

Dokumentvorlage, Version vom 16.12.2021

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rezafungin (Rezzayo[®])

Mundipharma GmbH

Modul 4A

*Zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei
Erwachsenen*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 31.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	8
Abkürzungsverzeichnis	9
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	12
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik	21
4.2.1 Fragestellung	21
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung	25
4.2.3 Informationsbeschaffung	26
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers	26
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche	26
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	27
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	28
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse	32
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien	32
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	32
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	50
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	53
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	53
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche	54
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen	57
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	57
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	57
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	57
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	59
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	61
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	61
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen	63
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	88
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	91
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	91
4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtmortalität an Tag 30 (-2)	95
4.3.1.3.1.2 Morbidität: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur	102

4.3.1.3.1.3	Morbidität: Mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14	107
4.3.1.3.1.4	Morbidität: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind	113
4.3.1.3.1.5	Morbidität: Klinisches Ansprechen	121
4.3.1.3.1.6	Morbidität: Gesamtansprechen	125
4.3.1.3.1.7	Morbidität: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation	130
4.3.1.3.1.8	Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse	137
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	180
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen – Gesamtmortalität an Tag 30 – RCT	185
4.3.1.3.2.2	Subgruppenanalysen – Mykologische Eradikation an Tag 5 und 14 nach Candida spp. – RCT	185
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	189
4.3.2	Weitere Unterlagen	189
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	189
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	189
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	190
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	190
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	191
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	193
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	193
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	193
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	193
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	194
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	194
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	195
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	196
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	196
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	196
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	196
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	197
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	197
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	197
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	198
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	198
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	198
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	198
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	199
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	205
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	205
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	205

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	205
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	206
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	206
4.6	Referenzliste.....	207
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		215
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		217
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		218
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		219
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		220
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		261

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: 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.....	16
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	58
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	59
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	61
Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	62
Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	63
Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	64
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)	68
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Population (mITT-Population)	71
Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität: Gesamtmortalität an Tag 30 (-2) – RCT	95
Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität: Gesamtmortalität an Tag 30 (-2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	96
Tabelle 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität: Gesamtmortalität an Tag 30 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)	98
Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur – RCT	102
Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	103
Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population, Patienten mit positiver Blutkultur vor der Randomisierung)	104

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14 – RCT	107
Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität: Mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)	110
Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome nach Visite, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind – RCT	113
Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt “Morbidität: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)	116
Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Klinisches Ansprechen – RCT	121
Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität: Klinisches Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	122
Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Klinisches Ansprechen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)	123
Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Gesamtansprechen – RCT .	125
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität: Gesamtansprechen“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Gesamtansprechen an Tag 14– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)	128
Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation – RCT	130
Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	130
Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)	132
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT.	137

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	140
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (Safety-Population)	142
Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOK und PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (Safety-Population)	146
Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (Safety-Population)	154
Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Studien STRIVE, ReSTORE, und die gepoolte Analyse (Safety-Population)	159
Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse bei mindestens 10 Probanden und mindestens 1 % der Probanden in einem Studienarm nach SOK und PT- Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (Safety-Population)	162
Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (Safety-Population)	170
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach MedDRA SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (Safety-Population)	174
Tabelle 4 -42 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – mITT-Population.....	182
Tabelle 4-43: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>.....	183
Tabelle 4-44: Subgruppenanalyse zum Endpunkt Mykologische Eradikation an Tag 5 und 14 nach Candida spp. zu Baseline – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)	187
Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	190
Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	191
Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	191
Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	192
Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	192

Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	194
Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	194
Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	195
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	195
Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen	197
Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	197
Tabelle 4-56: 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.....	200
Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	205
Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie STRIVE.....	220
Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ReSTORE.....	240
Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>.....	262

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	60
Abbildung 4-2: Design der Studie STRIVE – Studiendesign für Probanden nur mit Candidämie.....	79
Abbildung 4-3: Design der Studie STRIVE – Studiendesign für Probanden mit invasiver Candidiasis mit und ohne Candidämie.....	80
Abbildung 4-4: Design der Studie ReSTORE.....	84
Abbildung 4-5: Zeit bis zum Tod in der gepoolten Analyse der Studien STRIVE und ReSTORE (mITT Population).	100
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Diagramm der Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur in der gepoolten Analyse (mITT-Population, Patienten mit positiver Blutkultur vor der Randomisierung)	105
Abbildung 4-7: Subgruppenanalysen der Gesamtmortalitätsraten an Tag 30, gepoolte Population der Studien STRIVE und ReSTORE (mITT-Population).	185
Abbildung 4-8. Patientenflussdiagramm nach CONSORT für die Studie STRIVE.....	239
Abbildung 4-9: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für die Studie ReSTORE.....	260

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
ANC	absolute Anzahl neutrophiler Blutzellen
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
BMI	Body-Mass-Index
C	Celsius
C.	Candida
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Studienbericht (Clinical Study Report)
d.h.	das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DMyKG	Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft
DRC	Data Review Committee
DSMB	Daten- und Sicherheitsüberwachungsgremium (Data and Safety Monitoring Board)
eCRF	Elektronischer Fallberichtsformular (electronic Case Report Form)
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
EOT	Behandlungsende (end of treatment)
ESCMID	European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases
F	Fahrenheit
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good clinical practice
HR	Hazard Ratio
IDSA	Infectious Diseases Society of America
iHR	Inverses Hazard Ratio
inkl.	inklusive
IPD	Individuelle Patientendaten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

iRR	Inverses Relatives Risiko
ITT	Intent-to-Treat
IV	intravenös
IRT	Interaktive Antworttechnologie (integrated response system)
IWRS	Interactive Web Response System
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
Max.	Maximum
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities)
mITT	Modified Intent-to-Treat
Min.	Minimum
mg	Milligramm
n	Größe der Stichprobe
N	Grundgesamtheit der Population
NA	Nicht analysiert
NCI-CTCAE	Gewöhnlichen Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events)
NE	nicht bestimmbar (non-estimable)
NI	Nichtunterlegenheit
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
PK	Pharmakokinetik
PT	Bevorzugter Begriff (Preferred Term)
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan (Statistical Analysis Plan)
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOK	Systemorganklasse (System Organ Class)
spp.	Species pluralis (lateinisch für mehrere Arten einer Gattung)

STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes TEAE
TEAE	Behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (Treatment-Emergent Adverse Event)
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
WHO	World Health Organization
VerfO	Verfahrensordnung
z.B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Wie ist der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Rezafungin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer invasiven Candidainfektion (Candidämie und/oder invasiver Candidiasis) unter Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit zu bewerten? Zur Bewertung des Zusatznutzens von Rezafungin wird ein Vergleich gegenüber einer Behandlung mit Caspofungin herangezogen.

