

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Rezafungin (Rezzayo<sup>®</sup>)*

Mundipharma GmbH

## Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 31.01.2024

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>5</b>
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	24

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Rezafungin für die Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Candidainfektion – gepoolte Analyse der Studien STRIVE und ReSTORE.....	14
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	23

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AESI	Unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (Adverse Event of Special Interest)
Alpha-ID	Alpha-Identifikationsnummer
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
a.n.k.	Anderenorts nicht klassifiziert
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DRC	Data Review Committee
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM-Code	Internationale Klassifikation für Krankheiten, Revision 10, deutsche Modifikation (International Classification of Diseases 10th Revision, German Modification)
iHR	Inverses Hazard Ratio
Inkl.	Inklusive
iRR	Inverses Relatives Risiko
KI	Konfidenzintervall
mITT	Modified intent-to-treat
PZN	Pharmazentralnummer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAE	Schwerwiegendes TEAE
spp.	Species pluralis (lateinisch für mehrere Arten einer Gattung)
TEAE	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Event)
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Mundipharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	De-Saint-Exupéry-Straße 10 60549 Frankfurt am Main Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Mundipharma GmbH
<b>Anschrift:</b>	De-Saint-Exupéry-Straße 10 60549 Frankfurt am Main Deutschland

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Rezafungin
<b>Handelsname:</b>	Rezzayo®
<b>ATC-Code:</b>	J02AX08
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	45167 Rezafunginacetat
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	18818244
<b>ICD-10-GM-Code</b>	B37.1 Kandidose der Lunge B37.5 Candida-Menigitis B37.6 Candida-Endokarditis B37.7 Candida-Sepsis B37.88 Candidose an sonstigen Lokalisationen
<b>Alpha-ID</b>	I1361 HIV-Krankheit mit Lungenkandidose I16770 Candida-Pleuritis I111000 Bronchopneumonie durch Candida I24702 Candida-Pneumonie I74225 Pneumonie durch Kandidose I24703 Soorbronchopneumonie I24704 Soorpneumonie I32870 Bronchomoniliasis I29670 Lungenkandidose I29672 Lungenmoniliasis I29673 Lungensoor I74160 Pulmonale Kandidose I16759 Candida-Meningitis I74221 Meningitis durch Kandidose



## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

I16760	Soormeningitis
I16750	Candida-Endokarditis
I69808	Endokarditis bei Kandidose
I27724	Candida-Sepsis
I74226	Sepsis durch Kandidose
I27725	Soorsepsis
I16745	Candida-Cholezystitis
I16748	Candida-Duodenitis
I20832	Candida-Enteritis
I16751	Candida-Enterokolitis
I20838	Candida-Gastroenteritis
I16756	Candida-Hepatitis
I16746	Candida-Kolitis
I16758	Candida-Lymphadenitis
I16762	Candida-Myositis
I16764	Candida-Osteomyelitis
I16773	Candida-Splenitis
I16776	Candida-Vaskulitis
I29711	Candidosis disseminata
I20839	Candidosis intestinalis
I29710	Disseminierte Kandidose
I69755	Dysenterie durch Candida
I70667	Enteritis durch Candidaarten
I12723	Gastrointestinale Candida-Mykose
I12724	Intestinale Kandidose
I69758	Monilia-Dysenterie
I16749	Soorduodenitis
I20831	Soorenteritis
I20836	Soorgastritis
I20837	Soorgastroenteritis
I16747	Soorkolitis
I29712	Systemkandidose
I116329	Kandidose des Auges
I66368	Candida-Myokarditis
I16765	Candida-Peritonitis
I16766	Soorperitonitis
I1363	HIV-Krankheit mit disseminierter Candidiasis
I1360	HIV-Krankheit mit Candida-Retinitis

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen	22.12.2023	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)*

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
Entfällt <sup>c</sup>		
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p> <p>c: Da es sich bei Rezafungin um ein Orphan Drug handelt, ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.</p>		

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

Rezafungin hat am 03.12.2020 durch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) für die Indikation Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen die „Orphan Drug Designation“ (Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens) erhalten. Der Orphan Drug Status wurde durch die Europäische Kommission mit der Marktzulassung am 22.12.2023 erteilt. Der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V gilt für ein Orphan Drug durch die Zulassung als belegt. Zugleich müssen keine Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 vorgelegt werden. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens wird basierend auf der für die Zulassung relevanten Zulassungsstudien festgestellt. Für Rezafungin ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen.

