

Amendment



Gemeinsamer
Bundesausschuss

**zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit
neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

Wirkstoff: Rezafungin

Dossierbewertung vom 2. Mai 2024

Datum des Amendments: 26. Juni 2024

Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Hintergrund.....	5
2 Fragestellung.....	6
3 Liste der verwendeten Quellen.....	6
4 Ergebnisse	7
4.1 Charakterisierung der Studienpopulation gemäß Grunderkrankungen zu Baseline	7
4.2 Mortalität	12
4.3 Morbidität	14
4.3.1 „Globale Heilung“ und „Gesamtansprechen“ zum finalen Follow-up (ergänzend dargestellt).....	14
4.3.2 Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation (ergänzend dargestellt).....	15
4.4 Sicherheit	16
Referenzen	17

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Bestehende Erkrankungen und Symptome nach Systemorganklasse und Preferred Term zum Zeitpunkt des Screenings; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population	8
Tabelle 2: Gesamtmortalität; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population (unbekannter Datenschnitt).....	13
Tabelle 3: Globale Heilung zum finalen Follow-up; Studie ReSTORE, mITT-Population (ergänzend dargestellt)	14
Tabelle 4: Gesamtansprechen zum finalen Follow-up; Studie STRIVE, mITT-Population (ergänzend dargestellt)	15

Abkürzungsverzeichnis

G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	modified Intention-to-Treat
N	Anzahl
PT	Preferred Term
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	Systemorganklasse
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

1 Hintergrund

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. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Patienten in folgender Indikation eingeschlossen: Behandlung der invasiven Candida-Infektion bei Erwachsenen.

Der pharmazeutische Unternehmer (pU) hatte am 31. Januar 2024 ein Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht. Als bewertungsrelevante Studien wurden die pivotale Studie ReSTORE (CD101.IV.3.05) sowie die supportive Studie STRIVE (CD101.IV.2.03) für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei der Studie ReSTORE 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 Studie STRIVE war eine multinationale, explorative, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rezafungin gegenüber Caspofungin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Candidämie und/oder invasiven Candida-Infektion. Für die Nutzenbewertung wurden aus der Studie STRIVE lediglich die Rezafungin-Behandlungsarme mit der zulassungskonformen Dosierung von initial 400 mg, danach 200 mg, herangezogen.

Die Nutzenbewertung wurde am 2. Mai 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Eine mündliche Anhörung fand am 10. Juni 2024 statt, in der offene Fragen zu den in den schriftlichen Stellungnahmen dargelegten Daten und Argumentationen erörtert wurden.

Als Reaktion auf Kritikpunkte aus der Nutzenbewertung legte der pU eine Stellungnahme mit ergänzenden Angaben zur Charakterisierung der Stichproben, Erläuterungen zur Erhebung sowie Effektschätzer für einige Endpunkte vor.

Vor diesem Hintergrund bat der Unterausschuss Arzneimittel um eine zusammenfassende Darstellung und Bewertung dieser Ergebnisse und ergänzenden Angaben.

2 Fragestellung

Mit diesem Amendment werden zum einen die am 14.06.2024 durch den pU im Stellungnahmeverfahren zur Nutzenbewertung nachgereichten Erläuterungen und Analysen zu den Grunderkrankungen bei Studienbeginn je Studie und zu den Endpunkten „Gesamtmortalität“, „Globale Heilung“, „Gesamtansprechen“ und „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ dargestellt und bewertet sowie das schwerwiegende unerwünschte Ereignis (SUE) „Vaskuläre Erkrankungen“.

3 Liste der verwendeten Quellen

Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Rezafungin wurden folgende Quellen für dieses Amendment herangezogen:

- Nutzenbewertung zu Rezafungin [4]
- Studienbericht der Studie ReSTORE [2]
- Studienprotokoll der Studie ReSTORE [3]
- Studienprotokoll der Studie STRIVE [1]
- Schriftliche Stellungnahme des pU vom 23.05.2024 [5]
- Nachreichungen nach der mündlichen Anhörung des pU vom 14.06.2024 [6].

4 Ergebnisse

4.1 Charakterisierung der Studienpopulation gemäß Grunderkrankungen zu Baseline

Im Rahmen der mündlichen Anhörung am 10.06.2024 wurde die Frage gestellt, ob die Patientenkollektive der Studien ReSTORE und STRIVE bezüglich ihrer Grunderkrankungen vergleichbar waren. Der pU legt in seiner Stellungnahme Auswertungen zu den Grunderkrankungen zum Zeitpunkt des Screenings (≤ 4 Tage vor Randomisierung) für die modified Intention-to-Treat (mITT)-Populationen sowie für die gepoolte Population vor.