Rezafungin ist ein Antimykotikum aus der Substanzklasse der Echinocandine, das zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei erwachsenen Patienten eingesetzt wird. Es ist hochwirksam gegen Pilzinfektionen, die durch *Candida* spp. ausgelöst werden. Echinocandine werden sowohl in der deutschen S1 Leitlinie „Diagnose und Therapie von *Candida* Infektionen“ der DMykG (Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft) und PEG (Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie) aus dem Jahr 2020 [1], der „Leitlinie für die Diagnose und die Behandlung von *Candida*-Infektionen bei nicht-neutropenischen, erwachsenen Patienten“ der European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) aus dem Jahr 2012 [2], als auch in der internationalen „Leitlinie für die klinische Praxis für die Behandlung von Candidiasis“ der Infectious Diseases Society of America (IDSA) aus dem Jahr 2016 [3] als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung invasiver Candidainfektionen (inklusive der Manifestation Candidämie) empfohlen.

Bei der invasiven Candidainfektion handelt es sich um eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch verschiedene *Candida* spp. verursacht wird [1, 4, 5]. 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 [6]. Die invasive Candidainfektion ist ein Sammelbegriff für drei klinische Zustände: Candidämie (*Candida* spp. im Blut nachweisbar), invasive Candidiasis (Organbefall) und invasive Candidiasis mit Candidämie. Die Candidämie ist die häufigste klinische Manifestation [7, 8].

Rezafungin ist in Europa als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden zugelassen („Orphan Drug“) [9]. Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt. Nachweise nach § 35a Abs. 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V müssen vorbehaltlich eines Beschlusses nach Absatz 3b nicht vorgelegt werden, vorausgesetzt, der Umsatz in den letzten 12 Kalendermonaten übersteigt nicht 30 Millionen Euro [10, 11].

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden ist keine zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) zu benennen und Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens können auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen [10]. Nach dem 5. Kapitel § 12 Nr. 1 der Verfahrensordnung des Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) ist das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen nachzuweisen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen

besteht. Für Rezafungin liegen zwei zulassungsrelevante, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studien vor, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin gegenüber Caspofungin bei erwachsenen Patienten mit einer invasiven Candidainfektion (stratifiziert in Candidämie und/ oder invasiver Candidiasis) untersuchen. Caspofungin stellt eine der vom G-BA im Beratungsgespräch am 14.05.2020 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien dar [12].

Das vorliegende Nutzendossier bezieht sich auf alle Patienten, die der in Europa zugelassenen Indikation entsprechen [9].

Datenquellen

Da es sich bei Rezafungin um ein Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden handelt, wird die Fragestellung basierend auf den Zulassungsstudien STRIVE und ReSTORE beantwortet. Die Verpflichtung, systematische Literaturrecherchen durchzuführen, entfällt [13].

Bei diesen Phase 2- und 3-Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studien, die die Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin gegenüber Caspofungin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer invasiven Candidainfektion untersuchen. Während es sich bei der STRIVE-Studie um eine explorative, Phase 2-Studie handelt, ist das Studiendesign der ReSTORE-Studie auf die Untersuchung der Nichtunterlegenheit (NI) gegenüber Caspofungin beim primären Wirksamkeitsnachweis in der modified intent-to-treat (mITT)-Population ausgelegt. In der ReSTORE-Studie ist der primäre Endpunkt definiert durch die Food and Drug Administration (FDA) die Gesamtmortalität an Tag 30 in der mITT-Population, und der primäre Endpunkt definiert durch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) der Endpunkt Gesamtansprechen an Tag 14 in der mITT-Population.

Entsprechend der jeweiligen Fachinformation wurde Rezafungin 1-mal wöchentlich und Caspofungin täglich verabreicht [14, 15]. Bei der Eingangs-Diagnosestellung in den Studien wurde zwischen den beiden Diagnosen *Candidämie* (ohne Organbefall) und *invasive Candidiasis* (mit oder ohne Candidämie) unterschieden. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Diagnose (nur Candidämie; invasive Candidiasis), „Acute Physiology And Chronic Health Evaluation“ (APACHE) II-Score und absoluter Anzahl neutrophiler Blutzellen (ANC). Die Studiendauer betrug maximal 63 Tage, wobei die Behandlungsdauer mindestens 14 Tage und maximal 28 Tage betrug. In der STRIVE-Studie war eine weitere Zusatzbehandlung an Tag 15 (Verum-Gruppe) oder an den Tagen 15-21 (Kontroll-Gruppe) möglich. Für Probanden mit invasiver Candidiasis war eine zusätzliche fakultative Behandlung an Tag 22 (Rezafungin-Gruppen) oder an den Tagen 22-28 (Caspofungin-Gruppe) möglich. Bei Probanden mit Candidämie erfolgte ein Follow-up-Besuch an den Tagen 45-52 und bei Probanden mit invasiver Candidiasis an den Tagen 52-59. In der ReSTORE-Studie war eine optionale Verlängerung der Behandlung um 2 Wochen bei Candidämie und/ oder invasiver Candidiasis möglich. Ein Follow-up-Besuch erfolgte an den Tagen 52-59. Daher deckt das Behandlungsschema der klinischen Studien die Angaben zur Dosierung in der Fachinformation von Rezafungin adäquat ab, welches eine Initialdosis von 400 mg als Einzelgabe an Tag 1,

