

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Rezafungin (invasive Candidainfektionen)

Vom 1. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ BX) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rezafungin wie folgt ergänzt:**

Rezafungin

Beschluss vom: 1. August 2024
In Kraft getreten am: 1. August 2024
BANz AT TT. MM JJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 22. Dezember 2023):

Rezzayo wird angewendet zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 1. August 2024):

Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Rezafungin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Rezafungin:

Erwachsene mit invasiven Candidainfektionen

Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte¹

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Die Daten sind nicht bewertbar
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ReSTORE: doppelblinde pivotale RCT der Phase III, Rezafungin vs. Caspofungin, Behandlungsphase: ≥14 Tage bis ≤28 Tage, Nachbeobachtung (letzte Visite) Tag 52 bis 59

Studie STRIVE: doppelblinde explorative RCT der Phase II in 2 Teilen, Rezafungin vs. Caspofungin, Behandlungsphase: ≥14 bis ≤21 Tage bei Candidämie und ≥14 bis ≤28 Tage bei invasiver Candidiasis, Nachbeobachtung (letzte Visite): Tag 45-52 bei Candidämie und Tag 52 bis 59 bei invasiver Candidiasis, relevante Teilpopulation: gepoolte Analyse der PatientInnen mit fachinformationskonformer Dosierung aus den 2 Studienteilen

Mortalität

Endpunkt Studie	Rezafungin		Caspofungin		Rezafungin vs. Caspofungin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamt mortalität (ergänzend dargestellt)					
ReSTORE	93	25 (26,9)	94	24 (25,5) ¹⁾	1,15 [0,65; 2,04] 0,64
STRIVE	46	5 (10,9)	61	12 (19,7)	0,56 [0,19; 1,64] 0,29

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 2. Mai 2024) und dem Amendment zur Dossierbewertung vom 26. Juni 2024, sofern nicht anders indiziert.

Endpunkt Studie	Rezafungin		Caspofungin		Rezafungin vs. Caspofungin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	HR [95 %-KI] p-Wert
Gesamtmortalität (ergänzend dargestellt)					
Gepoolte Population	139	30 (21,6)	155	34 (21,9)	0,97 [0,59; 1,59] 0,90

Morbidität

Endpunkt Studie	Rezafungin		Caspofungin		Rezafungin vs. Caspofungin
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] p-Wert ²⁾
Globale Heilung an Tag 14 (primärer Endpunkt, ergänzend dargestellt)					
ReSTORE	93	55 (59,1)	94	57 (60,6)	0,98 [0,77; 1,23] 0,88
Gesamtansprechen an Tag 14 (primärer Endpunkt, ergänzend dargestellt)					
STRIVE	46	35 (76,1)	61	41 (67,2)	1,13 [0,89; 1,44]; 0,39
Teilkomponenten der primären Endpunkte Globale Heilung und Gesamtansprechen:					
Mykologische Eradikation finaler Follow-Up (ergänzend dargestellt)					
ReSTORE	93	48 (51,6)	94	49 (52,1)	k. A.
STRIVE	46	k. A.	61	k. A.	k. A.
Gepoolte Population	139	n a.	155	n a.	n a.
Klinisches Ansprechen finaler Follow-Up (ergänzend dargestellt)					
ReSTORE	93	46 (49,5)	94	44 (46,8)	1,06 [0,79; 1,42]; 0,77
STRIVE	46	32 (69,6)	61	38 (62,3)	1,12 [0,85; 1,47]; 0,54
Gepoolte Population	139	78 (56,1)	155	82 (52,9)	1,06 [0,86; 1,31]; 0,64

	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ⁴⁾	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ⁴⁾	RR [95 %-KI] ⁵⁾ p-Wert ⁶⁾
Abklingen der systemischen Anzeichen u. Symptome an Tag 14 ³⁾ (ergänzend dargestellt)					
ReSTORE	93	68 (73,1)	94	66 (70,2)	1,04 [0,87; 1,25] 0,75
STRIVE	46	33 (71,7)	61	44 (72,1)	1,0 [0,78; 1,26] 0,97
Gepoolte Population	139	101 (72,7)	155	110 (71,0)	1,02 [0,89; 1,18] 0,78
Abklingen der systemischen Anzeichen u. Symptome finaler Follow-Up (ergänzend dargestellt)					
ReSTORE	93	53 (57,0)	94	52 (55,3)	1,03 [0,80; 1,33] 0,88
STRIVE	46	37 (80,4)	61	48 (78,7)	1,02 [0,84; 1,24] 0,84
Gepoolte Population	139	90 (64,8)	155	100 (64,5)	1,0 [0,85; 1,89] 1,0
	N	Mittlere Aufenthaltslänge in Tagen (SD)	N	Mittlere Aufenthaltslänge in Tagen (SD)	Mittelwertdifferenz [95%-KI]; p-Wert ⁷⁾
Gesamtzahl der Tage im Krankenhaus über alle Einweisungen hinweg					
ReSTORE	93	25,8 (19,44)	94	27,1 (17,61)	-1,24 [-7,32; 4,84]; 0,69
STRIVE	46	25,4 (16,65)	61	31,2 (18,29)	-5,73 [-13,3; 1,57] 0,12
Gesamtzahl der Tage auf der Intensivstation über alle Einweisungen hinweg					
ReSTORE	93	13,9 (18,3)	94	23,1 (19,9)	-9,13 [-21,12; 2,86]; 0,13
STRIVE	46	17,7 (14,6)	61	22,8 (19,5)	-5,12 [-16,13; 5,89]; 0,35