Der pU berichtet Grunderkrankungen gemäß der Klassifikation des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) nach Systemorganklassen (SOC) und Preferred Terms (PT).

Die Validität der Erhebung der SOC/PT ist unklar, da keine Angaben gemacht werden, ob die SOC/PT aus bestehender Krankenhaus-Dokumentation und/oder im Rahmen der Studie durch Anamnese oder Labortests durch das Studienpersonal erhoben wurden. Die Erhebung wird als „Inzidenz aller bestehenden Vorerkrankungen“ („Incidence of All Ongoing Medical History“) bezeichnet. Aufgrund des kurzen Screening-Zeitraums von 4 Tagen wird davon ausgegangen, dass hier die Prävalenz von bestehenden Erkrankungen / Symptomen / Laborwerten gemeint ist. Allerdings kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei der Erfassung von Symptomen wie „Fieber“ und „Schmerzen“ sowie bei den Laborwerten um die Inzidenz, also das Neuauftreten innerhalb der Screening-Periode, handelt.

Die Studienarme innerhalb der Studie ReSTORE waren vergleichbar. In der Studie STRIVE zeigten sich einige Unterschiede in den SOC: Im Rezafungin-Arm war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“, einer „Verletzung, Vergiftung oder durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ und „Psychiatrischen Erkrankungen“ niedriger gegenüber dem Caspofungin-Arm (Tabelle 1). Diese Unterschiede sind auf Unterschiede in einzelnen PT zurückzuführen, von denen der überwiegende Anteil eine Prävalenz von $< 10\%$ aufwies und nicht in der Tabelle aufgeführt ist.

Aufgrund der Vielzahl der Vergleiche, bei dem im überwiegenden Anteil der SOC und PT keine relevanten Unterschiede zwischen den Studienarmen zu verzeichnen sind, wird hier nicht von einer Verzerrung der Ergebnisse innerhalb der Studien ReSTORE und STRIVE durch die Verteilung der SOC/PT ausgegangen.

Die Verteilung der SOC/PT in den beiden Patientenkollektiven der Studien ReSTORE und STRIVE war weitestgehend vergleichbar. Lediglich bei den „Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems“, den „Erkrankungen des Nervensystems“ sowie den „Chirurgischen und medizinischen Eingriffen“ war eine moderat höhere Prävalenz dieser Grunderkrankungen in der Studie STRIVE zu verzeichnen.

Da in der Fachinformation keinerlei gesonderte Hinweise für Patientinnen und Patienten mit diesen Erkrankungen und Eingriffen aufgeführt sind und die Patientenkollektive hinsichtlich der überwiegenden Anzahl an SOC/PT vergleichbar waren, wird hier in der Gesamtschau von vergleichbaren Patientenkollektiven ausgegangen.

*Tabelle 1: Bestehende Erkrankungen und Symptome nach Systemorganklasse und Preferred Term zum Zeitpunkt des Screenings;
Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, MITT-Population*