gefolgt von 200 mg an Tag 8 und anschließend eine einmal wöchentliche Gabe vorsieht [14]. Wie in der Fachinformation angegeben, sollte sich die Dauer der Behandlung nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen des Patienten richten und die antimykotische Therapie sollte über mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturergebnis fortgesetzt werden. In den klinischen Studien STRIVE und ReSTORE wurden die Patienten bis zu 28 Tage mit Rezafungin behandelt. Die Probanden wurden in der Dosisfindungsstudie STRIVE nach der Screeningphase 1:1:1 auf die beiden Verumarme (Rezafungin intravenös (IV), 400 mg/400 mg bzw. Rezafungin IV 400 mg/200 mg) und auf den Vergleichsarm (Caspofungin IV) verteilt. In der Phase 3-Studie (ReSTORE) wurden die Probanden nach der Screeningphase 1:1 auf den Verumarm (Rezafungin IV) und Vergleichsarm (Caspofungin IV) verteilt. Entsprechend der unterschiedlichen Dosierungsschemata (Rezafungin- wöchentliche Gabe; Caspofungin- tägliche Gabe) wurden den Probanden zusätzliche Placeboinjektionen verabreicht, um die Verblindung sicherzustellen. Frühestens ≥ 3 Tage nach Therapiebeginn bestand im Vergleichsarm die Möglichkeit eines Wechsels auf eine Deeskalationstherapie mit oral verabreichtem Fluconazol.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 des Dossiers auszufüllen [13]. Daher entfällt die Verpflichtung, Ein- und Ausschlusskriterien zu definieren. Angaben zum Ausmaß des Zusatznutzens müssen bei Arzneimitteln zur Behandlung seltener Leiden auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien erfolgen [10].

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Die zulassungsrelevanten randomisierten, aktiv-kontrollierten Studien STRIVE und ReSTORE wurden gemäß der Items 1 bis 14 des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT) Statements basierend auf dem jeweiligen klinischen Studienbericht (CSR, Clinical study report), dem statistischen Analyseplan (SAP) und dem Studienbericht sowie zugehörigen Amendments beschrieben und beurteilt (siehe Anhang 4-E).

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde von zwei unabhängigen Reviewern für jede eingeschlossene Studie bewertet. Endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte wurden systematisch nach den Richtlinien des G-BA und des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) bewertet. Als Datenbasis dienten die zur Verfügung stehenden Informationen aus den vollständigen CSR [16, 17].

Aufgrund des hohen Maßes an Vergleichbarkeit der Studiendesigns und der Patienteneigenschaften der Studien STRIVE und ReSTORE wurden die individuellen Patientendaten (IPD) meta-analytisch zusammengefasst. Die gepoolte Analyse wurde in Form der integrierten Zusammenfassung der Wirksamkeit und der integrierten Zusammenfassung der Verträglichkeit für die Zulassung bei der EMA eingereicht und werden dementsprechend auch in diesem Dossier dargestellt.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-1 zeigt die wichtigsten Ergebnisse aus der gepoolten Analyse der zwei abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten, multizentrischen Phase 2 -(STRIVE) und Phase 3 -(ReSTORE) Studien, 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 mITT-Analysesets durchgeführt, da in dieser Population eine dokumentierte Candidainfektion vor der Randomisierung vorlag.

Tabelle 4-1: 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] ^a p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität an Tag 30	RR: 0,97 [0,602; 1,550] p = 1,0 ^b	↔
Morbidität		
Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur	HR: 1,51 [1,13; 2,02] iHR: 0,66 [0,5; 0,88] p = 0,005 ^c	beträchtlicher Zusatznutzen
Mykologische Eradikation an Tag 5	RR: 1,137 [0,975; 1,327] p = 0,1304 ^b	↔
Mykologische Eradikation an Tag 14	RR: 1,052 [0,906; 1,221] p = 0,5260 ^b	↔
Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome an Tag 5	RR: 1,027 [0,915; 1,154] p = 0,7489 ^b	↔
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 ^b	geringer Zusatznutzen
Klinisches Ansprechen an Tag 14	RR: 1,041 [0,896; 1,211] p = 0,6134 ^b	↔
Gesamtansprechen an Tag 14	RR: 1,024 [0,863; 1,216] p = 0,8087 ^b	↔

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Gesamtzahl der Tage auf der Intensivstation über alle Einweisungen hinweg	RD: -7,08 [-15,02; 0,87] p = 0,0801 ^d	↔
Verträglichkeit		
Jegliche TEAE	RR: 1,099 [1,011; 1,196] / iRR: 0,91 [0,836; 0,989] p = 0,030 ^b	↔
Leichte TEAE	RR: 1,195 [0,709; 2,013] p = 0,533 ^b	↔
Moderate TEAE	RR: 1,429 [0,937; 2,179] p = 0,103 ^b	↔
Schwere TEAE	RR: 0,957 [0,768; 1,193] p = 0,736 ^b	↔
Schwerwiegende TEAE	RR: 1,126 [0,911; 1,393] p = 0,311 ^b	↔
TEAE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 1,026 [0,512; 2,054] p = 1,000 ^b	↔
TEAE mit Todesfolge	RR: 0,962 [0,647; 1,430] p = 0,895 ^b	↔
Jegliche AESI	RR: 2,199 [0,769; 6,2870] p = 0,185 ^b	↔
Schwere AESI	RR: 1,374 [0,376; 5,023] p = 0,741 ^b	↔
Schwerwiegende AESI	RR: 2,199 [0,201; 24,003] p = 0,607 ^b	↔
^a Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde das inverse Effektmaß gebildet. ^b Fisher's Exact Test ^c Stratifizierter Log-Rank-Test ^d 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; KI = Konfidenzintervall; RD= Risikodifferenz, RR= Relatives Risiko; iRR= inverses Relatives Risiko; TEAE = treatment-emergent adverse events Quellen: Zusatzanalysen ISE [18], Zusatzanalysen ISS [19]		

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 4-14). Damit ist das Behandlungsergebnis von Rezafungin in Bezug auf die Mortalitätsrate vergleichbar gegenüber dem von 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 [20]. Die Messung der Blutkultur wird als patientenrelevant angesehen, da die Symptomatik der Candidainfektion unspezifisch ist, der Behandlungserfolg 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 die Behandlung mit 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 4-16). Damit ergibt sich ein früher Behandlungsvorteil, welcher möglicherweise auf das hohe front-loading Dosierungsschema von Rezafungin zurückzuführen ist [21].