Zu Rezafungin fand am 14. Mai 2020 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV und nach dem 5. Kapitel § 7 Verfo statt (2020-B-054). In der Indikation Candidämie und/ oder invasive Candidiasis wurde vorsorglich folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:

„Echinocandine (Caspofungin oder Anidulafungin oder Micafungin)“

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Im klinischen Studienprogramm von Rezafungin wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rezafungin gegenüber Caspofungin bei zuvor unbehandelten Erwachsenen mit einer Candidämie und/oder einer invasiven Candidiasis anhand von zwei randomisierten, aktiv kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht. Obwohl kein Vergleich gegenüber einer zVT erforderlich ist, entsprechen die für die Zulassung eingereichten Studien der vom G-BA bestimmten potenziellen zVT.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

Bei der invasiven Candidainfektion handelt es sich um eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch verschiedene *Candida* spp. verursacht wird. Die Infektion kann sich über den Blutkreislauf ausbreiten (Candidämie) und lebenswichtige Organe wie Gehirn, Nieren, Herz, Lunge und Leber befallen (invasive Candidiasis). Dies führt zur Entwicklung schwerwiegender Erkrankungen wie Sepsis, Peritonitis, Endokarditis oder Meningitis. Invasive Candidainfektionen stellen trotz bestehender Therapieoptionen nach wie vor eine ernsthafte Bedrohung für Patienten im Krankenhaus dar, da es sich bei der invasiven Candidainfektion um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt.

Rezafungin ist zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei erwachsenen Patienten zugelassen; es handelt sich um ein Antimykotikum aus der Substanzklasse der Echinocandine. Echinocandine werden als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung invasiver Candidainfektionen empfohlen. Mit Rezafungin steht den Ärzten ein Antimykotikum zur Verfügung, welches hochwirksam gegen Pilzinfektionen ist, die durch *Candida* spp. ausgelöst werden und nur einmal wöchentlich verabreicht werden muss.

Rezafungin ist ein Orphan Drug im betreffenden Anwendungsgebiet. Daher werden zur Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens die zulassungsbegründenden Studien STRIVE und ReSTORE herangezogen. Diese 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 (stratifiziert in Candidämie und/ oder invasive Candidiasis). Die Ableitung des Nutzens und Zusatznutzens basiert auf einer gepoolten Analyse patientenindividueller Daten beider Studien, die aufgrund der hohen Vergleichbarkeit des Studiendesigns und der Patientenpopulationen zusammengefasst werden konnten. Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte werden der Nutzen und Zusatznutzen (Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) von Rezafungin gegenüber der Kontrollgruppe in den relevanten Studien untersucht. Folgende patientenrelevante Endpunkte werden zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Rezafungin herangezogen:

### ***Mortalität***

- Gesamtmortalität an Tag 30

### ***Morbidität***

- Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur
- mykologische Eradikation
- Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/ oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind
- klinische Heilung
- Gesamterfolg (Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/ oder invasive Candidiasis und mykologische Eradikation zurückzuführen sind)
- Globale Heilung (klinische Heilung nach Beurteilung durch den Prüfarzt, radiologische Heilung [bei Patienten mit invasiver Candidiasis] und mykologische Eradikation)
- Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus
- Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation
- Dauer des Aufenthalts auf der allgemeinen Station

### ***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

- Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde im Rahmen der klinischen Studien nicht erhoben

### ***Verträglichkeit***

- Unerwünschte Ereignisse

### **Zusammenfassung der Ergebnisse**

Mit Rezafungin steht den Ärzten zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen eine Therapieoption zur Verfügung, die einmal wöchentlich verabreicht wird und zugleich einen patientenrelevanten Vorteil bei der Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur zeigt, systemische Anzeichen und Symptome signifikant reduziert und im Vergleich zur Behandlung mit Caspofungin nicht klinisch relevant unterschiedlich verträglich ist (siehe auch Tabelle 1-7).