Bestehende Erkrankungen und Symptome <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term¹⁾</i>	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93 n (%)	Caspofungin N = 94 n (%)	Rezafungin N = 46 n (%)	Caspofungin N = 61 n (%)	Rezafungin N = 139 n (%)	Caspofungin N = 155 n (%)
Irgendeine aktuell bestehende Grunderkrankung	93 (100)	94 (100)	45 (97,8)	61 (100)	138 (99,3)	155 (100)
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems	44 (47,3)	45 (47,9)	29 (63)	40 (65,6)	73 (52,5)	85 (54,8)
Anämie	31 (33,3)	27 (28,7)	22 (47,8)	34 (55,7)	53 (38,1)	61 (39,4)
Leukozytose	6 (6,5)	4 (4,3)	5 (10,9)	4 (6,6)	11 (7,9)	8 (5,2)
Kardiologische Erkrankungen	32 (34,4)	38 (40,4)	17 (37)	26 (42,6)	49 (35,3)	64 (41,3)
Vorhofflimmern	13 (14)	16 (17)	4 (8,7)	10 (16,4)	17 (12,2)	26 (16,8)
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen	5 (5,4)	5 (5,3)	5 (10,9)	4 (6,6)	10 (7,2)	9 (5,8)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	3 (3,2)	3 (3,2)	5 (10,9)	5 (8,2)	8 (5,8)	8 (5,2)
Endokrine Erkrankungen	15 (16,1)	12 (12,8)	10 (21,7)	11 (18)	25 (18)	23 (14,8)
Hypothyreose	9 (9,7)	5 (5,3)	8 (17,4)	9 (14,8)	17 (12,2)	14 (9)
Augenerkrankungen	7 (7,5)	7 (7,4)	4 (8,7)	9 (14,8)	11 (7,9)	16 (10,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	63 (67,7)	59 (62,8)	26 (56,5)	42 (68,9)	89 (64)	101 (65,2)
Abdominalschmerz	15 (16,1)	16 (17)	6 (13)	11 (18)	21 (15,1)	27 (17,4)
Verstopfung	16 (17,2)	21 (22,3)	10 (21,7)	7 (11,5)	26 (18,7)	28 (18,1)
Durchfall	9 (9,7)	9 (9,6)	5 (10,9)	7 (11,5)	14 (10,1)	16 (10,3)
Gastroösophageale Refluxkrankheit	13 (14)	10 (10,6)	11 (23,9)	10 (16,4)	24 (17,3)	20 (12,9)
Übelkeit	23 (24,7)	16 (17)	6 (13)	16 (26,2)	29 (20,9)	32 (20,6)
Erbrechen	10 (10,8)	8 (8,5)	5 (10,9)	10 (16,4)	15 (10,8)	18 (11,6)

Bestehende Erkrankungen und Symptome <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term¹⁾</i>	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93 n (%)	Caspofungin N = 94 n (%)	Rezafungin N = 46 n (%)	Caspofungin N = 61 n (%)	Rezafungin N = 139 n (%)	Caspofungin N = 155 n (%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	29 (31,2)	27 (28,7)	16 (34,8)	20 (32,8)	45 (32,4)	47 (30,3)
Ödem Peripher	5 (5,4)	4 (4,3)	6 (13)	4 (6,6)	11 (7,9)	8 (5,2)
Schmerzen	8 (8,6)	7 (7,4)	4 (8,7)	9 (14,8)	12 (8,6)	16 (10,3)
Fieber	9 (9,7)	13 (13,8)	4 (8,7)	4 (6,6)	13 (9,4)	17 (11)
Affektionen der Leber und Gallenblase	20 (21,5)	14 (14,9)	12 (15,8)	6 (13)	26 (18,7)	27 (17,4)
Erkrankungen des Immunsystems	8 (8,6)	9 (9,6)	4 (8,7)	8 (13,1)	12 (8,6)	17 (11)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	68 (73,1)	69 (73,4)	37 (80,4)	47 (77)	105 (75,5)	116 (74,8)
Bakteriämie	8 (8,6)	1 (1,1)	6 (13)	2 (3,3)	14 (10,1)	3 (1,9)
Pneumonie	18 (19,4)	18 (19,1)	6 (13)	11 (18)	24 (17,3)	29 (18,7)
Sepsis	6 (6,5)	13 (13,8)	5 (10,9)	6 (9,8)	11 (7,9)	19 (12,3)
Harnwegsinfektion	3 (3,2)	13 (13,8)	8 (17,4)	3 (4,9)	11 (7,9)	16 (10,3)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	21 (22,6)	17 (18,1)	5 (10,9)	14 (23)	26 (18,7)	31 (20)
Untersuchungen	17 (18,3)	21 (22,3)	12 (26,1)	11 (18)	29 (20,9)	32 (20,6)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	74 (79,6)	73 (77,7)	33 (71,7)	51 (83,6)	107 (77)	124 (80)
Diabetes Mellitus	15 (16,1)	11 (11,7)	8 (17,4)	3 (4,9)	23 (16,5)	14 (9)
Dyslipidämie	7 (7,5)	17 (18,1)	7 (15,2)	7 (11,5)	14 (10,1)	24 (15,5)
Hyperglykämie	8 (8,6)	7 (7,4)	3 (6,5)	7 (11,5)	11 (7,9)	14 (9)
Hyperlipidämie	9 (9,7)	10 (10,6)	9 (19,6)	13 (21,3)	18 (12,9)	3 (14,8)
Hypalbuminämie	10 (10,8)	10 (10,6)	9 (19,6)	17 (27,9)	19 (13,7)	27 (17,4)
Hypokalzämie	12 (12,9)	9 (9,6)	5 (10,9)	10 (16,4)	17 (12,2)	19 (12,3)
Hypokaliämie	19 (20,4)	16 (17)	8 (17,4)	15 (24,6)	27 (19,4)	31 (20)