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

Am 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 4-20). Die mykologischen Eradikationsraten waren an Tag 14 ähnlich und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. An Tag 14 betrug 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 4-20).

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 4-23).

Vergleichbares Behandlungsergebnis beim primären Endpunkt Gesamtansprechen an Tag 14:

Das Gesamtansprechen ist ein kombinierter Endpunkt, der sich in der Studie STRIVE aus den Endpunkten mykologische Eradikation und Abklingen 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 (Operationalisierung: Tabelle 4-27). 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 Patienten) in der Caspofungin-Gruppe vergleichbar (RR: 1,024 [0,863; 1,216] $p = 0,8087$) (siehe Tabelle 4-29).

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 bei 138 von 166 Patienten (83 %) in der Caspofungin-Gruppe der Safety-Population auf. Dieser Unterschied war nicht klinisch relevant (inverses relatives Risiko (iRR) = 0,91 [95 %-KI 0,836; 0,989], $p = 0,030$). Die hohe Zahl der unerwünschten Ereignisse (UE) und TEAE im Rahmen der klinischen Studien ist im Wesentlichen auf die Schwere der Grunderkrankungen der Patienten zurückzuführen. Die Substanzen werden im Allgemeinen als gut verträglich eingeordnet [1]. 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. Die TEAE, die bei mindestens 5 % der Probanden in einem Behandlungsarm einer Studie auftraten, sind in Tabelle 4-35 aufgeführt. 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 (SUE) 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 Auftreten von UE von speziellem Interesse (AESI, Adverse Events of Special Interest) 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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Invasive Candidainfektionen stellen trotz bestehender Therapieoptionen nach wie vor eine ernsthafte Bedrohung für Krankenhauspatienten dar, und es besteht kein Zweifel daran, dass es sich bei der invasiven Candidainfektion um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt [1, 4, 5]. 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.

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.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

In diesem Nutzendossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Rezafungin gegenüber Caspofungin, zur Behandlung der Candidämie und/oder invasiven Candidiasis bei Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren, im Hinblick auf patientenrelevante Endpunkte in den Kategorien Mortalität, Morbidität und Verträglichkeit untersucht und dargestellt. Basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rats vom 16. Dezember 1999 hat Rezafungin im Jahr 2023 durch die EMA für die Indikation Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen den Status eines „Arzneimittels zur Behandlung eines seltenen Leidens“ (Orphan Drug) erhalten [22]. Der Orphan Drug Status wurde in der „Positive Opinion“ durch das zuständige Komitee der EMA und mit der Zulassung bestätigt [23].

Patientenpopulation

Laut Fachinformation ist Rezafungin zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen indiziert [14]. Die invasive Candidainfektion ist eine schwere Pilzinfektion, die durch verschiedene Candida spp. verursacht wird, die sich über den Blutkreislauf ausbreitet und lebenswichtige Organe wie Gehirn, Nieren, Herz, Lunge und Leber befällt. Dies führt zur

Entwicklung verschiedener schwerwiegender Erkrankungen wie Sepsis, Peritonitis, Endokarditis und Meningitis [6]. Invasive Candidainfektion ist ein Sammelbegriff für drei klinische Zustände: Candidämie (*Candida* spp. im Blut nachweisbar), invasive Candidiasis (Organbefall) und invasive Candidiasis mit Candidämie. Die Candidämie ist die häufigste klinische Manifestation [7, 8]. Es handelt sich bei der invasiven Candidiasis um eine Infektion, welche Patienten meist in Zusammenhang mit einer medizinischen Maßnahme erwerben (nosokomiale Infektion). Bei den meisten gesunden Menschen kommt *Candida* unter physiologischen Bedingungen als Kommensale im Magen-Darm-Trakt, auf der Haut und im Urogenitaltrakt vor, ohne diese zu schädigen oder eine Erkrankung zu verursachen [24, 25]. Die Candidiasis tritt häufig bei Personen mit geschwächtem Immunsystem auf, wie beispielsweise Patienten mit hämatologischen Tumorerkrankungen oder Neutropenie, Transplantierte oder Diabetes-Patienten. Außerdem kann eine invasive Candidainfektion über Störungen in den natürlichen Körperbarrieren, wie nach chirurgischen Maßnahmen entstehen oder in Folge einer Chemotherapie auftreten. Auch Menschen, die längere Zeit auf der Intensivstation liegen oder mit invasiven medizinischen Geräten wie Beatmungsgeräten oder Kathetern versorgt werden, sind einem erhöhten Risiko ausgesetzt eine Candidiasis zu entwickeln [26, 27]. Die Symptome einer invasiven Candidiasis können je nach betroffenen Organen variieren, sind oft unspezifisch und können Fieber, Schüttelfrost, Müdigkeit, Muskelschmerzen und Atemprobleme umfassen [1, 6, 24]. Da es sich um eine schwerwiegende Erkrankung mit häufig letalen Ausgängen handelt, ist eine frühzeitige Diagnose und angemessene Behandlung entscheidend, um die Ausbreitung der Infektion zu stoppen und die Mortalität zu reduzieren [4, 28].

Intervention

Die zu bewertende Intervention für die Darstellung und Bewertung des Nutzens und Zusatznutzens umfasst die zulassungskonforme Dosierung von Rezafungin gemäß Fachinformation. Laut den Angaben in der Fachinformation wird Rezafungin zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen wie folgt angewendet:

Am 1. Tag wird eine Initialdosis von 400 mg als Einzelgabe empfohlen, gefolgt von 200 mg an Tag 8 und anschließend einmal wöchentlich, wobei sich die Dauer der Behandlung nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen des Patienten richten soll. Im Allgemeinen sollte eine antimykotische Therapie über mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturergebnis fortgesetzt werden. [14]. Für das Behandlungsende ist unter anderem das Erreichen der negativen (Blut-)Kultur der entscheidende Indikator.

