

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Wirkstoff Rezafungin (D-1046)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
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 Pilzerkrankung, 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 Bauchevidenz 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 design 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 Patientenanzahl 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 Rezafungin 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 Rezafungin 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 „Gesamtmortalität“ 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 Gesamtmortalität hat aus unserer Perspektive nicht die große Rolle gespielt. Wir haben natürlich wahrgenommen, dass der Gemeinsame Bundesausschuss die Gesamtmortalität 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 Gesamtmortalität 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 Rezapfungin, 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 Schnorpfeil. Dann ist Herr Professor Ruhnke an der Reihe.

**Herr Dr. Schnorpfeil (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 deziert 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