Bestehende Erkrankungen und Symptome <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term¹⁾</i>	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93 n (%)	Caspofungin N = 94 n (%)	Rezafungin N = 46 n (%)	Caspofungin N = 61 n (%)	Rezafungin N = 139 n (%)	Caspofungin N = 155 n (%)
Hypomagnesiämie	8 (8,6)	11 (11,7)	3 (6,5)	5 (8,2)	11 (7,9)	16 (10,3)
Mangelernährung	13 (14)	8 (8,5)	10 (21,7)	7 (11,5)	23 (16,5)	15 (9,7)
Adipositas	6 (6,5)	8 (8,5)	5 (10,9)	4 (6,6)	11 (7,9)	12 (7,7)
Diabetes mellitus Typ 2	13 (14)	15 (16)	10 (21,7)	12 (19,7)	23 (16,5)	27 (17,4)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	29 (31,2%)	31 (33)	17 (37)	23 (37,7)	46 (33,1)	54 (34,8)
Rückenschmerzen	2 (2,2)	8 (8,5)	6 (13)	7 (11,5)	8 (5,8)	15 (9,7)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	28 (30,1)	23 (24,5)	13 (28,3)	16 (26,2)	41 (29,5)	39 (25,2)
Erkrankungen des Nervensystems	27 (29)	32 (34)	20 (43,5)	30 (49,2)	47 (33,8)	62 (40)
Psychiatrische Erkrankungen	38 (40,9)	31 (33)	16 (34,8)	33 (54,1)	54 (38,8)	64 (41,3)
Angst	9 (9,7)	9 (9,6)	4 (8,7)	15 (24,6)	13 (9,4)	24 (15,5)
Depression	10 (10,8)	11 (11,7)	7 (15,2)	10 (16,4)	17 (12,2)	21 (13,5)
Schlaflosigkeit	16 (17,2)	7 (7,4)	5 (10,9)	13 (21,3)	21 (15,1)	20 (12,9)
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	38 (40,9)	40 (42,6)	21 (45,7)	25 (41)	59 (42,4)	65 (41,9)
Akute Nierenschädigung	15 (16,1)	14 (14,9)	10 (21,7)	10 (16,4)	25 (18)	24 (15,5)
Chronische Nierenerkrankung	10 (10,8)	7 (7,4)	11 (23,9)	5 (8,2)	21 (15,1)	12 (7,7)
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	7 (7,5)	12 (12,8)	4 (8,7)	6 (9,8)	11 (7,9)	18 (11,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	37 (39,8)	44 (46,8)	20 (43,5)	33 (54,1)	57 (41)	77 (49,7)
Asthma	7 (7,5)	6 (6,4)	5 (10,9)	4 (6,6)	12 (8,6)	10 (6,5)
Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	5 (5,4)	9 (9,6)	9 (19,6)	7 (11,5)	14 (10,1)	16 (10,3)
Pleuraerguss	13 (14)	10 (10,6)	7 (15,2)	8 (13,1)	20 (14,4)	18 (11,6)

Bestehende Erkrankungen und Symptome <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term¹⁾</i>	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93 n (%)	Caspofungin N = 94 n (%)	Rezafungin N = 46 n (%)	Caspofungin N = 61 n (%)	Rezafungin N = 139 n (%)	Caspofungin N = 155 n (%)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	18 (19,4)	11 (11,7)	10 (21,7)	13 (21,3)	28 (20,1)	24 (15,5)
Soziale Umstände	8 (8,6)	6 (6,4)	3 (6,5)	7 (11,5)	11 (7,9)	13 (8,4)
Chirurgische und medizinische Eingriffe	34 (36,6)	27 (28,7)	20 (43,5)	30 (49,2)	54 (38,8)	57 (36,8)
Gefäßerkrankungen	55 (59,1)	58 (61,7)	33 (71,7)	42 (68,9)	88 (63,3)	100 (64,5)
Hypertonie	44 (47,3)	50 (53,2)	27 (58,7)	31 (50,8)	71 (51,1)	81 (52,3)
Hypotonie	6 (6,5)	5 (5,3)	2 (4,3)	7 (11,5)	8 (5,8)	12 (7,7)

¹⁾ Bestehende Erkrankungen und Symptome nach Preferred Term werden hier nur bei einer Prävalenz von > 10 % in mindestens einem der Studienarme aufgeführt.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; mITT: modified Intention-to-Treat.

4.2 Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ wurden Effektschätzer (Hazard Ratio) sowie die Zensierungsgründe nachgereicht.

Gegenüber den in der Nutzenbewertung dargestellten Angaben enthält die Nachreichung eine Abweichung in der Anzahl der im Caspofungin-Arm der Studie ReSTORE als „verstorben“ deklarierten Personen. Laut finalem Studienbericht waren 22 Personen bis zum Follow-up verstorben. Das Datum der letzten Visite war der 07.10.2021, als Datum der Datenextraktion war der 01.12.2021 und als Datum der Analyse der 28.01.2022 angegeben.

Die nachgereichten Unterlagen verzeichnen 24 verstorbene Personen in diesem Studienarm. Eine Begründung für diese Abweichung wird vom pU nicht angeführt. Das Datum der Analyse ist in den statistischen Outputs der Nachreichung mit 09.11.2023 angegeben, ein Datum für die Datenextraktion ist nicht aufgeführt. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine weitere Nachbeobachtung über den Datenschnitt vom 01.12.2021 hinaus erfolgte, und die vorgelegten Daten der Nachreichung aus einem späteren – nicht prä-spezifizierten – Datenschnitt stammen. Somit kann eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden und das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ in der Studie ReSTORE wird als „hoch“ bewertet.

In der Nutzenbewertung wurde vermerkt, dass der finale Follow-up spätestens an Tag 59 erfolgt sein sollte, in allen Studienarmen allerdings eine maximale Beobachtungsdauer von > 59 Tagen angegeben ist. Nach Angaben des pU sei in einigen Fällen eine Sicherheitsnachbeobachtung erfolgt, daher ist die maximale Beobachtungsdauer in allen Studienarmen > 59 Tage. Es ist allerdings weiterhin unklar, aus welchen Anlässen und wie systematisch die Sicherheitsnachbeobachtung erfolgte.

Die mediane Beobachtungsdauer für den Endpunkt in der Studie ReSTORE ist in den nachgereichten Unterlagen nicht angegeben, aufgrund der zwei zusätzlich verzeichneten Todesfälle ist davon auszugehen, dass die Angaben aus dem finalen Studienbericht nicht mit der Beobachtungszeit für die aktualisierten Daten übereinstimmen.

Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen dem Rezafungin-Arm und dem Caspofungin-Arm der Studie ReSTORE und in der Studie STRIVE (s. Tabelle 2). Auch in der gepoolten Analyse gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen im Gesamtüberleben.

Für die Ergebnisse zu dem prä-spezifizierten Datenschnitt von Dezember 2021 liefert der pU keine Effektschätzer.

Tabelle 2: Gesamtmortalität; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population (unbekannter Datenschnitt)

Gesamtmortalität	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61	Rezafungin N = 139	Caspofungin N = 155
Verstorben, n (%)	25 (26,9)	24 (25,5) ¹⁾	5 (10,9)	12 (19,7)	30 (21,6)	36 (23,2)
Mediane Beobachtungsdauer in Tagen (min; max) ²⁾	54,0 (3,0; 77,0)	53,0 (2,0; 115,0)	50,0 (3,0; 85,0)	48,0 (3,0; 86,0)	52,0 (3,0; 85,0)	51,0 (2,0; 115,0)
Medianes Überleben in Tagen [95%-KI]	n a.	n a.	n a.	n a.	n a.	n a.
Zensierungen ³⁾ , n (%)	68 (73,1)	70 (74,5) ¹⁾	41 (89,1)	49 (80,3)	109 (78,4)	119 (76,8)
Zensierungsgründe, n (%)						
UE		2 (2,9)				2 (1,7)
Studienende	57 (83,8)	55 (78,6)	37 (90,2)	46 (93,9)	94 (86,2)	101 (84,9)
Lost to Follow-up	4 (5,9)	5 (7,1)	2 (4,9)	1 (2,0)	6 (5,5)	6 (5,0)
Non-Compliance mit der Studie			1 (2,4)		1 (0,9)	
Andere	4 (5,9)	2 (2,9)			4 (3,7)	2 (1,7)
Prüfärztliche Entscheidung				1 (2,0)		1 (0,8)
Rücknahme der Einverständniserklärung	3 (4,4)	6 (8,6)	1 (2,4)	1 (2,0)	4 (3,7)	7 (5,9)
HR adjustiert ⁴⁾ [95%-KI]; p-Wert	1,15 [0,65; 2,04]; 0,64		0,56 [0,19; 1,64]; 0,29		0,97 [0,59; 1,59]; 0,90	
HR ⁵⁾ [95%-KI]; p-Wert					0,98 [0,60; 1,60]; 0,92	

