und Cabozantinib.

Geben Sie in Tabelle 1-8 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 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	nein
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

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)

Insgesamt zeigt sich hinsichtlich der Endpunkte OS und PFS ein numerischer Vorteil für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber Cabozantinib. Es ergibt sich unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse somit gemäß § 5 Absatz 7 der AM-NutzenV kein quantifizierbarer Zusatznutzen für den Endpunktkomplex Mortalität / Morbidität. In den Analysen der Verträglichkeitsendpunkte lässt sich kein signifikanter Unterschied im Vergleich von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus und der ZVT Cabozantinib feststellen.

Für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus gegenüber der ZVT Cabozantinib ergibt sich daher im indirekten Vergleich kein signifikanter Unterschied. Das Verträglichkeitsprofil von

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist insgesamt vorhersehbar und beherrschbar sowie mit dem von Cabozantinib grundsätzlich vergleichbar. Es wurden numerische Vorteile von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus beim Gesamtüberleben und beim progressionsfreien Überleben, den primären und sekundären Endpunkten der beiden Zulassungsstudien, aufgezeigt.

In der Gesamtschau ergibt sich gegenüber der ZVT Cabozantinib somit weder ein quantifizierbarer Zusatznutzen noch ein geringerer Nutzen für Lenvatinib in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem, fortgeschrittenem oder metastasiertem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung. Das Ausmaß des Zusatznutzens entspricht damit der Kategorie: kein Zusatznutzen.

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)

Lenvatinib (Kisplyx[®]), ein multipler TKI, ist gemäß Fachinformation indiziert in Kombination mit Everolimus zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem RCC nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung.

Das Nierenzellkarzinom (renal cell carcinoma, RCC) entsteht im Epithel unterschiedlicher Abschnitte der Nierentubuli oder der Sammelrohre und ist mit über 90 % die häufigste Form aller malignen Nierentumore. Üblicherweise als Einzeltumor in einer Niere lokalisiert, manifestiert sich das RCC mitunter auch multifokal und / oder bilateral. Die internationalen Leitlinien beziffern die Häufigkeit des RCC auf 2 bis 4 % aller Krebserkrankungen bei Erwachsenen. Trotz des Anstiegs der jährlichen Erkrankungsrate in den vergangenen Jahrzehnten in Europa und weltweit um etwa 2 %, zählt das RCC zu den seltenen Erkrankungen und ist mit der ORPHA Kennnummer 217071 als Orphan Disease im Verzeichnis der seltenen Krankheiten der Orphanet-Berichtsreihe gelistet.

Das Anwendungsgebiet von Lenvatinib (Kisplyx[®]) umfasst erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung und somit eine Zielpopulation in der zweiten Therapielinie. In der Zweitlinie richten sich die Therapieempfehlungen vor allem nach der Art der Vorbehandlung und nach dem Allgemeinzustand des Patienten. Die meisten Patienten werden derzeit mit einem TKI therapiert. Nach VEGF-Versagen in der Erstlinienbehandlung werden in der deutschen S3-Leitlinie als mögliche Folgetherapien Nivolumab, Cabozantinib oder Lenvatinib plus Everolimus genannt. In Übereinstimmung mit der S3-Leitlinie nennen auch die neueren europäischen und deutschen Leitlinienversionen neben Nivolumab und Cabozantinib ebenfalls Lenvatinib plus Everolimus als Therapieoption für die Zweitlinie.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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 meisten Patienten mit fortgeschrittenem RCC entwickeln unter zielgerichteter Therapie eine Krankheitsprogression, die häufig infolge einer Resistenz gegen VEGF/VEGFR-Inhibitoren auftritt. Es besteht somit insbesondere nach Versagen der Erstlinientherapie für Patienten mit fortgeschrittenem RCC ein therapeutischer Bedarf an verschiedenen Behandlungsoptionen in der Folgetherapie, die zusätzlich die Resistenzmechanismen der Tumoren umgehen und dadurch sowohl die Überlebenszeit als auch das progressionsfreie Überleben verlängern.

In den letzten Jahren wurde die Zweitlinientherapie durch die Zulassung der drei zielgerichteten Wirkstoffe Lenvatinib (TKI), Cabozantinib (TKI) und Nivolumab (Checkpoint-Inhibitor) erweitert. Nivolumab und Cabozantinib werden in der Zweitlinie als Monotherapie verabreicht, Lenvatinib in Kombination mit Everolimus.