In der Gesamtschau wird durch die vorgelegten Daten gezeigt, dass die Therapie mit Rezafungin im Vergleich zu Caspofungin

- Eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der
  - 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.

Insgesamt zeigt Rezafungin damit einen **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Relevante Studienergebnisse für die Herleitung der Gesamtaussage zum Zusatznutzen von Rezafungin für die Behandlung von Erwachsenen mit invasiver Candidainfektion – gepoolte Analyse der Studien STRIVE und ReSTORE

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
<b>Mortalität</b>		
Gesamt mortalität an Tag 30	RR: 0,97 [0,602; 1,550] p = 1,0 <sup>b</sup>	↔
<b>Morbidität</b>		
Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur	HR: 1,51 [1,13; 2,02] iHR: 0,66 [0,5; 0,88] p = 0,005 <sup>c</sup>	beträchtlicher Zusatznutzen
Mykologische Eradikation an Tag 5	RR: 1,137 [0,975; 1,327] p = 0,1304 <sup>b</sup>	↔
Mykologische Eradikation an Tag 14	RR: 1,052 [0,906; 1,221] p = 0,5260 <sup>b</sup>	↔
Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome an Tag 5	RR: 1,027 [0,915; 1,154] p = 0,7489 <sup>b</sup>	↔
Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome an Tag 14	RR: 1,089 [1,026; 1,156] iRR: 0,918 [0,865; 0,975] p = 0,0071 <sup>b</sup>	geringer Zusatznutzen
Klinisches Ansprechen an Tag 14	RR: 1,041 [0,896; 1,211] p = 0,6134 <sup>b</sup>	↔
Gesamtansprechen an Tag 14	RR: 1,024 [0,863; 1,216] p = 0,8087 <sup>b</sup>	↔
Gesamtzahl der Tage auf der Intensivstation über alle Einweisungen hinweg	RD: -7,08 [-15,02; 0,87] p = 0,0801 <sup>d</sup>	↔
<b>Verträglichkeit</b>		
Jegliche TEAE	RR: 1,099 [1,011; 1,196] / iRR: 0,91 [0,836; 0,989] p = 0,030 <sup>b</sup>	↔
Leichte TEAE	RR: 1,195 [0,709; 2,013] p = 0,533 <sup>b</sup>	↔
Moderate TEAE	RR: 1,429 [0,937; 2,179] p = 0,103 <sup>b</sup>	↔

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] <sup>a</sup> p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Schwere TEAE	RR: 0,957 [0,768; 1,193] p = 0,736 <sup>b</sup>	↔
Schwerwiegende TEAE	RR: 1,126 [0,911; 1,393] p = 0,311 <sup>b</sup>	↔
TEAE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 1,026 [0,512; 2,054] p = 1,000 <sup>b</sup>	↔
TEAE mit Todesfolge	RR: 0,962 [0,647; 1,430] p = 0,895 <sup>b</sup>	↔
Jegliche AESI	RR: 2,199 [0,769; 6,2870] p = 0,185 <sup>b</sup>	↔
Schweres AESI	RR: 1,374 [0,376; 5,023] p = 0,741 <sup>b</sup>	↔
Schwerwiegendes AESI	RR: 2,199 [0,201; 24,003] p = 0,607 <sup>b</sup>	↔

<sup>a</sup> Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde das inverse Effektmaß gebildet.  
<sup>b</sup> Fisher's Exact Test  
<sup>c</sup> Stratifizierter Log-Rank-Test  
<sup>d</sup> Signifikanztest für Lineares Regressionsmodell  
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied  
AESI = unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (adverse event of special interest);  
HR = Hazard Ratio; iHR = inverses Hazard Ratio; iRR = inverses Relatives Risiko;  
KI = Konfidenzintervall; RD = Risikodifferenz, RR = Relatives Risiko; TEAE =  
behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (treatment-emergent adverse events)

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

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

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen	ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.