¹⁾ Im Dossier des pU 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.

²⁾ Angaben aus dem Studienbericht. Für die mediane Beobachtungsdauer wird in den nachgereichten Unterlagen keine Angabe gemacht. Aufgrund der zwei zusätzlichen Todesfälle in der Studie ReSTORE gegenüber dem Studienbericht ist davon auszugehen, dass diese Angaben für die Studie ReSTORE nicht mehr mit der tatsächlichen Beobachtungsdauer übereinstimmen.

³⁾ Personen, die zum Zeitpunkt der Follow-up-Visite (Tag 59) noch am Leben waren oder für die eine Nachbeobachtung nicht möglich war, wurden zum letzten bekannten Kontaktdaten oder zu Tag 59 zensiert.

⁴⁾ Die Analyse für die Studie STRIVE ist stratifiziert für Studienteil (A oder B) und die gepoolte Analyse ist stratifiziert für Studien-ID (ReSTORE und STRIVE) und Studienteil der Studie STRIVE (A oder B). Der statistische Test für den p-Wert ist unklar (vermutlich Wald-Test aus dem Cox-Modell).

⁵⁾ Nicht-adjustierter Effektschätzer für die gepoolte Analyse. Der p-wert basiert auf einem Log Rank Test.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n a.: nicht anwendbar; pU: pharmazeutischer Unternehmer; UE: Unerwünschtes Ereignis.

4.3 Morbidität

4.3.1 „Globale Heilung“ und „Gesamtansprechen“ zum finalen Follow-up (ergänzend dargestellt)

Für die ergänzend dargestellten Endpunkte „Globale Heilung“ und „Gesamtansprechen“ wurden Effektschätzer (Relatives Risiko) für den finalen Follow-up nachgereicht. Darüber hinaus wurde klargestellt, dass die Effektschätzer unadjustiert (für die Randomisierungsstrata) berechnet wurden. Die Ergebnisse zu den beiden Endpunkten finden sich in Tabelle 3 und Tabelle 4.

Bei den nachgereichten Analysen zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ in der Studie ReSTORE wurden nachträglich zwei weitere Personen im Caspofungin-Arm als „verstorben“ gekennzeichnet. Ob diese für die nachgereichten Auswertungen des Endpunkts „Globale Heilung“ berücksichtigt wurden, ist nicht beschrieben. Ein Einfluss auf das Kriterium „Misserfolg“ auf den Endpunkt ist nicht auszuschließen. Die nachgereichten Analysen beinhalten eine identische Anzahl an Personen in den Kategorien „Heilung“ vs. „Misserfolg / Unbestimmte Heilung“ bei diesem Endpunkt im Vergleich zu den in der Nutzenbewertung dargestellten Daten. Es ist unklar, ob die zwei verstorbenen Personen bereits zu dem im Dossier dargestellten Datenschnitt aufgrund eines anderen Kriteriums (z. B. keine mykologische Eradikation) als „Misserfolg“ klassifiziert worden waren und sich damit zu dem jetzt eingereichten Datenschnitt aufgrund des Versterbens keine Änderung der Klassifizierung ergab, oder ob die hier vorgelegten Daten nicht dem neuen (nicht prä-spezifizierten) Datenschnitt des Endpunkts „Gesamtmortalität“ entsprechen. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird weiterhin als „hoch“ bewertet.

In den ergänzend dargestellten Endpunkten „Globale Heilung“ (Studie ReSTORE) und „Gesamtansprechen“ (Studie STRIVE) ergeben sich auch zum finalen Follow-up keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen. Eine gepoolte Analyse mit Daten aus beiden Studien wird nicht zur Bewertung herangezogen, da die Operationalisierung der beiden Endpunkte nicht vergleichbar ist (s. [4]).