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Rezafungin wird das Behandlungsschema der Zulassung herangezogen (400 mg an Tag 1, gefolgt von 200 mg an Tag 8 und optional bei Bedarf darauffolgend 1x wöchentlich). In den klinischen Studien wurden die Probanden mindestens 14 Tage, aber bis zu 28 Tage mit Rezafungin behandelt. In der Phase-2-Studie (STRIVE) wurden zur Dosisfindung die Probanden in einem Behandlungsarm mit einer Initialdosis von 400 mg Rezafungin an Tag 1, gefolgt von 400 mg Rezafungin an Tag 8 behandelt, und in einem weiteren Behandlungsform wurden die Probanden mit einer Initialdosis von 400 mg an Tag 1, gefolgt von 200 mg Rezafungin an Tag 8 behandelt. Im vorliegenden Dossier werden nur die

Daten der Patienten des Behandlungsarms dargestellt, der die zugelassene Dosierung Rezafungin gemäß der Fachinformation erhielt (Initialdosis von 400 mg, gefolgt von 200 mg Rezafungin an Tag 8) [14].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Da es sich bei Rezafungin um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens handelt, müssen keine Daten gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt werden. 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 Erwachsene mit Candidämie und invasiver Candidiasis wurde vorsorglich folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

„Echinocandine (Caspofungin oder Anidulafungin oder Micafungin)“ [12]

Im klinischen Studienprogramm von Rezafungin wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rezafungin gegenüber Caspofungin bei Erwachsenen mit einer Candidämie und/oder einer invasiven Candidiasis anhand von zwei randomisierten, aktiv-kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht. Die Patienten erhielten randomisiert im Verhältnis 1:1 entweder Rezafungin oder Caspofungin per Infusion in der Dosierung gemäß der jeweiligen Fachinformation [14, 15]. Dementsprechend sollte die Therapie mit Caspofungin mit einer Initialdosis von 70 mg am ersten Tag eingeleitet und danach mit 50 mg pro Tag fortgesetzt werden, wobei sich die Dauer der Behandlung nach dem klinischen Ansprechen des Patienten richtete [15]. In den Zulassungsstudien für die Indikation erfolgte eine Stratifizierung nach Diagnose (Candidämie; invasive Candidiasis), APACHE II-Score und ANC. Da die Dosierungsschemata sich im Verum- und im Vergleichsarm unterschieden (Rezafungin-wöchentliche Gabe; Caspofungin-tägliche Gabe) wurden den Patienten zusätzliche Placeboinjektionen verabreicht, um die Verblindung aufrechtzuerhalten. Frühestens ≥ 3 Tage nach Therapiebeginn bestand im Vergleichsarm die Möglichkeit eines Wechsels auf eine Deeskalationstherapie mit oral verabreichtem Fluconazol.

Obwohl kein Vergleich gegenüber einer zVT erforderlich ist, bilden die für die Zulassung eingereichten Studien die potenzielle zVT des G-BA ab. Im Dossier werden die patientenindividuellen Daten der Studien STRIVE und ReSTORE für die Endpunkte zusammengefasst (gepoolte Population), bei denen dies aufgrund der Operationalisierung der Endpunkte möglich war.

Patientenrelevante Endpunkte

Mittels geeigneter, patientenrelevanter Endpunkte, die im Rahmen methodisch hochwertiger randomisierter, kontrollierter Studien (RCT) betrachtet werden, werden der Nutzen und Zusatznutzen (Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verbesserung der Lebensqualität oder Verringerung von Nebenwirkungen) 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
 - Vergleich der Anzahl an Aufnahmen im Krankenhaus
 - Gesamtlänge des Aufenthalts im Krankenhaus
- Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation
 - Vergleich der Anzahl an Aufnahmen auf die Intensivstation
 - Gesamtlänge des Aufenthalts auf der Intensivstation
- Dauer des Aufenthalts auf der allgemeinen Station
 - Vergleich der Anzahl an Aufnahmen auf der allgemeinen Station
 - Gesamtlänge des Aufenthalts auf der allgemeinen Station

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit

- Gesamtraten der UE
 - Jegliche TEAE
 - Schwere TEAE gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt
 - SUE
 - TEAE, die zum Therapieabbruch führten
 - TEAE mit Todesfolge
 - AESI nach Schweregrad
- TEAE getrennt nach Systemorganklasse (SOK, system organ class) und Preferred term (PT) mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm
- Schwere und schwerwiegenden TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm

- TEAE bei mindestens 10 Probanden und mindestens 1% der Probanden in einem Studienarm
- TEAE, die zum Therapieabbruch führten mit Abbruchgrund nach SOK/PT (deskriptiv)
- AESI nach SOK/PT

Studientyp

Der Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens von Rezapfungin zur Behandlung der Candidämie und/ oder invasiven Candidiasis bei Erwachsenen erfolgt anhand der bestverfügbaren klinischen Evidenz für Rezapfungin und der zVT Caspofungin.

Es werden die randomisierten, kontrollierten, doppelblinden, multizentrischen, Phase 2- (STRIVE) und Phase 3 (ReSTORE) -Studien, sowie die gepoolten Analysen für die Ableitung des Zusatznutzens von Rezapfungin herangezogen.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo, ist dieser Abschnitt nicht auszufüllen [13]. Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten.

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [13]. Daher wurde auf eine systematische Literaturrecherche verzichtet.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in 0 zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [13]. Daher wurde auf eine Suche in Studienregistern verzichtet.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden gilt der Zusatznutzen mit der Zulassung als belegt. Es sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [13]. Daher wurde auf eine Suche auf der Webseite des G-BA verzichtet.

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [13].

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden sind nur die Abschnitte 4.4.2 und 4.4.3 zu bearbeiten [13].

Für Rezafungin liegen randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische, doppelblinde Phase 2- und 3-Studien vor (STRIVE und ReSTORE). Für die Einstufung des Verzerrungspotentials werden einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen. Eine zusammenfassende Bewertung des Verzerrungspotentials wird nicht vorgenommen.

Die Beurteilung einzelner Aspekte des Verzerrungspotentials wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Ergaben sich bei den Bewertungen der beiden Reviewer Unterschiede, so wurden diese Diskrepanzen durch Diskussion aufgelöst. Das Verzerrungspotential der Ergebnisse wurde für jede eingeschlossene Studie beurteilt und dabei wurden endpunktübergreifende und endpunktspezifische Aspekte gemäß den Vorgaben von

G-BA und IQWiG systematisch beurteilt. Als Datenbasis dienen die zur Verfügung stehenden Informationen aus den vollständigen Studienberichten und sofern vorhanden aus Publikationen.