Während bei den Leitlinienempfehlungen in der Erstlinientherapie unterschieden wird, ob die Patienten ein gutes, intermediäres oder ungünstiges Risikoprofil im Hinblick auf das Gesamtüberleben haben, richtet sich die Zweitlinientherapie vor allem nach der in der Vortherapie eingesetzten Substanz.

Nivolumab, Cabozantinib und Lenvatinib in Kombination mit Everolimus werden in den internationalen Leitlinien übereinstimmend als Behandlungsoptionen in der Zweitlinie nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten Therapie empfohlen. Die Leitlinien bestätigen allen drei Behandlungsoptionen einen Überlebensvorteil gegenüber Everolimus als Monotherapie. Lenvatinib plus Everolimus ist eine klinisch etablierte Kombinationstherapie, die sich in der Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen RCC in den letzten Jahren bereits bewährt und Eingang in internationale Leitlinienempfehlungen gefunden hat. Als multipler TKI hemmt Lenvatinib zusätzlich zu VEGFR auch die Rezeptoren der Fibroblasten-Wachstumsfaktoren (fibroblast growth factor receptor, FGFR) 1 bis 4 und wirkt auf diese Weise einer Resistenz gegen VEGF/VEGFR-Inhibitoren entgegen. Die Wahrscheinlichkeit der Entwicklung von Resistenzen wird zusätzlich durch die Kombination von Lenvatinib mit dem mTOR-Inhibitor Everolimus minimiert.

Ein therapeutischer Nutzen von Lenvatinib in Kombination mit Everolimus ist in der Praxis gegeben, da die Wirkstoffkombination auch dann noch gegeben werden kann, wenn weder Nivolumab noch Cabozantinib verfügbar sind oder eine Unverträglichkeit gegenüber den beiden Substanzen vorliegt. Darüber hinaus gilt zu beachten, dass sowohl Cabozantinib als auch Nivolumab mittlerweile in der Erstlinie zugelassen sind und bei Nicht-Ansprechen dementsprechend jeweils als Folgetherapie wegfallen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Durch Lenvatinib in Kombination mit Everolimus steht Patienten nach Versagen einer gegen VEGF gerichteten Erstlinientherapie eine Behandlungsoption mit einzigartigem Wirkmechanismus zur Verfügung, wodurch das verfügbare Therapiespektrum nachhaltig erweitert wird. Der Nachweis der erheblichen Relevanz der Kombination für die betroffenen Patienten ist mit einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Lebenszeitverlängerung sowie einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten eines Progresses bei einer hohen Gesamtansprechrates und einem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheitsprofil bereits erbracht worden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 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 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	1.769 – 3.533
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 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)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: 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	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Nicht zutreffend	Kein Zusatznutzen	Nicht zutreffend*
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
*Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation: 1.769 – 3.533				

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 1-11 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 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Lenvatinib (Kisplyx®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	51.574,17
A	Kombinationstherapie Lenvatinib (Kisplyx®) und Everolimus (Afinitor®) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	84.944,78

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung

Geben Sie in Tabelle 1-12 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 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Cabozantinib (Cabometyx TM)	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach vorangegangener zielgerichteter Therapie gegen VEGF	65.515,31
A	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach einer vorhergehenden, gegen VEGF gerichteten Behandlung	Nivolumab (Opdivo [®])	Erwachsene Patienten mit fortgeschrittenem Nierenzellkarzinom nach Vortherapie	79.308,84 ^b
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr, ohne Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen				

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)

Die folgenden Anforderungen an die qualitätsgesicherte Anwendung von Lenvatinib wurden aus der aktuell gültigen Fachinformation von Kispplx[®] (Lenvatinib) mit Stand November 2020 übernommen.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen

Die Behandlung mit Kispplx[®] sollte von einem qualifizierten Arzt eingeleitet und überwacht werden, der Erfahrung in der Tumorbehandlung besitzt.

Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung und Dauer der Anwendung

Die empfohlene Tagesdosis von Lenvatinib beträgt 18 mg (eine 10 mg Kapsel und zwei 4 mg Kapseln) einmal täglich in Kombination mit 5 mg Everolimus einmal täglich. Die Tagesdosis von Lenvatinib und, falls erforderlich, von Everolimus ist dem Bedarf entsprechend gemäß der Dosis/dem Behandlungsplan anzupassen.

Wenn ein Patient eine Dosis vergisst und diese nicht innerhalb von 12 Stunden eingenommen werden kann, sollte diese Dosis ausgelassen und die nächste Dosis dann zum üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.