Tabelle 3: Globale Heilung zum finalen Follow-up; Studie ReSTORE, mITT-Population (ergänzend dargestellt)¹⁾

Studie ReSTORE Globale Heilung	Rezufungin N = 93	Caspofungin N = 94
Finaler Follow-up²⁾		
<i>Globale Heilung, n (%)</i>		
Heilung	42 (45,2)	39 (41,5)
Misserfolg oder unbestimmte Heilung	51 (54,8)	55 (58,5)
Misserfolg ³⁾	38 (40,9)	42 (44,7)
Unbestimmt ⁴⁾	13 (14,0)	13 (13,8)
RR [95%-KI] ⁵⁾⁶⁾	1,09 [0,78; 1,51]	
p-Wert ⁷⁾	0,66	

¹⁾ Der Datenschnitt dieser nachgereichten Analysen ist unklar. Bei den nachgereichten Analysen zum Endpunkt „Gesamtmortalität“ waren nachträglich 2 weitere Personen im Caspofungin-Arm als „verstorben“ gekennzeichnet. Ob diese für die nachgereichten Auswertungen des Endpunkts „Globale Heilung“ berücksichtigt wurden, ist nicht beschrieben.

²⁾ In der Studie ReSTORE war der finale Follow-up an Tag 52–59. Personen, deren Behandlung vor Tag 22 endete und deren Behandlung als klinischer Misserfolg eingestuft wurde, konnten ihre letzte Follow-up-Visite früher absolvieren. Dabei mussten ≥ 30 Tage seit der letzten intravenösen Gabe von Rezufungin oder Placebo vergangen sein.

³⁾ Es wurden keine Angaben zu den Gründen für „Misserfolg“ zu diesem Erhebungszeitpunkt gemacht.

⁴⁾ Es wurden keine Angaben zu den Gründen für „Unbestimmte Heilung“ zu diesem Erhebungszeitpunkt gemacht.

⁵⁾ Die Angabe beruht auf den Daten zu Heilung. Das RR wurde post hoc für das Dossier berechnet.

⁶⁾ Nicht-adjustiert für Randomisierungsstrata.

⁷⁾ Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test erhoben.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; RR: Relatives Risiko.

Tabelle 4: Gesamtansprechen zum finalen Follow-up; Studie STRIVE, mITT-Population (ergänzend dargestellt)

Studie STRIVE Gesamtansprechen	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61
Finaler Follow-up¹⁾		
<i>Gesamtansprechen, n (%)</i>		
Vollständiges Ansprechen	30 (65,2)	36 (59,0)
Misserfolg oder unbestimmtes Ansprechen	16 (34,8)	25 (41,0)
Misserfolg ²⁾	12 (26,1)	23 (37,7)
Unbestimmt ³⁾	4 (8,7)	2 (3,3)
RR [95%-KI] ⁴⁾⁵⁾	1,10 [0,82; 1,49]	
p-Wert ⁶⁾	0,55	

¹⁾ In der Studie STRIVE war der finale Follow-up an Tag 45–52 für Personen mit ausschl. Candidämie und Tag 52–59 für Personen mit invasiver Candidiasis mit oder ohne Candidämie.

²⁾ Es wurden keine Angaben zu den Gründen für „Misserfolg“ zu diesem Erhebungszeitpunkt gemacht.

³⁾ Es wurden keine Angaben zu den Gründen für „Unbestimmtes Ansprechen“ zu diesem Erhebungszeitpunkt gemacht.

⁴⁾ Die Angabe beruht auf den Daten zu „Heilung“. Das RR wurde post hoc für das Dossier berechnet.

⁵⁾ Nicht-adjustiert für Randomisierungsstrata.

⁶⁾ Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test erhoben.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; RR: Relatives Risiko.

4.3.2 Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation (ergänzend dargestellt)

In der Nutzenbewertung wurde die Validität der Erhebung des Endpunkts als eingeschränkt bewertet, aufgrund einiger Unklarheiten und möglicher länderspezifischer Besonderheiten bezüglich der Dauer von Aufenthalten in Krankenhäusern und auf Intensivstationen.