Für die Beurteilung eines Endpunktes wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend auf Studienebene anhand der oben im grauen Kasten aufgeführten Kriterien entweder als *hoch* oder *niedrig* eingestuft.

Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt (Operationalisierung) richtete sich nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F. Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte in Anhang 4-F erfolgte nicht.

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials erfolgte anhand der oben beschriebenen Methodik.

Die Bewertung der Aussagekraft der eingeschlossenen Studien erfolgte separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Es wurden dazu die folgenden endpunktübergreifenden und endpunktspezifischen Aspekte systematisch extrahiert:

- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene
 - Erzeugung der Randomisierungssequenz
 - Verdeckung der Gruppenzuteilung
 - Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte
- Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene
 - Verblindung der Endpunkterheber
 - Umsetzung des Intent-to-treat (ITT)-Prinzips
 - Ergebnisgesteuerte Berichterstattung
 - Sonstige Aspekte

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen RCT (STRIVE und ReSTORE) wurde anhand der Vorgaben des CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials)-Statements beschrieben. Ausführliche Informationen zu den Items 2b bis 14 wurden jeweils dem klinischen Studienreport und dem Studienprotokoll entnommen und sind, wie auch das CONSORT-Flow-Chart, in Anhang 4-E zu finden.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Studien

Im Rahmen dieses Nutzendossiers zu Rezafungin werden die Studien STRIVE und ReSTORE, sowie die gepoolte Analyse der IPD beider Studien dargestellt. Dabei handelt es sich um zwei randomisierte, aktiv-kontrollierte Studien der Phase 2 und Phase 3, welche die Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin im Vergleich zu Caspofungin untersuchen. Aktiv-kontrollierte, randomisierte, verblindete Studien, die mindestens die Nicht-Unterlegenheit des Wirkstoffs im Vergleich zum Komparator demonstrieren, stellen für die Behandlung von invasiven Pilzkrankungen laut EMA Guideline ein adäquates Studiendesign dar [29]. Für die Zwecke der Nutzenbewertung werden beide Studien auf der Basis der IPD zusammengefasst.

In den Studien STRIVE und ReSTORE betrug die Behandlungsdauer mindestens 2 Wochen. Rezafungin wurde aufgrund der wöchentlichen Gabe an den Tagen 1 und 8 gegeben, Caspofungin aktiv an den Tagen 1 bis 14. Beide Studienarme waren verblindet. In der STRIVE-Studie war eine optionale Zusatzbehandlung für alle Probanden an Tag 15 (Verum-Gruppen) oder an den Tagen 15-21 (Kontroll-Gruppe) möglich. Für Probanden mit invasiver Candidiasis war eine zusätzliche, fakultative Behandlung an Tag 22 (Rezafungin-Gruppe) oder an den Tagen 22-28 (Caspofungin-Gruppe) möglich. Die Behandlungsdauer betrug je Studie mindestens 14 Tage und maximal 28 Tage und die Studiendauer betrug je Studie maximal 63 Tage. Probanden konnten in beiden Studien nach Studientag ≥ 3 auf eine orale Fluconazol-/Placebo-Therapie (für Fluconazol) umgestellt werden, wenn sie entsprechende Kriterien erfüllten.

Bei Probanden mit Candidämie erfolgte ein Follow-up-Besuch an den Tagen 45-52 und bei Probanden mit invasiver Candidiasis an den Tagen 52-59. In der ReSTORE-Studie war eine optionale Verlängerung der Therapie um 2 Wochen für Candidämie und/ oder invasiver Candidiasis möglich. Ein Follow-up-Besuch erfolgte dann an den Tagen 52-59. Daher deckt das Behandlungsschema der klinischen Studien die Angaben in der Fachinformation adäquat ab [14].

Populationen

Die Studienpopulationen der Studien STRIVE und ReSTORE umfassen Patienten mit Candidämie und/ oder invasiver Candidiasis in einem Alter von 19–93 Jahren, die zur Behandlung entweder Rezafungin oder Caspofungin erhalten. Die invasive Candidainfektion

ist eine schwere Pilzinfektion, die durch verschiedene *Candida* spp. verursacht wird, die sich über den Blutkreislauf ausbreitet und lebenswichtige Organe wie Gehirn, Nieren, Herz, Lunge und Leber befällt. Dies führt zur Entwicklung verschiedener schwerwiegender Erkrankungen wie Sepsis, Peritonitis, Endokarditis und Meningitis [6]. Invasive Candidainfektion ist ein Sammelbegriff für drei klinische Zustände: Candidämie (*Candida* spp. im Blut nachweisbar), invasive Candidiasis (Organbefall) und invasive Candidiasis mit Candidämie. Die Candidämie ist die häufigste klinische Manifestation [7, 8].

Von der STRIVE-Studie wurde in diesem Nutzendossier der Rezafungin-Behandlungsarm mit der zugelassenen Dosierung (400 mg / 200 mg) dargestellt, sowie der Vergleichsarm mit der zugelassenen Dosierung (70 mg/ 50 mg). Auf die Darstellung der getesteten höheren Dosierung von Rezafungin (400 mg/ 400 mg) wurde verzichtet. Auch in der ReSTORE-Studie wurde der Rezafungin-Arm in der zugelassenen Dosierung behandelt (400 mg / 200 mg) und der Vergleichsarm mit Caspofungin in der zugelassenen Dosierung (70 mg/ 50 mg) behandelt. Diese Behandlungsarme beider Studien STRIVE und ReSTORE mit den zugelassenen Dosierungen bilden das Analyseset der gepoolten Population ab.

Im Folgenden sind die Analysepopulationen der beiden RCT definiert, die in Abschnitt 4.3.1.1.5 als relevant für die Nutzenbewertung identifiziert wurden.

ITT-Analyseset

Das ITT-Analyseset umfasst alle Probanden, die zu einem Behandlungsarm randomisiert wurden. Da nicht für alle Probanden der ITT-Population eine dokumentierte Candidainfektion vorlag, wurde auf die Darstellung im vorliegenden Nutzendossier verzichtet.

mITT-Analyseset

Das mITT-Analyseset umfasst Probanden, die zum einen ≥ 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten haben, und die zum anderen eine dokumentierte Candidainfektion aufwiesen, welche auf der Zentrallaborauswertung einer Kultur aus Blut oder einer anderen normalerweise bakterienfreier Körperstelle basierte, die höchstens 4 Tage (96 Stunden) vor der Randomisierung zurücklag. Die mITT-Population war die primäre Analysegruppe für alle Wirksamkeitsendpunkte, wenn nicht anders angegeben. Die demografischen Daten der mITT-Population waren denen der ITT-Population ähnlich [16, 17].

Safety-Analyseset

Die Sicherheitsanalyse umfasst alle Patienten, die zu einem Behandlungsarm randomisiert wurden und mindestens eine Prüfpräparat-Dosis erhalten hatten. Die Bewertung der Verträglichkeit wird anhand der Safety-Population durchgeführt. Die Daten der Patienten wurden entsprechend der Behandlung, die sie erhielten, analysiert. Probanden, die das falsche Studienmedikament für einen Teil ihres Studienverlaufs erhalten haben, werden in der Behandlungsgruppe auf der Grundlage der Mehrzahl der (d. h. der am häufigsten) erhaltenen Dosen analysiert. Nur Patienten, bei denen bestätigt wurde, dass sie keine Prüfpräparat einnahmen, wurden von der Sicherheitsanalyse ausgeschlossen.

Patientencharakteristika

Die folgenden Patientencharakteristika wurden in den Studien STRIVE und ReSTORE erhoben und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Alter in Jahren (Durchschnitt, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum; Anzahl und prozentualer Anteil nach Altersgruppen (18 bis 64 Jahre, 65 bis 93 Jahre (unterteilt in 65 bis 74 Jahre und 75 Jahre aufwärts))
- Geschlecht (Anzahl und prozentualer Anteil weiblich, männlich)
- Ethnische Zugehörigkeit (Anzahl und prozentualer Anteil amerikanische(r) oder alaskische(r) Ureinwohner(in), asiatisch, schwarz/afroamerikanisch, eingeborener Hawaiianer oder anderer pazifischer Inselbewohner, weiß/kaukasisch, andere, nicht berichtet)
- Region (Anzahl und prozentualer Anteil Patienten in Nord-/ Südamerika, Europa (inkl. Israel), Asien/Pazifik exklusive China/Taiwan, China/Taiwan)
- Gewicht in kg (Durchschnitt, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum)
- Größe (Durchschnitt, Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum)
- Body-Mass-Index in kg/m² (Durchschnitt, Standardabweichung Median, Minimum, Maximum)

Die folgenden krankheitsspezifischen Charakteristika zu Studienbeginn wurden in den Studien STRIVE und ReSTORE erhoben und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

- Diagnose zum Zeitpunkt der Randomisierung (nur Candidämie, invasive Candidiasis)

Erklärung: Die invasive Candidainfektion ist ein Sammelbegriff für drei klinische Zustände: Candidämie (Candida spp. im Blut nachweisbar), invasive Candidiasis (Organbefall) und invasive Candidiasis mit Candidämie. Die Candidämie ist die häufigste klinische Manifestation [7, 8].

- Finale Diagnose (nur Candidämie, invasive Candidiasis)
- Modifizierter Apache II Score (≥ 20 , < 20)
- ANC zum Zeitpunkt der Randomisierung
- Zugrunde liegende Candida-Erreger zu Baseline

Zudem wurden Angaben zu Therapie- und Studienabbruchern gemacht (siehe dazu auch Anhang 4-E).

Patientenrelevanz der erhobenen Endpunkte

Zur Beschreibung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit dargestellt. Nach § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [30]. Dabei soll sich der Nutzen einer Maßnahme auf den Patienten beziehen und die patientenrelevanten Endpunkte beeinflussen. Hierbei wird in diesem Zusammenhang patientenrelevant verstanden als „wie [sich] ein Patient fühlt, seine Funktionen und Aktivitäten wahrnehmen kann oder ob er überlebt“ [30].

Die folgenden patientenrelevanten Endpunkte wurden in den Studien STRIVE und ReSTORE erhoben und ausgewertet und werden im vorliegenden Nutzendossier dargestellt:

Mortalität

- Gesamtmortalität an Tag 30 (-2 Tage)

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
- Gesamtansprechen (gepoolte Analyse):
 - STRIVE-Studie: Gesamterfolg (Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/ oder invasive Candidiasis und mykologische Eradikation zurückzuführen sind)
 - ReSTORE-Studie: Globale Heilung (klinische Heilung nach Beurteilung durch den Prüfarzt, radiologische Heilung [bei Patienten mit invasiver Candidiasis] und mykologische Eradikation)
- Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus
 - Vergleich der Anzahl an Aufnahmen im Krankenhaus
 - Gesamtlänge des Aufenthalts im Krankenhaus
- Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation
 - Vergleich der Anzahl an Aufnahmen auf die Intensivstation
 - Gesamtlänge des Aufenthalts auf der Intensivstation

- Dauer des Aufenthalts auf der allgemeinen Station
 - Vergleich der Anzahl an Aufnahmen auf der allgemeinen Station
 - Gesamtlänge des Aufenthalts auf der allgemeinen Station

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Verträglichkeit

- Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse
 - Jegliche TEAE
 - Schwere TEAE gemäß Einschätzung durch den Prüferarzt.
 - SUE
 - TEAE, die zum Therapieabbruch führten
 - TEAE mit Todesfolge
 - AESI nach Schweregrad
- TEAE getrennt nach SOK und Preferred term (PT) mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm
- Schwere und schwerwiegenden TEAE nach SOK/ PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm
- TEAE bei mindestens 10 Probanden und mindestens 1% der Probanden in einem Studienarm
- TEAE, die zum Therapieabbruch führten mit Abbruchgrund nach SOK/ PT (deskriptiv)
- AESI nach SOK/ PT

Patientenrelevanz der Endpunkte

Entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“. Mortalität ist unmittelbar patientenrelevant [30].