---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Die Bewertung des Zusatznutzens von Rezafungin in der Indikation „Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen“ basiert auf den zulassungsrelevanten Studien STRIVE und ReSTORE. Auf Basis der patientenindividuellen Daten der zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens herangezogenen Studien STRIVE und ReSTORE wurde eine gepoolte Analyse aufgrund der hohen Vergleichbarkeit des Studiendesigns und der Populationen durchgeführt.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der in der Nutzenbewertung eingeschlossenen RCT wurde entsprechend den Anforderungen des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements vorgenommen. Die Bewertung des Verzerrungspotentials auf Studien- und Endpunktebene erfolgte basierend auf den vorgegebenen Bewertungsbögen und das Verzerrungspotential wurde für die Studien STRIVE und ReSTORE als niedrig eingestuft.

Aufgrund des Vorliegens einer gepoolten Analyse basierend auf den zwei randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien STRIVE und ReSTORE (Evidenz der höchsten Stufe 1a) in Verbindung mit der reduzierten Ergebnissicherheit einzelner Endpunkte die Aussagekraft der Nachweise als „hoch“ einzustufen, so dass sich ein **Hinweis** für einen **Zusatznutzen** ergibt.

Tabelle 1-7 zeigt die wichtigsten Ergebnisse aus der gepoolten Analyse der Studien STRIVE und ReSTORE, welche zur Ableitung des Zusatznutzens von Rezafungin herangezogen wurden. Die Bewertung der Verträglichkeit wurde anhand der Safety-Population durchgeführt, welche alle Patienten umfasst, die zu einem Behandlungsarm randomisiert wurden und mindestens eine Prüfpräparat-Dosis erhalten hatten. Die Analysen zu allen anderen Endpunkten wurden auf Basis des modified intent-to-treat (mITT)-Analyseset durchgeführt, da in dieser Population eine dokumentierte Candida-Infektion vor der Randomisierung vorlag. Im Folgenden werden die Ergebnisse zusammenfassend dargestellt:

*Vergleichbares Behandlungsergebnis des primären Endpunkten Gesamtmortalität an Tag 30 (-2):*

In der gepoolten Analyse betrug die Rate der Gesamtmortalität an Tag 30 19 % (26 von 139 Patienten) in der Rezafungin-Gruppe und 19 % (30 von 155) in der Caspofungin-Gruppe (relatives Risiko [RR] 0,966 [95% KI 0,602; 1,550]) (siehe Tabelle 1-7). Damit ist das Behandlungsergebnis von Rezafungin in Bezug auf die Mortalitätsrate vergleichbar mit Caspofungin.

*Signifikante Reduktion der Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur:*

In den Studien STRIVE und ReSTORE wurde eine Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur durchgeführt. Eine frühe Eradikation des Pilzes ist für den Behandlungserfolg der invasiven Candidainfektion entscheidend. Etwa 50 % der invasiven Candidainfektionen resultieren aus einer hämatogenen Streuung der Erreger aus der Blutbahn in unterschiedliche Gewebe, weshalb die frühe Eradikation der Candidämie essenziell ist, um die Ausbreitung der Infektion in andere Organe zu vermeiden. Die Messung der Blutkultur wird als patientenrelevant angesehen, da die Symptomatik der Candidainfektion unspezifisch ist, der Behandlungserfolg nur anhand einer negativen Blutkultur festgestellt werden kann und die weitere Therapie des Patienten von dem Ergebnis der Blutkulturmessung abhängt. Die meisten invasiven Manifestationen gehen auf eine frühere, nicht diagnostizierte Candidämie zurück, weshalb sich die frühzeitige Behandlung der Candidämie durch die schnelle Eradikation des Erregers aus dem Blut positiv auf den Behandlungsverlauf des Patienten auswirkt.

Die Kaplan-Meier-Analyse der Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur zeigt, dass die Behandlung mit Rezafungin mit einer signifikant kürzeren Zeit bis zum Erreichen der negativen Blutkultur als Caspofungin verbunden ist. Bei dem Teil der mITT-Population, bei dem zeitnah vor der Randomisierung eine positive Blutkultur nachgewiesen wurde, war der Unterschied in der Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur sehr ausgeprägt (inverses Hazard Ratio [iHR]: 0,66 [95 % KI 0,5; 0,88]  $p = 0,005$ ) (siehe Tabelle 1-7). Damit ergibt sich ein früher Behandlungsvorteil, welcher möglicherweise auf das hohe Front-loading Dosierungsschema von Rezafungin zurückzuführen ist.