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt Studie <i>MedDRA-Systemorganklassen; Preferred Terms</i>	Rezafungin		Caspofungin		Rezafungin vs.Caspofungin
	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert ²⁾
UE (ergänzend dargestellt)					
Studie ReSTORE	98	89 (90,8)	98	83 (84,7)	-
Studie STRIVE	53	49 (92,5)	68	55 (80,9)	-
Gepoolte Population	151	138 (91,4)	166	138 (83,1)	-
Schwere UE ⁸⁾					
Studie ReSTORE	98	57 (58,2)	98	59 (60,2)	0,97 [0,77; 1,22]; 0,89
Studie STRIVE	53	17 (32,1)	68	26 (38,2)	0,84 [0,51; 1,38]; 0,57
Gepoolte Population	151	74 (49,0)	166	85 (51,2)	0,96 [0,77; 1,19]; 0,74
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) ⁹⁾					
Studie ReSTORE	98	55 (56,1)	98	52 (53,1)	1,06 [0,82; 1,37]; 0,77
Studie STRIVE	53	28 (52,8)	68	29 (42,6)	1,24 [0,85; 1,80]; 0,28
Gepoolte Population	151	83 (55,0)	166	81 (48,8)	1,13 [0,91; 1,39]; 0,31
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
Studie ReSTORE	98	13 (13,3)	98	11 (11,2)	1,18 [0,56; 2,51]; 0,83
Studie STRIVE	53	1 (1,9)	68	4 (5,9)	0,32 [0,04; 2,79]; 0,38
Gepoolte Population	151	14 (9,3)	166	15 (9,0)	1,03 [0,51; 2,05]; 1,00
<p>1) Im Dossier und im Studienbericht betrug die Anzahl der verstorbenen Personen in diesem Studienarm 22, und die Anzahl der zensierten Personen 72. Es ist unklar, warum in den nachgereichten Unterlagen 24 verstorbene Personen verzeichnet sind.</p> <p>2) Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test erhoben.</p> <p>3) Daten aus Modul 4.</p> <p>4) Anteil der Personen mit Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome bezogen auf die mITT Population.</p> <p>5) Nicht für Randomisierungs-Strata adjustiert. Eigene Berechnung des RR und zweiseitigen 95%-KI (asymptotisch) unter Nutzung des R Pakets EpiTools (R package version 0.5-10.1).</p>					

- 6) Eigene Berechnung des p-Werts mittels unbedingtem exakten Test (z-pooled), Validierung des p-Werts unter Nutzung von Berger RL. Exact unconditional homogeneity/independence tests for 2X2 tables [online]. 2005. [Zugriff: 16.07.2024]. URL: <https://www4.stat.ncsu.edu/~boos/exact/>.
- 7) p-Wert zur Differenz der Mittelwerte, geschätzt durch lineare Regression.
- 8) In der Studie ReSTORE erfolgte die Einteilung des UE-Schweregrads anhand der CTCAE-Klassifizierung, mit schweren UE ab einem CTCAE-Grad ≥ 3 . In der Studie STRIVE erfolgte die Schweregrad-Einordnung prüfärztlich anhand der prädefinierten Kategorien „mild“, „moderat“ oder „schwer“. Für die gepoolte Population wurden schwere UE ab einem CTCAE-Grad ≥ 3 (Studie ReSTORE) und „schwere“ UE (Studie STRIVE) ausgewertet.
- 9) SUE waren definiert als: UE, die fatal waren; eine Hospitalisierung erforderten oder verlängerten; zu einer anhaltenden/erheblichen Behinderung oder Unfähigkeit führten; auf eine angeborene Anomalie / einen Geburtsfehler zurückgeführt werden konnten; oder als ein medizinisch bedeutsames Ereignis, das nach medizinischer Bewertung eine Gefährdung dargestellt oder einen chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht haben könnte, um eines der zuvor genannten Ereignisse zu verhindern.

Verwendete Abkürzungen:

HR = Hazard Ratio; k. A. = keine Angabe; KI = Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; n. b. = nicht berechenbar; SD = Standardabweichung; UE = Unerwünschtes Ereignis; SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; vs. = versus

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit invasiven Candidainfektionen

ca. 31 800 – 34 600 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Rezzayo (Wirkstoff: Rezafungin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 19. Juli 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rezzayo-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Rezafungin sollte durch in der Therapie invasiver Pilzinfektionen erfahrene Ärztinnen und Ärzte erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit invasiven Candidainfektionen

Bezeichnung der Therapie	Therapiekosten/ Patientin bzw. Patient/ Infektion
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Rezafungin	8 616,30 € - 14 360,50 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Infektion	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Infektion
Rezafungin	Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2-4	108 € - 216 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit invasiven Candidainfektionen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmern. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

III. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. August 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken