



Zusammenfassende Dokumentation

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

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels	4
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rezafungin (Rezzayo) gemäß Fachinformation	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise	5
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung	9
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	10
2.4	Therapiekosten	10
2.5	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	13
3.	Bürokratiekostenermittlung	16
4.	Verfahrensablauf	16
5.	Beschluss	18
I.	Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Rezafungin wie folgt ergänzt:.....	18
II.	Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 1. August 2024 in Kraft.	26

6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	27
B.	Bewertungsverfahren.....	28
1.	Bewertungsgrundlagen	28
2.	Bewertungsentscheidung	28
2.1	Nutzenbewertung	28
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	29
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	30
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	34
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	35
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	35
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der Mundipharma GmbH.....	37
5.2	Stellungnahme von Herrn Prof. Andreas H. Groll, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie -, Universitätsklinikum Münster.....	91
5.3	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	105
5.4	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI e.V.).....	109
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)	113
D.	Anlagen	132
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	132

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Rezafungin am 1. Februar 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 31. Januar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Rezafungin zur Behandlung invasiver Candidainfektionen bei Erwachsenen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2024 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G24-03) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Rezafungin nicht abgestellt.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Rezafungin (Rezzayo) gemäß Fachinformation

Rezzayo wird angewendet zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen.

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

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Rezafungin wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit invasiven Candidainfektionen liegt ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen vor, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Begründung:

Die Nutzenbewertung von Rezafungin im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Studie ReSTORE sowie der supportiven Studie STRIVE.

Bei ReSTORE (Studienzeitraum 2018-2021) handelt es sich um eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin gegenüber Caspofungin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Candidämie und/oder invasiven Candida-Infektion. Die Behandlungsphase der Studie ReSTORE betrug zwischen 14 und 28 Tagen; die letzte Visite erfolgte zwischen Tag 52 und Tag 59. In die Studie wurde 199 Patientinnen und Patienten eingeschlossen (N = 100 im Interventionsarm und N = 99 im Kontrollarm).

In der multinationalen, explorativen, doppelblinden, randomisierten aktiv-kontrollierten Phase-II-Studie STRIVE (Studienzeitraum 2016-2019) wurde ebenfalls Rezafungin gegenüber Caspofungin verglichen. Die Studie umfasste drei Studienphasen. Für die Nutzenbewertung werden die gepoolten Daten aus den drei Phasen derjenigen Patientinnen und Patienten mit zulassungskonformer Dosierung berücksichtigt (N = 57 im Interventionsarm und N = 69 im Kontrollarm). Die Behandlungsphase der Studie STRIVE betrug zwischen ≥ 14 und ≤ 21 Tagen bei einer Candidämie beziehungsweise bis zu 28 Tagen bei einer invasiven Candidiasis; die letzte Visite erfolgte zwischen Tag 45 und 52 bei Candidämie und zwischen Tag 52 bis 59 bei invasiver Candidiasis.

In beide Studien wurden Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit mykologisch bestätigter Diagnose von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis und mindestens einem auf die Erkrankung zurückzuführenden systemischen Anzeichen (z.B. Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie) eingeschlossen.

Mortalität

Gesamtüberleben

Todesfälle wurden kontinuierlich über die gesamte Behandlungsdauer sowie zu den Follow-up-Visiten, bis zu Tag 52 (Teilnehmende mit alleiniger Candidämie in der Studie STRIVE) bzw. Tag 59 (alle anderen Teilnehmenden in den Studien STRIVE und ReSTORE) dokumentiert. Aus der gepoolten Population sind entsprechend den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben 64 Personen verstorben, davon 30 in den Interventionsarmen und 34 in den Kontrollarmen. Es ist jedoch unklar, welche Datenschnitte für die Auswertung herangezogen wurden. Für die Ergebnisse zu dem prä-spezifizierten Datenschnitt liefert der pharmazeutische Unternehmer keine Effektschätzer. Laut finalem Studienbericht waren zum Follow-up im Caspofungin-Arm 22 Personen in der Studie ReSTORE verstorben, in den nachgereichten Unterlagen sind 24 verstorbene Personen verzeichnet. Eine Begründung für diese Abweichung wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht angeführt. Aufgrund der Unklarheiten in der Erhebung des Endpunktes wird der Endpunkt Gesamtmortalität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen und nur ergänzend dargestellt. In den vorgelegten Daten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Morbidität

Globale Heilung

Die „Globale Heilung“ ist ein kombinierter Endpunkt, welcher aus den Komponenten klinisches, mykologisches und radiologisches (bei Personen mit invasiver Candidiasis) Ansprechen besteht. Die Beurteilung erfolgte in der Studie ReSTORE anhand der prüfärztlichen Einschätzung zu allen Erhebungszeitpunkten und musste durch ein unabhängiges, verblindetes Data Review Committee (DRC) bestätigt werden. Der Endpunkt „Globale Heilung“ wurde als nicht erfüllt (Misserfolg) klassifiziert, wenn eine dieser drei Einzelkomponenten nicht gegeben war oder unbestimmt blieb. In der Studie STRIVE wurde der Endpunkt nicht erhoben.

„Globale Heilung an Tag 14“ ist der primäre Endpunkt für die EMA in der Studie ReSTORE.

Die Patientenrelevanz der Teilkomponente „Mykologische Eradikation“ ist unklar. Die Geeignetheit des Endpunktes „Klinisches Ansprechen“ bleibt aufgrund erheblicher Unsicherheiten in der Operationalisierung ebenfalls unklar. (s. u. weitere Ausführungen zur Operationalisierung und Patientenrelevanz dieser beiden Endpunkte).

Eine radiologische Heilung ist für die Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar spürbar. Da die radiologische Heilung allerdings ohne gleichzeitig eingetretenes klinisches und mykologisches Ansprechen den Erfolg auf dem Endpunkt „Globale Heilung“ nicht bestimmen kann, überwiegen die beiden ersten Komponenten, die zumindest in Teilen für die Patientinnen und Patienten spürbar und für die Therapiesteuerung relevant sind. Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz der Teilkomponente „Mykologische Eradikation“ und erheblichen Unsicherheiten in der Operationalisierung des Endpunktes „Klinisches Ansprechen“ wird der kombinierte Endpunkt „Globale Heilung“ lediglich ergänzend dargestellt. Die Auswertungen zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Gesamtansprechen

„Gesamtansprechen an Tag 14“ ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie STRIVE. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, dessen Bewertung als „Erfolg“ sich aus den Komponenten „Mykologische Eradikation“ und „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“ zusammensetzt. Die Beurteilung erfolgte prüfärztlich zu allen Erhebungszeitpunkten mit Ausnahme der Visite zum Behandlungsende; das Gesamtansprechen an Tag 5, Tag 28 und zur finalen Follow-up-Visite waren als sekundäre Endpunkte in der Studie STRIVE definiert.

Die Patientenrelevanz der Teilkomponente „Mykologische Eradikation“ ist unklar. Die Geeignetheit des Endpunktes „Abklingen der zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome“ bleibt aufgrund erheblicher Unsicherheiten in der Operationalisierung ebenfalls unklar. (s. u. weitere Ausführungen zur Operationalisierung und Patientenrelevanz dieser beiden Endpunkte).

Daher wird auch die Patientenrelevanz des Endpunktes „Gesamtansprechen an Tag 14“ als unklar eingestuft und die Darstellung erfolgt ergänzend. Unbenommen der Unsicherheiten in der Operationalisierung zeigen sich zwischen den Behandlungsarmen keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Auswertung.

Mykologische Eradikation

Der Endpunkt „Mykologische Eradikation“ ist ein kombinierter Endpunkt aus den Komponenten „Candida-negative Blutkultur / Candida-negative Kultur von normalerweise sterilen Körperstellen“, „Notwendigkeit der Behandlung mit weiteren Antimykotika“ und „Überleben“. Der Endpunkt ist eine Komponente der kombinierten Endpunkte „Globale Heilung“ (Studie ReSTORE) und „Gesamtansprechen“ (Studie STRIVE).

Der Endpunkt basiert entscheidend auf dem Laborparameter negative Blutkultur. Die Patientenrelevanz wird als unklar bewertet, da nicht dargelegt wurde, inwiefern durch eine dokumentierte oder vermutete mykologische Eradikation ein belastbares Kriterium für einen

langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt vorliegt. Die Ergebnisse des Endpunkts werden als Einzelkomponente der kombinierten primären Endpunkte ergänzend dargestellt; sie zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Abklingen der systemischen Anzeichen u. Symptome

Das Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome wurde in den Studien ReSTORE und STRIVE zu einem Erhebungszeitpunkt als erfüllt angesehen, wenn die zu Baseline vorhandenen Anzeichen und Symptome, welche einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis zuzurechnen sind, vollständig abgeklungen waren und keine neuen zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome, die zu Beginn der Studie nicht vorhanden waren, aufgetreten waren. Die Einschätzung der Anzeichen und Symptome erfolgte durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte. Der Endpunkt wurde binär ausgewertet („erfüllt“ vs. „nicht erfüllt“). Zu den systemischen Anzeichen, welche auf eine Candida-Infektion zurückzuführen sind, zählten gemäß Studienprotokoll und Studienbericht beider Studien Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie und Tachypnoe. In der Studie ReSTORE wurden darüber hinaus lokale Anzeichen einer Entzündung (Erythem, Ödeme, Hitze und Schmerzen an der Stelle der Infektion) berücksichtigt. In der Studie STRIVE wurden darüber hinaus die Symptome Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie eingeschlossen.

Das Abklingen von relevanten systemischen Anzeichen und Symptomen wird grundsätzlich als patientenrelevant bewertet.

Es liegen jedoch keine Operationalisierungen für die Symptome „Schmerzen“, „Müdigkeit“ und „Myalgie“ vor. Somit ist unklar, wie diese erfasst wurden, z. B. anhand einer Befragung oder durch Erhebungsinstrumente.

Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen. Während in den primären Endpunkten Patientinnen und Patienten, für die keine Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vorlagen, als Non-Responder gewertet wurden, gingen in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu diesem Endpunkt nur die Ergebnisse der Studienteilnehmenden ein, für die zum Erhebungszeitpunkt Daten vorlagen. Dies führt dazu, dass nur wenige Ergebnisse für Auswertungen herangezogen wurden. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der Nutzenbewertung eigene Berechnungen zum Anteil der Responder bezogen auf die miTT-Population sowie entsprechende Effektschätzer berechnet. Zudem stellt die binäre Auswertung des Endpunktes eine weitere Unsicherheit dar.

Die Auswertungen bezogen auf die miTT-Population zeigen zu Tag 14 und zum Zeitpunkt des Follow-Ups keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer zu Tag 14 beanspruchte Vorteil für Rezafungin konnte - unbenommen der unklaren Geeignetheit des Endpunktes für die Nutzenbewertung - nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.

Klinisches Ansprechen

Das „Klinische Ansprechen“ ist ein kombinierter Endpunkt aus den Komponenten „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“, „Notwendigkeit der Behandlung mit weiteren Antimykotika“ und „Überleben“. Die Beurteilung erfolgte anhand der prüfärztlichen Einschätzung zu allen Erhebungszeitpunkten. Die Bedeutung einer neuen systemischen antimykotischen Therapie für die Patientinnen und Patienten ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als relevant anzusehen.

Die Geeignetheit der Teilkomponente „Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome“ wurde allerdings aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung als unklar eingestuft (s. o.). Daher wird die Relevanz des Endpunkts „Klinisches Ansprechen“ ebenfalls als unklar eingestuft und die Darstellung erfolgt lediglich ergänzend. Es zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation

Die Anzahl der Tage in einem Krankenhaus und die Anzahl der Tage auf einer Intensivstation wurde über alle Aufenthalte hinweg während des o. g. Zeitraums aufsummiert. Der Endpunkt „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ wird als patientenrelevant angesehen. Personen, die während des Aufenthalts im Krankenhaus / auf der Intensivstation starben, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer Selektion der ausgewerteten Stichprobe und schränkt die Validität dieses Endpunkts ein. Das Verzerrungspotential wird auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Dennoch wird der Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Operationalisierung als hinreichend adäquat angesehen wird.

Aufgrund der Unterschiede in der medianen Beobachtungszeit zwischen den beiden Studien, die sich direkt in der Erhebung der Krankenhaustage widerspiegelt, werden die Ergebnisse der Einzelstudien, jedoch nicht die gepoolten Ergebnisse dargestellt. In beiden Studien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Lebensqualität

Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden kontinuierlich im Studienverlauf erfasst.

Da keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen vorliegen, ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in die UE-Erfassung eingingen.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die vorliegende Nutzenbewertung zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen liegen die Ergebnisse der pivotalen Studie ReSTORE sowie der supportiven Studie STRIVE vor. In den Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Rezafungin mit Caspofungin verglichen. Die Behandlungsphase betrug in beiden Studien zwischen 14 und 28 Tagen; die letzte Visite erfolgte zwischen Tag 52 und Tag 59 (ReSTORE) bzw. zwischen Tag 45 und Tag 59. Es liegen Ergebnisse für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.

In der Endpunktkategorie Mortalität wird der Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund bestehender Unklarheiten in der Erhebung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. In den ergänzend dargestellten Daten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Endpunkte Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Rezafungin zur Behandlung Erwachsener mit invasiven Candidainfektionen auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

Aussagekraft der Nachweise

Das Verzerrungspotential der Studien ReSTORE und STRIVE auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.

Beim Endpunkt „Gesamtmortalität“ bestehen Unsicherheiten, da unklar ist, welche Datenschnitte für die Auswertung herangezogen wurden. Bei der Erhebung der „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ liegt aufgrund der Nichtberücksichtigung von während der Krankenhausaufenthalte Verstorbenen ein Selektions-Bias vor. Sensitivitäts-Analysen wurden nicht vorgelegt.

In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Nachweise als Anhaltspunkt eingestuft.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Rezzayo mit dem Wirkstoff Rezafungin. Rezzayo wurde als Orphan Drug-Arzneimittel zugelassen.

Rezafungin ist indiziert zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen. Der pharmazeutische Unternehmer legt die RCTs ReSTORE und STRIVE vor, in denen Rezafungin mit Caspofungin verglichen wurde.

In der Endpunktkategorie Mortalität wurde der Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund der Unklarheiten in der Erhebung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. In den ergänzend dargestellten Daten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Endpunkten „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsarmen.

Für die Nebenwirkungen konnten weder Vor- noch Nachteile für Rezafungin beobachtet werden. Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor.

In der Gesamtschau wird für Rezafungin zur Behandlung Erwachsener mit invasiver Candidainfektion ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen festgestellt, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.

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

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt. Die vom pharmazeutischen Unternehmer geschätzte Anzahl an Patientinnen und Patienten ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet, unter anderem da über den ICD-10-GM-Code B37.1 auch Verdachtsdiagnosen mit einbezogen werden, die möglicherweise keine gesicherte invasive Candidainfektion darstellen. Zusammengenommen ist von einer Überschätzung auszugehen.

2.3 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: 29. Februar 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.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Steuer (Stand: 15. Juli 2024).

Die Dauer der Behandlung mit Rezafungin sollte sich gemäß Fachinformation nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen der Patientin/des Patienten richten. Im Allgemeinen sollte eine antimykotische Therapie über mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturergebnis fortgesetzt werden. Während klinischer Studien wurden die Patientinnen und Patienten bis zu 28 Tage lang mit Rezafungin behandelt. Die Sicherheitsinformationen zu einer Behandlung mit Rezafungin über mehr als 4 Wochen sind begrenzt. Für die Kostenberechnung wird für die Behandlung einer Infektion ein Zeitraum von 14 Tagen (Mindestbehandlungsdauer ab positivem Kulturergebnis) und 28 Tagen (maximaler in Studien erreichter Behandlungszeitraum) herangezogen. Die tatsächliche Behandlungsdauer kann patientenindividuelle variieren und auch mehr als 28 Tage betragen.

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/ Infektion	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Infektion
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rezafungin	1 x alle 7 Tage	2,0 - 4,0	1 1	2,0 - 4,0

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Infektion	Durchschnittsverbrauch nach Wirkstärke/ Infektion
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rezafungin	400 mg an Tag 1, anschließend	400 mg an Tag 1, anschließend	2 x 200 mg an Tag 1, anschließend	2,0 -	3,0 x 200 mg -
	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	4,0	5,0 x 200 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Rezafungin 200 mg	1 PKI	3 044,69 €	2,00 €	170,59 €	2 872,10 €
Abkürzungen: PKI = Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 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

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

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.

Fachinformation zu Rezafungin (*Rezzayo*); REZZAYO 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung; Stand: Dezember 2023

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Am 31. Januar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Rezafungin beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 2. Mai 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 23. Mai 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2024 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 26. Juni 2024 vorgelegt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 23. Juli 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 1. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. April 2024	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	4. Juni 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung

AG § 35a	18. Juni 2024 3. Juli 2024 17. Juli 2024	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	1. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 1. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie
(AM-RL):**

**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 16. Mai 2024 (BAnz AT 19.08.2024 B2) 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 29.08.2024 B5

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
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

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 bis 52 bei Candidämie und Tag 52 bis 59 bei invasiver Candidiasis, relevante Teilpopulation: gepoolte Analyse der PatientInnen mit fachinformationskonformer Dosierung aus den 2 Studienteilen.

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.

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
Gesamtmortalität (ergänzend dargestellt)					
ReSTORE	93	25 (26,9)	94	24 (25,5) ^a	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
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 ^b
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	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)^d</i>	N	<i>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)^d</i>	RR [95 %-KI] ^e p-Wert ^f
Abklingen der systemischen Anzeichen u. Symptome an Tag 14 ^c (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 ^g
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 ^b
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 ^h					
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) ⁱ					
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>a. 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>b. Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test erhoben.</p> <p>c. Daten aus Modul 4.</p> <p>d. Anteil der Personen mit Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome bezogen auf die mITT Population.</p> <p>e. 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> <p>f. 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/.</p>					

- g. p-Wert zur Differenz der Mittelwerte, geschätzt durch lineare Regression.
- h. 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.
- i. 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. a. = nicht anwendbar; 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.

II. 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

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 29.08.2024 B5

<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?1>

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Rezafungin zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. Januar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Rezafungin eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 2. Mai 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 26. Juni 2024 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S. 2, 92 Abs. 3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rezafungin (invasive Candidainfektionen) - Gemeinsamer Bundesausschuss



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Rezafungin (invasive Candidainfektionen)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Rezafungin
- **Handelsname:** Rezzayo
- **Therapeutisches Gebiet:** invasive Candidainfektionen (Infektionskrankheiten)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Mundipharma
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.02.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 02.05.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 23.05.2024
- **Beschlussfassung:** Anfang August 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)
nachgereichte Unterlagen nach 5. Kapitel § 17 Abs. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-02-01-D-1046)

Modul 1

(PDF 399,33 kB)

Modul 2

(PDF 479,31 kB)

Modul 3

(PDF 1,18 MB)

Modul 4

(PDF 3,41 MB)

Anhang G zu Modul 4

(PDF 360,60 kB)

Ergänzung zu Modul 4

(PDF 152,77 kB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 02.05.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 1,60 MB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 398,96 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 215,47 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 23.05.2024
 - Mündliche Anhörung: 10.06.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 03.06.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum 23.05.2024 elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Rezafungin - 2024-02-01-D-1046*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 10.06.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 03.06.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Anfang August 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 10. Juni 2024 um 13:29 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Rezafungin**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Mundipharma GmbH	23.05.2024
Prof. Andreas H. Groll, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie - Universitätsklinikum Münster	22.05.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	23.05.2024
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI e.V.)	23.05.2024
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)	24.05.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Mundipharma GmbH						
Fr. Dr. Baumgardt	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Spohr	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Hein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Dr. Schnorpfeil	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Universitätsklinikum Münster						
Hr. Prof. Groll	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI e.V.)						
Hr. Prof. Dr. Cornely	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)						
Hr. Prof. Dr. Ruhnke (DGHO)	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein

Hr. Dr. Schmidt-Hieber (DGHO)	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
-------------------------------	------	----	----	----	------	------

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Mundipharma GmbH

Datum	23. Mai 2024
Stellungnahme zu	Rezafungin/ Rezzayo®
Stellungnahme von	<i>Mundipharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Rezzayo® (Wirkstoff Rezafungin) ist ein Antimykotikum aus der Klasse der Echinocandine, das zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen eingesetzt wird [1]. Es ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug). Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt [2]. Zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens von Rezafungin wurden die zulassungsbegründenden Studien STRIVE und ReSTORE herangezogen sowie eine Analyse mit den gepoolten Daten vorgenommen. Die beiden doppelblinden, randomisierten, aktiv kontrollierten Studien (RCT, randomized controlled trial) untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin gegenüber Caspofungin bei erwachsenen Patienten mit invasiver Candidainfektion.</p> <p>Zu der Nutzenbewertung für Orphan Drugs, durchgeführt vom Gemeinsamen Bundesausschluss (G-BA) und dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wird im Folgenden durch den pharmazeutischen Unternehmer Mundipharma GmbH Stellung genommen.</p> <p>1. Das Krankheitsbild der invasiven Candidainfektion</p> <p>Bei der invasiven Candidainfektion handelt es sich um eine lebensbedrohliche Erkrankung, die durch verschiedene Candida spp. verursacht wird. Die Infektion kann sich über den Blutkreislauf ausbreiten und lebenswichtige Organe wie Gehirn, Nieren, Herz, Lunge und Leber befallen [3]. Dies führt zur Entwicklung schwerwiegender Erkrankungen wie Sepsis, Peritonitis, Endokarditis oder Meningitis. Klinisch gibt es drei Ausprägungen</p>	<p>Die einleitenden und zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der invasiven Candidainfektion: Candidämie (Candida spp. im Blut nachweisbar), invasive Candidiasis (Organbefall) und invasive Candidiasis mit Candidämie. Die Candidämie ist die häufigste klinische Manifestation [4-6].</p> <p>Es handelt sich bei der invasiven Candidainfektion um eine Infektion, welche Patienten meist in Zusammenhang mit einer anderen medizinischen Behandlung im Krankenhaus erwerben (nosokomiale Infektion) [7]. Candida spp. liegt bei einem Großteil der gesunden Bevölkerung als Kommensale im Magen-Darm-Trakt, auf der Haut oder im Urogenitaltrakt vor [8]. Ausgehend von der kommensalen Besiedelung ist eine invasive Candidainfektion die Folge von erhöhter Pilzbelastung, einer Schädigung der Haut oder den Schleimhäuten und/oder einer Beeinträchtigung der Abwehrkräfte des Patienten [7]. Etwa 50 % der invasiven Candidainfektionen treten bei Patienten auf, die auf der Intensivstation behandelt werden, weil hier verschiedene Risikofaktoren zusammentreffen, die die Wahrscheinlichkeit deutlich erhöhen, eine invasive Candidainfektion zu entwickeln [9]. Betroffen sind häufig Patienten mit Störungen des Immunsystems, wie Patienten mit hämatologischen Tumorerkrankungen oder Neutropenie, Patienten nach Transplantationen oder Chemotherapie, sowie Diabetes-Patienten. Außerdem kann eine invasive Candidainfektion über Störungen in den natürlichen Körperbarrieren, wie nach chirurgischen Interventionen, ausgelöst werden. Weitere Risikofaktoren sind implantierte medizinische Geräte oder eine Therapie mit Breitspektrumantibiotika [9, 10]. Im Median erkranken die Patienten in einem Alter von 63–69 Jahren und Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (etwa 58 %; etwa 42 %) [11-16].</p>	

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Häufigkeit der Erkrankung hat in den letzten Jahrzehnten weltweit zugenommen. Dies hängt mit der gestiegenen Anzahl immungeschwächter und chronisch-kranker Patienten durch neue Therapieoptionen und der sich verändernden Altersstruktur zusammen [7, 17, 18].</p> <p>Die invasive Candidainfektion wird in über 95 % der Fälle durch fünf Spezies ausgelöst: Candida (C.) albicans, C. glabrata, C. tropicalis, C. parapsilosis, and C. krusei. Während früher fast 60 % der Infektionen von C. albicans ausgelöst wurden, gab es in den letzten zehn Jahren einen Wandel dahingehend, dass die anderen Arten inzwischen zusammen mehr als 50 % der Fälle ausmachen [7, 9, 19]. Im Rahmen der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) veröffentlicht das Robert-Koch-Institut (RKI) Informationen über den Erregernachweis im Blut. Die drei am häufigsten nachgewiesenen Pilze waren 2022 in Deutschland C. albicans(44,9 %), C. glabrata (31,9 %) und C. parapsilosis (7,7 %) [20]. Außerdem ist ein globaler Trend für das Auftreten von C. auris zu beobachten, welcher auch in Deutschland in den letzten Jahren rapide angestiegen ist [21].</p> <p>2. Ungedeckter therapeutischer Bedarf</p> <p>Die invasive Candidainfektion ist immer eine lebensbedrohliche Erkrankung. Mit steigendem Alter, der Einnahme von Immunsuppressiva und dem Vorliegen schwerwiegender Begleiterkrankungen erhöht sich das Risiko eines letalen Ausgangs [18, 22-24]. Auf 937 Intensivstationen in Deutschland wurden zwischen 2006 und 2015 in Deutschland 912 Patienten mit Candidämie identifiziert, wovon 230 Patienten (25,2 %)</p>	

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

verstarben [25]. Von täglich etwa 79 Fällen mit invasiver Candidainfektion in Europa enden etwa 29 (37 %) innerhalb eines Monats tödlich [17, 24].

Der kritische Faktor dabei ist die Zeit. Da es keine spezifischen Symptome für eine invasive Candidainfektion gibt, und die Diagnose mit der „Gold-Standard“-Methode der kulturellen Anzucht mehrere Tage in Anspruch nimmt, wird die Therapie oft zeitlich verzögert begonnen. Die frühzeitige Einleitung einer antimykotischen Therapie senkt nachweislich die Mortalitätsrate [17, 18, 26, 27]. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn mit der antimykotischen Therapie innerhalb der ersten 12–24 Stunden nach Entnahme der Blutkultur begonnen wird (siehe Abbildung 1) [28-31].

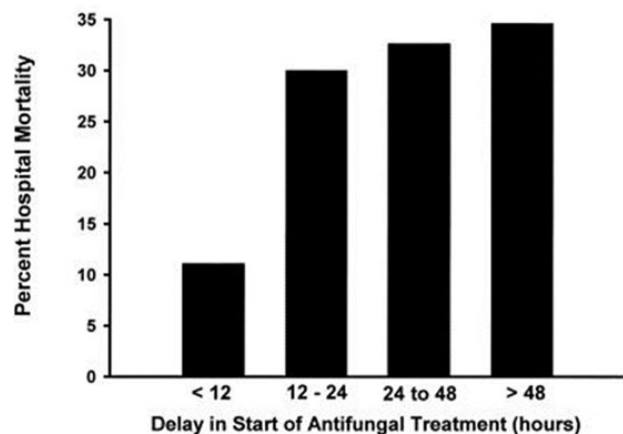


Abbildung 1: Die Mortalitätsrate der Candidämie in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Antimykotischen Behandlungsbeginns - Die Zeit bis zur antimykotischen Therapie wird ab dem Zeitpunkt der Entnahme der ersten positiven Blutkultur gemessen. Quelle: Morell et al. 2005 [29]

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Echinocandine werden als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung invasiver Candidainfektionen empfohlen [22, 32, 33]. Rezafungin ist ein neuer Wirkstoff aus der Klasse der Echinocandine und weist durch eine chemische Modifikation verbesserte pharmakologische Eigenschaften auf. Mit Rezafungin steht den Ärzten und Patienten ein neues Antimykotikum zur Verfügung, welches hochwirksam gegen Pilzinfektionen ist, die durch <i>Candida</i> spp. ausgelöst werden, und das nur einmal wöchentlich verabreicht werden muss [34]. Die hohe Loading-Dosis in Verbindung mit der besonderen Pharmakokinetik und -dynamik führen dazu, dass Rezafungin schneller wirksam ist [35]. Der Wirkmechanismus von Rezafungin zielt auf den β-(1,3)-D-Glucan-Synthase-Komplex, der unerlässlich für das Überleben der Pilze ist und nicht im menschlichen Körper vorkommt. Rezafungin zeichnet sich durch ein breites Wirkspektrum gegenüber verschiedenen Arten von <i>Candida</i>-Pilzen aus, welches die Spezies <i>Candida</i> (<i>C.</i>) <i>albicans</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. krusei</i>, <i>C. tropicalis</i>, <i>C. auris</i>, <i>C. parapsilosis</i> und weitere umfasst [34, 36, 37]. Dies macht Rezafungin zu einer wertvollen und zielgerichteten Option für Patienten mit Candidämie und/oder invasiver Candidiasis [34, 38].</p> <p>Echinocandine sind wirksam und gut verträglich, müssen aber täglich intravenös verabreicht werden, weshalb 5 Tage nach der negativen Blutkultur ein Wechsel auf ein Azol erwogen werden kann [22]. Durch das verlängerte Dosierungsintervall von Rezafungin, das nur noch einmal pro Woche verabreicht werden muss, bietet Rezafungin die Möglichkeit, die Patienten über die komplette Dauer der Antimykotika-Therapie mit der empfohlenen Erstlinientherapie zu behandeln [34]. Damit entfällt die Notwendigkeit eines Wechsels auf eine andere Medikamentenklasse mit zahlreichen potentiellen Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten,</p>	

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>was insbesondere bei schwerkranken Patienten ein Problem darstellen kann. Die wöchentliche Dosierung macht auch den Einsatz eines zentralen Katheters überflüssig und entlastet Patienten und Krankenhauspersonal [22, 39, 40].</p> <p>Die hohe Mortalitätsrate kann nur durch einen frühen Behandlungsbeginn und einer damit verbundenen frühen Eradikation reduziert werden (siehe Abbildung 1). Neben der Bedeutung des frühen und adäquaten Therapiebeginns ist der Therapieerfolg und damit die Prognose der Patienten zusätzlich abhängig von einer schnellen Bekämpfung des Infektionsherdes [17, 18, 22, 41]. Die fungizide Wirkung der Echinocandine ist konzentrationsabhängig. Die höhere Dosierung von Rezafungin ermöglicht eine schnellere, umfangreiche Abtötung der Erreger zu Beginn der Behandlung, wenn die Pilzbelastung am größten ist und die Prognose positiv beeinflusst werden kann [22, 42]. In der gepoolten Analyse der Studien STRIVE und ReSTORE ist die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur signifikant kürzer unter Behandlung mit Rezafungin als mit Caspofungin (siehe Abbildung 2). Da der Therapieerfolg in der Behandlung einer invasiven Candidainfektion vom frühen Beginn der Therapie, sowie von einer schnellen Sanierung des Infektionsherdes abhängig ist, veranschaulichen die Ergebnisse der Zulassungsstudien den klinischen Nutzen der hohen Rezafungin Konzentrationen im Plasma [22, 43]. Zudem wurde gezeigt, dass etwa 50 % der Candidämien durch hämatogene Streuung invasive Candidiasis im Gewebe auslösen. Die frühzeitige Eradikation der Erreger aus dem Blut kann also invasive Gewebeeinfektionen reduzieren [44].</p>	

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die hohe Initialdosis und die verlängerte Wirkdauer von Rezafungin wird mit einer erhöhten Abtötungsrate der Erreger und geringeren spontanen Mutationen in Verbindung gebracht und eliminiert dadurch bereits vorhandene arzneimittelresistente Subpopulationen [45]. Durch die höhere Dosierung hat Rezafungin das Potenzial, die Resistenzentwicklung von Candida-Pilzen zu überwinden oder zu begrenzen, die durch eine unzureichende Wirkstoffpenetration verursacht werden können [46].</p> <p>Dies gewinnt insbesondere durch das aktuelle Epidemiologische Bulletin des Robert-Koch-Instituts (RKI) [21] vom 02. Mai 2024 an Bedeutung, welches die deutliche Zunahme von C. auris in Deutschland thematisiert. Im Jahr 2023 wurden fast doppelt so viele C. auris-Fälle erfasst, wie bisher insgesamt zwischen den Jahren 2015 und 2022. Ein weiterer Anstieg der Fallzahlen in Deutschland ist laut RKI wahrscheinlich, da aus anderen Regionen der Welt bekannt ist, dass C. auris sukzessive andere Candida spp. als Erreger nosokomialer Infektionen verdrängen kann. Klinisch relevant ist dieser Anstieg insbesondere durch die Fähigkeit der Gattung Resistenzen gegen potenziell alle gängigen antimykotischen Substanzklassen (inklusive Azolen und Echinocandinen) zu bilden [21]. Die Wirksamkeit von Rezafungin gegen unterschiedliche C. auris-Isolate wurde mehrfach in vitro und in vivo demonstriert [47, 48].</p> <p>Rezafungin weist zudem eine tiefere Gewebepenetration auf, wodurch eine wirksame Behandlung von Tiefengewebisinfektionen, einschließlich intraabdominaler und peritonealer Candidiasis ermöglicht wird, die derzeit aufgrund des Toxizitätsrisikos nur schwer behandelbar sind [49]. Rezafungin kann innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets durch die</p>	

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>starke Gewebepenetration auch bei der Behandlung von frühen und reifen Candida-Biofilmen eingesetzt werden [50].</p> <p>Rezafungin zeigt keine oder nur minimale Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten und bietet dadurch einen signifikanten Vorteil gegenüber Azolen, sowie den anderen Echinocandinen, insbesondere bei der Therapie von immungeschwächten Patienten [49]. Bei der Behandlung mit Azol-Antimykotika müssen aufgrund ihrer Wirkweise zahlreiche Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten berücksichtigt werden [51]. Für Caspofungin wurden Wechselwirkungen mit Ciclosporin beobachtet, welche zu einer Erhöhung der Leberenzyme führen, sowie Wechselwirkungen mit Rifampicin, sodass bei der Behandlung mit Caspofungin vor Effekten auf die Leber und die Leberenzyme gewarnt wird [52]. Solche Effekte konnten für Rezafungin nicht beobachtet werden, sodass dass der Einsatz von Rezafungin keine Anpassung von Begleitmedikamenten erfordert [49]. Da Rezafungin nur zu einem geringen Anteil über die Nieren ausgeschieden wird, kann es auch älteren Patienten mit Niereninsuffizienz und Dialysepatienten sicher verabreicht werden [53]. Auch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion oder fettleibigen Patienten ist keine Dosisanpassung nötig [40, 54]. Dieser Vorteil gewinnt insbesondere durch die alternde Gesellschaft an Bedeutung, welche mit immer mehr Grunderkrankungen einhergehen wird, was bei der Dosierung der anderen Echinocandinen im Gegensatz zu Rezafungin beachtet werden muss.</p> <p>Insgesamt zeichnet sich Rezafungin durch seine starke antimykotische Wirkung und seine besonderen pharmakologischen Eigenschaften aus [55]. Neben den benannten Vorteilen ermöglicht Rezafungin insbesondere die</p>	

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>klinisch relevante, schnellere Eradikation als die anderen Echinocandine, welche bereits die Standardtherapie für invasive Candidainfektionen darstellen [22, 43, 56]. Da der Zeitfaktor in der Behandlung einer invasiven Candidiasis eine kritische Rolle spielt, ermöglicht Rezafungin aktuelle Grenzen in der Behandlung von invasiven Candidainfektion zu überwinden [34, 40, 49, 57].</p> <p>3. Wesentliche Ergebnisse der Nutzenbewertung zu Rezafungin</p> <p>In der Nutzenbewertung von Rezafungin vom 02. Mai 2024 hat der G-BA die Eignung der Endpunkte für die Ableitung des Nutzens dargestellt. In der Stellungnahme soll im Wesentlichen auf die patientenrelevanten Endpunkte „Gesamtmortalität zu Tag 30“, „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ und „Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome der invasiven Candidainfektion“ eingegangen werden:</p> <p>Gesamtmortalität zu Tag 30</p> <p>Neben dem im Dossier präsentierten primären Endpunkt (FDA) bzw. sekundären Endpunkt (EMA) „Gesamtmortalität an Tag 30“ wird in der Nutzenbewertung der explorative Endpunkt „Gesamtmortalität“ herangezogen. Der G-BA stuft die Patientenrelevanz des explorativen Endpunkts „Gesamtmortalität“ höher ein als die Patientenrelevanz des Endpunkts „Gesamtmortalität zu Tag 30“. Entsprechend wird die „Gesamtmortalität zu Tag 30“ im Nutzendossier nur ergänzend dargestellt.</p> <p>Mundipharma GmbH stimmt dem G-BA zu, dass beide Mortalitätsendpunkte patientenrelevante Endpunkte darstellen. In der vorliegenden</p>	<p>Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Gesamtmortalität“ wird als höher eingestuft als die Patientenrelevanz des Endpunkts „30-Tage-Gesamtmortalität“.</p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Todesfälle wurden kontinuierlich über die gesamte Behandlungsdauer sowie zu den Follow-up-Visiten, bis zu Tag 52 (Teilnehmende mit alleiniger Candidämie in der Studie STRIVE) bzw. Tag 59 (alle anderen Teilnehmenden in den Studien STRIVE und ReSTORE) dokumentiert. Aus der gepoolten Population sind entsprechend den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben 64 Personen</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Indikation ist jedoch die Gesamtmortalität zu Tag 30 der allgemeinen Gesamtmortalität vorzuziehen.</p> <p>Unter den im Krankenhaus erworbenen Infektionen hat die invasive Candidainfektion die höchste Mortalitätsrate, wobei sich die klinische Abgrenzung zur Grunderkrankung schwierig gestaltet, da es sich in der Regel um schwerkranke Patienten handelt [18, 25]. Die Patienten erkranken in der Regel zusätzlich zu ihrer Haupterkrankung aufgrund von Immunschwäche oder anderen Faktoren an einer invasiven Candidainfektion (siehe Modul 3). Aus diesem Grund steht die Mortalität zu Tag 30 eher in Zusammenhang mit der Pilzinfektion, während spätere Todeszeitpunkte eher auf die Grunderkrankung zurückzuführen sind [58].</p> <p>Für die akute Behandlung der invasiven Candidainfektion ist es Standard, die Mortalität nach 30 Tagen zu erheben, so dass dieser Endpunkt in zahlreichen Studien und Reviews zu invasiven Candidainfektionen als Endpunkt untersucht und beschrieben wird [18, 24, 43, 58-61]. In einer multizentrischen Studie der europäischen Vereinigung für medizinische Mykologie [24] wird die Eignung der Gesamtmortalität zu Tag 30 verdeutlicht (ECMM, European Confederation of Medical Mycology): Die Mortalitätsrate von 632 Patienten mit Candidämie wurde an 64 Zentren in 20 europäischen Ländern untersucht. Dabei wurde die Mortalität (%) zu Tag 30 (37,6 %), Tag 90 (42,9 %) und Tag 180 (45,1 %) berichtet. Die Gesamtmortalität lag in der Studie bei 46,4 %, wovon allerdings nur 37 % auf die Candidämie zurückzuführen sind. Die Gesamtmortalität zu Tag 30 (37,6 %) deckt sich also mit der zurechenbaren Mortalität der Pilzinfektion (37 %) [24].</p>	<p>verstorben, davon 30 in den Interventionsarmen und 34 in den Kontrollarmen. Es ist jedoch unklar, welche Datenschnitte für die Auswertung herangezogen wurden. Für die Ergebnisse zu dem prä-spezifizierten Datenschnitt liefert der pharmazeutische Unternehmer keine Effektschätzer. Laut finalem Studienbericht waren zum Follow-up im Caspofungin-Arm 22 Personen in der Studie ReSTORE verstorben, in den nachgereichten Unterlagen sind 24 verstorbene Personen verzeichnet. Eine Begründung für diese Abweichung wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht angeführt. Aufgrund der Unklarheiten in der Erhebung des Endpunktes wird der Endpunkt Gesamtmortalität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen und nur ergänzend dargestellt. In den vorgelegten Daten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Des Weiteren hat die Food and Drug Administration (FDA) die Gesamtmortalität an Tag 30 als primären Endpunkt für die ReSTORE-Studie definiert [62]. Entsprechend ist die Mortalität zu Tag 30 im vorliegenden Indikationsgebiet der invasiven Candidainfektion besser geeignet, um die zurechenbare Gesamtmortalität abzubilden und sollte in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt und nicht nur ergänzend dargestellt werden.</p> <p>Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur</p> <p>Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ wird in der Nutzenbewertung des G-BA „aufgrund fehlender Patientenrelevanz“ nicht berücksichtigt. Zwar liegt keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die erkrankte Person vor, dennoch ist die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur in der Indikation der invasiven Candidainfektion unmittelbar patientenrelevant.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da diese Diagnose die Heilung des Patienten von der Candidainfektion beschreibt und die weitere Therapie determiniert. Aufgrund der jeweiligen Grunderkrankung und der diffusen Symptomatik von invasiven Candidainfektionen, ist der Erregernachweis patientenrelevant, da hiervon einerseits die Therapie und andererseits das Risiko des Patienten abhängen. Eine frühzeitige Eradikation des Erregers aus dem Blut geht mit einem Trend zu besseren klinischen Ergebnissen einher [33, 63]. Für den therapeutischen Erfolg der Behandlung von Candidämie ist laut internationalem Expertengremium, bestehend aus der „Mycoses Study</p>	<p><i>Mykologische Eradikation</i></p> <p>Der Endpunkt „Mykologische Eradikation“ ist ein kombinierter Endpunkt aus den Komponenten „Candida-negative Blutkultur / Candida-negative Kultur von normalerweise sterilen Körperstellen“, „Notwendigkeit der Behandlung mit weiteren Antimykotika“ und „Überleben“. Der Endpunkt ist eine Komponente der kombinierten Endpunkte „Globale Heilung“ (Studie ReSTORE) und „Gesamtansprechen“ (Studie STRIVE).</p> <p>Der Endpunkt basiert entscheidend auf dem Laborparameter negative Blutkultur. Die Patientenrelevanz wird als unklar bewertet, da nicht dargelegt wurde, inwiefern durch eine dokumentierte oder vermutete mykologische Eradikation ein belastbares Kriterium für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt vorliegt. Die Ergebnisse des Endpunkts werden als Einzelkomponente der kombinierten</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Group“ und der „Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs“ die Heilung in Form von dokumentierter Eradikation der zugrunde liegenden Pilzinfektion in Blutkulturen entscheidend [63].</p> <p>Primäre Candidämien führen durch hämatogene Streuung der Erreger zu einer invasiven Candidiasis in unterschiedlichen Geweben. Daher ist die frühe Eradikation der Erreger aus dem Blut wichtig, um die Ausbreitung der Erreger in andere Organe zu vermeiden. Auf einer Intensivstation haben etwa 40 % der Patienten mit invasiven Candidainfektionen eine isolierte Candidämie, während die restlichen 60 % eine invasive Candidiasis mit oder ohne Candidämie aufweisen [3, 5, 44]. Die erste negative Blutkultur ist die einzige Möglichkeit, diese wichtige frühe Eradikation nachzuweisen. Gleichzeitig wird auf Basis der Blutkultur die weitere Therapie des Patienten bestimmt: in der deutschen S1 Leitlinie zur Diagnose und Therapie von Candidainfektionen wird empfohlen, die Behandlung mit Rezafungin für weitere zwei Wochen nach der ersten negativen Blutkultur fortzusetzen [22]. Die Information über die Eradikation des Erregers ermöglicht eine Differenzialdiagnostik, da weiterhin auftretende Symptome bei den Patienten nicht mehr auf die akute Candidainfektion zurückzuführen sind.</p> <p>Die hohe Initialdosis und lange Halbwertszeit von Rezafungin ermöglichen eine schnelle, umfangreiche Abtötung der Erreger zu Beginn der Behandlung, wenn die Pilzbelastung am größten ist und die Prognose positiv beeinflusst werden kann [22, 42]. In den Studien STRIVE und ReSTORE lag bereits 24 Stunden nach der Behandlung mit Rezafungin bei 60 % der Patienten eine negative Blutkultur vor, während es bei Caspofungin nur 49 % der Patienten waren. Nach 48 Stunden lag die Rate bei Rezafungin bei 78 % und</p>	<p>primären Endpunkte ergänzend dargestellt; sie zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung

Ergebnis nach Prüfung
(wird vom G-BA ausgefüllt)

bei Caspofungin bei 64 % (siehe Tabelle 1). Die erste negative Blutkultur wird unter Rezafungin im Median nach 22,3 Stunden signifikant früher ($p = 0,005$) erreicht als unter dem Einsatz von Caspofungin nach 26,3 Stunden (siehe Tabelle 1).

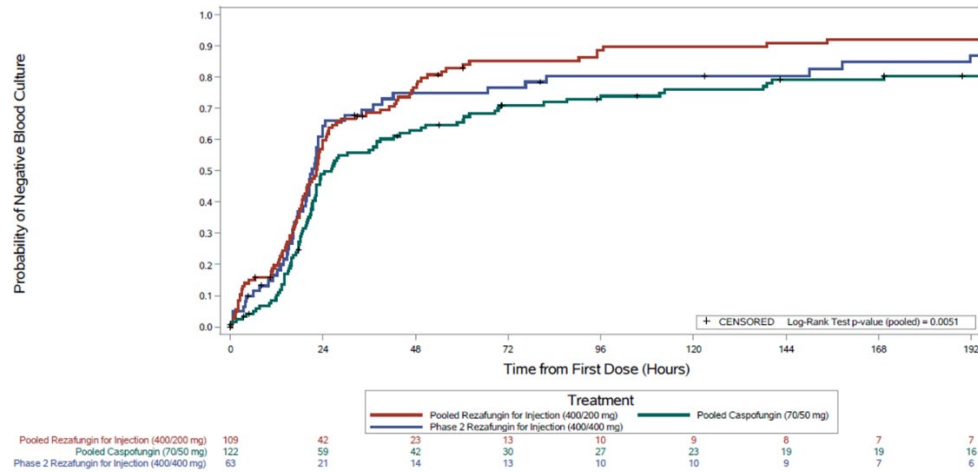


Abbildung 2: Kaplan-Meier-Diagramm der Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur in der gepoolten Analyse

Tabelle 1: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur in der gepoolten Analyse

	Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur	
	Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=109), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=122), n (%)

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Probanden mit negativer Blutkultur ^a	99 (90,8)	100 (82,0)	
Zensierte Probanden ^b	10 (9,2)	22 (18,0)	
Mediane Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur in Stunden	22,3	26,3	
p-Wert ^c	0,005		
HR/iHR [95 %-KI]	1,51 [1,13; 2,02] / 0,66 [0,5; 0,88]		
p-Wert des HR-Test ^e	0,005		
Probanden mit negativer Blutkultur ^d			
Nach 24 Stunden	63/105 (60,0)	57/116 (49,1)	
Nach 48 Stunden	80/103 (77,7)	73/115 (63,5)	
^a Probanden mit negativer Blutkultur, ohne anschließende positive Kultur aus einer Probe, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments entnommen wurde. ^b Probanden werden zensiert, wenn sie ein alternatives Antimykotikum für die Behandlung der Candidämie erhalten haben, verstorben sind oder nicht mehr weiterverfolgt werden konnten, bevor sie eine negative Blutkultur hatten. ^c Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur und Prozentsätze basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen. Der P-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-Rank Test mit Studien-ID und Studien-Teil als Stratum. ^d Probanden, die vor 24 bzw. 48 Stunden zensiert wurden, werden für 24 bzw. 48 Stunden aus dem Nenner ausgeschlossen. ^e Der p-Wert bezieht sich auf die HR. Abkürzungen: HR= Hazard ratio; iHR = inverses Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe			

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Da der Therapieerfolg in der Behandlung einer invasiven Candidainfektion vom frühen Beginn der Therapie, sowie von einer schnellen Sanierung des Infektionsherdes abhängig ist, veranschaulichen die Ergebnisse der Studien den patientenrelevanten Nutzen von Rezafungin [22, 43]. Außerdem kann die frühe Eradikation der Erreger aus dem Blut die Ausbreitung der Erreger in andere Organe vermeiden.</p> <p>Ein sekundärer Endpunkt der Studien ist die „Mykologische Eradikation“, welcher in der Nutzenbewertung des G-BA ergänzend dargestellt wird. Zu diesem Endpunkt bestätigt der G-BA, dass das mykologische Ansprechen (neben anderen Aspekten) eine zentrale Bedeutung für die Therapiesteuerung, z. B. den Wechsel auf eine andere antimykotische Therapie und zur Beendigung der Behandlung darstellt.</p> <p>Es ist jedoch zu beachten, dass es keine klar abzugrenzenden, spezifischen klinischen Anzeichen oder Symptome für eine invasive Candidainfektion gibt. Die Symptome sind durch die anatomische Lokalisation und das Ausmaß der Infektion bestimmt und zeigen sich als systemische Entzündungsreaktionen, welche von minimalem Fieber bis zum septischen Schock mit Multiorganversagen reichen können [3, 7, 22].</p> <p>Die negative Blutkultur ist folglich das einzige klar definierte Kriterium anhand dessen sich Therapieentscheidungen treffen lassen und das weitere Risiko der Patienten abgeleitet werden kann, weshalb der Endpunkt „Zeit bis zur negativen Blutkultur“ unmittelbar patientenrelevant ist.</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome einer invasiven Candidainfektion</p> <p>Der Endpunkt „Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome einer invasiven Candidainfektion“ wird vom G-BA ergänzend dargestellt. Begründet wird dies unter anderem mit „unklarer Patientenrelevanz“, da nicht alle systemischen Anzeichen und Symptome gleichermaßen spürbar für die Patienten seien.</p> <p>Diese Einschätzung ist nicht nachvollziehbar. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerFO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein relevanter Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts [64]. Im Beratungsgespräch zu Rezafungin (2022-B-054) am 14. Mai 2020 gab der G-BA an, dass unter anderem „Einzel- und/oder Begleitsymptome patientenrelevante krankheitsbedingte Endpunkte bei Candidämie und invasiver Candidiasis“ sind [65].</p> <p>Zu den betreffenden Anzeichen gehörten Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe und (im Fall der ReSTORE-Studie zusätzlich) lokale Anzeichen einer Entzündung (Erythem, Ödeme, Hitze und Schmerzen an der Infektionsstelle). Symptome umfassten Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie [62, 66].</p> <p>Die systemischen Anzeichen und Symptome, die der Candidämie und/ oder invasiven Candidiasis zurechenbar sind, wurden von Prüfern entsprechend prä-definierten Kriterien festgestellt. Die Parameter der Anzeichen einer Infektion (Fieber, Unterkühlung, Hypotension, Tachykardie,</p>	<p><i>Abklingen der systemischen Anzeichen u. Symptome</i></p> <p>Das Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome wurde in den Studien ReSTORE und STRIVE zu einem Erhebungszeitpunkt als erfüllt angesehen, wenn die zu Baseline vorhandenen Anzeichen und Symptome, welche einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis zuzurechnen sind, vollständig abgeklungen waren und keine neuen zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome, die zu Beginn der Studie nicht vorhanden waren, aufgetreten waren. Die Einschätzung der Anzeichen und Symptome erfolgte durch die Prüferinnen und Prüfer. Der Endpunkt wurde binär ausgewertet („erfüllt“ vs. „nicht erfüllt“). Zu den systemischen Anzeichen, welche auf eine Candida-Infektion zurückzuführen sind, zählten gemäß Studienprotokoll und Studienbericht beider Studien Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie und Tachypnoe. In der Studie ReSTORE wurden darüber hinaus lokale Anzeichen einer Entzündung (Erythem, Ödeme, Hitze und Schmerzen an der Stelle der Infektion) berücksichtigt. In der Studie STRIVE wurden darüber hinaus die Symptome Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie eingeschlossen.</p> <p>Das Abklingen von relevanten systemischen Anzeichen und Symptomen wird grundsätzlich als patientenrelevant bewertet.</p> <p>Es liegen jedoch keine Operationalisierungen für die Symptome „Schmerzen“, „Müdigkeit“ und „Myalgie“ vor. Somit ist unklar, wie</p>

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																				
<p>Tachypnoe und lokale Anzeichen einer Entzündung) entsprechen allgemein standardisierten Kriterien [62, 66].</p> <p>Tabelle 2: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome nach Visite, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind in der gepoolten Analyse</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome – Gepoolte Population</th> </tr> <tr> <th>Rezafungin 400 mg/200 mg (N=139), n (%)^b</th> <th>Caspofungin 70 mg/50 mg (N=155), n (%)^b</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl der Probanden mit mind. 1 zurechenbaren Anzeichen oder Symptom beim Screening^a</td> <td>139/139 (100,0)</td> <td>155/155 (100,0)</td> </tr> <tr> <td>Tag 5</td> <td>100/121 (82,6%)</td> <td>111/138 (80,4%)</td> </tr> <tr> <td>RR [95 %-KI]</td> <td colspan="2">1,027 [0,915; 1,154]</td> </tr> <tr> <td>RD [95 %-KI]</td> <td colspan="2">2,2 [-7,5; 11,7]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert^c</td> <td colspan="2">0,7489</td> </tr> <tr> <td>Tag 14 (±1 Tag)</td> <td>101/102 (99,0 %)</td> <td>110/121 (90,9%)</td> </tr> <tr> <td>RR [95 %-KI]</td> <td colspan="2">1,089 [1,026; 1,156]</td> </tr> <tr> <td>iRR [95 %-KI]</td> <td colspan="2">0,918 [0,865; 0,975]</td> </tr> <tr> <td>RD [95 %-KI]</td> <td colspan="2">8,1 [2,7; 14,7]</td> </tr> <tr> <td>p-Wert^c</td> <td colspan="2">0,0071</td> </tr> </tbody> </table>			Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome – Gepoolte Population		Rezafungin 400 mg/200 mg (N=139), n (%) ^b	Caspofungin 70 mg/50 mg (N=155), n (%) ^b	Anzahl der Probanden mit mind. 1 zurechenbaren Anzeichen oder Symptom beim Screening ^a	139/139 (100,0)	155/155 (100,0)	Tag 5	100/121 (82,6%)	111/138 (80,4%)	RR [95 %-KI]	1,027 [0,915; 1,154]		RD [95 %-KI]	2,2 [-7,5; 11,7]		p-Wert ^c	0,7489		Tag 14 (±1 Tag)	101/102 (99,0 %)	110/121 (90,9%)	RR [95 %-KI]	1,089 [1,026; 1,156]		iRR [95 %-KI]	0,918 [0,865; 0,975]		RD [95 %-KI]	8,1 [2,7; 14,7]		p-Wert ^c	0,0071		<p>diese erfasst wurden, z. B. anhand einer Befragung oder durch Erhebungsinstrumente.</p> <p>Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen. Während in den primären Endpunkten Patientinnen und Patienten, für die keine Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vorlagen, als Non-Responder gewertet wurden, gingen in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu diesem Endpunkt nur die Ergebnisse der Studienteilnehmenden ein, für die zum Erhebungszeitpunkt Daten vorlagen. Dies führt dazu, dass nur wenige Ergebnisse für Auswertungen herangezogen wurden. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der Nutzenbewertung eigene Berechnungen zum Anteil der Responder bezogen auf die mITT-Population sowie entsprechende Effektschätzer berechnet. Zudem stellt die binäre Auswertung des Endpunktes eine weitere Unsicherheit dar.</p> <p>Die Auswertungen bezogen auf die miTT-Population zeigen zu Tag 14 und zum Zeitpunkt des Follow-Ups keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer zu Tag 14 beanspruchte Vorteil für Rezafungin konnte - unbenommen der unklaren Geeignetheit des Endpunktes für die Nutzenbewertung - nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.</p>	
	Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome – Gepoolte Population																																					
	Rezafungin 400 mg/200 mg (N=139), n (%) ^b	Caspofungin 70 mg/50 mg (N=155), n (%) ^b																																				
Anzahl der Probanden mit mind. 1 zurechenbaren Anzeichen oder Symptom beim Screening ^a	139/139 (100,0)	155/155 (100,0)																																				
Tag 5	100/121 (82,6%)	111/138 (80,4%)																																				
RR [95 %-KI]	1,027 [0,915; 1,154]																																					
RD [95 %-KI]	2,2 [-7,5; 11,7]																																					
p-Wert ^c	0,7489																																					
Tag 14 (±1 Tag)	101/102 (99,0 %)	110/121 (90,9%)																																				
RR [95 %-KI]	1,089 [1,026; 1,156]																																					
iRR [95 %-KI]	0,918 [0,865; 0,975]																																					
RD [95 %-KI]	8,1 [2,7; 14,7]																																					
p-Wert ^c	0,0071																																					

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Tag 30 (-2 Tage)^d	NA	NA	
RR [95 %-KI]	NA		
RD [95 %-KI]	NA		
p-Wert ^c	NA		
Follow-up (Tage 52–59)	90/91 (98,9%)	100/105 (95,2%)	
RR [95 %-KI]	1,038 [0,990; 1,089]		
RD [95 %-KI]	3,7 [-1,7; 9,7]		
p-Wert ^c	0,2188		
<p>Werte für End of Therapy (EOT) werden nicht dargestellt, da diese nur für STRIVE, nicht aber für ReSTORE erhoben wurden.</p> <p>^a Die Prozentsätze wurden berechnet als die Anzahl der Probanden mit mindestens einem zurechenbaren Anzeichen oder Symptom beim Screening geteilt durch die Anzahl der Probanden mit einer nicht fehlenden Bewertung der systemischen Anzeichen beim Screening in der mITT-Population.</p> <p>^b Die Prozentsätze wurden berechnet als die Anzahl der Probanden, bei denen alle zurechenbaren systemischen Anzeichen von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis, die beim Screening vorhanden waren, verschwunden waren, geteilt durch die Anzahl der Probanden mit mindestens einem zurechenbaren Anzeichen oder Symptomen beim Screening und einer nicht fehlenden Bewertung der systemischen Anzeichen beim jeweiligen Besuch.</p> <p>^c Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test erhoben.</p> <p>^d In der STRIVE-Studie wurde der Endpunkt an Tag 28 erhoben.</p> <p>Abkürzungen: iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; n = Größe der Stichprobe; N = Grundgesamtheit der Population; NA = nicht analysiert; RR = relatives Risiko; RD = Risikodifferenz;</p>			

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Analyse der gepoolten Patientendaten ergab, dass Rezafungin einen signifikanten Behandlungsvorteil beim Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf die invasive Candidainfektion zurückzuführen sind, an Tag 14 gegenüber Caspofungin aufwies. In der Rezafungin-Gruppe verzeichneten 99 % der Probanden ein Abklingen ihrer zurechenbaren Anzeichen oder Symptome und in der Caspofungin-Gruppe 90,9 % der Probanden (RR 0,918 [95 % KI: 0,865; 0,975] p = 0,0071) (siehe Tabelle 2).</p> <p>Alle Anzeichen sind für den Patienten relevant und werden vom Patienten als Krankheitssymptome eingeordnet. Zwischen diesen zu unterscheiden, erschließt sich nicht und wird in der Nutzenbewertung des G-BA auch nicht begründet. Mundipharma GmbH vertritt daher den Standpunkt, dass alle gemessenen Anzeichen und Symptome gleichermaßen patientenrelevant sind.</p> <p>Fazit:</p> <p>In der Gesamtschau wird durch die vorgelegten Daten gezeigt, dass die Therapie mit Rezafungin im Vergleich zu Caspofungin</p> <ul style="list-style-type: none">• Eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der<ul style="list-style-type: none">- Zeit bis zum Erreichen der negativen Blutkultur- systemischen Anzeichen und Symptome der invasiven Candidainfektion• und eine gute Verträglichkeit, nicht klinisch relevant unterschiedlich zur Behandlung mit Caspofungin, aufweist.	<p>Für die vorliegende Nutzenbewertung zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen liegen die Ergebnisse der pivotalen Studie ReSTORE sowie der supportiven Studie STRIVE vor. In den Studien wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Rezafungin mit Caspofungin verglichen. Die Behandlungsphase betrug in beiden Studien zwischen 14 und 28 Tagen; die letzte Visite erfolgte zwischen Tag 52 und Tag 59 (ReSTORE) bzw. zwischen Tag 45 und Tag 59. Es</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Insgesamt zeigt Rezafungin damit einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	<p>liegen Ergebnisse für die Kategorien Mortalität, Morbidität und Nebenwirkungen vor.</p> <p>In der Endpunktkategorie Mortalität wird der Endpunkt Gesamtüberleben aufgrund bestehender Unklarheiten in der Erhebung nicht für die Nutzenbewertung herangezogen. In den ergänzend dargestellten Daten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität wurden die Endpunkte Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation für die Nutzenbewertung herangezogen. Die Ergebnisse zeigen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p> <p>In der Gesamtbewertung der vorliegenden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Endpunkten stuft der G-BA das Ausmaß des Zusatznutzens von Rezafungin zur Behandlung Erwachsener mit invasiven Candidainfektionen auf der Basis der Kriterien in § 5 Absatz 8 S. 1, 2 i.V.m. § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 4 AM-NutzenV als nicht quantifizierbar ein, weil die wissenschaftliche Datengrundlage eine Quantifizierung nicht zulässt.</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.23, Z.2	<p>Anmerkung zu: 30-Tage-Gesamtmortalität</p> <p>Der G-BA hält fest: „Der Endpunkt „30-Tage-Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „30-Tage-Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.</p> <p>In Übereinstimmung mit der Bewertung des G-BA sieht Mundipharma GmbH den Endpunkt 30-Tage-Gesamtmortalität als patientenrelevant an, so dass dieser in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden muss. Bei der invasiven Candidainfektion handelt es sich um eine nosokomial erworbene, lebensbedrohliche Infektion, welche akut behandelt werden muss [1]. In dem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen wird erhoben, ob der Patient an bzw. mit der invasiven Candidainfektion verstirbt. Es handelt sich um eine Patientenpopulation, die aufgrund anderer Hauptdiagnosen stationär behandelt wird (z. B. aufgrund einer mit der Haupterkrankung auftretenden Schwächung des Immunsystems), und bei denen die</p>	<p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Todesfälle wurden kontinuierlich über die gesamte Behandlungsdauer sowie zu den Follow-up-Visiten, bis zu Tag 52 (Teilnehmende mit alleiniger Candidämie in der Studie STRIVE) bzw. Tag 59 (alle anderen Teilnehmenden in den Studien STRIVE und ReSTORE) dokumentiert. Aus der gepoolten Population sind entsprechend den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben 64 Personen verstorben, davon 30 in den Interventionsarmen und 34 in den Kontrollarmen. Es ist jedoch unklar, welche Datenschnitte für die Auswertung herangezogen wurden. Für die Ergebnisse zu dem prä-spezifizierten Datenschnitt liefert der pharmazeutische Unternehmer keine Effektschätzer. Laut finalem Studienbericht waren zum Follow-up im Caspofungin-Arm 22 Personen in der Studie ReSTORE verstorben, in den nachgereichten Unterlagen sind 24 verstorbene Personen verzeichnet. Eine Begründung für diese Abweichung wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht angeführt. Aufgrund der Unklarheiten in der Erhebung des Endpunktes wird der Endpunkt Gesamtmortalität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen und nur ergänzend dargestellt. In den vorgelegten Daten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Candidainfektion als Komplikation der Behandlung auftritt. Auf-grund dessen sollte die Mortalität zeitnah während der stationären Behandlung der Candidainfektion gemessen werden. Die Beurtei-lung der Gesamtmortalität nach einem längeren Zeitraum kann zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen, da mit der Zeit die Wahr-scheinlichkeit steigt, dass die Grunderkrankung und nicht die Candi-dainfektion die Ursache für das Versterben des Patienten ist. Eine aktuelle Studie zeigte, dass die 30-Tage Mortalität ein geeigneter Richtwert für den Behandlungserfolg der Candidainfektion ist [24]. Zu diesem Zeitpunkt deckt sich die Mortalität nahezu vollständig mit dem Anteil der Todesursachen, die auf die Candidainfektion zurück-zuführen sind. Daher ist die Betrachtung des 30 Tage-Zeitraums für die Nutzenbewertung von Rezafungin von größerer Relevanz als die Betrachtung der Gesamtmortalität. Der Endpunkt sollte folglich nicht nur ergänzend dargestellt werden, sondern in Anbetracht der Behandlung der akuten Infektion als patientenrelevanter Endpunkt in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p>	

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 23, Z. 27 ff	<p>Der G-BA stellt fest: „Die Klassifikation von Personen mit unklarem Überlebensstatus als „verstorben“ wird kritisch bewertet.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Klassifikation von Personen mit unklarem Überlebensstatus als „verstorben“ wird als valide betrachtet.</p> <p>In der primären Analyse wurden Probanden mit unklarem Überlebensstatus als „verstorben“ gewertet, um zum einen die vollständige mITT-Population abzubilden, und um zum anderen eine konservative Schätzung der Mortalitätsrate abzubilden. Klassifiziert man Probanden mit unklarem Überlebensstatus als „lebend“, so könnte die tatsächliche Mortalitätsrate unterschätzt werden.</p> <p>In Tabelle 3 präsentiert Mundipharma GmbH zwei Sensitivitätsanalysen, die im Studienprotokoll prä-definiert wurden. Aus Tabelle 3 wird ersichtlich, dass der Überlebensstatus für nahezu die gesamte Studienpopulation dokumentiert worden ist ($\geq 96\%$). Es wird ferner ersichtlich, dass in der gepoolten Analyse in jedem Studienarm für jeweils 5 Probanden Angaben fehlen, so dass unklar ist, ob diese Patienten verstorben sind. Wenn die fehlenden Probanden als</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																						
	<p>verstorben ausgewertet werden, so wird eine konservative Analyse vorgenommen. In der ersten Sensitivitätsanalyse wurden Probanden mit unklarem Überlebensstatus aus der Auswertung ausgeschlos-sen. In der zweiten wurde eine multiple Imputation für den fehlenden Überlebensstatus von Probanden unternommen.</p> <p>Tabelle 3: 30-Tage-Gesamtmortalität</p> <table border="1" data-bbox="320 842 1205 1382"> <thead> <tr> <th rowspan="3"></th> <th colspan="2">30-Tage-Gesamtmortalität (-2 Tage)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">Gepoolte Population</th> </tr> <tr> <th>Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%)</th> <th>Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Sensitivitätsanalyse 1: Ausschluss Probanden mit unbek. Überlebensstatus</td> </tr> <tr> <td>Probanden mit bekanntem Überlebensstatus</td> <td>134 (96 %)</td> <td>150 (97 %)</td> </tr> <tr> <td>Verstorben</td> <td>21 (15,7)</td> <td>25 (16,7)</td> </tr> <tr> <td>Lebend</td> <td>113 (84,3)</td> <td>125 (83,3)</td> </tr> <tr> <td>Risikodifferenz (95 %)</td> <td colspan="2">-2,0 (-10,8, 6,8)</td> </tr> </tbody> </table>		30-Tage-Gesamtmortalität (-2 Tage)		Gepoolte Population		Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%)	Sensitivitätsanalyse 1: Ausschluss Probanden mit unbek. Überlebensstatus			Probanden mit bekanntem Überlebensstatus	134 (96 %)	150 (97 %)	Verstorben	21 (15,7)	25 (16,7)	Lebend	113 (84,3)	125 (83,3)	Risikodifferenz (95 %)	-2,0 (-10,8, 6,8)		
	30-Tage-Gesamtmortalität (-2 Tage)																							
	Gepoolte Population																							
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%)																						
Sensitivitätsanalyse 1: Ausschluss Probanden mit unbek. Überlebensstatus																								
Probanden mit bekanntem Überlebensstatus	134 (96 %)	150 (97 %)																						
Verstorben	21 (15,7)	25 (16,7)																						
Lebend	113 (84,3)	125 (83,3)																						
Risikodifferenz (95 %)	-2,0 (-10,8, 6,8)																							

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
	<table border="1" data-bbox="320 528 1205 1220"> <tr> <td data-bbox="320 528 600 571">KI)^a</td> <td colspan="2" data-bbox="600 528 1205 571"></td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="320 571 1205 619">Sensitivitätsanalyse 2: Multiple Imputation für fehlenden Überlebensstatus^b</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 619 600 671">Verstorben</td> <td data-bbox="600 619 902 671">22 (15,9)</td> <td data-bbox="902 619 1205 671">26 (16,8)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 671 600 724">Lebend</td> <td data-bbox="600 671 902 724">116 (84,1)</td> <td data-bbox="902 671 1205 724">129 (83,2)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="320 724 600 804">Risikodifferenz (95 % KI)^a</td> <td colspan="2" data-bbox="600 724 1205 804">-1,6 (-10,4, 7,2)</td> </tr> <tr> <td colspan="3" data-bbox="320 804 1205 1220"> <p>^a Zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) für den Unterschied in den Todesraten, Rezafungin zur Injektion Behandlungsgruppe minus Caspofungin Behandlungsgruppe (stratifiziert [nach Studie und Teil]), wird anhand der stratifizierten (nach Studie und Teil) Miettinen- und Nurminen-Methode berechnet.</p> <p>^b Der unbekannt Status wurde durch mehrfache Imputation unter Verwendung einer logistischen Regression nach Behandlungsgruppe mit Studie, Teil, Diagnose und APACHE II/ANC-Kategorie als prädiktive Variablen korrigiert. Der fehlende Wert für einen Probanden in der Rezafungin-Gruppe wurde aufgrund einer fehlenden Prädiktorvariable nicht imputiert. Dieser Proband ist nicht im Nenner enthalten.</p> <p>Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe</p> </td> </tr> </table> <p data-bbox="282 1241 1205 1385">Beide Analysen stützen das Ergebnis der primären Analyse, dass sich die 30-Tage-Gesamtmortalität zwischen den Behandlungsarmen mit Rezafungin, beziehungsweise Caspofungin, nicht signifikant unterscheidet.</p>	KI) ^a			Sensitivitätsanalyse 2: Multiple Imputation für fehlenden Überlebensstatus ^b			Verstorben	22 (15,9)	26 (16,8)	Lebend	116 (84,1)	129 (83,2)	Risikodifferenz (95 % KI) ^a	-1,6 (-10,4, 7,2)		<p>^a Zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) für den Unterschied in den Todesraten, Rezafungin zur Injektion Behandlungsgruppe minus Caspofungin Behandlungsgruppe (stratifiziert [nach Studie und Teil]), wird anhand der stratifizierten (nach Studie und Teil) Miettinen- und Nurminen-Methode berechnet.</p> <p>^b Der unbekannt Status wurde durch mehrfache Imputation unter Verwendung einer logistischen Regression nach Behandlungsgruppe mit Studie, Teil, Diagnose und APACHE II/ANC-Kategorie als prädiktive Variablen korrigiert. Der fehlende Wert für einen Probanden in der Rezafungin-Gruppe wurde aufgrund einer fehlenden Prädiktorvariable nicht imputiert. Dieser Proband ist nicht im Nenner enthalten.</p> <p>Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe</p>			
KI) ^a																				
Sensitivitätsanalyse 2: Multiple Imputation für fehlenden Überlebensstatus ^b																				
Verstorben	22 (15,9)	26 (16,8)																		
Lebend	116 (84,1)	129 (83,2)																		
Risikodifferenz (95 % KI) ^a	-1,6 (-10,4, 7,2)																			
<p>^a Zweiseitiges 95%-Konfidenzintervall (KI) für den Unterschied in den Todesraten, Rezafungin zur Injektion Behandlungsgruppe minus Caspofungin Behandlungsgruppe (stratifiziert [nach Studie und Teil]), wird anhand der stratifizierten (nach Studie und Teil) Miettinen- und Nurminen-Methode berechnet.</p> <p>^b Der unbekannt Status wurde durch mehrfache Imputation unter Verwendung einer logistischen Regression nach Behandlungsgruppe mit Studie, Teil, Diagnose und APACHE II/ANC-Kategorie als prädiktive Variablen korrigiert. Der fehlende Wert für einen Probanden in der Rezafungin-Gruppe wurde aufgrund einer fehlenden Prädiktorvariable nicht imputiert. Dieser Proband ist nicht im Nenner enthalten.</p> <p>Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe</p>																				

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S: 26, Z. 20 ff.	<p>Anmerkungen zu: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome</p> <p>Der G-BA beschreibt: <i>„Der Endpunkt „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“ wird in der Nutzenbewertung als Einzelkomponente der kombinierten Endpunkte sowie aufgrund unklarer Patientenrelevanz einzelner systemischer Anzeichen und Unsicherheiten bei der Validität der Erhebung der Symptome ergänzend dargestellt.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“ wird in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.</p> <p>Die Gesamtheit aller im Studienprotokoll und -bericht aufgeführten Anzeichen (Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe, sowie lokale Anzeichen einer Entzündung) und Symptome (Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie) werden von Mundipharma GmbH als spürbar und relevant für den Patienten erachtet.</p>	<p>Das Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome wurde in den Studien ReSTORE und STRIVE zu einem Erhebungszeitpunkt als erfüllt angesehen, wenn die zu Baseline vorhandenen Anzeichen und Symptome, welche einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis zuzurechnen sind, vollständig abgeklungen waren und keine neuen zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome, die zu Beginn der Studie nicht vorhanden waren, aufgetreten waren. Die Einschätzung der Anzeichen und Symptome erfolgte durch die Prüffärztinnen und Prüffärzte. Der Endpunkt wurde binär ausgewertet („erfüllt“ vs. „nicht erfüllt“). Zu den systemischen Anzeichen, welche auf eine Candida-Infektion zurückzuführen sind, zählten gemäß Studienprotokoll und Studienbericht beider Studien Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie und Tachypnoe. In der Studie ReSTORE wurden darüber hinaus lokale Anzeichen einer Entzündung (Erythem, Ödeme, Hitze und Schmerzen an der Stelle der Infektion) berücksichtigt. In der Studie STRIVE wurden darüber hinaus die Symptome Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie eingeschlossen.</p> <p>Das Abklingen von relevanten systemischen Anzeichen und Symptomen wird grundsätzlich als patientenrelevant bewertet.</p> <p>Es liegen jedoch keine Operationalisierungen für die Symptome „Schmerzen“, „Müdigkeit“ und „Myalgie“ vor. Somit ist unklar,</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Gemäß VerFO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ist eine Verbesserung des Gesundheitszustandes per se ein relevanter Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts [64]. Zudem führte der G-BA im Beratungsgespräch zu Rezafungin (2022-B-054) am 14. Mai 2020 aus, dass „Einzel- und/oder Begleitsymptome patientenrelevante krankheitsbedingte Endpunkte bei Candidämie und invasiver Candidiasis sind“ [65].</p> <p>Die systemischen Anzeichen und Symptome, die der Candidämie und/oder invasiven Candidiasis zurechenbar sind, wurden von Prüf-ärzten entsprechend prä-definierten Kriterien festgestellt. Die Parameter der Anzeichen einer Infektion (Fieber, Unterkühlung, Hypotension, Tachykardie, Tachypnoe und lokale Anzeichen einer Entzündung) entsprechen allgemein standardisierten Kriterien [62, 66].</p>	<p>wie diese erfasst wurden, z. B. anhand einer Befragung oder durch Erhebungsinstrumente.</p> <p>Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen. Während in den primären Endpunkten Patientinnen und Patienten, für die keine Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vorlagen, als Non-Responder gewertet wurden, gingen in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu diesem Endpunkt nur die Ergebnisse der Studienteilnehmenden ein, für die zum Erhebungszeitpunkt Daten vorlagen. Dies führt dazu, dass nur wenige Ergebnisse für Auswertungen herangezogen wurden. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der Nutzenbewertung eigene Berechnungen zum Anteil der Responder bezogen auf die miTT-Population sowie entsprechende Effektschätzer berechnet. Zudem stellt die binäre Auswertung des Endpunktes eine weitere Unsicherheit dar.</p> <p>Die Auswertungen bezogen auf die miTT-Population zeigen zu Tag 14 und zum Zeitpunkt des Follow-Ups keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer zu Tag 14 beanspruchte Vorteil für Rezafungin konnte - unbenommen der unklaren Geeignetheit</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des Endpunktes für die Nutzenbewertung - nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.27, Z. 37 ff.	<p>Anmerkungen zu: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur</p> <p>Der G-BA konstatiert: <i>Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ wird in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.</p> <p>Der Nachweis einer negativen Blutkultur ist für Patienten mit invasiver Candidainfektion unmittelbar patientenrelevant. Sie beschreibt die Heilung von der Candidainfektion. Rezidivierung zeigt in den vorgelegten Studien STRIVE und ReSTORE beim Endpunkt „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ einen signifikanten und patientenrelevanten Vorteil bei der frühen Behebung der Blutstrominfektion mit dem Candidapilz (siehe Abbildung 2). Ein frühes Erreichen einer Candida-freien Blutkultur geht auch mit dem Erreichen der systemischen Eradikation der Candidainfektion einher. Wird die Blutstrom-Candidainfektion früh behandelt und behoben, so kann verhindert werden, dass sich die Infektion auf weitere Organe ausbreiten kann.</p>	<p>Der Endpunkt „Mykologische Eradikation“ ist ein kombinierter Endpunkt aus den Komponenten „Candida-negative Blutkultur / Candida-negative Kultur von normalerweise sterilen Körperstellen“, „Notwendigkeit der Behandlung mit weiteren Antimykotika“ und „Überleben“. Der Endpunkt ist eine Komponente der kombinierten Endpunkte „Globale Heilung“ (Studie ReSTORE) und „Gesamtansprechen“ (Studie STRIVE).</p> <p>Der Endpunkt basiert entscheidend auf dem Laborparameter negative Blutkultur. Die Patientenrelevanz wird als unklar bewertet, da nicht dargelegt wurde, inwiefern durch eine dokumentierte oder vermutete mykologische Eradikation ein belastbares Kriterium für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt vorliegt. Die Ergebnisse des Endpunkts werden als Einzelkomponente der kombinierten primären Endpunkte ergänzend dargestellt; sie zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die negative Blutkultur ist entscheidend für die Therapiesteuerung, da sie ein Indikator für die erfolgreiche Bekämpfung der Candida-Infektion ist. Wird die negative Blutkultur nicht erreicht, so spricht der Patient nicht auf das Medikament an, so dass ein Therapiewechsel erfolgen muss. Dies ist auch die Position der deutschen S1 Leitlinie zur Diagnose und Therapie von Candida-Infektionen, nach der die Behandlung mit Rezafungin für weitere zwei Wochen nach der ersten negativen Blutkultur weitergeführt werden soll [22]</p>	
<p>S. 31, Z. 5 ff.</p>	<p>Der G-BA bemerkt: <i>„Allerdings ist nicht dargelegt, dass durch eine dokumentierte oder vermutete mykologische Eradikation ein belastbares Kriterium für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt vorliegt. Die Patientenrelevanz wird als unklar bewertet.“</i></p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Mykologische Eradikation zu Tag 5 und 14“ wird als belastbares Kriterium für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt angesehen und wird daher in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.</p>	<p>Der Endpunkt „Mykologische Eradikation“ ist ein kombinierter Endpunkt aus den Komponenten „Candida-negative Blutkultur / Candida-negative Kultur von normalerweise sterilen Körperstellen“, „Notwendigkeit der Behandlung mit weiteren Antimykotika“ und „Überleben“. Der Endpunkt ist eine Komponente der kombinierten Endpunkte „Globale Heilung“ (Studie ReSTORE) und „Gesamtansprechen“ (Studie STRIVE).</p> <p>Der Endpunkt basiert entscheidend auf dem Laborparameter negative Blutkultur. Die Patientenrelevanz wird als unklar bewertet, da nicht dargelegt wurde, inwiefern durch eine dokumentierte oder vermutete mykologische Eradikation ein belastbares Kriterium für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt vorliegt. Die Ergebnisse des Endpunkts werden als Einzelkomponente der kombinierten primären Endpunkte</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Endpunkt mykologische Eradikation zu Tag 5 und Tag 14 wurde binär ausgewertet (Eradikation/ Versagen). Dabei wurden verschiedene Gründe als „Versagen“ zusammengefasst, welches folgende Ursachen haben konnte: Tod, Wechsel der antimykotischen Therapie oder dokumentierte oder vermutete mykologische Persistenz. Wie der G-BA bemerkt, ist aus der primären Analyse nicht erkennlich, ob zum Follow-up Termin mehr Probanden eine mykologische Persistenz (positive Kultur) aufwiesen als zu den frühen Beobachtungszeitpunkten (bspw. Tag 5).</p> <p>In Anhang I werden für die gepoolte Analyse der mITT-Population auch die späteren Erhebungszeitpunkte ergänzend dargestellt. Zur Follow-up-Visite lag eine mykologische Eradikation bei 56,1 % der Patienten im Rezafungin-Behandlungsarm im Vergleich zu 54,8 % der Patienten im Caspofungin-Behandlungsarm vor. Der Anteil der Patienten, der als „Versagen“ ausgewertet wurde, war zur Follow-Up-Visite in beiden Behandlungsarmen mit 38,1% im Rezafungin- und 42,6 % im Caspofungin-Behandlungsarm vergleichbar. Von diesen Patienten wurde bei keinem Patienten zur Follow-up-Visite eine positive Kultur im Rezafungin-Behandlungsarm nachgewiesen. Im Caspofungin-Behandlungsarm gab es bei 9,1 % dieser Patienten (6 Patienten) einen Nachweis einer positiven Kultur zum Follow-up. In beiden</p>	ergänzend dargestellt; sie zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlungsarmen war die Anzahl der verstorbenen Patienten, der als „Versagen“ gewerteten Patienten, mit 30 Patienten (56,6 %) im Rezafungin- und 31 Patienten (47,0 %) im Caspofungin-Behandlungsarm vergleichbar.</p> <p>In Tabelle 4 wird der Anteil der Patienten in der gepoolten Analyse der Studien STRIVE und ReSTORE dargestellt, der zu Tag 5 eine mykologische Eradikation vorzuweisen hatte. In der Analyse werden die unterschiedlichen Gründe für ein Versagen differenziert dargestellt. Diese Analyse dient dazu, den nachhaltigen Therapieeffekt des Antimykotikums Rezafungin im Vergleich zu Caspofungin zu späteren Beobachtungszeitpunkten zu verdeutlichen. Die Analyse demonstriert, dass der Endpunkt „mykologische Eradikation zu Tag 5“ ein belastbares Kriterium für einen langfristigen Therapieeffekt von Rezafungin für den Patienten darstellt. Zum Follow-up-Termin hatte nicht ein Patient, welcher mit Rezafungin behandelt wurde und zu Tag 5 eine mykologische Eradikation erreicht hatte, eine dokumentierte oder vermutete Persistenz vorzuweisen.</p> <p>Ferner wird aus der detaillierten Analyse ersichtlich, dass die höhere Rate an „Versagen“ zum Follow-up-Termin gegenüber Tag 14 daher rührt, dass mehr Probanden verstorben waren (20 Patienten im Rezafungin-Arm, 15 Patienten im Caspofungin-Arm)</p>	

Tabelle 4: Mykologische Eradikation bei Patienten mit mykologischer Eradikation zu Tag 5

Erhebungszeitpunkt ¹	Patienten mit mykologischer Eradikation zu Tag 5 – Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=102), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=100), n (%)
Tag 5		
Eradikation	102 (100 %)	100 (100 %)
Tag 14		
Eradikation	90 (88,2 %)	92 (92,0 %)
Versagen	11 (10,8 %)	7 (7,0 %)
Neue oder verlängerte Therapie	5 (45,5 %)	2 (28,6 %)
Tod	6 (54,5 %)	5 (71,4 %)
Unbestimmt	1 (1,0 %)	1 (1,0 %)
Follow-up (Tage 52–59)		
Eradikation	71 (69,6 %)	72 (72,0 %)
Versagen	27 (26,5 %)	26 (26,0 %)
Neue oder verlängerte Therapie	7 (25,9 %)	9 (34,6 %)
Vermutete Persistenz	0 (0 %)	2 (7,7 %)
Tod	20 (74,1 %)	15 (57,7 %)
Unbestimmt	4 (3,9 %)	2 (2,0 %)
Abkürzungen: n = Größe der Stichprobe; N = Grundgesamtheit der Population		

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>¹Da in der STRIVE-Studie Tag 28 nicht für alle Patienten erhoben wurde, ist der Erhebungszeitpunkt Tag 28/ Tag 30 nicht dargestellt.</p> </div>	
S. 32, Z. 8 ff	<p>Anmerkung zu: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation</p> <p>Der G-BA gibt an: <i>„Der Endpunkt „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigt.“</i> [...] <i>„Die Validität der Erhebung dieses Endpunkts ist eingeschränkt“</i> [...].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ wird in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.</p> <p>Der Endpunkt „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ wird vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen, dennoch wird der</p>	<p>Die Anzahl der Tage in einem Krankenhaus und die Anzahl der Tage auf einer Intensivstation wurde über alle Aufenthalte hinweg während des o. g. Zeitraums aufsummiert. Der Endpunkt „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ wird als patientenrelevant angesehen. Personen, die während des Aufenthalts im Krankenhaus / auf der Intensivstation starben, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Dies führt zu einer Selektion der ausgewerteten Stichprobe und schränkt die Validität dieses Endpunkts ein. Das Verzerrungspotential wird auf Endpunktebene als hoch eingeschätzt. Dennoch wird der Endpunkt für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Operationalisierung als hinreichend adäquat angesehen wird.</p> <p>Aufgrund der Unterschiede in der medianen Beobachtungszeit zwischen den beiden Studien, die sich direkt in der Erhebung der Krankenhaustage widerspiegelt, werden die Ergebnisse der Einzelstudien, jedoch nicht die gepoolten Ergebnisse dargestellt.</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Endpunkt in der Nutzenbewertung aufgrund von unklarer Validität nur ergänzend dargestellt. Diese Unklarheiten möchte Mundipharma GmbH im Folgenden aufklären.</p> <p>Für den G-BA ist es „unklar, ob bei Personen, die die Studie vor dem finalen Follow-up abbrechen, die Erhebung für diesen Endpunkt weiter erfolgte“. Entsprechend der üblichen Praxis wurden die Patienten nicht über den Zeitpunkt des Studienendes hinaus weiterverfolgt. Ihre Aufenthaltsdauer wurde mit dem Datum des Studienendes gleichgesetzt.</p> <p>Zudem merkt der G-BA an, dass „mögliche länderspezifische Besonderheiten bezüglich der Dauer von Aufhalten in Krankenhäusern und auf Intensivstationen nicht adressiert“ wurden. In Anhang I sind Subgruppenanalysen für die Dauer der Krankenhausaufenthalte nach Regionen getrennt dargestellt. Hieraus wird ersichtlich, dass sich zwar aufgrund der weltweit unterschiedlichen Versorgungssituation im Krankenhaus die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer auf der allgemeinen Station, sowie auf der Intensivstation numerisch unterscheidet, jedoch in allen in den Studien vertretenen Regionen kein signifikanter Unterschied in der Aufenthaltsdauer zwischen der Behandlung mit Rezapungin, sowie mit der Behandlung mit Caspofungin besteht.</p>	<p>In beiden Studien zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der G-BA bemängelt, dass „Personen, welche vor Entlassung im Krankenhaus/auf einer Intensivstation verstarben, nicht in die Analyse miteinbezogen“ wurden. Aus Sicht der Mundipharma GmbH ist diese Herangehensweise der Analyse valide, da der Einbezug der während der Behandlungsphase verstorbenen Personen, den Vergleich der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer im Krankenhaus/ auf der Intensivstation unter Behandlung mit Rezafungin oder Caspofungin verzerren würde, da diese deutlich kürzer ausfallen würde.</p>	
S. 35, Z. 9 ff.	<p>Anmerkung zu: Validität der unerwünschten Ereignisse</p> <p>Der G-BA fordert eine Aufschlüsselung aller erkrankungsbezogenen Anzeichen und Symptome in der gepoolten Studienpopulation. Per Einschlusskriterium hatten alle Probanden der (m)ITT-Population mindestens ein systemisches Anzeichen oder Symptom, das auf die invasive Candidainfektion zurückzuführen ist. Dazu gehörten die Anzeichen Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe und (im Fall der ReSTORE-Studie zusätzlich) lokale Anzeichen einer Entzündung (Erythem, Ödeme, Hitze und Schmerzen an der Infektionsstelle). Symptome umfassten Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie [62, 66].</p>	<p>Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden kontinuierlich im Studienverlauf erfasst.</p> <p>Da keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen vorliegen, ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in die UE-Erfassung eingingen.</p> <p>Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																										
	<p>In der nachfolgenden Tabelle 5 ist die Verteilung der vordefinierten systemischen Anzeichen und Symptome, die der Candidainfektion anzurechnen sind für die gepoolte Analyse in der mITT-Population für die Erhebungszeitpunkte Screening, Tag 5, Tag 14, Ende der Therapie, Tag 30 sowie Follow-up dargestellt. In Anhang I ist ergänzend auch die Verteilung der systemischen Anzeichen und Symptome, die der Candidainfektion anzurechnen sind für die gepoolte Analyse in der Safety-Population für die Erhebungszeitpunkte Screening, Tag 5, Tag 14, Ende der Therapie, Tag 30 sowie Follow-up dargestellt.</p> <p>Tabelle 5: Vorhandensein der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/ oder invasiven Candidiasis zurückzuführen sind in der gepoolten Analyse (mITT-Population)</p> <table border="1" data-bbox="286 1107 1176 1375"> <thead> <tr> <th>Anzeichen/ Symptom</th> <th>Screening</th> <th>Tag 5</th> <th>Tag 14</th> <th>EOT/ Tag 30^b</th> <th>Follow-up</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Fatigue</td> </tr> <tr> <td>Rezafungin</td> <td>38</td> <td>15</td> <td>2</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Caspofungin</td> <td>38</td> <td>15</td> <td>8</td> <td>6</td> <td>4</td> </tr> <tr> <td colspan="6">Fieber</td> </tr> <tr> <td>Rezafungin</td> <td>59</td> <td>18</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Caspofungin</td> <td>81</td> <td>20</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table>	Anzeichen/ Symptom	Screening	Tag 5	Tag 14	EOT/ Tag 30 ^b	Follow-up	Fatigue						Rezafungin	38	15	2	0	1	Caspofungin	38	15	8	6	4	Fieber						Rezafungin	59	18	1	0	1	Caspofungin	81	20	10	5	4	
Anzeichen/ Symptom	Screening	Tag 5	Tag 14	EOT/ Tag 30 ^b	Follow-up																																							
Fatigue																																												
Rezafungin	38	15	2	0	1																																							
Caspofungin	38	15	8	6	4																																							
Fieber																																												
Rezafungin	59	18	1	0	1																																							
Caspofungin	81	20	10	5	4																																							

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																																																																																																																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="6">Hypotonie</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Rezafungin</td> <td>34</td> <td>17</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Caspofungin</td> <td>34</td> <td>17</td> <td>10</td> <td>5</td> <td>4</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Hypothermie</th> </tr> <tr> <td>Rezafungin</td> <td>5</td> <td>17</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Caspofungin</td> <td>4</td> <td>16</td> <td>9</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Lokale Anzeichen einer Entzündung^a</th> </tr> <tr> <td>Rezafungin</td> <td>22</td> <td>17</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Caspofungin</td> <td>19</td> <td>16</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Myalgie</th> </tr> <tr> <td>Rezafungin</td> <td>5</td> <td>16</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Caspofungin</td> <td>5</td> <td>15</td> <td>8</td> <td>4</td> <td>4</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Schmerz</th> </tr> <tr> <td>Rezafungin</td> <td>26</td> <td>15</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Caspofungin</td> <td>26</td> <td>15</td> <td>8</td> <td>5</td> <td>4</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Tachykardie</th> </tr> <tr> <td>Rezafungin</td> <td>80</td> <td>19</td> <td>1</td> <td>0</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>Caspofungin</td> <td>94</td> <td>24</td> <td>10</td> <td>8</td> <td>5</td> </tr> <tr> <th colspan="6">Tachypnoe</th> </tr> <tr> <td>Rezafungin</td> <td>66</td> <td>20</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>0</td> </tr> <tr> <td>Caspofungin</td> <td>65</td> <td>23</td> <td>10</td> <td>7</td> <td>4</td> </tr> </tbody> </table> <p>Abkürzungen: EOT = End-of-therapy (Ende der Therapie) ^a Wurde nur in ReSTORE erhoben.</p>	Hypotonie						Rezafungin	34	17	1	0	1	Caspofungin	34	17	10	5	4	Hypothermie						Rezafungin	5	17	1	0	1	Caspofungin	4	16	9	4	4	Lokale Anzeichen einer Entzündung^a						Rezafungin	22	17	1	0	1	Caspofungin	19	16	8	4	4	Myalgie						Rezafungin	5	16	1	0	1	Caspofungin	5	15	8	4	4	Schmerz						Rezafungin	26	15	1	0	1	Caspofungin	26	15	8	5	4	Tachykardie						Rezafungin	80	19	1	0	1	Caspofungin	94	24	10	8	5	Tachypnoe						Rezafungin	66	20	0	0	0	Caspofungin	65	23	10	7	4	
Hypotonie																																																																																																																																
Rezafungin	34	17	1	0	1																																																																																																																											
Caspofungin	34	17	10	5	4																																																																																																																											
Hypothermie																																																																																																																																
Rezafungin	5	17	1	0	1																																																																																																																											
Caspofungin	4	16	9	4	4																																																																																																																											
Lokale Anzeichen einer Entzündung^a																																																																																																																																
Rezafungin	22	17	1	0	1																																																																																																																											
Caspofungin	19	16	8	4	4																																																																																																																											
Myalgie																																																																																																																																
Rezafungin	5	16	1	0	1																																																																																																																											
Caspofungin	5	15	8	4	4																																																																																																																											
Schmerz																																																																																																																																
Rezafungin	26	15	1	0	1																																																																																																																											
Caspofungin	26	15	8	5	4																																																																																																																											
Tachykardie																																																																																																																																
Rezafungin	80	19	1	0	1																																																																																																																											
Caspofungin	94	24	10	8	5																																																																																																																											
Tachypnoe																																																																																																																																
Rezafungin	66	20	0	0	0																																																																																																																											
Caspofungin	65	23	10	7	4																																																																																																																											

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>^b In der Studie STRIVE wurde der Erhebungszeitpunkt „End-of-Therapy“ (bis+2 Tage nach letzter Behandlung) erhoben. Die Behandlung betrug 21 Tage (bzw. 28 Tage bei Probanden mit invasiver Candidiasis). In der Studie ReSTORE wurde der Erhebungszeitpunkt Tag 30 erhoben.</p> <p>Wie Tabelle 5 zu entnehmen ist, waren Fieber, Tachypnoe und Tachykardie die in der Studienpopulation am häufigsten vorkommenden Anzeichen der invasiven Candidainfektion. Diese Symptome sind für die Patienten deutlich spürbar.</p> <p>Ferner wird in Frage gestellt, ob alle Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können, herausgerechnet wurden. In der Auswertung der TEAE wurden nur unerwünschte Ereignisse berichtet, die nach Gabe der ersten Dosis des Studienmedikaments auftraten. Als TEAE wurden nur systemische Anzeichen und Symptome erfasst, die sich im Vergleich zu Baseline verschlechtert hatten.</p> <p>In der ReSTORE-Studie hatten 93 Patienten zu Baseline Fieber, unter den TEAE trat Fieber jedoch bei keinem Patienten der Studie auf.</p>	

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 36, Z. 3 ff.	<p>Anmerkung zu 2.3.5 Erhebungszeitpunkte</p> <p>In der Nutzenbewertung führt der G-BA an, dass ein zusätzlicher Nutzen der früheren Erhebungszeitpunkte gegenüber dem finalen Follow-up-Termin für Patientinnen und Patienten nicht ersichtlich sei. Aus Sicht von Mundipharma allerdings sind für den Endpunkt Mykologische Eradikation gerade die frühen Erhebungszeitpunkte entscheidend, da ein frühes Erreichen der mykologischen Eradikation für den Krankheitsverlauf sehr wichtig ist.</p>	
S: 40, 11)	<p>Anmerkung zu 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene:</p> <p>Der G-BA führt aus: <i>„Die Effektschätzer (RR) wurden post hoc für das Dossier berechnet. Es ist unklar, ob die RR adjustiert oder unadjustiert (für die Randomisierungsstrata) berechnet wurden. Dennoch wird nicht von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.“</i></p> <p>Die RR wurden in allen Fällen im Dossier post-hoc und unadjustiert für die Randomisierungsstrata berechnet.</p>	<p>Das Verzerrungspotential der Studien ReSTORE und STRIVE auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt.</p> <p>Beim Endpunkt „Gesamt mortalität“ bestehen Unsicherheiten, da unklar ist, welche Datenschnitte für die Auswertung herangezogen wurden. Bei der Erhebung der „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ liegt aufgrund der Nichtberücksichtigung von während der Krankenhausaufenthalte Verstorbenen ein Selektions-Bias vor. Sensitivitäts-Analysen wurden nicht vorgelegt.</p> <p>In der Gesamtschau wird die Aussagekraft der Nachweise als Anhaltspunkt eingestuft.</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 41, Z. 12 f.	<p>Der G-BA bemerkt: „Das Dossier enthält keine Angaben zu der Anzahl an Personen, die eine falsche Studienmedikation erhalten haben.“</p> <p>In der Studie STRIVE wurden 2 der 107 Patienten für Rezapfungin randomisiert, haben aber fälschlicherweise Caspofungin erhalten (siehe Clinical Study Report (CSR) STRIVE, Abschnitt 10.2) [67]. In der Studie ReSTORE erhielten alle Patienten die richtige Studienmedikation (siehe CSR ReSTORE, Abschnitt 10.2) [68].</p>	Die Angaben wurden zur Kenntnis genommen.
S. 41, Z. 17 f.	<p>Der G-BA gibt an: „Angaben zum Anteil der Studienabbrecher und zur Beobachtungsdauer in der Sicherheitspopulation wurden nicht gemacht.“</p> <p>In Anhang I wird die mittlere und die mediane Beobachtungsdauer in der Safety-Population dargestellt. Die durchschnittliche Beobachtungsdauer (SD) der gepoolten Analyse der Patienten in der Safety-Population betrug im Rezapfungin-Arm 45,2 Tage (19,15) und im Caspofungin-Arm 45,2 Tage (18,89).</p> <p>Ebenfalls wird in Anhang I die Patientendisposition der Safety-Population inklusive der Anzahl der Studienabbrecher dargestellt. In der</p>	Die Ausführungen wurden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
	gepoolten Analyse betraf der frühzeitige Studienabbruch im Rezafungin-Arm 51/151 Patienten (33,8 %) und im Caspofungin-Arm 56/166 Patienten (33,7 %). Der häufigste Grund für den frühzeitigen Studienabbruch war das Versterben des Patienten (18,5 % beziehungsweise 19,9 % im Rezafungin- und Caspofungin-Arm respektive).																											
S. 73, Z. 12	<p>Anmerkung zu: 4.3 Mortalität Der G-BA bemerkt: „Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden keine Effektschätzer vorgelegt.“</p> <p>Der primäre Endpunkt der Studie ReSTORE, der auch im Dossier dargestellt wurde, war die Gesamtmortalität an Tag 30. Explorativ wurde in den Studien STRIVE und ReSTORE auch die Gesamtmortalität bis zum Follow-Up Termin erhoben (nicht im Dossier dargestellt). Wie der G-BA ausführt, sind beide Endpunkte patientenrelevant.</p> <p>Wie im Dossier dargelegt, konnte für die Time-to-Event Analyse „Zeit bis zum Tod“ kein Median bestimmt werden, da weniger als 50 % der Probanden starben. Somit konnte kein Hazard Ratio als Effektschätzer berechnet werden.</p> <p>Für den primären Endpunkt der Studie ReSTORE „Gesamtmortalität an Tag 30“ wurde post hoc das relative Risiko (RR) mit p-Wert mittels</p>	<p>Mortalität</p> <table border="1" data-bbox="1232 813 2072 1316"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Endpunkt Studie</th> <th colspan="2">Rezafungin</th> <th colspan="2">Caspofungin</th> <th rowspan="2">Rezafungin vs. Caspofungin HR [95 %-KI] p-Wert</th> </tr> <tr> <th>N</th> <th>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th>N</th> <th>Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6">Gesamtmortalität (ergänzend dargestellt)</td> </tr> <tr> <td>ReSTORE</td> <td>93</td> <td>25 (26,9)</td> <td>94</td> <td>24 (25,5)¹⁾</td> <td>1,15 [0,65; 2,04] 0,64</td> </tr> </tbody> </table>					Endpunkt Studie	Rezafungin		Caspofungin		Rezafungin vs. Caspofungin HR [95 %-KI] p-Wert	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Gesamtmortalität (ergänzend dargestellt)						ReSTORE	93	25 (26,9)	94	24 (25,5) ¹⁾	1,15 [0,65; 2,04] 0,64
Endpunkt Studie	Rezafungin		Caspofungin		Rezafungin vs. Caspofungin HR [95 %-KI] p-Wert																							
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)																								
Gesamtmortalität (ergänzend dargestellt)																												
ReSTORE	93	25 (26,9)	94	24 (25,5) ¹⁾	1,15 [0,65; 2,04] 0,64																							

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)					
	<p>Fisher's Exact Test berechnet, basierend auf dem RR. Das Effektmaß zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen der Behandlung mit Rezafungin, sowie mit Caspofungin zu dem gegebenen Beobachtungszeitpunkt.</p> <p>Des Weiteren wurde die Risikodifferenz (RD) per Protokoll mit dem 95 %-KI berechnet. Das zweiseitige 95 %-KI für die gewichtete (nach Studie und Teil A und B) Schätzung der RD bei den Todesraten wurde anhand der stratifizierten (nach Studie und Teil A und B) Methodik von Miettinen und Nurminen berechnet.</p>	STRIVE	46	5 (10,9)	61	12 (19,7)	0,56 [0,19; 1,64] 0,29
		Gepoolte Population	139	30 (21,6)	155	34 (21,9)	0,97 [0,59; 1,59] 0,90
GW24-03, S. 8/9	<p>IQWiG-Bericht, Kosten der Therapie für die GKV (G24-03, S. 8/9)</p> <p>Das IQWiG merkt an: „<i>Das Ansetzen einer Behandlungsdauer von 14 Tagen kann lediglich als Untergrenze angesehen werden. Folgt man den Empfehlungen der Fachinformation [1], so kann eine maximale Behandlungsdauer von 28 Tagen als Obergrenze angesetzt werden.</i>“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der hergeleitete durchschnittliche Behandlungszeitraum von 14 Ta-gen wird angenommen und für die Berechnung der Therapiekosten herangezogen.</p>	<p>Die Dauer der Behandlung mit Rezafungin sollte sich gemäß Fachinformation nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen der Patientin/des Patienten richten. Im Allgemeinen sollte eine antimykotische Therapie über mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturergebnis fortgesetzt werden. Während klinischer Studien wurden die Patientinnen und Patienten bis zu 28 Tage lang mit Rezafungin behandelt. Die Sicherheitsinformationen zu einer Behandlung mit Rezafungin über mehr als 4 Wochen sind begrenzt. Für die Kostenberechnung wird für die Behandlung einer Infektion ein Zeitraum von 14 Tagen (Mindestbehandlungsdauer ab positivem</p>					

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Nutzenbewertung wird darauf hingewiesen, dass die S1 Leitlinie zur Diagnose und Therapie von Candidainfektionen [22] angibt, dass keine gesicherten, evidenzbasierten Daten zur Dauer der Therapie existieren. Häufig sei beim Umgang mit invasiven Candidainfektionen eine Individualisierung der Therapie notwendig und Leitlinien könnten dabei nur Hilfestellung geben. Des Weiteren wird allerdings innerhalb der Leitlinie auch darauf hingewiesen, dass verschiedene internationale Guidelines bei „unkomplizierter Candidämie“ (erfolgte Fokussanierung, keine „metastatischen“ Absiedelungen, rasche Klärung der Blutstrombahn) eine Mindest-therapiedauer von 14 Tagen nach der ersten negativen Blutkultur empfehlen. Eine längere Therapie wird bei disseminierter Candidose mit Organbeteiligung wie z.B. Endophthalmitis, Endokarditis empfohlen, diese Ausprägungen sind allerdings eher selten [22].</p> <p>Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen des Patienten. Allgemein sollte die Therapie mindestens 14 Tage nach der letzten positiven Blutkultur bzw., ersten negativen Blutkultur fortgesetzt werden [1]. In den klinischen Studien STRIVE und ReSTORE wurde eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 14 Tagen beobachtet.</p>	<p>Kulturergebnis) und 28 Tagen (maximaler in Studien erreichter Behandlungszeitraum) herangezogen. Die tatsächliche Behandlungsdauer kann patientenindividuelle variieren und auch mehr als 28 Tage betragen.</p>

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Um eine Einschätzung über die Behandlungsdauer zu treffen, wertet Mundipharma Daten des Datenbrowsers des InEK für das Jahr 2022 aus [69, 70]. In der Nutzenbewertung des IQWiG wurde hier fälschlicherweise das Jahr 2020 angegeben. Auf dieser Grundlage wurde eine durchschnittliche Behandlungsdauer mit Echinocandinen bei invasiven Candidainfektionen berechnet. Die Berechnung nach den einzelnen Echinocandinen ergibt, dass die Patienten im Durchschnitt 14,2 Tage mit Caspofungin, 12,5 Tage mit Anidulafungin und 11,9 Tage mit Micafungin behandelt wurden. Da mit 15.553 von 18.699 Patienten (etwa 83 %) der Großteil der Patienten mit Caspofungin behandelt wurde, ergibt sich eine gewichtete durchschnittliche Behandlungsdauer von 13,9 Tagen mit Echinocandinen bei invasiver Candidainfektion (siehe Modul 3).</p> <p>Die Behandlungsdauer bezieht sich also zum einen auf die Behandlungsrealität in Deutschland, welche sich exakt mit den angesetzten 14 Tagen deckt, sowie der Behandlungsdauer in den Studien. Aus der Fachinformation ergibt sich, dass auch längere Behandlungszeiträume bis zu 28 Tagen möglich sind. Bei den angegebenen 14 Tagen Behandlungsdauer handelt es sich um die durchschnittliche Behandlungsdauer, welche sowohl kürze und längere Behandlungszeiträume mit abdeckt.</p>	

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)										
GW24-03, S. 9	<p>IQWiG-Bericht, Kosten der Therapie für die GKV (G24-03, S. 9)</p> <p>Das IQWiG bemerkt: „Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es können jedoch Kosten für die Infusionstherapie gemäß Einheitlichem Bewertungsmaßstab (EBM) veranschlagt werden.“ ... „Für eine ebenfalls mögliche Gabe von Rezafungin im Rahmen einer stationären Behandlung fallen Kosten an, die in Form einer pauschalierten Vergütung abgerechnet werden können, die der pU nicht berücksichtigt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung</p> <p>Zu den angegebenen Jahrestherapiekosten von 8724,29 € kommen für die zwei Behandlungen im ambulanten Bereich 39,38 € im Jahr hinzu. Für die Therapie mit Rezafungin entstehen der GKV also 8763,67 € Kosten pro Jahr.</p> <p>Mundipharma GmbH stimmt den benannten Aspekten zu. Es handelt sich im Rahmen der ambulanten Behandlung um die EBM-Ziffer 02101 „Infusion, Dauer mind. 60 Minuten“, welche mit einem Gesamtpreis von 19,69 € pro Behandlung abgerechnet werden kann [71].</p>	<p>Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgen den Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.</p> <p>Sonstige GKV-Leistungen:</p> <table border="1" data-bbox="1234 1217 2078 1362"> <thead> <tr> <th>Bezeichnung der Therapie</th> <th>Art der Leistung</th> <th>Kosten/ Einheit</th> <th>Anzahl/ Infektion</th> <th>Kosten/ Patientin bzw. Patient /</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Infektion	Kosten/ Patientin bzw. Patient /					
Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Infektion	Kosten/ Patientin bzw. Patient /								

Stellungnehmer: Mundipharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)				
	Für Gabe im Rahmen einer stationären Behandlung wird Rezafungin über ein krankenhausesindividuelles NUB-Entgelt abgerechnet. Zusätzlich anfallende Kosten werden über die pauschalierte Vergütung nach DRG (Diagnosis Related Groups) abgedeckt.					Infektion
		Rezafungin	Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen	54 €	2-4	108 € - 216 €

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency (EMA), Rezzayo: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rezzayo-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 08.05.2024]. 2023
2. Bundesministerium für Justiz, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgeb_5/35a.html, [Aufgerufen am: 08.05.2024]. 2023
3. Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., Kullberg, B. J. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18026.
4. Antinori, S., Milazzo, L., Sollima, S., Galli, M., Corbellino, M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med* 2016; 34: 21-28.
5. Bassetti, M., Azoulay, E., Kullberg, B. J., Ruhnke, M., Shoham, S. et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis* 2021; 72(Suppl 2): S121-S127.
6. Logan, C., Martin-Loeches, I., Bicanic, T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. *Intensive Care Med* 2020; 46(11): 2001-2014.
7. Gonzalez-Lara, M. F., Ostrosky-Zeichner, L. Invasive Candidiasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41(1): 3-12.
8. Kumamoto, C. A., Gresnigt, M. S., Hube, B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. *Curr Opin Microbiol* 2020; 56: 7-15.
9. McCarty, T. P., White, C. M., Pappas, P. G. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2021; 35(2): 389-413.
10. Thomas-Ruddel, D. O., Schlattmann, P., Pletz, M., Kurzai, O., Bloos, F. Risk Factors for Invasive *Candida* Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2022; 161(2): 345-355.
11. Asmundsdottir, L. R., Erlendsdottir, H., Gottfredsson, M. Nationwide study of candidemia, antifungal use, and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. *J Clin Microbiol* 2013; 51(3): 841-8.
12. Astvad, K. M. T., Johansen, H. K., Roder, B. L., Rosenvinge, F. S., Knudsen, J. D. et al. Update from a 12-Year Nationwide Fungemia Surveillance: Increasing Intrinsic and Acquired Resistance Causes Concern. *J Clin Microbiol* 2018; 56(4).
13. Bitar, D., Lortholary, O., Le Strat, Y., Nicolau, J., Coignard, B. et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(7): 1149-55.
14. Hesstvedt, L., Gaustad, P., Andersen, C. T., Haarr, E., Hannula, R. et al. Twenty-two years of candidaemia surveillance: results from a Norwegian national study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(10): 938-45.
15. Poikonen, E., Lytikainen, O., Anttila, V. J., Koivula, I., Lumio, J. et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 312.
16. Puig-Asensio, M., Padilla, B., Garnacho-Montero, J., Zaragoza, O., Aguado, J. M. et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(4): O245-54.

17. Fang, W., Wu, J., Cheng, M., Zhu, X., Du, M. et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *J Biomed Sci* 2023; 30(1): 42.
18. Soriano, A., Honore, P. M., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Vidal, C., Pagotto, A. et al. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78(7): 1569-1585.
19. Barantsevich, N., Barantsevich, E. Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11(6).
20. Robert-Koch-Institut (RKI), Antibiotika Resistenz Surveillance. Erregerstatistik 2022 (Erregergruppe: Pilze; Material: Blutkultur; Versorgungsbereich: stationär). URL: <https://ars.rki.de/Content/Database/PathogenOverview.aspx>, [Aufgerufen am: 21.05.2024]. 2022
21. Robert-Koch-Institut, Epidemiologisches Bulletin (18/2024) - Zunahme von *Candida auris* in Deutschland im Jahr 2023. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2024/Ausgaben/18_24.pdf?blob=publicationFile, [Aufgerufen am: 08.05.2024]. 2024
22. Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMyKG) und Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von *Candida* Infektionen. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-005l_S1_Diagnose-Therapie-Candida-Infektionen_2020-09.pdf, [Aufgerufen am: 08.05.2024]. 2020
23. O'Leary, R. A., Einav, S., Leone, M., Madach, K., Martin, C. et al. Management of invasive candidiasis and candidaemia in critically ill adults: expert opinion of the European Society of Anaesthesia Intensive Care Scientific Subcommittee. *J Hosp Infect* 2018; 98(4): 382-390.
24. Hoenigl, M., Salmanton-Garcia, J., Egger, M., Gangneux, J. P., Bicanic, T. et al. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM *Candida III* multinational European observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2023; 23(6): 751-761.
25. Schwab, F., Geffers, C., Behnke, M., Gastmeier, P. ICU mortality following ICU-acquired primary bloodstream infections according to the type of pathogen: A prospective cohort study in 937 Germany ICUs (2006-2015). *PLoS One* 2018; 13(3): e0194210.
26. Blot, S. I., Vandewoude, K. H., Hoste, E. A., Colardyn, F. A. Effects of nosocomial candidemia on outcomes of critically ill patients. *Am J Med* 2002; 113(6): 480-5.
27. Zhang, M.-k., Rao, Z.-g., Ma, T., Tang, M., Xu, T.-q. et al. Appropriate empirical antifungal therapy is associated with a reduced mortality rate in intensive care unit patients with invasive fungal infection: A real-world retrospective study based on the MIMIC-IV database. *Frontiers in Medicine* 2022; 9.
28. Garey, K. W., Rege, M., Pai, M. P., Mingo, D. E., Suda, K. J. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43(1): 25-31.
29. Morrell, M., Fraser, V. J., Kollef, M. H. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(9): 3640-5.
30. Ostrosky-Zeichner, L., Kullberg, B. J., Bow, E. J., Hadley, S., Leon, C. et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol* 2011; 49(2): 113-20.
31. Taur, Y., Cohen, N., Dubnow, S., Paskovaty, A., Seo, S. K. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(1): 184-90.
32. Cornely, O. A., Bassetti, M., Calandra, T., Garbino, J., Kullberg, B. J. et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 19-37.

33. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4): e1-50.
34. Garcia-Effron, G. Rezafungin-Mechanisms of Action, Susceptibility and Resistance: Similarities and Differences with the Other Echinocandins. *J Fungi (Basel)* 2020; 6(4).
35. Lakota, E. A., Bader, J. C., Ong, V., Bartizal, K., Miesel, L. et al. Pharmacological Basis of CD101 Efficacy: Exposure Shape Matters. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(11).
36. Arendrup, M. C., Meletiadis, J., Zaragoza, O., Jørgensen, K. M., Marcos-Zambrano, L. J. et al. Multicentre determination of rezafungin (CD101) susceptibility of *Candida* species by the EUCAST method. *Clinical Microbiology and Infection* 2018; 24(11): 1200-1204.
37. Helleberg, M., Jørgensen Karin, M., Hare Rasmus, K., Datcu, R., Chowdhary, A. et al. Rezafungin In Vitro Activity against Contemporary Nordic Clinical *Candida* Isolates and *Candida auris* Determined by the EUCAST Reference Method. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020; 64(4): 10.1128/aac.02438-19.
38. Sofjan, A. K., Mitchell, A., Shah, D. N., Nguyen, T., Sim, M. et al. Rezafungin (CD101), a next-generation echinocandin: A systematic literature review and assessment of possible place in therapy. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 14: 58-64.
39. Nivoix, Y., Ledoux, M. P., Herbrecht, R. Antifungal Therapy: New and Evolving Therapies. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41(1): 158-174.
40. Ordaya, E. E., Clement, J., Vergidis, P. The Role of Novel Antifungals in the Management of Candidiasis: A Clinical Perspective. *Mycopathologia* 2023.
41. Koehler, P., Stecher, M., Cornely, O. A., Koehler, D., Vehreschild, M. et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(10): 1200-1212.
42. Miesel, L., Lin, K. Y., Ong, V. Rezafungin treatment in mouse models of invasive candidiasis and aspergillosis: Insights on the PK/PD pharmacometrics of rezafungin efficacy. *Pharmacol Res Perspect* 2019; 7(6): e00546.
43. Thompson, G. R., 3rd, Soriano, A., Honore, P. M., Bassetti, M., Cornely, O. A. et al. Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2023.
44. Clancy, C. J., Nguyen, M. H. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol* 2018; 56(5).
45. Mroczynska, M., Brillowska-Dabrowska, A. Review on Current Status of Echinocandins Use. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9(5).
46. Zhao, Y., Prideaux, B., Nagasaki, Y., Lee, M. H., Chen, P. Y. et al. Unraveling Drug Penetration of Echinocandin Antifungals at the Site of Infection in an Intra-abdominal Abscess Model. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(10).
47. Trevino-Rangel, R. J., Gonzalez, G. M., Montoya, A. M., Rojas, O. C., Elizondo-Zertuche, M. et al. Recent Antifungal Pipeline Developments against *Candida auris*: A Systematic Review. *J Fungi (Basel)* 2022; 8(11).
48. Wang, S., Pan, J., Gu, L., Wang, W., Wei, B. et al. Review of treatment options for a multidrug-resistant fungus: *Candida auris*. *Med Mycol* 2024; 62(1).
49. Flanagan, S., Walker, H., Ong, V., Sandison, T. Absence of Clinically Meaningful Drug-Drug Interactions with Rezafungin: Outcome of Investigations. *Microbiol Spectr* 2023; 11(3): e0133923.
50. Chandra, J., Ghannoum, M. A. CD101, a Novel Echinocandin, Possesses Potent Antibiofilm Activity against Early and Mature *Candida albicans* Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(2).

51. Brüggemann, R. J., Alffenaar, J. W., Blijlevens, N. M., Billaud, E. M., Kosterink, J. G. et al. Clinical relevance of the pharmacokinetic interactions of azole antifungal drugs with other coadministered agents. *Clin Infect Dis* 2009; 48(10): 1441-58.
52. MSD Sharp & Dohme GmbH, Fachinformation Cancidas (Caspofungin). URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002136>, [Aufgerufen am: 21.05.2024]. Stand August 2020
53. Szymański, M., Chmielewska, S., Czyżewska, U., Malinowska, M., Tylicki, A. Echinocandins - structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2022; 37(1): 876-894.
54. Huguet, J., Ong, V., Sandison, T., Melara, R., Marbury, T. et al. 982. Effect of Hepatic Impairment on the Safety and Pharmacokinetics of. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8(Suppl 1): 582-3.
55. Zhao, Y., Perlin, D. S. Review of the Novel Echinocandin Antifungal Rezafungin: Animal Studies and Clinical Data. *J Fungi (Basel)* 2020; 6(4).
56. Bielicka, I.; Dickerson, S.; Manamley, N.; Das, A. Sandison, T., Integrated Analysis of Efficacy and ICU Length of Stay Data from Phase 2 and Phase 3 Trials of Rezafungin for the Treatment of Invasive Candidiasis and/or Candidemia. URL: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/ispor-2022-co89-pdf.pdf?sfvrsn=d7277e3c_0, [Aufgerufen am: 08.05.2024]. 2021
57. Hoenigl, M., Sprute, R., Arastehfar, A., Perfect, J. R., Lass-Flörl, C. et al. Invasive candidiasis: investigational drugs in the clinical development pipeline and mechanisms of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2022; 31(8): 795-812.
58. Dubler, S., Laun, M., Koch, C., Hecker, A., Weiterer, S. et al. The impact of real life treatment strategies for *Candida peritonitis*-A retrospective analysis. *Mycoses* 2017; 60(7): 440-446.
59. Lopez-Cortes, L. E., Almirante, B., Cuenca-Estrella, M., Garnacho-Montero, J., Padilla, B. et al. Empirical and targeted therapy of candidemia with fluconazole versus echinocandins: a propensity score-derived analysis of a population-based, multicentre prospective cohort. *Clin Microbiol Infect* 2016; 22(8): 733 e1-8.
60. Nucci, M., Nouer, S. A., Esteves, P., Guimaraes, T., Breda, G. et al. Discontinuation of empirical antifungal therapy in ICU patients using 1,3-beta-d-glucan. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71(9): 2628-33.
61. Timsit, J. F., Azoulay, E., Schwebel, C., Charles, P. E., Cornet, M. et al. Empirical Micafungin Treatment and Survival Without Invasive Fungal Infection in Adults With ICU-Acquired Sepsis, *Candida* Colonization, and Multiple Organ Failure: The EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(15): 1555-1564.
62. Cidara Therapeutics Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Efficacy and Safety of Rezafungin for Injection versus Intravenous Caspofungin Followed by Optional Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis (The ReSTORE Study). (SP- ReSTORE) 2020.
63. Segal, B. H., Herbrecht, R., Stevens, D. A., Ostrosky-Zeichner, L., Sobel, J. et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008; 47(5): 674-83.
64. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 01. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6, in Kraft getreten am 20. Februar 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf, [Aufgerufen am: 08.05.2024]. 2023

65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-054; 2020.
66. Cidara Therapeutics Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous CD101 vs Intravenous Caspofungin Followed by Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis. (SP- STRIVE) 2018.
67. Cidara Therapeutics Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous CD101 vs Intravenous Caspofungin Followed by Oral Fluconazole Step-Down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis. (Clinical Study Report - STRIVE) 2020.
68. Cidara Therapeutics Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Efficacy and Safety of Rezafungin for Injection versus Intravenous Caspofungin Followed by Optional Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis (The ReSTORE Study). (Clinical Study Report- ReSTORE) 2022.
69. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Hauptdiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].
70. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Nebendiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].
71. Kassenärztliche Bundesvereinigung EBM 02101 Infusion, Dauer mind. 60 Minuten - Stand 2024/2. URL: https://www.kbv.de/tools/ebm/html/02101_2900021000758766428608.html, [Aufgerufen am: 08.05.2024]. 2024

5.2 Stellungnahme von Herrn Prof. Andreas H. Groll, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie -, Universitätsklinikum Münster

Datum	21.Mai 2024
Stellungnahme zu	Rezafungin (REZZAYO®) Vorgangsnummer 2024-02-01-D-1046
Stellungnahme von	<i>Prof. Andreas H. Groll</i> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin – Pädiatrische Hämatologie und Onkologie – Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1 48149 Münster

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Als Stellungnehmer möchte ich zu meiner Person festhalten, dass ich mich seit über 30 Jahren mit invasiven Pilzinfektionen beschäftige. Ich bin Arzt für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Kinderonkologie und Zusatzweiterbildung Infektiologie. Der Schwerpunkt meiner klinisch-wissenschaftlichen Arbeiten liegt auf der Epidemiologie, der Prävention, und der Behandlung invasiver Pilzinfektionen mit Fokus auf der Pharmakologie antimykotischer Substanzen, ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Beziehungen und dem Design und der Durchführung klinischer Studien. Ich bin aktives Mitglied verschiedener Gremien nationaler und internationaler Fachgesellschaften, im Editorial Board mehrerer internationaler wissenschaftlicher Zeitschriften und habe bis dato mehr als 200 PubMed-gelistete wissenschaftliche Arbeiten und an die 300 wissenschaftliche Abstracts publiziert. Ich bin regelmäßig als leitender Oberarzt in die stationäre, tagesklinische und ambulante Patientenversorgung der Klinik und des Knochenmarktransplantationszentrums eingebunden.</p> <p>https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=groll+ah&sort=pubdate https://scholar.google.com/citations?hl=en&user=EYtwoNkAAAAJ https://sciprofiles.com/profile/1364410</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. 23, Z. 2</p>	<p>Anmerkung: 30-Tage Gesamtmortalität</p> <p>„Der Endpunkt „30-Tage-Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Endpunkt „30-Tage-Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.</p> <p>Der G-BA stuft die Patientenrelevanz des explorativen Endpunktes „Gesamtmortalität“ höher ein als die Patientenrelevanz des zulassungsrelevanten primären (FDA) bzw. sekundären (EMA) Endpunktes „Gesamtmortalität zu Tag 30“. Die „Gesamtmortalität zu Tag 30“ wird in der Endpunktbewertung nur ergänzend berücksichtigt.</p> <p>Während grundsätzlich beide Endpunkte patientenrelevant sind, ist aufgrund der Indikation der Therapie invasiver Candida-Infektionen die „Gesamtmortalität zu Tag 30“ mindestens als gleichwertiger, wenn nicht zu bevorzugender Endpunkt für die Bewertung der Patientenrelevanz zu betrachten.</p>	<p>Die Patientenrelevanz des Endpunktes „Gesamtmortalität“ wird als höher eingestuft als die Patientenrelevanz des Endpunktes „30-Tage-Gesamtmortalität“.</p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Todesfälle wurden kontinuierlich über die gesamte Behandlungsdauer sowie zu den Follow-up-Visiten, bis zu Tag 52 (Teilnehmende mit alleiniger Candidämie in der Studie STRIVE) bzw. Tag 59 (alle anderen Teilnehmenden in den Studien STRIVE und ReSTORE) dokumentiert. Aus der gepoolten Population sind entsprechend den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben 64 Personen verstorben, davon 30 in den Interventionsarmen und 34 in den Kontrollarmen. Es ist jedoch unklar, welche Datenschnitte für die Auswertung herangezogen wurden. Für die Ergebnisse zu dem prä-spezifizierten Datenschnitt liefert der pharmazeutische Unternehmer keine Effektschätzer. Laut finalem Studienbericht waren zum Follow-up im Caspofungin-Arm 22 Personen in der Studie ReSTORE verstorben, in den nachgereichten Unterlagen sind 24 verstorbene Personen</p>

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Invasive Candida-Infektionen sind nahezu ausschließlich nosokomiale, d.h. im Krankenhaus erworbene Infektionen. Sie treten bei zu- meist schwerkranken Patienten mit multiplen, häufig intensivpflichtigen Grunderkrankungen, invasiven Therapieverfahren und/oder Immundefizienz auf. Jede einzelne der zugrundeliegenden medizinischen Probleme und ihr Zusammenspiel bewirken eine hohe Gesamt mortalität, die insbesondere über die Zeit die Betrachtung der Rolle von Einzelfaktoren für das Überleben sehr schwierig und häufig unmöglich macht [1,2].</p> <p>Ohne den Wert einer explorativen Analyse der zeitlich nicht definierten Gesamt mortalität in Frage zu stellen, sollte aufgrund der geschil derten Zusammenhänge die Mortalität einer invasiven Candida-Infektion und damit ihre unmittelbare Patientenrelevanz in einem möglichst kurzen Zeitraum nach Diagnose und nach antizipiertem Abschluss der antimikrobiellen Behandlung erfolgen.</p> <p>Dieser Punkt reflektiert sich am überzeugendsten in der Auswahl der „Gesamt mortalität zu Tag 30“ als primärem (FDA) [3] bzw. sekundärem (EMA) [4] Studienendpunkt. Diese Auswahl berücksichtigt Jahr zehnte regulatorischer Erfahrungen und Erkenntnisse in der Beurteilung von Zulassungsstudien in der hier relevanten Indikation und die Expertise relevanter Fachgesellschaften und Experten. Dass</p>	<p>verzeichnet. Eine Begründung für diese Abweichung wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht angeführt. Aufgrund der Unklarheiten in der Erhebung des Endpunktes wird der Endpunkt Gesamt mortalität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen und nur ergänzend dargestellt. In den vorgelegten Daten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.</p> <p><i>Abklingen der systemischen Anzeichen u. Symptome</i></p> <p>Das Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome wurde in den Studien ReSTORE und STRIVE zu einem Erhebungszeitpunkt als erfüllt angesehen, wenn die zu Baseline vorhandenen Anzeichen und Symptome, welche einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis zuzurechnen sind, vollständig abgeklungen waren und keine neuen zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome, die zu Beginn der Studie nicht vorhanden waren, aufgetreten waren. Die Einschätzung der Anzeichen und Symptome erfolgte durch die Prüferinnen und Prüfer. Der Endpunkt wurde binär ausgewertet („erfüllt“ vs. „nicht erfüllt“). Zu den systemischen Anzeichen, welche auf eine Candida-Infektion zurückzuführen sind, zählten gemäß Studienprotokoll und Studienbericht beider Studien Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie und Tachypnoe. In der Studie ReSTORE wurden</p>

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>dieser Endpunkt auch außerhalb von Zulassungsstudien für den klinischen Alltag und nicht-selektiert patientenrelevant ist, belegt eine aktuell publizierte große multinationale europäische Registerstudie [5].</p> <p>Zusammenfassend ist die „Gesamtmortalität zu Tag 30“ in der vorliegenden Indikation besser geeignet, die zurechenbare Gesamtmortalität abzubilden und sollte in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt dargestellt werden.</p>	<p>darüber hinaus lokale Anzeichen einer Entzündung (Erythem, Ödeme, Hitze und Schmerzen an der Stelle der Infektion) berücksichtigt. In der Studie STRIVE wurden darüber hinaus die Symptome Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie eingeschlossen.</p> <p>Das Abklingen von relevanten systemischen Anzeichen und Symptomen wird grundsätzlich als patientenrelevant bewertet.</p> <p>Es liegen jedoch keine Operationalisierungen für die Symptome „Schmerzen“, „Müdigkeit“ und „Myalgie“ vor. Somit ist unklar, wie diese erfasst wurden, z. B. anhand einer Befragung oder durch Erhebungsinstrumente.</p> <p>Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen. Während in den primären Endpunkten Patientinnen und Patienten, für die keine Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vorlagen, als Non-Responder gewertet wurden, gingen in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu diesem Endpunkt nur die Ergebnisse der Studienteilnehmenden ein, für die zum Erhebungszeitpunkt Daten vorlagen. Dies führt dazu, dass nur wenige Ergebnisse für Auswertungen herangezogen wurden. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der Nutzenbewertung eigene Berechnungen zum Anteil der Responder bezogen auf die mITT-Population sowie entsprechende</p>

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Effektschätzer berechnet. Zudem stellt die binäre Auswertung des Endpunktes eine weitere Unsicherheit dar.</p> <p>Die Auswertungen bezogen auf die miTT-Population zeigen zu Tag 14 und zum Zeitpunkt des Follow-Ups keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer zu Tag 14 beanspruchte Vorteil für Rezafungin konnte - unbenommen der unklaren Geeignetheit des Endpunktes für die Nutzenbewertung - nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.</p>
<p>S. 23, Z. 20</p>	<p>Anmerkung: Abklingen d. systemischen Anzeichen und Symptome</p> <p>„Der Endpunkt „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“ wird in der Nutzenbewertung als Einzelkomponente der kombinierten Endpunkte sowie aufgrund unklarer Patientenrelevanz einzelner systemischer Anzeichen und Unsicherheiten bei der Validität der Erhebung der Symptome ergänzend dargestellt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p><i>Abklingen der systemischen Anzeichen u. Symptome</i></p> <p>Das Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome wurde in den Studien ReSTORE und STRIVE zu einem Erhebungszeitpunkt als erfüllt angesehen, wenn die zu Baseline vorhandenen Anzeichen und Symptome, welche einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis zuzurechnen sind, vollständig abgeklungen waren und keine neuen zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome, die zu Beginn der Studie nicht vorhanden waren, aufgetreten waren. Die Einschätzung der Anzeichen und Symptome</p>

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Nach Möglichkeit sollte der Endpunkt „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“ in der Nutzenbewertung als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt werden.</p> <p>Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist entsprechend der VerfO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein für sich relevanter Aspekt in der Beurteilung patientenrelevanter Effekte [6].</p> <p>Parameter zur Beurteilung des „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“ beinhalteten per Studienprotokoll Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe (im Fall der ReSTORE-Studie zusätzlich lokale Anzeichen einer Entzündung wie Erythem, Ödeme, Hitze und Schmerzen) sowie Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie. Diese als „signs and symptoms“ bezeichneten Befunde sind in ihrer Gesamtheit als für den Patienten wahrnehmbar und relevant zu betrachten.</p> <p>Die der invasiven Candida-Infektion zuzuordnenden Anzeichen und Symptome sind nach protokollgemäßen Kriterien geprüft und dokumentiert worden [7,8]. Die vom G-BA konstatierte unklare Operationalisierung der Symptome Müdigkeit, Schmerzen, Myalgie mag zum Teil durch semantische Probleme begründet sein, da in der deutschen Fachsprache nicht zwischen „signs and symptoms“ unter-</p>	<p>erfolgte durch die Prüferinnen und Prüfer. Der Endpunkt wurde binär ausgewertet („erfüllt“ vs. „nicht erfüllt“). Zu den systemischen Anzeichen, welche auf eine Candida-Infektion zurückzuführen sind, zählten gemäß Studienprotokoll und Studienbericht beider Studien Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie und Tachypnoe. In der Studie ReSTORE wurden darüber hinaus lokale Anzeichen einer Entzündung (Erythem, Ödeme, Hitze und Schmerzen an der Stelle der Infektion) berücksichtigt. In der Studie STRIVE wurden darüber hinaus die Symptome Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie eingeschlossen.</p> <p>Das Abklingen von relevanten systemischen Anzeichen und Symptomen wird grundsätzlich als patientenrelevant bewertet.</p> <p>Es liegen jedoch keine Operationalisierungen für die Symptome „Schmerzen“, „Müdigkeit“ und „Myalgie“ vor. Somit ist unklar, wie diese erfasst wurden, z. B. anhand einer Befragung oder durch Erhebungsinstrumente.</p> <p>Weitere Unsicherheiten ergeben sich aus den vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen. Während in den primären Endpunkten Patientinnen und Patienten, für die keine Daten zum jeweiligen Erhebungszeitpunkt vorlagen, als Non-Responder gewertet wurden, gingen in die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Auswertungen zu diesem Endpunkt nur die Ergebnisse der Studienteilnehmenden</p>

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>schieden wird sondern beide Begriffe unter „Symptome“ zusammengefasst werden. Grundsätzlich ist davon auszugehen, dass die Bewertung dieser Parameter mit einem binären ja/nein Algorithmus erfolgte.</p> <p>Aufgrund der vorliegenden Analyse der gepoolten Patientendaten, die einen signifikanten Behandlungsvorteil für Rezafungin beim Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome an Tag 14 gegenüber Caspofungin zeigt (99 vs. 90,9 %; (iRR 0,918 [95 % KI: 0,865; 0,975] p = 0,0071), sollte eine Re-Evaluation dieses Endpunktes bezüglich seiner Patientenrelevanz erfolgen.</p>	<p>ein, für die zum Erhebungszeitpunkt Daten vorlagen. Dies führt dazu, dass nur wenige Ergebnisse für Auswertungen herangezogen wurden. Aus diesem Grund wurden im Rahmen der Nutzenbewertung eigene Berechnungen zum Anteil der Responder bezogen auf die mITT-Population sowie entsprechende Effektschätzer berechnet. Zudem stellt die binäre Auswertung des Endpunktes eine weitere Unsicherheit dar.</p> <p>Die Auswertungen bezogen auf die mITT-Population zeigen zu Tag 14 und zum Zeitpunkt des Follow-Ups keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Der vom pharmazeutischen Unternehmer zu Tag 14 beanspruchte Vorteil für Rezafungin konnte - unbenommen der unklaren Geeignetheit des Endpunktes für die Nutzenbewertung - nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse werden ergänzend dargestellt.</p>
<p>S. 27, Z. 37</p>	<p>Anmerkung: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur</p> <p>„Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.“</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p><i>[aus Nutzenbewertung der FB-Med]</i></p> <p>Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der</p>

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Nutzenbewertung wird der Endpunkt „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ als patientenrelevanter Endpunkt berücksichtigt.</p> <p>Bei Patienten mit invasiver Candida-Infektion und Nachweis von Candida in Blutkulturen zum Diagnosezeitpunkt ist der Nachweis der Eradikation des Erregers aus dem Blutstrom in Form einer definitiv negativen Blutkultur ein unmittelbar patientenrelevanter Endpunkt.</p> <p>In der kombinierten Analyse der Studien STRIVE und ReSTORE lag in der mITT Population von 105 bzw. 116 mit Rezafungin bzw. Caspofungin behandelten Patienten mit initial positiver Blutkultur 24 Stunden nach Start der Behandlung mit Rezafungin bei 60 % der Patienten und 24 Stunden nach Start der Behandlung mit Caspofungin bei 49 % der Patienten eine negative Blutkultur vor. Nach 48 Stunden lag die Rate bei Rezafungin bei 78 % und bei Caspofungin bei 64 %. Eine explorative Kaplan-Meier Analyse ergab ein signifikant früheres Erreichen negativer Blutkulturen nach Gabe von Rezafungin (Median: 22,3 Stunden vs. 26,3 Stunden nach Gabe von Caspofungin; $p = 0,005$) [9].</p> <p>Bei Vorliegen einer Blutstrominfektion, und dies war in der kombinierten Analyse der beiden Studien in 215/294 (73.1%) der Patienten</p>	<p>Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.</p> <p>Die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur bildet keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die erkrankte Person ab. Ferner werden keine empirischen Belege dafür aufgeführt, dass die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur als Surrogat für den Therapieerfolg und/oder das Überleben der betroffenen Patientinnen und Patienten betrachtet werden kann.</p> <p>In der Therapiesteuerung spielt eine negative Blutkultur lediglich für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Candidämie eine Rolle, neben weiteren klinischen Parametern. Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit invasiver Candidiasis mit/ohne Candidämie muss eine negative Kultur von einer normalerweise sterilen Stelle im Körper (aus Gewebe/Flüssigkeit) vorliegen, damit eine mykologische Eradikation erreicht ist.</p> <p>Darüber hinaus hat die mykologische Eradikation nur in Kombination mit weiteren Parametern (klinischer Zustand, Auflösung der systemischen Anzeichen einer Candida-Infektion sowie, bei invasiver Candidiasis, radiologische Heilung) eine klinische Relevanz für die Therapiesteuerung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der MITT Population der Fall, ist die Eradikation des Erregers aus dem Blutstrom, nachgewiesen mit persistierend negativen Blutkulturen, ein direkter pharmakodynamische Endpunkt für die Wirksamkeit der eingeleiteten Therapie [10].</p> <p>Dabei ist der Zeitpunkt der Elimination des Erregers nach Diagnose und Start einer putativ effektiven Therapie per se von prognostischer Bedeutung bezüglich des Überlebens, aber auch bezüglich des Risikos einer Organdissemination, die mit organbezogenen Komplikationen (z.b. bei Endokarditis oder Meningoenzephalitis) ungleich schwieriger zu behandeln ist. So ist die prognostische Relevanz einer möglichst unmittelbar effektiven Therapie bezüglich der frühen Gesamtmortalität für invasive Candida-Infektionen durch mehrere klinischen Kohortenstudien belegt [11-14], und der Zusammenhang zwischen unkontrollierter Infektion und Dissemination ist in Tiermodellen durchgängig anhand der unbehandelten Kontrollkohorten nachzuvollziehen [15,16].</p> <p>Schlussendlich ist der Nachweis der Elimination des Erregers aus dem Blutstrom ein entscheidender Parameter des Antimicrobial Stewardship und der Therapiesteuerung: So empfehlen internationale [17,18] wie auch die aktuell gültige deutsche AWMF Leitlinie [19] bei isolierten Candida-Blutstrominfektionen bei klinisch stabilen Patien-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>ten eine Therapiedauer von 14 Tagen nach dokumentierter Clearance des Blutstromes. Auf der anderen Seite ist eine Persistenz des Erregers im Blutstrom über einen Zeitraum von 3 bis 5 Tagen nach Therapiebeginn Anlass für eine sorgfältige Re-Evaluation mit erweiterter Diagnostik sowie für einen Therapiewechsel.</p> <p>Zusammengefasst ist bei invasiver Candidiasis mit initialem Nachweis von Candida im Blutstrom die möglichst rasche Elimination des Erregers aus dem Blutstrom von prognostischer und therapeutischer Bedeutung. Die vorgelegten klinischen Studiendaten zeigen hier einen patientenrelevanten Vorteil zugunsten von Rezafungin.</p> <p>Der Ergebnisse der klinischen Studien stehen dabei in einem plausiblen Zusammenhang zu präklinischen Untersuchungen der pharmakokinetisch/pharmakodynamischen Beziehungen der Substanzklasse der Echinocandine und speziell von Rezafungin in der Behandlung experimenteller invasiver Candida-Infektionen: Echinocandine sind fungizide Substanzen mit dosis- bzw. expositionsabhängiger Wirksamkeit [15,16,20]. Das sogenannte „Front-Loading“ mit Rezafungin resultiert in einer maximalen und protrahierten Exposition in den ersten Tagen der Therapie, die pharmakokinetisch/pharmakodynamisch zu einer Maximierung der Wahrscheinlichkeit des Therapieansprechens führt.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Andreas H. Groll

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Literaturverzeichnis

1. Pappas PG, Lionakis MS, Arendrup MC, Ostrosky-Zeichner L, Kullberg BJ. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 18026. doi: 10.1038/nrdp.2018.26. PMID: 29749387.
2. Soriano A, Honore PM, Puerta-Alcalde P, Garcia-Vidal C, Pagotto A, Gonçalves-Bradley DC, Verweij PE. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations. *J Antimicrob Chemother*. 2023; 78: 1569-1585. doi: 10.1093/jac/dkad139. PMID: 37220664
3. Food and Drug Administration (FDA), Rezzayo Full Prescribing Information. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217417s000lbl.pdf (aufgerufen am 21.05.2024)
4. European Medicines Agency (EMA), Rezzayo: EPAR Product Information https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rezzayo-epar-product-information_de.pdf (aufgerufen am 21.05.2024)
5. Hoenigl M, Salmanton-García J, Egger M, Gangneux JP, Bicanic T, Arikan-Akdagli S et al; ECMM Candida III Study Group. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2023; 23: 751-761. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00872-6. PMID: 37254300.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 01. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Oktober 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 19.02.2024 B6, in Kraft getreten am 20. Februar 2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3375/VerfO_2023-10-19_iK_2024-02-20.pdf (aufgerufen am 21.05.2024)
7. Cidara Therapeutics Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous CD101 vs Intravenous Caspofungin Followed by Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis. (SP- STRIVE) 2018.
8. Cidara Therapeutics Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Efficacy and Safety of Rezafungin for Injection versus Intravenous Caspofungin Followed by Optional Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis (The ReSTORE Study). (SP- ReSTORE) 2020.
9. Thompson GR 3rd, Soriano A, Honore PM, Bassetti M, Cornely OA, Kollef M et al. Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis*. 2024; 24: 319-328. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00551-0. PMID: 38008099.
10. Segal BH, Herbrecht R, Stevens DA, Ostrosky-Zeichner L, Sobel J, Viscoli C et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 674-83. doi: 10.1086/590566. PMID: 18637757.
11. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother*. 2005; 49: 3640-5. doi: 10.1128/AAC.49.9.3640-3645.2005. PMID: 16127033

12. Garey KW, Rege M, Pai MP, Mingo DE, Suda KJ, Turpin RS, Bearden DT. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis*. 2006; 43: 25-31. doi: 10.1086/504810. PMID: 16758414.
13. Taur Y, Cohen N, Dubnow S, Paskovaty A, Seo SK. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010; 54: 184-90. doi: 10.1128/AAC.00945-09. PMID: 19884371.
14. Zhang MK, Rao ZG, Ma T, Tang M, Xu TQ, He XX et al. Appropriate empirical antifungal therapy is associated with a reduced mortality rate in intensive care unit patients with invasive fungal infection: A real-world retrospective study based on the MIMIC-IV database. *Front Med (Lausanne)*. 2022; 9: 952611. doi: 10.3389/fmed.2022.952611. PMID: 36203769.
15. Groll AH, Mickiene D, Petraitiene R, Petraitis V, Lyman CA, Bacher JS et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic modeling of anidulafungin (LY303366): reappraisal of its efficacy in neutropenic animal models of opportunistic mycoses using optimal plasma sampling. *Antimicrob Agents Chemother*. 2001; 45: 2845-55. doi: 10.1128/AAC.45.10.2845-2855.2001. PMID: 11557479.
16. Miesel L, Lin KY, Ong V. Rezafungin treatment in mouse models of invasive candidiasis and aspergillosis: Insights on the PK/PD pharmacometrics of rezafungin efficacy. *Pharmacol Res Perspect*. 2019; 7: e00546. doi: 10.1002/prp2.546. PMID: 31763045.
17. Cornely OA, Bassetti M, Calandra T, Garbino J, Kullberg BJ, Lortholary O et al.; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 Suppl 7: 19-37. doi: 10.1111/1469-0691.12039. PMID: 23137135.
18. Ullmann AJ, Akova M, Herbrecht R, Viscoli C, Arendrup MC, Arikan-Akdagli S et al. ; ESCMID Fungal Infection Study Group. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of *Candida* diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell transplantation (HCT). *Clin Microbiol Infect*. 2012; 18 Suppl 7: 53-67. doi: 10.1111/1469-0691.12041. PMID: 23137137.
19. Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMyKG) und Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von *Candida* Infektionen. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-005l_S1_Diagnose-Therapie-Candida-Infektionen_2020-09.pdf (aufgerufen am 21.05.2024)
20. Hope WW, Mickiene D, Petraitis V, Petraitiene R, Kelaher AM, Hughes JE et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of micafungin in experimental hematogenous *Candida* meningoenzephalitis: implications for echinocandin therapy in neonates. *J Infect Dis*. 2008; 197: 163-71. doi: 10.1086/524063. PMID: 18171300.

5.3 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	23.05.2024
Stellungnahme zu	Rezafungin (Rezzayo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 2. Mai 2024 eine Nutzenbewertung zu Rezafungin (Rezzayo) von Mundipharma veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Rezafungin ist zugelassen bei Erwachsenen zur Behandlung der invasiven Candidainfektion. In der zusammenfassenden Darstellung der Ergebnisse aus zwei randomisierten Studien sieht die G-BA-Geschäftsstelle weder positive noch negative Effekte. Der Hersteller beansprucht einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen basierend auf Vorteilen bei den Endpunkten „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ und „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzen-tragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA die relevanten Endpunkte „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ und „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“ nicht berücksichtigt wurden. Der Ausschluss dieser Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzentragend einstuft.</p>	<p>Es wird auf die Ausführungen weiter oben zu den betreffenden Endpunkten „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ und „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“ verwiesen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa unmittelbar patientenrelevant. Sie sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.4 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie (DGI e.V.)

Datum	23. Mai 2024
Stellungnahme zu	Rezafungin /Rezzayo
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI e.V.), Nürnberger Str. 16, 10789 Berlin</i> Bearbeiter: Prof. Dr. med. B. Salzberger, Universitätsklinikum Regensburg

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGI (Prof. Dr. med. Bernd Salzberger)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Bewertung des Nutzens des Arzneimittels durch den GBA in Bezug auf die Ergebnisse über die Wirksamkeit und Sicherheit unkte aus Zulassungsstudien wird zugestimmt, die Effektivität der Behandlung ist als gut/hoch einzuschätzen.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Der Bewertung der Kosten durch den IQWiG wird zugestimmt, insbesondere in Bezug auf die unterschiedliche Dauer der stationären Behandlung.	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGI (Prof. Dr. med. Bernd Salzberger)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Nutzenbewertung GBA S. 73, 4.5. Lebensqualität	<p>Anmerkung: Auch wenn in beiden Studien keine vergleichende Bewertung der Lebensqualität vorgenommen wurde, erlaubt eine einmal wöchentliche Applikation von Rezafungin eine weitgehend ambulante Durchführung der Behandlung bei Infektionen mit <i>Candida</i> spp., die nicht Fluconazol-sensibel sind und sollte als Surrogatparameter für diese in die Nutzenbewertung eingehen</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die einmal wöchentliche Applikation hat ein hohes Potential, den Krankenhausaufenthalt bei Infektionen mit <i>Candida</i> spp., die nicht Fluconazol empfindlich sind, zu verkürzen. Eine solche Verkürzung ist in der Regel mit einer höheren Lebensqualität assoziiert.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
Nutzenbewertung GBA S. 75	<p>Anmerkung: Die Applikation von Rezafungin erlaubt eine wesentlich kürzere Dauer der intravenösen Therapie mit kürzeren Liegedauern von Venenkathetern.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Eine Verkürzung der Liegedauer von Venenverweilkathetern ist in der Regel mit einer höheren Patientensicherheit assoziiert.</p>	Die Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGI (Prof. Dr. med. Bernd Salzberger)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
4.6 Sicherh eit		

Literaturverzeichnis

Keine zusätzliche Literatur zu den in der Nutzenbewertung aufgeführten Publikationen

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) sowie der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)

Datum	23. Mai 2024
Stellungnahme zu	Rezafungin (Rezzayo®)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)</i> <i>Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie (AGIHO)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Mit Rezafungin (Rezzayo®) wird das erste Arzneimittel für invasive Candida-Infektionen bewertet. Rezafungin ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit invasiver Candida-Infektion. Rezafungin hat einen Orphan-Drug-Status, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 762 1377 963"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subgruppen / Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">G-BA</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>keine</td> <td>Rezafungin</td> <td>beträchtlich</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Invasive Candida-Infektionen sind eine kritische Komplikation, u. a. bei immunsupprimierten Pat. und bei kritisch kranken Pat. auf Intensivstationen. Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie von Pat. mit invasiven Candida-Infektionen sind andere Echinocandine. Diese Vergleichstherapie wurde in den Zulassungsstudien zu Rezafungin angemessen umgesetzt. Basis der frühen Nutzenbewertung von Rezafungin sind die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie STRIVE und die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie ReSTORE bei Pat. mit Candidämie oder Candidiasis. Aufgenommen wurden Pat. 	Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	keine	Rezafungin	beträchtlich	Hinweis	-	-	<p>Die zusammenfassenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subgruppen / Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA													
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit													
keine	Rezafungin	beträchtlich	Hinweis	-	-													

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

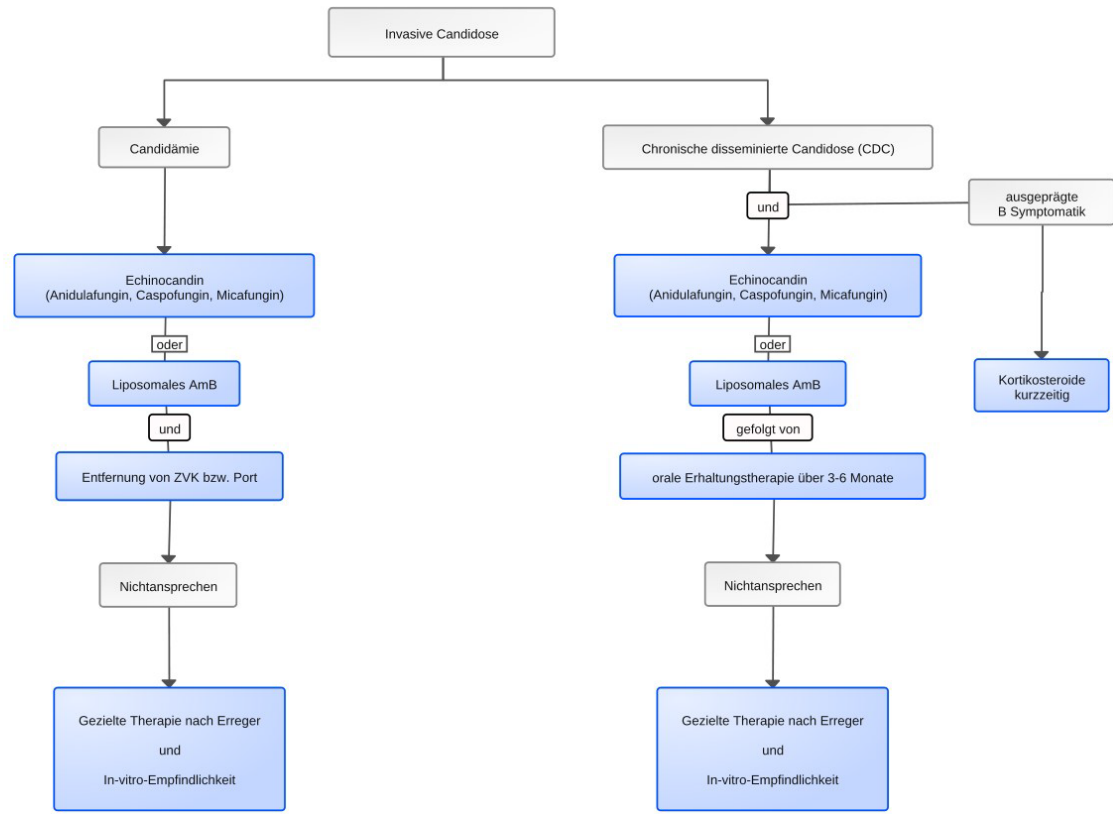
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>mit unterschiedlichen Candida-Erregern (<i>C. albicans</i>, <i>C. glabrata</i>, <i>C. parapsilosis</i>, <i>C. tropicalis</i> u. a.). Im Dossier fehlt eine differenzierte Aufstellung der Grundkrankheiten der eingeschlossenen Pat.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezafungin war gegenüber Caspofungin gleichwertig in der Rate „globaler Heilungen“ und in der Sterblichkeitsrate. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war zwischen den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich. • Daten zum Patient-Reported-Outcome und zur Lebensqualität werden im Dossier nicht präsentiert. • Eine klinisch sinnvolle, separate Auswertung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen von Rezafungin in klinisch relevanten Subpopulationen, z. B. neutropene Pat. fehlt im Dossier. <p>Mit Rezafungin steht ein weiteres, wirksames und gut verträgliches Echinocandin für die Therapie invasiver Candida-Infektionen zur Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber zugelassenen Echinocandinen ist nicht belegt. Attraktiv in der Versorgung ist die einmal wöchentliche Applikation.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Invasive Candida-Infektionen gehören zu den lebensgefährlichen Komplikationen bei kritisch Kranken. Hierzu gehören insbesondere Pat. nach allogener Stammzelltransplantation und nach myelosuppressiver Systemtherapie, aber auch insgesamt bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen und längeren Behandlungen auf Intensivstationen. In der Vergangenheit waren Hefepilze, insbesondere <i>Candida albicans</i>, die häufigste Ursache von invasiven Pilzinfektionen bei Krebspatienten, gefolgt von Nicht-<i>albicans</i> <i>Candida</i> (NAC)-Spezies wie <i>Candida glabrata</i>, <i>Candida krusei</i>, <i>Candida parapsilosis</i>, <i>Candida tropicalis</i> <i>Candida auris</i> oder <i>Candida kefyr</i>). Das Verteilungsmuster hat sich in den letzten Jahren geändert, auch in Abhängigkeit von der Grundkrankheit. Die korrekte Identifizierung von <i>Candida</i> spp. ist entscheidend für die Auswahl der antimykotischen Therapie.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>3. Stand des Wissens</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der bisher gültige Therapiealgorithmus für die invasiven Candidosen ist in der Abbildung dargestellt. Abbildung 1: Therapie der invasiven Candidose [1]	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
----------------------	---

Therapie der invasiven Candidose



Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aktuelle Empfehlungen für Pat mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen sind [1, 2]:</p> <ul style="list-style-type: none">• Die Primärtherapie der invasiven Candidose bzw. Candidämie sollte bei allen Patienten mit Tumor-erkrankungen mit einem Echinocandin erfolgen.• Zusätzlich sollen, insofern vorhanden, der zentrale Venenkatheter (inkl. PICC; ZVK, Port) und ggf. auch Schrittmachersonden entfernt werden?• Der Wechsel von parenteraler auf orale Therapie ist mit einem Azol (z. B. Fluconazol mit 800 mg/d als "loading dose" an Tag +1, gefolgt von 400mg/d ab Tag +2) oder Voriconazol (6mg/kg 2xtgl als "loading dose", gefolgt von 4mg/kg 2xtgl.) möglich, wenn:<ul style="list-style-type: none">• eine Azol-empfindliche Candida Spezies identifiziert wurde• die Pat. sich in klinisch stabilem Zustand befinden• keine Prophylaxe mit Azolen erfolgt und die orale Resorption nicht beeinträchtigt ist.• Die Salvage-Therapie ist nicht ausreichend untersucht, deshalb sollte sich die Behandlung nach der <i>in-vitro</i>-Empfindlichkeit des Erregers richten (MHK).• Eine spezielle Situation bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Regeneration aus der Granulozytopenie ist die chronische disseminierte Candidose (hepatolienale Candidose), welche eine längerdauernde antimykotische Therapie erfordert. Initial kommt entweder liposomales Amphotericin B oder ein Echinocandin zum Einsatz, dem eine orale Erhaltungstherapie (abhängig von der <i>Candida</i>-Spezies) mit Fluconazol, Isavuconazol, Posaconazol oder Voriconazol folgt. Der zusätzliche, kurz dauernde Einsatz von Kortikosteroiden kann helfen, die initialen Symptome des Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) zu lindern (Fieber, Nachtschweiß).• Die Datenlage zum Einsatz einer antimykotischen Kombinationstherapie ist bei der Candidose spärlich und wird daher nicht im Regelfall empfohlen.	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																										
<ul style="list-style-type: none"> Die Behandlungsdauer sollte grundsätzlich mindestens 14 Tage über den Zeitpunkt der letzten negativen Blutkultur hinweg betragen. <p>Rezafungin gehört zur Klasse der Echinocandine. Es basiert auf einer chemischen Modifikation des Echinocandins Anidulafungin. Durch das Zufügen eines Cholinaminalethers am C5-Ornithin-Rest des zyklischen Kerns weist Rezafungin eine verbesserte Stabilität, eine längere Halbwertszeit, bessere Gewebepenetration und eine bessere Löslichkeit auf. Rezafungin zeigt ein niedriges Potenzial für Interaktionen mit anderen Medikamenten. Es wird intravenös appliziert. Die Therapie erfolgt wöchentlich, initial mit 400 mg an Tag 1, gefolgt von 200 mg an Tag 8 und weiterhin wöchentlich für eine Gesamtdauer von 2-4 Wochen.</p> <p>Daten der Zulassungsstudien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Rezafungin zur Therapie invasiver Candida-Infektionen</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Studie / Jahr</th> <th>Risikogruppe</th> <th>Kontrolle</th> <th>Neue Therapie</th> <th>N¹</th> <th>Mykologische Eradikation² (RR⁴)</th> <th>Abklingen der Symptome³ (RR⁴)</th> <th>Mortalität⁵ (RR⁴)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>STRIVE, 2022 [3]</td> <td>Candidämie, Candidiasis</td> <td>Caspofungin</td> <td>Rezafungin</td> <td>107</td> <td>72,1 vs 80,4⁶ 1,115⁷ n. s.⁸</td> <td>95,7 vs 100 1,00 n. s.</td> <td>16,4 vs 8,7 0,53 n. s.</td> </tr> <tr> <td>ReSTORE, 2023 [4]</td> <td>Candidämie, Candidiasis</td> <td>Caspofungin</td> <td>Rezafungin</td> <td>187</td> <td>61,7 vs 88,8 1,027 n. s.</td> <td>88,8 vs 98,6 1,120 p = 0,0184</td> <td>21,3 vs 23,7 1,112 n. s.</td> </tr> </tbody> </table>					Studie / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Mykologische Eradikation ² (RR ⁴)	Abklingen der Symptome ³ (RR ⁴)	Mortalität ⁵ (RR ⁴)	STRIVE, 2022 [3]	Candidämie, Candidiasis	Caspofungin	Rezafungin	107	72,1 vs 80,4 ⁶ 1,115 ⁷ n. s. ⁸	95,7 vs 100 1,00 n. s.	16,4 vs 8,7 0,53 n. s.	ReSTORE, 2023 [4]	Candidämie, Candidiasis	Caspofungin	Rezafungin	187	61,7 vs 88,8 1,027 n. s.	88,8 vs 98,6 1,120 p = 0,0184	21,3 vs 23,7 1,112 n. s.			
Studie / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Mykologische Eradikation ² (RR ⁴)	Abklingen der Symptome ³ (RR ⁴)	Mortalität ⁵ (RR ⁴)																								
STRIVE, 2022 [3]	Candidämie, Candidiasis	Caspofungin	Rezafungin	107	72,1 vs 80,4 ⁶ 1,115 ⁷ n. s. ⁸	95,7 vs 100 1,00 n. s.	16,4 vs 8,7 0,53 n. s.																								
ReSTORE, 2023 [4]	Candidämie, Candidiasis	Caspofungin	Rezafungin	187	61,7 vs 88,8 1,027 n. s.	88,8 vs 98,6 1,120 p = 0,0184	21,3 vs 23,7 1,112 n. s.																								