*Vergleichbares Ergebnis bei der mykologischen Eradikation an Tag 5 und Tag 14:*

An Tag 5 lag der Anteil der Patienten in der mITT-Population mit mykologischer Eradikation bei 73 % (102 von 139) in der Rezafungin-Gruppe und 65 % (100 von 155) in der Caspofungin-Gruppe (RR: 1,137 [95% KI 0,975; 1,327]  $p = 0,1304$ ) (siehe Tabelle 1-7). Die mykologischen Eradikationsraten waren an Tag 14 ähnlich und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. An Tag 14 betragen die Raten in der mITT-Population 72 % (100 von 139) und 68 % (106 von 155) in der Rezafungin- bzw. Caspofungin-Gruppe (RR: 1,052 [95% KI 0,906; 1,221]  $p = 0,5260$ ) (siehe Tabelle 1-7).

*Signifikanter Vorteil beim Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome zurechenbar der invasiven Candidainfektion:*

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 1-7).

*Vergleichbares Behandlungsergebnis beim primären Endpunkt Gesamtansprechen an Tag 14:*

Das Gesamtansprechen ist ein kombinierter Endpunkt, der sich in der Studie STRIVE aus der mykologischen Eradikation und der Bewertung der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf die invasive Candidainfektion zurückzuführen sind, zusammensetzt (programmatisch bestimmt) und der sich in der Studie ReSTORE aus den Endpunkten klinische Heilung, radiologisches Ansprechen (bei Probanden mit invasiver Candidiasis, die bei Studienbeginn durch radiologische/bildgebende Verfahren dokumentiert wurde) und der mykologischen Eradikation [bestätigt durch das Data Review Committee (DRC)] zusammensetzt. Die patientenindividuellen Daten beider Studien wurden in der gepoolten Analyse zusammengefasst. Das Gesamtansprechen an Tag 14 war zwischen den Behandlungsgruppen mit 65 % (90 von 139 Patienten) in der Rezafungin-Gruppe und 63 % (97 von 155) in der Caspofungin-Gruppe vergleichbar (RR: 1,024 [0,863; 1,216] p = 0,8087) (siehe Tabelle 1-7).

*Verringerung der klinischen Belastung:*

Da Rezafungin im Vergleich zur täglichen, intravenösen Verabreichung anderer derzeit verfügbarer Echinocandine nur einmal wöchentlich verabreicht werden muss, wurde der Aufwand für die klinische Versorgung der Patienten während der empfohlenen 14-tägigen Behandlungsdauer durch das einmal wöchentliche, einfache Dosierungsschema erheblich reduziert. Die durch die verlängerte Halbwertszeit von Rezafungin ermöglichte hohe Loading Dosis ist ein Erklärungsansatz für den Vorteil von Rezafungin im Vergleich zu Caspofungin bei der frühen mykologischen Eradikation an Tag 5.

*Reduktion der Hospitalisierungsdauer:*

Die Behandlung mit Rezafungin führte im Vergleich zur Behandlung mit Caspofungin zu einer geringeren Hospitalisierungsdauer (mittlere bereinigte Differenz 2,9 Tage) sowie zu einer numerisch kürzeren mittleren Verweildauer auf der Intensivstation.

*Gutes Sicherheitsprofil, nicht klinisch relevant unterschiedlich zu Caspofungin:*

Behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse (TEAE, Treatment-Emergent Adverse Event) traten bei 138 von 151 Patienten (91 %) in der Rezafungin-Gruppe und 138 von 166 Patienten (83 %) in der Caspofungin-Gruppe der Safety-Population auf. Dieser Unterschied war nicht klinisch relevant ( inverses RR [iRR] = 0,91 [95 %-KI 0,836; 0,989], p = 0,030). Die hohe Zahl der unerwünschten Ereignisse und TEAE im Rahmen der klinischen Studien ist im Wesentlichen auf die Schwere der Grunderkrankung der Patienten zurückzuführen. Die Substanzen werden im Allgemeinen als gut verträglich eingeordnet. Die häufigsten TEAE, die bei mindestens 10 % in einer der beiden Behandlungsgruppen auftraten, waren Hypokaliämie, Pyrexie und Diarrhöe. Diese traten mit einer vergleichbaren, nicht signifikant unterschiedlichen Häufigkeit in beiden Behandlungsarmen auf. Schwere TEAE traten bei 74 von 151 Patienten (49 %) bzw. 85 von 166 Patienten (51,2 %) in der Rezafungin bzw. Caspofungin-Gruppe der gepoolten Analyse auf. Schwerwiegende TEAE (SAE) traten bei 83 von 155 Patienten (55 %) bzw. 81 von 166 Patienten (48,8 %) der Safety-Population auf. Beide Behandlungsgruppen wiesen in etwa bei gleich vielen Probanden TEAE auf, die zum Therapieabbruch führten. In beiden Behandlungsgruppen waren die Raten der während der Studien aufgetretenen Todesfälle vergleichbar mit 35 von 151 Patienten (23,2 %) bzw. 40 von 166 Patienten (24,1 %). Das

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Auftreten von unerwünschten Ereignissen von speziellem Interesse (AESI) war vergleichbar und unterschied sich nicht signifikant zwischen beiden Behandlungsgruppen der gepoolten Population. Somit ist Rezafungin und Caspofungin ein nicht klinisch relevant unterschiedliches Sicherheitsprofil zu attestieren.

In der Gesamtschau wird durch die vorgelegten Daten gezeigt, dass die Therapie mit Rezafungin im Vergleich zu Caspofungin

- Eine signifikante und klinisch relevante Reduktion der
  - o Zeit bis zum Erreichen der negativen Blutkultur
  - o systemischen Anzeichen und Symptome der invasiven Candidainfektion
- und eine gute Verträglichkeit, nicht klinisch relevant unterschiedlich zur Behandlung mit Caspofungin, aufweist.

Insgesamt zeigt Rezafungin einen **Hinweis** für einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

Die invasive Candidainfektion ist eine schwere Infektion, ausgelöst durch einzelne *Candida* spp., welche sich über den Blutkreislauf ausbreiten und lebenswichtige Organe, wie Gehirn, Nieren, Herz, Lunge oder Leber befallen können. Dadurch können sich unterschiedliche, schwerwiegende Erkrankungen, wie zum Beispiel Sepsis, Peritonitis, Endokarditis oder Meningitis entwickeln. Klinisch gibt es drei Ausprägungen der invasiven Candidainfektion: Candidämie (*Candida* spp. im Blut nachweisbar), invasive Candidiasis (Organbefall) und invasive Candidiasis mit Candidämie. Die Candidämie ist die häufigste klinische Manifestation.

Etwa 50 % der invasiven Candidainfektionen treten bei Patienten auf, die auf der Intensivstation behandelt werden. 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 ausgelöst werden, die nach chirurgischen Interventionen auftreten können und implantierte medizinische Geräte oder eine Therapie mit Breitspektrumantibiotika können einen Einfluss auf die Entwicklung einer invasiven Candidainfektion haben. Im Median erkranken die Patienten in einem Alter von 63–69 Jahren und Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (etwa 58 %; etwa 42 %).

Die invasive Candidiasis macht etwa 70 % der invasiven Pilzinfektionen aus und geht mit einer hohen Mortalitätsrate einher. Von täglich etwa 79 Fällen in Europa enden etwa 29 (37 %) innerhalb eines Monats tödlich.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Mortalitätsrate bei invasiven Candidainfektionen ist nach wie vor sehr hoch und kann nur durch einen frühen Behandlungsbeginn und einer damit verbundenen frühen Eradikation weiter reduziert werden. Der frühzeitigen Behandlung steht entgegen, dass die Diagnose der invasiven Candidainfektion schwierig ist, da es keine spezifischen klinischen Symptome gibt und Kolonisation und Infektion schwer zu unterscheiden sind. Die Blutkultur stellt den Goldstandard in der Diagnostik der invasiven Candidainfektion dar.

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. Es 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.