Der pU führte dazu in seiner schriftlichen Stellungnahme aus, dass

- Personen der Studien STRIVE und ReSTORE, die aus dem Krankenhaus entlassen wurden, gemäß Protokoll bis zum Ende der jeweiligen Studie regelmäßig nachbeobachtet wurden, wie den Studienprotokollen zu entnehmen ist.
- jegliche Wiedereinweisungen für alle Personen erfasst wurden, die nicht zum Follow-up verloren waren.
- die Personen, die am Ende der Studie im Krankenhaus verblieben, nicht weiterverfolgt wurden und ihre Dauer des Krankenhausaufenthalts am Ende der Studie zensiert wurde. Für Personen, die die Studie vor dem letzten Beobachtungszeitpunkt abgebrochen hatten, galt auch, dass ihre Daten am Ende des Studienbesuchs zensiert wurden. Laut Einverständniserklärung konnten keine weiteren Daten erhoben werden.

In seiner Stellungnahme reicht der pU weiterhin eine Analyse zu den Re-Hospitalisierungsraten in den Studien ein. Diese belegen, dass Re-Hospitalisierungen in den beiden Studien erfasst wurden, aber nicht Bestandteil der vorliegenden Bewertung sind, da der Endpunkt „Re-Hospitalisierung“ in der Nutzenbewertung nicht bewertet wurde.

In seiner ersten schriftlichen Stellungnahme hat der pU Subgruppenanalysen zu der Hospitalisierungsdauer nach Regionen eingereicht. Diese zeigten keine signifikanten Interaktionen zwischen Studienarm und Region für diesen Endpunkt, sodass hier nicht von Effekten unterschiedlicher Versorgungsrealitäten auf die Wirkweise der Studienmedikation auszugehen ist. kritisch anzumerken ist die Zusammenfassung von Nord- und Südamerika zu einer Region. Hier sind verschiedene Versor-

gungsrealitäten zu erwarten. In der Gesamtschau ist allerdings nicht anzunehmen, dass sich hier unterschiedliche Behandlungseffekte ergeben würden.

Einschränkend ist weiterhin festzuhalten, dass bei diesem Endpunkt Personen, welche vor Entlassung im Krankenhaus / auf einer Intensivstation verstarben, nicht in die Analyse miteinbezogen wurden, was zu einer Selektion der ausgewerteten Stichprobe führt.

Aufgrund dieses Selektionsbias und der erhöhten Anzahl an fehlenden Werten wurde dieser Endpunkt in der Nutzenbewertung bereits mit einem hohen Verzerrungspotential bewertet.

4.4 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse: SUE, die bei ≥ 5 % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind

Da der pU gepoolte Analysen präsentiert, bei denen eine Berücksichtigung des Faktors „Studie“ in den meisten Auswertungen nicht beschrieben wurde, wurden die Ergebnisse mit einer Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel-Methode) nachberechnet. Die Berechnungen erfolgten in R [7,8].

Die Unterschiede waren jedoch weitestgehend vernachlässigbar, sodass die Ergebnisse des pU präsentiert werden. Bei dem UE „Vaskuläre Ereignisse“ zeigte sich in der Metaanalyse ein p-Wert knapp $> 0,05$ in der metaanalytischen Zusammenfassung (RR: 8,13 (95%-KI: [0,89; 74,15]), $p = 0,06$).

Referenzen

1. **Cidara Therapeutics.** 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 (STRIVE): study protocol [unveröffentlicht]. 2018.
2. **Cidara Therapeutics.** 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 (ReSTORE): clinical study report [unveröffentlicht]. 2022.
3. **Cidara Therapeutics.** 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 (ReSTORE): study protocol [unveröffentlicht]. 2020.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V; Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO: Wirkstoff: Rezafungin [online]. Berlin (GER): G-BA; 02.05.2024. [Zugriff: 24.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7451/2024-02-01_Nutzenbewertung_G-BA_Rezafungin_D-1046.pdf.
5. **Mundipharma.** Anhang I zur Stellungnahme zum Nutzenbewertungsverfahren zu Rezafungin - D-1046 (Invasive Candida-Infektion) [unveröffentlicht]. 23.05.2024.
6. **Mundipharma.** Anlage I zur Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Rezafungin - D-1046 (Invasive Candida-Infektion) [unveröffentlicht]. 14.06.2024.
7. **R Core Team.** R: a language and environment for statistical computing; R version 4.4.0. Stand: 24.04.2024.
8. **Viechtbauer W.** Conducting meta-analyses in R with the metafor package. Journal of Statistical Software 2010;36(3):1-48.