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹ N - Anzahl Patienten; ² an Tag 14, in %; ³ Abklingen von Symptomen der Candida-Infektion an Tag 14, in %; ⁴ RR – Risk Ratio; ⁵ Gesamtsterblichkeit an Tag 30, in %; ⁶ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁷ Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; ⁸ n. s. – nicht signifikant;</p> <p>Rezafungin wurde im März 2023 von der FDA für die USA und im Dezember 2023 von der EMA für die EU zugelassen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Rezafungin</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist die Therapie mit einem Echinocandin. Die Therapie im Kontrollarm mit Caspofungin setzt das adäquat um.</p>	
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung sind zwei, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, randomisierte Studien:</p> <ul style="list-style-type: none"> - STRIVE: Phase-II-Studie mit Teil A und Teil B; Rezafungin wurde in Gruppe 1 mit jeweils 400 mg an Tag 1 und 8 appliziert, in Gruppe 2 mit einer Reduktion ab der zweiten Gabe auf 200 mg. Die Studie wurde von 2016 – 2019 durchgeführt, in Deutschland wurden keine Pat. eingeschlossen [3]. - ReSTORE : Phase-III-Studie mit 400 mg an Tag 1, anschließend 200 mg wöchentlich über 2-4 Wochen; die Studie wurde von 2018 – 2021 durchgeführt, in Deutschland wurden keine Pat. eingeschlossen [4]. <p>Eine Aufstellung der Grundkrankheit fehlt im Dossier für beide Zulassungsstudien.</p> <p>Die Ergebnisse der Zulassungsstudien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Überlebenszeit</p> <p>Die Gesamtmortalität war einer der koprimären Endpunkte in ReSTORE. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.</p> <p>Die Mortalitätsrate an Tag 30 lag in STRIVE deutlich höher im Caspofungin- als im Rezafungin-Arm mit 16,4 vs 8,7%, allerdings nicht statistisch signifikant.</p>	<p>Die Patientenrelevanz des Endpunkts „Gesamtmortalität“ wird als höher eingestuft als die Patientenrelevanz des Endpunkts „30-Tage-Gesamtmortalität“.</p> <p><i>Gesamtüberleben</i></p> <p>Todesfälle wurden kontinuierlich über die gesamte Behandlungsdauer sowie zu den Follow-up-Visiten, bis zu Tag 52 (Teilnehmende mit alleiniger Candidämie in der Studie STRIVE) bzw. Tag 59 (alle anderen Teilnehmenden in den Studien STRIVE und ReSTORE) dokumentiert. Aus der gepoolten Population sind entsprechend den im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Angaben 64 Personen verstorben, davon 30 in den Interventionsarmen und 34 in den Kontrollarmen. Es ist jedoch unklar, welche Datenschnitte für die Auswertung herangezogen wurden. Für die Ergebnisse zu dem prä-spezifizierten Datenschnitt liefert der pharmazeutische Unternehmer keine Effektschätzer. Laut finalem Studienbericht waren zum Follow-up im Caspofungin-Arm 22 Personen in der Studie ReSTORE verstorben, in den nachgereichten Unterlagen sind 24 verstorbene</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Personen verzeichnet. Eine Begründung für diese Abweichung wird vom pharmazeutischen Unternehmer nicht angeführt. Aufgrund der Unklarheiten in der Erhebung des Endpunktes wird der Endpunkt Gesamtmortalität nicht für die Nutzenbewertung herangezogen und nur ergänzend dargestellt. In den vorgelegten Daten zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.
	<p>4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>4. 3. 2. 1. Globale Heilung</p> <p>Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie ReSTORE war die globale Heilung, definiert als klinische Heilung nach Beurteilung durch den Prüfarzt, radiologische Heilung bei Patienten mit invasiver Candidiasis und die mykologische Eradikation. Im Dossier ist dieser Endpunkt differenziert aufgeführt. Hier zeigen sich in STRIVE keine signifikanten Unterschiede bei der mykologischen Eradikation und beim Abklingen der klinischen Symptomatik. In ReSTORE ist die Rate der Pat. mit Abklingen der Infektions-assoziierten Symptome an Tag 14 unter Rezafungin signifikant höher als unter Caspofungin.</p>	<p><i>Globale Heilung</i></p> <p>Die „Globale Heilung“ ist ein kombinierter Endpunkt, welcher aus den Komponenten klinisches, mykologisches und radiologisches (bei Personen mit invasiver Candidiasis) Ansprechen besteht. Die Beurteilung erfolgte in der Studie ReSTORE anhand der prüfärztlichen Einschätzung zu allen Erhebungszeitpunkten und musste durch ein unabhängiges, verblindetes Data Review Committee (DRC) bestätigt werden. Der Endpunkt „Globale Heilung“ wurde als nicht erfüllt (Misserfolg) klassifiziert, wenn eine dieser drei Einzelkomponenten</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>nicht gegeben war oder unbestimmt blieb. In der Studie STRIVE wurde der Endpunkt nicht erhoben.</p> <p>„Globale Heilung an Tag 14“ ist der primäre Endpunkt für die EMA in der Studie ReSTORE.</p> <p>Die Patientenrelevanz der Teilkomponente „Mykologische Eradikation“ ist unklar. Die Geeignetheit des Endpunktes „Klinisches Ansprechen“ bleibt aufgrund erheblicher Unsicherheiten in der Operationalisierung ebenfalls unklar. (s. u. weitere Ausführungen zur Operationalisierung und Patientenrelevanz dieser beiden Endpunkte).</p> <p>Eine radiologische Heilung ist für die Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar spürbar. Da die radiologische Heilung allerdings ohne gleichzeitig eingetretenes klinisches und mykologisches Ansprechen den Erfolg auf dem Endpunkt „Globale Heilung“ nicht bestimmen kann, überwiegen die beiden ersten Komponenten, die zumindest in Teilen für die Patientinnen und Patienten spürbar und für die Therapiesteuerung relevant sind. Aufgrund der unklaren Patientenrelevanz der Teilkomponente „Mykologische Eradikation“ und erheblichen Unsicherheiten in der Operationalisierung des</p>

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
		Endpunktes „Klinisches Ansprechen“ wird der kombinierte Endpunkt „Globale Heilung“ lediglich ergänzend dargestellt. Die Auswertungen zeigen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.			
	<p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome wurden nicht erhoben. Das frühere Abklingen der Symptome ist die Basis für eine frühe Verbesserung des Gesundheitszustands.</p>	Es wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben.			
	<p>4. 3. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag im Rezafungin-Arm bei 56 vs 53% im Caspofungin-Arm. Häufiger unter Rezafungin traten Fieber, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Pneumonie, multiples Organversagen und Übelkeit auf. Eine übersichtliche Darstellung der unerwünschten Ereignisse findet sich in der Publikation von ReSTORE [4].</p> <p><i>Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse in ReSTORE [4]</i></p> <table border="1" data-bbox="293 1318 1379 1350"> <tr> <td></td> <td>Rezafungin group (n=98)</td> <td>Caspofungin group (n=98)</td> </tr> </table>		Rezafungin group (n=98)	Caspofungin group (n=98)	<p><u>Nebenwirkungen</u></p> <p>Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) wurden kontinuierlich im Studienverlauf erfasst.</p> <p>Da keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen vorliegen, ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung in die UE-Erfassung eingingen.</p>
	Rezafungin group (n=98)	Caspofungin group (n=98)			

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>			Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patients with ≥1 treatment-emergent adverse event	89 (91%)	83 (85%)	Hinsichtlich der Nebenwirkungen zeigen die Ergebnisse keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.
Treatment-emergent adverse events with incidence ≥5% in either treatment group				
Pyrexia	14 (14%)	5 (5%)		
Hypokalaemia	13 (13%)	9 (9%)		
Pneumonia	10 (10%)	3 (3%)		
Septic shock	10 (10%)	9 (9%)		
Anaemia	9 (9%)	9 (9%)		
Hypomagnesaemia	7 (7%)	3 (3%)		
Diarrhoea	6 (6%)	7 (7%)		
Sepsis	6 (6%)	4 (4%)		
Vomiting	6 (6%)	2 (2%)		
Abdominal pain	5 (5%)	4 (4%)		
Bacteraemia	5 (5%)	3 (3%)		
Constipation	5 (5%)	3 (3%)		
Hypophosphataemia	5 (5%)	4 (4%)		
Hypotension	5 (5%)	6 (6%)		
Multiple organ dysfunction syndrome	5 (5%)	2 (2%)		
Nausea	5 (5%)	2 (2%)		
Urinary tract infection	4 (4%)	6 (6%)		

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
	<table border="1" data-bbox="293 528 1377 624"> <tr> <td>Acute kidney injury</td> <td>3 (3%)</td> <td>8 (8%)</td> </tr> <tr> <td>Hyperkalaemia</td> <td>2 (2%)</td> <td>6 (6%)</td> </tr> </table> <p>Studienabbrüche aufgrund von therapiebedingten, unerwünschten Ereignissen traten in beiden Armen etwa gleich häufig auf: 13,2 vs 11,2%.</p>	Acute kidney injury	3 (3%)	8 (8%)	Hyperkalaemia	2 (2%)	6 (6%)	
Acute kidney injury	3 (3%)	8 (8%)						
Hyperkalaemia	2 (2%)	6 (6%)						
	<p>4. 4. Bericht des G-BA</p> <p>Der Bericht ist ausführlich. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen werden in den bewerteten Endpunkten nicht gesehen.</p>							
	<p>5. Kombinationstherapie</p> <p>Rezafungin wird nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Therapie der invasiven Candida-Infektion gegeben.</p>	<p><u>Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:</u></p> <p><u>Erwachsene mit invasiven Candidainfektionen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das 						

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.
	<p>In der randomisierten Studie waren Rezafungin und Caspofungin in der Therapie invasiver Candida-Infektionen in den primären Endpunkten gleichwertig. Die Zeit bis zum Erreichen der negativen Blutkultur war signifikant kürzer. In einer Analyse nach 14 Tagen zeigte sich ein rascheres Abklingen klinischer Infektionszeichen. Der pharmazeutische Unternehmer leitet daraus den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind vor allem diese Punkte zu diskutieren:</p> <p>Studienpopulation</p> <p>Im Dossier fehlt eine differenzierte Beschreibung des Patientenkollektivs. Invasive Candida-Infektionen können in sehr unterschiedlichen Patientenpopulationen auftreten. Für uns besonders relevant sind immunsupprimierte Pat. nach allogener Stammzelltransplantation oder nach immunsuppressiver Therapie für andere Erkrankungen. Auch die Population von Pat. auf Intensivstationen ist von besonderem Interesse. Es ist unklar, warum diese Beschreibung des Patientenkollektivs sowohl in den Publikation als auch im Dossier fehlt.</p>	Die ergänzenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Caspofungin ist ein gebräuchliches Echinocandin. Alternative Vergleichstherapien wäre Anidulafungin oder Micafungin.</p> <p>Endpunkte</p> <p>Die primären Endpunkte der Gesamtmortalität und der „globale Heilung“ sind klinisch relevant. Letztere war definiert als klinische Heilung nach Beurteilung durch den Prüfarzt, radiologische Heilung bei Patienten mit invasiver Candidiasis und mykologische Eradikation. Die sich die erforderliche Therapiedauer der Candidämie als letzte positive Blutkultur plus 14 Tage berechnet, kann eine früheres Ende der Fungämie zu einer verkürzten Therapiedauer beitragen. Bei längerer Dauer der Blustrominfektion ist ein höheres Risiko der Absiedlung in Organe anzunehmen.</p> <p>Patient-Reported Outcome</p> <p>Auch bei Pat. mit potenziell langwierigen, infektiösen Komplikationen ist die Wiedergewinnung und/oder der Erhalt der Lebensqualität relevant. Es ist unklar, warum die diesbezüglichen Parameter nicht erhoben wurden.</p> <p>Nebenwirkungen</p>	

Stellungnehmer: DGHO, AGIHO

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Die große Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse ist auf die Infektion zurückzuführen. Dies ist bei der Bewertung der Verträglichkeit zu berücksichtigen.</p> <p>Mit Rezafungin steht ein weiteres, wirksames und gut verträgliches Echinocandin für die Therapie invasiver Candida-Infektionen zur Verfügung. Für Pat. ohne orale Therapiemöglichkeit, z.B. wegen Resistenz des Erregers, Leberfunktionsstörung oder Toxizität langdauernder Therapien bei Organbeteiligungen, kann mit dem wöchentlichen Therapieschema eine stationäre Aufnahme vermieden werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Ruhnke M et al.: Invasive Pilzinfektionen – Therapie. ONKOPEDIA 10/2020. [Invasive Pilzinfektionen - Therapie — Onkopedia](#)
2. Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M et al.: Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients—Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Mycoses 63:653-682, 2020. [DOI:10.1111/myc.13082](#)
3. Thompson GR, Soriano A, Skoutelis A et al.: Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial. Clin Infect Dis 73: e3647-e3655, 2021. DOI: [10.1093/cid/ciaa1380](#)
4. Thompson G R III, Soriano A, Cornely OA et al.: Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. The Lancet 40: 49-59, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)02324-8](#)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Rezafungin

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Juni 2024
von 13.29 Uhr bis 14.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Mundipharma GmbH**:

Frau Dr. Baumgardt

Frau Dr. Spohr

Herr Hein

Herr Dr. Schnorpfeil

Angemeldeter Teilnehmender für das **Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie**:

Herr Prof. Dr. Groll

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI)**:

Herr Prof. Dr. Cornely

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Ruhnke

Herr PD Dr. Schmidt-Hieber

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 13:29 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir können eine Minute früher anfangen, weil alle da sind.

Ich begrüße Sie ganz herzlich. Es ist Montag, unser Anhörungstag; wir beginnen mit dem zweiten Teil. Jetzt geht es um Rezafungin, ein Orphan, und dessen Markteinführung zur Behandlung invasiver Candidainfektion bei Erwachsenen. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 2. Mai 2024, zu der wir Stellungnahmen bekommen haben, und zwar vom pharmazeutischen Unternehmer Mundipharma GmbH und von den Fachgesellschaften bzw. Einzelsachverständigen, zunächst von Herrn Professor Andreas Groll von der Pädiatrischen Hämatologie und Onkologie des Universitätsklinikums in Münster, außerdem von der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Arbeitsgemeinschaft Infektionen in der Hämatologie und Onkologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für Mundipharma sind Frau Dr. Baumgardt, Frau Dr. Spohr, Herr Hein und Herr Dr. Schnorpfeil anwesend. Außerdem ist Herr Professor Groll vom Universitätsklinikum in Münster zugeschaltet. Herr Professor Cornely von der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie ist anwesend. Herr Professor Ruhnke und Herr PD Dr. Schmidt-Hieber von der DGHO sind zugeschaltet. Und Herr Bussiliat vom vfa ist auch dabei – zum vierten Mal für heute.

Dann möchte ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz zum Wirkstoff, in das Anwendungsgebiet und in die Dossierbewertung einzuführen und seine wichtigen Gesichtspunkte vorzutragen. Danach werden wir die übliche Frage- und Antwortrunde beginnen. Wer macht das für Mundipharma?

Frau Dr. Baumgardt (Mundipharma GmbH): Ich werde das übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Baumgardt, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Baumgardt (Mundipharma GmbH): Vielen Dank, Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Erst einmal vielen Dank, dass ich hier die Gelegenheit habe, Sie in dieser Diskussionsrunde willkommen zu heißen.

Ich würde zu Beginn gerne einmal vorstellen, wer für Mundipharma in der Anhörung vertreten ist. Wir haben Frau Dr. Ingrid Spohr als unsere Senior Medical Direktorin für alle medizinischen Fragen hier, Herrn Julian Hein, unseren Market Access Lead, der Rezafungin im Rahmen des AMNOG-Prozesses übergeordnet verantwortet, sowie Herrn Dr. Willi Schnorpfeil von der Firma WS Value & Dossier, der uns bei der Dossiererstellung unterstützt hat. Mein Name ist Lindy Baumgardt. Ich bin Geschäftsführerin der Mundipharma in Deutschland und jetzt schon seit einigen Jahren mit dem Arzneimittel beschäftigt.

Wie eingangs von Herrn Professor Hecken erwähnt, beschäftigen wir uns heute mit Rezafungin, einem neuen Arzneimittel gegen seltene Leiden der invasiven Candidainfektion. Diese ist eine lebensbedrohliche Pilzkrankung, verursacht durch verschiedene Candidaspezies, die sich im Blutkreislauf ausbreiten und lebenswichtige Organe wie Gehirn, Nieren, Herz, Lunge und Leber befallen können. Diese Infektionen treten insbesondere bei vulnerablen Patientengruppen auf, die bereits immungeschwächt sind. Etwa 50 Prozent dieser Fälle treten auf Intensivstationen auf. Häufig werden sie erst nosokomial erworben.

Alle Patienten stehen nach einer Infektion vor einem lebensbedrohlichen Risiko. In Europa versterben aktuell 37 von 100 Patienten innerhalb eines Monats. Zusätzlich weisen die WHO,

das amerikanische CDC und das RKI zu Recht auf Resistenzen gegen bestehende Therapieoptionen hin, die ein immer größer werdendes Problem darstellen.

Angesichts der allseits akzeptierten Berücksichtigung von Resistenzen bei der Bewertung von Antibiotika im SGB V und der Verfahrensordnung des G-BA möchten wir die Chance nutzen, auch ein Augenmerk auf Antimykotika zu legen, bei denen die Problematik vergleichbar ist, die aber in der Bewertung bislang unberücksichtigt bleiben.

Bei dieser kritischen Patientenpopulation gilt es, in der Therapie keine Zeit zu verlieren. Eine rasche Eradikation des Candidaerregers und die schnelle Bekämpfung des Infektionsherdes sind entscheidend für einen Therapieerfolg.

Rezafungins höhere Initialdosis in Verbindung mit der verlängerten Wirkdauer ermöglicht eine schnellere Eradikation der Pilzerreger zu Beginn der Behandlung. Außerdem wird Rezafungin im Vergleich zu allen anderen zugelassenen Therapien bei stabiler Wirksamkeit nur einmal wöchentlich statt einmal täglich verabreicht. Eine wöchentliche Gabe kann für geeignete Patienten eine frühere Entlassung aus der Klinik bedeuten. Rezafungins tiefere Gewebepenetration erlaubt eine wirksame Behandlung von Infektionsherden im Tiefengewebe, die derzeit nur schwer behandelbar sind.

Rezafungin zeigt ein breites Wirkspektrum gegenüber verschiedenen Candidaspezies sowie eine antimykotische Aktivität auch gegenüber einigen Caspofungin-resistenten Isolaten, zum Beispiel bei *Candida auris*.

Trotz Status als Orphan Drug können wir bei Rezafungin dabei auf Ergebnisse zweier randomisierter kontrollierter Studien mit direktem Vergleich zwischen Rezafungin und der Standardtherapie Caspofungin vertrauen. Vorteile für Rezafungin zeigen sich in der Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur, die unter Rezafungin signifikant früher erreicht wird als unter Caspofungin. Damit wird die Blutstrominfektion frühzeitig behoben und die Ausbreitung der Infektion auf weitere Organe vermieden. Diese negative Blutkultur ist entscheidend für die Therapiesteuerung, da sie als klarer Indikator für die erfolgreiche Bekämpfung der Candidainfektion gilt. Sie misst als einziges hartes Kriterium das Therapieziel der Candidainfektion, die Heilung.

Deshalb sehen wir die „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ als patientenrelevanten Endpunkt an, der in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden sollte. Zusätzlich zeigt sich für Patienten unter Rezafungin ein signifikanter und patientenrelevanter Vorteil beim Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome einer Candidainfektion an Tag 14. Alle erhobenen Symptome sind für die Patienten spürbar und relevant. Daher plädieren wir dafür, diesen ebenfalls als patientenrelevanten Endpunkt in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.

Angesichts der signifikanten und klinisch relevanten Reduktion der Zeit bis zum Erreichen der negativen Blutkultur und der systemischen Anzeichen und Symptome der invasiven Candidainfektion sowie eines guten Sicherheitsprofil sehen wir für Rezafungin einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Baumgardt, für diese Einführung. – Sie haben die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur angesprochen. Deshalb stelle ich daran anknüpfend auch meine erste Frage an die Kliniker. Was für mich ein bisschen verwirrend war, ist, dass sich doch eindeutig Vorteile für Rezafungin in den Endpunkten „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“ einer Candidainfektion zu Tag 14 und bei der „Zeit zur ersten negativen Blutkultur“ zeigen. Sie sagten zu Recht, dass Sie darin einen wesentlichen Vorteil sehen, also in der ersten negativen Blutkultur.

Meine Frage ist: Wie beurteilen Sie als Kliniker den Sachverhalt, dass sich diese Vorteile weder in der Mortalität noch in den Endpunkten „Heilung“ oder „Gesamtansprechen“ widerspiegeln? Das wäre zunächst etwas, was nach Bauchvidenz naheliegend wäre, was wir aber in den Daten so nicht sehen. Vielleicht können die Kliniker dafür eine Erklärung oder eine

Beurteilung oder eine Einordnung geben. Wer kann und möchte dazu etwas sagen? – Bitte heben Sie die Hand oder melden sich im Chat. – Ich sehe jetzt Herrn Professor Cornely. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Cornely (Deutsche Gesellschaft für Infektiologie e. V. (DGI): Vielen Dank für die spannende Frage. – Warum drückt sich das nicht in den harten Endpunkten aus? Das Ziel, das wir bei der Behandlung der Candidämie haben, ist, diese möglichst schnell unter Kontrolle zu bekommen. Deswegen muss man auch initial ohne jede Verzögerung sofort therapieren, also sobald man festgestellt hat, dass es sich um eine Candidämie handelt.

Dass die Studie nicht in der Lage war, zu zeigen, dass die Sterblichkeit dadurch reduziert wird, mag zum Beispiel daran liegen, dass wir mehrere Faktoren haben, die lebensgefährlich für den Patienten bzw. für die Patientin sind. Eine Erklärung dafür, dass die Kontrolle der Candidämie zwar zu einem besseren Ausgang beiträgt, aber vielleicht nicht so durchschlägt, könnte sein, dass alle zugrunde liegenden Tumorerkrankungen zum Beispiel nicht beeinflusst werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Erklärungsversuche oder Erklärungsmuster? – Ich sehe, dass sich Herr Professor Ruhnke meldet.

Herr Prof. Dr. Ruhnke (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)): Wir haben die Situation, dass wir mit Rezafungin erstmalig eine Substanz haben, die im Antiinfektiva-Bereich nur einmal in der Woche gegeben wird. Das ist ein absolutes Novum. Das kennen wir im gesamten Bereich der Infektiologie nicht, schon gar nicht im Bereich der antimykotischen Therapie. Es hat alle überrascht, dass die Substanz Rezafungin so stark wirkt und ein so schnelles Ansprechen zu sehen ist.

Man muss dazu allerdings sagen, dass die Studien nicht auf Mortalität ausgelegt waren, also darauf, das als Einzelkriterium, als primäres Therapieziel zu evaluieren. Insofern haben wir Unschärfe in diesem Endpunkt. Alle diese Studien sind nicht eindeutig auf Mortalität ausgelegt; es sind meistens sekundäre Endpunkte in diesen Studien.

Der Trend ist trotzdem deutlich, auch wenn er im Endeffekt eben nicht signifikant ist. Die erstaunliche Wirksamkeit hat mich als Kliniker und Mykologen überrascht. Es hat mich überrascht, dass das Vorgehen, es einmal die Woche zu geben, funktioniert. Es scheint da auch kein Dosisproblem zu geben; es gibt Studien mit verschiedenen Dosierungen. Man müsste aber, wenn man das genau wissen wollte, eine Studie betreiben, die dieses primäre Endziel formuliert. Diese hatten wir in dem Sektor mit diesen seltenen Infektionen bislang nicht. Das wäre eine erhebliche Hürde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruhnke. – Ich habe Sie gesehen, Frau Teupen. Es hat sich aber noch Herr Professor Groll gemeldet.

Herr Prof. Dr. Groll (Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie): Ich möchte unterstützend sagen: Es handelt sich hier in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle, etwa 70 Prozent, um eine Blutstrominfektion. Übersetzt: Das ist die Situation einer Sepsis. Wir wissen von der Situation der Sepsis, dass ein schnelles Ansprechen letztendlich lebensentscheidend ist. Hier geht es um Stunden, wenn man das in Zeiträume übersetzen möchte. Da sind diese vier Stunden Unterschied und auch die Unterschiede zu den einzelnen Messzeitpunkten aus klinischer Sicht durchaus als relevant zu betrachten.

Warum sich das in den Endpunkten „Mortalität“ und „Gesamtansprechen“ nicht niederschlägt, liegt, denke ich, daran, dass das Studiendesign das einer Nichtunterlegenheitsstudie ist. Nicht die primäre Fragestellung, ob Rezafungin in irgendeinem dieser Parameter eine Überlegenheit hat, stand hier im Fokus. Dementsprechend ist auch die Power der Studie designt gewesen, und das müssen wir bei dieser Beurteilung auch in Betracht ziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Groll. – Jetzt hat Frau Teupen, Patientenvertretung, das Wort, und dann ist Frau Hager, GKV-SV, an der Reihe. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen (Patientenvertretung): Vielen Dank. – Ich muss noch einmal eine Verständnisfrage an Herrn Professor Cornely richten. Wenn ich es richtig verstanden habe, sagen Sie, dass man keinen Unterschied in der Mortalität – es ist nicht darauf gepowert – sieht, aber dass das auch auf die unterschiedlichen Krankheitsidentitäten, die zugrunde liegen, zurückgeht. Verstehe ich Sie richtig? Das ist meine Frage. Vielleicht können Sie das noch einmal bestätigen.

Außerdem habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Hecken hat es schon angesprochen: Hier geht es um systemische Anzeichen und Symptome. Da kritisiert ja die Nutzenbewertung, dass es mangelnde Operationalisierung für die Symptome „Schmerz“, „Müdigkeit“ und „Myalgie“ gebe. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, um das vielleicht ein bisschen zu erhellen, was Sie da genau getan haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann fangen wir mit Herrn Cornely an. Herr Schmidt-Hieber hatte eben auch die Hand gehoben, den hatte ich übersehen, weil er aus welchen Gründen auch immer nicht auf meinem ersten Bildschirm ist. – Herr Cornely, bitte.

Herr Prof. Dr. Cornely (DGI): Es sind ja sehr schwer kranke Patienten bzw. Patientinnen, die dann on top auch noch eine Candidämie bekommen. Die entsteht ja nicht auf dem Nichts, sondern dafür ist ein breites Risikoprofil erforderlich. Zu zeigen, dass die Einzelmaßnahme, wie zum Beispiel die Therapie dieser Infektion im Überleben einen Unterschied macht, würde – besser herausgearbeitet haben das Herr Professor Ruhnke und Herr Professor Groll eben – eine Studie erfordern, mit der das als primäres Ziel, als primärer Endpunkt angegangen würde. Das ist in diesen Studien nicht der Fall; denn diese sind so wie üblich und regelhaft als Nichtunterlegenheitsstudien aufgelegt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt-Hieber, dann noch zu dem Komplex und vielleicht noch zu Frau Teupen.

Herr PD Dr. Schmidt-Hieber (DGHO): Vielen Dank auch von meiner Seite. – Ich kann den Kollegen, meinen Vorrednern, nur zustimmen. Ich denke, wir müssen uns auch die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in die Studien eingeschlossen wurden, vor Augen führen. Das waren sowohl in der STRIVE-Studie als auch in der ReSTORE-Studie jeweils unter 200 Patienten, sodass man, denke ich, durchaus annehmen könnte, dass, wenn wir jetzt eine größere Patientenzahl hätten und, wie gesagt, auf den Endpunkt OS gepowert wäre, man dann auch einen signifikanten Unterschied in Mortalität oder Gesamtüberleben sehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, adressiert oder nicht adressiert?

Frau Teupen (Patientenvertretung): Ja, ich nehme das jetzt mal so als Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. – Dann habe ich Frau Hager vom GKV-SV.

Frau Hager (GKV-SV): Guten Tag auch von mir! – Ich würde von den Klinikern gerne wissen, wie lange die Behandlung mit Rezafungin in der Versorgung in der Regel dauert. Das ist von der Fachinformation nicht ganz strikt festgelegt, sondern es ist ein Zeitfenster angegeben. Können Sie sagen, wie lange die Therapie in der Regel in der Versorgung dauert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Cornely, bitte.

Herr Prof. Dr. Cornely (DGI): Regelmäßig ist es so, dass, wenn die sogenannte einfache Candidämie, bei der also der Erreger nur im Blut, also das Sepsisbild, nachgewiesen wurde – man nimmt jeden Tag Blutkulturen ab – und dank der begonnenen Therapie gestoppt ist, dann über 14 Tage nach Ende der Candidämie behandelt würde. Das Gros der Betroffenen hat nur

initial eine positive Blutkultur, dann wird die Therapie gestartet, und von da an sind die Blutkulturen negativ; das ist für den überwiegenden Teil der Patientinnen und Patienten so. Dann würde man insgesamt eine 14-tägige Therapie geben.

Davon sind aber Patientinnen und Patienten zu unterscheiden, die eine Absiedlung in ein Organ haben; diese müssen länger therapiert werden. Wir Kliniker sind froh, wenn die Candidämie möglichst kurz dauert, weil wir eine kompliziertere Situation haben, wenn sie länger andauert, und sich daraus dann eben auch eine längere Therapiedauer errechnet. Wie gesagt: Wenn tiefe Organe, die Leber, die Milz, das Gehirn oder andere, betroffen sind, dann spricht man über längere Therapien, die über mehrere Wochen gehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Hager (GKV-SV): Ja. Vielen Dank. – Ich hätte in dem Zusammenhang noch eine Anschlussfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Frau Hager (GKV-SV): Möglicherweise richtet sich diese Frage an die Kliniker, sonst aber an den pU. Wie können Sie sich erklären, dass in beiden Studien ein Anteil von Patientinnen und Patienten eine Behandlungsdauer unter 14 Tagen hatte? In der ReSTORE-Studie liegt dieser bei 31 Prozent. In der STRIVE-Studie sind es 28 Prozent der Patienten und Patientinnen, die eine Behandlungsdauer hatten, die kürzer als 14 Tage währte. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Ich sehe, dass sich Herr Professor Ruhnke meldet.

Herr Prof. Dr. Ruhnke (DGHO): Wir haben bei Rezufungin die besondere Situation der einmal wöchentlichen Gabe. Das Zeitfenster, das bisher in den Therapien galt, war die tägliche Infusion. Die Vergleichssubstanz in den Studien ist ein Echinocandin, Caspofungin; es wird ja täglich gegeben, und sie haben dadurch eine gewisse Unschärfe bei der Dauer der Therapie. Das führt dazu, dass Sie Rezufungin zum Beispiel nur zweimal überhaupt geben: an Tag 1 und an Tag 8. An Tag 14 ist die Therapie zu Ende. Die Substanz wird allenfalls ein drittes Mal gegeben. Das extrapoliert dann zu dieser krummen Zahl der Therapiedauer.

Wir haben also ein völlig neues Szenario: die Einmaltherapie in der Woche. Das ist ein Paradigmenwechsel. Jetzt müssen wir lernen, wie lange wir dann wirklich mit der Substanz behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruhnke. – Jetzt erhält Herr Schnorpfeil vom pU das Wort.

Herr Dr. Schnorpfeil (Mundipharma GmbH): Wir haben uns ja bei der Schätzung der Behandlungsdauer an den Krankenhausdaten vom InEK orientiert, haben die durchschnittliche Behandlungsdauer mit Echinocandinen im stationären Bereich für die entsprechenden Patienten ausgewertet und sind da auf eine durchschnittliche Dauer von 14 Tagen gekommen. Ich gebe den Vorrednern recht, dass es bei einer wöchentlichen Behandlung möglicherweise eine etwas andere Abgrenzung geben wird. Aber bei der tatsächlichen Behandlung im stationären Bereich kann man, basierend auf den Abrechnungsdaten, von 14 Tagen ausgehen.

Man muss auch berücksichtigen, dass es einerseits die Step-down-Therapie gibt, bei der man also faktisch auf orale Antimykotika umstellt, und dass die Patienten gegebenenfalls auch in der Vorbehandlung schon mit oralen Antimykotika behandelt worden sind, ehe dann Echinocandine eingesetzt werden, sodass vielleicht auch dadurch diese unterschiedlichen Behandlungsdauern zustande kommen – natürlich nicht in der Studie, sondern eher im alltäglichen Bereich; aber das ist auf jeden Fall zu berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schnorpfeil. – Frau Hager, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Hager (GKV-SV): Vielen Dank. Meine Frage ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Rieckmann vom FB Med.

Frau Rieckmann: Guten Tag! Wir haben eine statistische Frage zum Endpunkt „Gesamt mortalität“ zum finalen Follow-up. Und zwar haben uns hier die Hazard Ratios gefehlt. Sie haben dazu Stellung genommen, dass für die Time-to-event-Analyse „Zeit bis zum Tod“ kein Median bestimmt werden kann, da weniger als 50 Prozent der Probanden starben. So weit gehen wir mit.

Dann führen Sie aus, dass somit auch kein Hazard Ratio als Effektschätzer berechnet werden konnte. Diese Argumentation ist uns nicht ganz klar. Könnten Sie vielleicht einmal ausführen, warum hier aus Ihrer Sicht kein Hazard Ratio berechnet werden kann?

Darüber hinaus sind die Zensierungsgründe nicht angegeben. Es ist also nicht ganz klar, bei wie vielen Personen der Überlebensstatus unbekannt war.

Wir haben uns auch gefragt, warum in einigen Fällen die Beobachtungsdauer über die 59 Tage hinausging. Das war ja eigentlich der letzte Follow-up. Hier haben wir uns gefragt, unter welchen Umständen bei einigen Personen nicht präspezifiziert dann noch weiter beobachtet wurde. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rieckmann. – Herr Schnorpfeil.

Herr Dr. Schnorpfeil (Mundipharma GmbH): Ich fange einmal mit dem letzten Punkt, der längeren Beobachtungsdauer für einige wenige Patienten, an. Das hing damit zusammen, dass bei schweren unerwünschten Ereignissen, die gemessen worden sind, die Beobachtungsdauer verlängert werden konnte. Ich glaube, es waren zwei oder drei Patienten, bei denen das tatsächlich aufgetreten ist.

Zu den anderen Punkten: Ich kann Ihnen, ehrlich gesagt, aus der statistischen Perspektive die Antwort nicht hundertprozentig geben. Ich möchte es so formulieren: Die Gesamt mortalität hat aus unserer Perspektive nicht die große Rolle gespielt. Wir haben natürlich wahrgenommen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss die Gesamt mortalität als bedeutender ansieht als die Mortalität zum Zeitpunkt von 30 Tagen. Das war ja der eigentliche Endpunkt, der auch mit den Zulassungsbehörden abgestimmt war.

Wir sehen die kürzere Laufzeit in dieser Erkrankung eigentlich als adäquat an, weil es ja nicht um die Behandlung oder die Mortalität der Patienten aufgrund ihrer Grunderkrankung geht, sondern darum, zu untersuchen, inwieweit die Behandlung der Candidainfektion einen Effekt auf die Mortalität hat. Normalerweise – so war ja auch die Studie ausgelegt – ist die Behandlung auf einen Zeitraum von 28 Tagen ausgerichtet, sodass eben auch dieser Zeitraum für die Mortalität hinsichtlich der Candidainfektion relevant ist.

Das ist auch ein Ergebnis, das man eigentlich insgesamt sieht. Im Grunde ist es ähnlich wie bei Corona. Da sind die Patienten an oder mit Corona verstorben. Wir haben Post-hoc-Analysen gemacht und stellen fest, dass nur ein sehr geringer Anteil an Patienten tatsächlich nachweisbar an einer Candidainfektion verstorben ist. Die meisten Patienten sind tatsächlich an der Grunderkrankung verstorben. Insofern war aus unserer Perspektive die Gesamt mortalität nicht so entscheidend für die Analyse dieses Krankheitsbildes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schnorpfeil. – Frau Rieckmann, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Rieckmann: Ja. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe gesehen, dass sich Frau Hager noch einmal gemeldet hat. – Frau ten Thoren, ich habe Sie vorgemerkt, aber auf die Patientenzahlen gehen wir ein, wenn wir mit diesen Fragen durch sind. – Frau Hager, bitte.

Frau Hager (GKV-SV): Vielen Dank. – Ich habe noch nicht ganz verstanden, ob die Hazard Ratios für die Gesamtmortalität jetzt nachgereicht werden. Wie Sie schon richtig sagen, ist das für uns im G-BA auf jeden Fall ein sehr wichtiger Endpunkt, und wir würden es sehr begrüßen, wenn Sie das nachreichen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schnorpfeil.

Herr Schnorpfeil (Mundipharma GmbH): Ich bespreche das mit unserem Statistiker, und sofern es möglich ist, das zu berechnen, reichen wir Ihnen das gerne nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Frau Hager (GKV-SV): Herr Professor Hecken, ich hätte noch ein paar andere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Stellen Sie sie, bitte!

Frau Hager (GKV-SV): Vor dem Hintergrund der Nutzenbewertung und der Tatsache, dass einige Informationen zur Bewertung der Endpunkte eben nicht vorlagen, habe ich folgende Fragen: Eine Frage betrifft den Punkt, den Frau Teupen von der Patientenvertretung vorhin angesprochen hat. Ich bin nicht so ganz sicher, ob das schon beantwortet wurde. Es ging um die Operationalisierung des Endpunktes „Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome“.

In dem Zusammenhang wurde in der Nutzenbewertung darauf hingewiesen, dass für die ReSTORE-Studie die Operationalisierung der Symptome „Müdigkeit“, „Schmerzen“ und „Myalgie“ im Dossier nicht ausreichend beschrieben wurde. Da würde uns vom pU interessieren, wie da die Operationalisierung konkret war und ob Sie diese vielleicht auch nachreichen könnten, damit das dann vom FB Med gegebenenfalls noch einmal in die Bewertung miteinbezogen werden kann.

Ich spreche vielleicht die anderen Punkte gleich auch noch an, weil das im Grunde auch Endpunkte betrifft. Auch die Effektschätzer zum finalen Follow-up der Endpunkte „Globale Heilung“ und „Gesamtansprechen“ wurden in der Nutzenbewertung nicht eingereicht. Korrigieren Sie mich bitte, wenn das schon nachgereicht wurde!

Für den Endpunkt „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ fehlen Angaben dazu, wie die Erhebung von Rehospitalisierung nach Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte. Auch das wäre für die Beurteilung dieses Endpunktes wichtig. Es wäre gut, wenn Sie das nachreichen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Herr Hein vom pU hat sich gemeldet.

Herr Hein (Mundipharma GmbH): Vielen Dank für die Fragen. – Zur Operationalisierung des Endpunktes. Sie haben völlig recht, dass das Ganze in dem SAP der ReSTORE-Studie aufgeführt wird und auch in den Tabellen hinterlegt ist. Dort wird nach einem Ja-/Nein-Kriterium unterschieden. Das heißt, die entsprechenden Symptome – ähnlich wie bei den anderen Anzeichen, die wir schon gesehen haben – sind ja „Schmerz“, „Myalgie“ und „Müdigkeit“. Diese drei wurden jeweils mit einem Ja-/Nein-Kriterium erhoben. Das heißt, die Operationalisierung ist dort anhand dieser Schwarz-weiß-Antwort entschieden worden.

Bei der Dauer der Krankheitstage ging es, glaube ich, um die Auflistung der Rehospitalisierung, wenn ich das richtig verstanden habe. Da haben wir Daten vorliegen; auch diese können wir Ihnen gerne nachreichen. Es liegen Daten vor für ReSTORE, in der Hospitalisierung, für STRIVE, auch die Hospitalisierungen mit jeweils den Daten für Caspofungin und Rezafungin, die jeweils auch dort keine Unterschiede zeigen. Auch die Daten zur Rehospitalisierung können wir also gerne noch nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, bis Ende der Woche. – Jetzt schaue ich mal Frau Hager an. Sonst noch was?

Frau Hager (GKV-SV): Eine Frage wurde noch nicht beantwortet, und zwar ging es um die Effektschätzer des finalen Follow-ups in den zwei Endpunkten „Globale Heilung“ und „Gesamtansprechen“.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer sagt dazu etwas? – Wer möchte vom pU?

Herr Dr. Schnorpfeil (Mundipharma GmbH): Ich kann dazu gerne etwas sagen. Wir reichen diese nach – wie auch die Effektschätzer für die Gesamtmortalität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann haben wir es, Frau Hager.

Frau Hager (GKV-SV): Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert, Sie hatten zurückgezogen?

Frau Wenzel-Seifert (DKG): Ja, die Frage ist inzwischen positiv beantwortet worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Danke schön. – Dann können wir zu Frau ten Thoren vom IQWiG kommen, wegen der Patientenzahlen. Frau ten Thoren, bitte.

Frau Dr. ten Thoren: Vielen Dank. – Ich habe drei Fragen, die sich auf die Patientenzahlen beziehen. Die erste Frage ist schon ein bisschen beantwortet worden. Ich wollte trotzdem noch einmal nachfragen. Die Frage richtet sich an die klinischen Sachverständigen. Gibt es in der Versorgungspraxis eine relevante Anzahl an Patientinnen und Patienten, deren invasive Candidainfektion ausschließlich ambulant behandelt werden kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann von den Klinikern etwas dazu sagen? – Herr Cornely.

Herr Prof. Dr. Cornely (DGI): Nun, ausschließlich ambulant, das wird es kaum geben. Ich weiß nicht mehr, welcher Vorredner es war, der sagte: Es tritt quasi immer stationär auf. Die Patienten sind im stationären Kontext. – Dass es ambulant auftreten würde, was ja eine Voraussetzung für eine rein ambulante Therapie wäre, ist eine Rarität. Also: Wir müssen uns nur einen stationären Patienten vorstellen, der dann die Erkrankung entwickelt.

Eine ambulante Behandlung kann erfolgen, wenn derjenige durch die einmal wöchentliche Gabe im Vergleich zu einer täglichen IV früher das Krankenhaus verlassen kann. Das ist unbedingt relevant, und kommt auch bei Patienten vor.

Ich taste mich immer vorsichtig an neu zugelassene Substanzen heran und überlege ganz genau, in welcher Situation ich sie geben will. Zwei Patienten hatte ich dann allerdings gleich, vor etwa drei Wochen, die beide ihre Anschlussheilbehandlung, eine stationäre Reha, nur wahrnehmen konnten, weil sie nur einmal die Woche eine Infusion bekamen. Wäre diese täglich notwendig gewesen, hätten wir keinen Anbieter gefunden, der diese Patienten genommen hätte.

Also in diesem Fall war das nicht direkt ambulant, weil eben hier noch eine Reha anstand, aber genauso würde man sich das ambulant auch vorstellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Cornely. – Jetzt hat sich Herr Professor Groll noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Groll (Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie): Ich möchte dem zustimmen. Es gibt sicher einen gewissen Anteil von Patienten, die davon profitieren können, zum Beispiel auch solche Patienten unter einer Krebstherapie, die nach der Chemotherapie in eine Aplasie gekommen sind und im Rahmen dieser Aplasie die Blutstrominfektion entwickelt haben, wo sich die neutrophilen Granulozyten erholen haben, wir uns aber letztendlich an die vorgegebenen 14 Tage Behandlung nach der letzten positiven Blutkultur halten wollen. Da ist auch vorstellbar, den Patienten eben eine zweite Dosis zu geben und sie damit nach Hause in die ambulante Weiterbetreuung zu entlassen. Das ist eigentlich auch eine nicht so ganz seltene Situation in der Onkologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Groll. – Frau Dr. ten Thoren.

Frau Dr. ten Thoren: Vielen Dank. – Ich hätte noch zwei weitere Fragen. Die erste geht wieder an die Klinischen Sachverständigen. Wie viel Prozent derjenigen, die eine Candidose an sonstigen Lokalisationen aufweisen, also ICD-Code B37.88, weisen eine Cheilitis und wie viele eine Enteritis auf? Mit anderen Worten: Welche dieser beiden Diagnosen wird in diesem Kontext im klinischen Alltag häufiger gestellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau ten Thoren. – Wer möchte darauf antworten? – Herr Groll.

Herr Prof. Dr. Groll (Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie): Das sind eigentlich für uns in der klinischen Praxis keine Diagnosen, die wirklich häufig auftreten: eine Enteritis – Enterocolitis wäre das Krankheitsbild, also eine richtig schwere Darmentzündung auch im Zustand der Abwehrschwäche – und eine Cheilitis – das ist meistens eine Mukositis, sodass der ganze Mundraum betroffen ist und nicht nur der Lippenbereich. Das beschreibt es, glaube ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich die Meldung von Herrn Professor Ruhnke gesehen.

Herr Prof. Dr. Ruhnke (DGHO): Die Begriffe muss man hier trennen. Die Besiedlung mit Candida ist ubiquitär; das heißt: viele Menschen sind besiedelt. Der Darm ist bei der Mehrzahl von gesunden Personen besiedelt mit Candida. Deswegen ist der Nachweis im Stuhl keine behandlungsbedürftige Erkrankung.

Wir reden hier über die schweren sogenannten systemischen Erkrankungen. Diese erfordern entweder eine positive Blutkultur oder den Nachweis im Gewebe. Das heißt, wir reden von einer ganz anderen Situation. Wir reden hier nicht von einer Durchfallerkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau ten Thoren?

Frau Dr. ten Thoren: Vielen Dank. – Darf ich dazu noch eine Nachfrage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Frau Dr. ten Thoren: Das heißt, Sie würden sagen, dass der Diagnosecode B37.88 im Kontext einer invasiven Candidainfektion gar keine Rolle spielt? Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ruhnke. – Also ich kenne den Diagnosecode nicht. Vielleicht können Sie den mal verbalisieren, Frau ten Thoren.

Frau Dr. ten Thoren: Es geht um die Candidose.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Schnorpfeil.

Herr Dr. Schnorpfeil (Mundipharma): Vielleicht kann ich dazu kurz etwas sagen. Wir haben natürlich auch gesehen, dass der Diagnosecode B37.88 und auch der Diagnosecode B37.9 relativ allgemein gehalten sind, und auch nicht so klar formuliert ist, dass man es tatsächlich immer mit invasiven Candidosen zu tun hat.

Was haben wir gemacht? Wir haben geschaut, ob unter diesen Diagnosecodes in den Abrechnungsdaten der Krankenhäuser in der Vergangenheit Echinocandine eingesetzt worden sind, und haben aufgrund dessen dann die Daten zu Diagnosecode B37.88 für die Berechnung der Patientenzahlen hinzugenommen, weil da eben ein Anteil an Echinocandinen zu verzeichnen war.

Dafür haben wir auf der anderen Seite den B37.9 weggelassen; denn auch da tauchen zum Teil Echinocandine auf. Letztlich war das sozusagen eine Entscheidung darüber, wie wir uns der Patientenzahl am besten nähern können. Wir haben gesagt: Okay, B37.88 nehmen wir hinein, und dafür lassen wir die B37.9 weg. – Wohlwissend, dass in dem einen Fall manchmal

keine Echinocandine eingesetzt werden; in dem anderen Fall aber welche eingesetzt werden. Diese haben wir aber nicht einbezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau ten Thoren?

Frau Dr. ten Thoren: Vielen Dank. – Damit hat sich meine dritte Frage erledigt. Da hätte ich nämlich gefragt, ob es noch andere Codes gegeben hätte, bei denen eine invasive Candidainfektion zum Tragen gekommen wäre. Aber das haben Sie ja freundlicherweise schon mit beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann weitere Fragen? – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Da die Bedeutung der Grunderkrankungen mehrfach betont wurde, würde mich interessieren, was das genau für Grunderkrankungen waren. Es waren offensichtlich onkologische Erkrankungen. Aber welche onkologischen bzw. welche nicht-onkologischen Erkrankungen waren es?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Holtkamp. – Wir haben ja die beiden RCTs. Und ich habe auch noch die Frage: Wie sieht es aus mit der Vergleichbarkeit der Patientenkollektive? Damit sind wir auch bei den Grunderkrankungen. Also deshalb ist die Frage von Frau Holtkamp jetzt bezogen auf die beiden RCTs. Wer kann dazu etwas sagen? – pU? – Herr Schnorpfel. Dann ist Herr Professor Ruhnke an der Reihe.

Herr Dr. Schnorpfel (Mundipharma GmbH): Ich muss gestehen, ich kann aus der Studie selber nicht genau sagen, welche Grunderkrankungen jetzt im Detail zugrunde gelegen haben. Ich kenne nur die Daten aus der Krankenhausabrechnung, die wir hier in Deutschland haben. Da ist es wirklich sehr breit gestreut. Es sind Darmerkrankungen. Es sind onkologische Erkrankungen, die da eine Rolle spielen. Es sind sehr viele Patienten, die auf der Intensivstation sind. Wir haben auch festgestellt, dass sehr viele Patienten mit dem Verdacht auf Lungenerkrankungen behandelt werden. Aber es ist sozusagen nicht klar zuzuweisen, welche einzelnen Diagnosen bzw. DRGs dahinterstehen, sondern es ist tatsächlich eine sehr breite Streuung aus meiner Kenntnis heraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich kann es jetzt nicht sehen. Herr Professor Ruhnke, hatten Sie sich gemeldet?

Herr Prof. Dr. Ruhnke (DGHO): Ja. – Es ist in der Tat so, dass die Publikationen das nicht dezidiert wiedergeben. Wir wissen aus vergleichbaren Studien, die meistens die gleichen Patienten behandeln: Der überwiegende Teil, in der Regel 60, 70 Prozent, ist auf der Intensivstation. Warum sie auf die Intensivstation gekommen sind, hat häufig vielfältige Gründe. Es sind Patienten nach einer Bauchchirurgie. Es sind Patienten, die eine andere zugrunde liegende bakterielle Sepsis haben. Es sind Patienten mit Autoimmunerkrankungen. Und es sind – selten – Patienten, die keine Granulozyten haben. Co-Faktoren sind häufig Nierenversagen, teilweise auch Leberversagen. Viele dieser Erkrankungen sind auch, wie wir sagen, Katheter-assoziiert. Das heißt, die Patienten haben einen zentralen Venenkatheter – es sind fast 80 bis 85 Prozent der Patienten –, der dann die Quelle darstellt für diese schwere Infektion, die ja dann eine Blutstrominfektion ist. Also: Ich habe nicht mehr Informationen. Wenn Mundipharma sie nicht hat, kann Ihnen, glaube ich, hier keiner diese Frage beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ruhnke. – Herr Professor Groll.

Herr Prof. Dr. Groll (Universitätsklinikum Münster, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie): Ich möchte das bestätigen. Bei der invasiven Candidainfektion handelt es sich ja um nosokomiale Infektionen, das heißt, Infektionen, die im Krankenhaus entstehen bei kranken Patienten. Ein Großteil zumindest der Blutstrominfektionen sind mit zentralvenösen Kathetern assoziiert, die ja ein kranker Patient im Krankenhaus sehr häufig und sehr schnell erhält.

Bei einem weiteren Anteil handelt es sich um Patienten mit Abdominalchirurgie. Das sind die größten Risikogruppen. Und unter den Patienten sind es eben Patienten auf Intensivstationen und auch hämatologisch-onkologische Patienten nach Blutstammzelltransplantation mit akuten Leukämien. Das ist das, wie wir es in der Klinik sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Groll. – Herr Cornely.

Herr Prof. Dr. Cornely (DGI): Folgende Zahlen kann man in der ReSTORE-Studie ablesen, nämlich 9 und 6 Prozent an neutropenischen Patienten. Man kann davon ausgehen, dass das alles Patienten sind, die einen Mangel an Abwehrzellen infolge einer Chemotherapie haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Cornely. – Jetzt Frau Spohr vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Dr. Spohr (Mundipharma GmbH): Wir haben eine Aufstellung von zugrunde liegenden Erkrankungen, die wir mit den restlichen Unterlagen gerne nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Spohr. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp (Patientenvertretung): Vielen Dank für die Ausführungen und insbesondere dafür, dass Sie da etwas nachliefern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. – Zu dem, was ich eben zur Meta-Analyse gesagt hatte: Ich gehe davon aus, dass sich die Daten, die Sie uns nachreichen, auf die Grunderkrankungen beider RCTs beziehen; denn für uns ist entscheidend, ob die Patientenkollektive bei den zwei RCTs vergleichbar sind. Dabei ist die Frage der Grunderkrankung für uns natürlich wichtig. – Frau Spohr, ich nehme an, dass Sie zu beiden noch Übersichten zu den Grunderkrankungen haben.

Frau Dr. Spohr (Mundipharma GmbH): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Alles klar. – Danke schön. Dann haben wir das. – Wer möchte für den pU zusammenfassen? Machen Sie das, Frau Baumgardt?

Frau Dr. Baumgardt (Mundipharma GmbH): Ja. – Ich bedanke mich für die wirklich gute Diskussion, über die ich mich besonders freue; denn Rezafungin ist das erste Antimykotikum seit vielen Jahren. Wie wir heute mehrfach gehört haben, ist es mit dem Novum verbunden, dass es einmal wöchentlich verabreicht wird. Darüber hinaus ist es das erste Medikament für die invasive Candidainfektion überhaupt, das den AMNOK-Prozess durchläuft.

Als pharmazeutischer Unternehmer sind wir, wie eingangs gesagt, davon überzeugt, dass Rezafungin die rasche Abtötung des Pilzerregers und damit die Heilung der Patienten vom Candidapilz schneller als die Standardtherapie ermöglicht. Ich weise hier noch einmal auf die besondere Bedeutung der negativen Blutkultur hin, die ja auch eingangs besprochen wurde.

Zusammenfassend sehen wir uns hier in unserer Auffassung bestärkt, dass die Ergebnisse unserer klinischen Studien aufgrund der schnelleren Eradikation und der Reduktion der systemischen Anzeichen und Symptome einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten liefert. – Noch einmal vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Baumgardt, an Sie und Ihr Team. – Herzlichen Dank an die Klinischen Sachverständigen.

Wir werden das zu werten und zu diskutieren haben. Bitte reichen Sie die Unterlagen bis Freitag ein, damit wir im Zeitplan bleiben können.

Damit beende ich diese Anhörung.

Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:17 Uhr