Durch die verminderte Toxizität und die verlängerte Halbwertszeit von Rezafungin ergibt sich die Möglichkeit, höhere Dosen zu verabreichen. Dadurch ermöglicht Rezafungin eine schnellere Eradikation als die anderen Echinocandine, welche bereits die Standardtherapie für invasive Candidainfektionen darstellen. Mit Rezafungin können aktuelle Grenzen in der Behandlung von invasiven Candidainfektion überwunden werden.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen	33.196 (31.825–34.567)

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

<b>Anwendungsgebiet</b>		<b>Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>	<b>Anzahl der Patienten in der GKV</b>
<b>Kodierung<sup>a</sup></b>	<b>Kurzbezeichnung</b>			
A	Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen	Erwachsene mit invasiver Candidainfektion	Beträchtlich	33.196 (31.825–34.567)
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

## 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen	8.724,29 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
Entfällt <sup>b</sup>				
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Da es sich bei Rezafungin um ein Orphan Drug handelt, ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen				



## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

### Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rezzayo<sup>®</sup> sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung invasiver Pilzinfektionen eingeleitet werden.

#### Dosierung

Am 1. Tag wird eine Initialdosis von 400 mg als Einzelgabe angewendet, gefolgt von 200 mg an Tag 8 und anschließend einmal wöchentlich.

Die Dauer der Behandlung sollte sich nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen des Patienten richten. Im Allgemeinen sollte eine antimykotische Therapie über mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturendergebnis fortgesetzt werden. Während klinischer Studien wurden die Patienten bis zu 28 Tage lang mit Rezafungin behandelt. Die Sicherheitsinformationen zu einer Behandlung mit Rezafungin über mehr als 4 Wochen sind begrenzt.

Wenn eine geplante Dosis nicht am geplanten Tag angewendet wird, sollte die versäumte Dosis so bald wie möglich angewendet werden.

- Wenn die ausgelassene Dosis innerhalb von 3 Tagen nach dem geplanten Tag angewendet wird, kann die nächste wöchentliche Dosis plangemäß gegeben werden.
- Wenn die ausgelassene Dosis mehr als 3 Tage nach dem geplanten Tag angewendet wird, ist der Dosierungsplan zu ändern, um zu gewährleisten, dass bis zur nächsten Dosis mindestens 4 Tage vergehen.
- Wenn die Anwendung mehr als 2 Wochen nach der ausgelassenen Dosis wiederaufgenommen wird, ist die Behandlung mit der Initialdosis von 400 mg wiederaufzunehmen.

#### Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Nach Rekonstitution und Verdünnung sollte die Lösung mittels langsamer intravenöser Infusion über einen Zeitraum von ca. 1 Stunde angewendet werden. Die Infusionsdauer kann auf bis zu 180 Minuten verlängert werden, um etwaige auftretende Symptome einer infusionsbedingten Reaktion zu mildern.

**Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel der Klasse der Echinocandine.

**Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Das Potenzial von Rezafungin für Arzneimittelwechselwirkungen wurde mit einer Reihe von Testsubstraten von Cytochrom-P450-Enzymen und/oder Transporterproteinen klinisch untersucht. Es gilt als unwahrscheinlich, dass die Dosis von Arzneimitteln, die Substrate für die Enzyme CYP2C8, CYP3A4, CYP1A2 und CYP2B6 sowie für die Transporterproteine P-gp, BCRP, OATP, OCT1, OCT2, MATE1 und MATE2 sind, bei gleichzeitiger Anwendung mit Rezafungin angepasst werden muss.

Das Potenzial von Rezafungin für Arzneimittelwechselwirkungen wurde mit einer Reihe gleichzeitig angewendeter Arzneimittel ebenfalls klinisch untersucht. Es gilt als unwahrscheinlich, dass die Dosis von Tacrolimus, Ciclosporin, Ibrutinib, Mycophenolatmofetil und Venetoclax, bei gleichzeitiger Anwendung mit Rezafungin, angepasst werden muss.

*In vitro* ist Rezafungin metabolisch stabil, und es wurde festgestellt, dass es kein Substrat für die Transporterproteine BCRP, P-gp, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCTN1 und OCTN2 ist. Daher gilt es als unwahrscheinlich, dass die Dosis von Rezafungin bei gleichzeitiger Anwendung von Rezafungin mit anderen Arzneimitteln angepasst werden muss.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Rezzayo<sup>®</sup> hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.