Die Behandlung sollte so lange fortgesetzt werden, wie ein klinischer Nutzen zu beobachten ist oder bis eine nicht akzeptable Toxizität auftritt.

Vor jeder Behandlungsunterbrechung oder einer Dosisreduktion von Lenvatinib sollte eine optimale medizinische Behandlung von Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe erfolgen. Gastrointestinale Toxizität muss aktiv behandelt werden, um das Risiko einer Nierenfunktionsstörung oder einer Niereninsuffizienz zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation, Niereninsuffizienz und Nierenfunktionsstörung).

Art der Anwendung

Lenvatinib ist zum Einnehmen. Die Kapseln sollen jeden Tag etwa zur gleichen Tageszeit, mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten, eingenommen werden (siehe Abschnitt

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

5.2 der Fachinformation). Die Kapseln können unzerkaut mit Wasser geschluckt werden. Pflegepersonen dürfen die Kapseln nicht öffnen, um den wiederholten Kontakt mit dem Kapselinhalt zu vermeiden.

Alternativ können die Lenvatinib-Kapseln, ohne sie zu brechen oder zu zerkleinern, in ein kleines Glas mit einem Esslöffel Wasser oder Apfelsaft gegeben werden, um eine Suspension herzustellen. Die Kapseln müssen mindestens 10 Minuten in der Flüssigkeit belassen und mindestens 3 Minuten gerührt werden, damit sich die Kapselhüllen auflösen. Die Suspension muss dann getrunken werden. Anschließend muss die gleiche Menge Wasser oder Apfelsaft (ein Esslöffel) in das Glas gegeben und das Glas einige Male damit geschwenkt werden. Die zusätzliche Flüssigkeit ist ebenfalls zu trinken.

Dosisanpassung

Die Behandlung von Nebenwirkungen kann eine Therapieunterbrechung, eine Dosisanpassung oder ein Absetzen der Kombinationstherapie erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Leichte bis mittelschwere Nebenwirkungen (z. B. Grad 1 oder 2) erfordern im Allgemeinen keine Unterbrechung der Kombinationstherapie, es sei denn, sie sind für den Patienten trotz des optimalen Behandlungsmanagements nicht tolerierbar. Schwere (z. B. Grad 3) oder nicht tolerierbare Nebenwirkungen erfordern eine Unterbrechung der Kombinationstherapie bis zur Besserung der Nebenwirkung auf Grad 0 – 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand.

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib stehen, muss nach Abklingen / Besserung einer Nebenwirkung auf Grad 0 – 1 oder bis zur Rückkehr zum Ausgangszustand die Behandlung mit einer reduzierten Lenvatinib-Dosis gemäß den Empfehlungen in der Fachinformation fortgesetzt werden.

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Everolimus stehen, muss die Behandlung unterbrochen werden, auf jeden zweiten Tag reduziert oder beendet werden (siehe Fachinformation zu Everolimus für Hinweise zu spezifischen Nebenwirkungen).

Bei Toxizitäten, bei denen man davon ausgeht, dass sie in Zusammenhang mit Lenvatinib und Everolimus stehen, muss zuerst die Lenvatinib-Dosis reduziert werden, bevor die Everolimus-Dosis reduziert wird.

Bei Auftreten von lebensbedrohlichen Reaktionen (z. B. Grad 4) muss die Behandlung abgesetzt werden, außer bei Laborwertabweichungen, die als nicht lebensbedrohlich eingestuft werden. In diesem Fall sollten die Reaktionen wie eine schwere Nebenwirkung (z. B. Grad 3) eingestuft und behandelt werden.

Die Schweregrade basieren auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute (NCI).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Weitere ausführliche Informationen sind bitte der vollständigen, aktuellen und verbindlichen Fachinformation zu entnehmen. Die Fachinformation ist bei einer Behandlung mit Lenvatinib unbedingt zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation (Stand: November 2020) ist Modul 5 beigelegt. Für die in der Fachinformation zu Kispalyx® in den Abschnitten 4.2 und 4.8 vorgenommenen Verweise ist bitte die vollständige, aktuelle und verbindliche Fachinformation zu Lenvima® (Lenvatinib in der Therapie des radiojod-refraktären, differenzierten Schilddrüsenkarzinoms bzw. des hepatozellulären Karzinoms) unbedingt entsprechend zu beachten. Die für den Stand dieses Nutzendossiers relevante Fachinformation von Lenvima® (Stand: November 2020) ist ebenfalls Modul 5 beigelegt.