Mortalität: Gesamtmortalität an Tag 30 (-2 Tage)

Patientenrelevanz

Infektionen mit *Candida* spp. sind eine wichtige Ursache für nosokomiale Blutbahninfektionen und stellen eine bedeutende Todesursache, insbesondere für immungeschwächte Patienten und solche unter intensivmedizinischer Behandlung dar [1]. Eine systemische Candidiasis manifestiert sich am häufigsten in einer Candidämie, die zu Sepsis führen kann. Die Gesamtsterblichkeitsrate bei Candidämie beträgt zwischen 22-75 % und ist abhängig vom klinischen Schweregrad und dem Zeitpunkt des Behandlungsbeginns [31]. Daher besteht die

wirksamste Präventionsstrategie für Todesfälle im Zusammenhang mit Candidainfektionen in der medikamentösen zielgerichteten Eradikation des zugrunde liegenden Pilzes [1]. Eine Schwierigkeit für die Charakterisierung der Todesfälle stellt dar, dass die Patienten oftmals über schwere Komorbiditäten verfügen und die Todesursache nicht eindeutig der Candidainfektion zuzuordnen ist. Eine der invasiven Candidainfektion zurechenbare Mortalitätsrate wird zwischen 10-45 % angenommen [32, 33]. In den Studien STRIVE und ReSTORE wurde die Gesamtmortalität an Tag 30 (-2) erhoben und verglichen. Laut dem Beratungsgespräch vom 14.05.2020 schätzt der G-BA die Gesamtmortalität als einen per se patientenrelevanten Endpunkt ein [12]. Die Auswertung der Gesamtmortalität sollte nach allgemein anerkannten wissenschaftlichen Standards und Methoden erfolgen.

Operationalisierung

Der primäre Endpunkt der STRIVE und ReSTORE Studie stellt die Gesamtmortalität an Tag 30 (-2) dar. Dieser fasst je Behandlungsarm die Anzahl und den Prozentsatz der Probanden zusammen, die bis zum Studientag 30 (-2) verstarben. In der primären Wirksamkeitsanalyse wurde der Proband als verstorben betrachtet, wenn nicht bekannt war, ob ein Proband lebte oder verstorben war. Alle Versuche wurden unternommen, um den Überlebensstatus aller Probanden an Tag 30 zu bestimmen.. In der STRIVE-Studie wurden keine Imputationen vorgenommen, um fehlende Daten für unerwünschte Ereignisse zu ergänzen [17]. In der ReSTORE wurden fehlende Anfangs-/ Enddaten für unerwünschte Ereignisse imputiert. Das Todesdatum und die Begleitmedikation Anfangs-/ Enddaten wurden gemäß Abschnitt 5.8 des SAP errechnet [16]. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen wurde die Risikodifferenz (RD) per Protokoll mit dem 95 %-Konfidenzintervall (KI) berechnet. Das zweiseitige 95 %-KI für die gewichtete (nach Studie und Teil A und B) Schätzung der RD bei den Todesraten wurde anhand der stratifizierten (nach Studie und Teil A und B) Methodik von Miettinen und Nurminen für die gepoolte Population berechnet. Post hoc wurde für den Zweck der Quantifizierung des Zusatznutzens das relative Risiko (RR) mit p-Wert mittels Fisher's Exact Test berechnet, basierend auf dem RR.

Validierung

Unerwünschte Ereignisse, welche Todesfälle beinhalten, wurden in der Studie entsprechend der GCP-Verordnung („Good Clinical Practice“) und international gültiger Standards erfasst. Die Auswertungen erfolgten in beiden Studien nach „Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten“ (MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities) Version 19.0 (STRIVE) bzw. MedDRA Version 23.0 (ReSTORE) und unterliegen keiner subjektiven Interpretation. Damit ist die Erhebung als insgesamt valide einzustufen.

Morbidität: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur

Patientenrelevanz

Eine invasive Candiainfektion stellt immer eine lebensbedrohliche Erkrankung dar [4, 5]. 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 [20]. Die meisten invasiven Manifestationen gehen auf eine frühere, nicht diagnostizierte Candidämie zurück. Die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar, da diese Diagnose die Heilung des Patienten von der Candidainfektion beschreibt. Aufgrund der jeweiligen Grunderkrankung und der diffusen Symptomatik von Candidainfektionen, ist der Erregernachweis patientenrelevant, da hiervon einerseits die Therapie und andererseits das Risiko des Patienten abhängen. Eine frühzeitige Eradikation des Erregers aus dem Blut bedeutet einen Vorteil für den Patienten [3, 34]. Darüber hinaus ist für den therapeutischen Erfolg der Behandlung von Candidämie laut internationalem Expertengremium, bestehend aus der ‚Mycoses Study Group‘ und der ‚Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs‘ die Heilung in Form von dokumentierter Eradikation der zugrunde liegenden Pilzinfektion in Blutkulturen und/ oder infizierten Organen entscheidend [34]. Durch die verlängerte Halbwertszeit von Rezafungin ist es möglich, mit einer hohen Initialdosis über einen längeren Zeitraum einen hohen Wirkstoffspiegel zu erzielen, wodurch Vorteile in der Behandlung der invasiven Candidainfektion erreicht werden [35]. Insgesamt ermöglicht Rezafungin somit eine schnellere Wirksamkeit als andere Antimykotika [21, 36].

Die frühe Eradikation des Candida-Pilzes aus der Blutbahn wird vom pharmazeutischen Unternehmer (pU) in Ergänzung zum Endpunkt Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome, die mit der Erkrankung der Candidämie und/ oder invasiven Candidiasis einhergehen, als Endpunkt für den therapeutischen Erfolg betrachtet.

Operationalisierung

Einschlusskriterium der Probanden in die Studien STRIVE und ReSTORE war eine bestätigte Candidainfektion. Diese wurde per Protokoll in der mITT-Population durch eine im Zentrallabor ausgewertete positive Blutkultur, die innerhalb von 96 Stunden vor der Randomisierung gewonnen wurde, oder durch eine positive Probe von einer normalerweise sterilen Stelle vor Randomisierung bestätigt. Für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ wurde der Teil der mITT-Population betrachtet, welcher eine nachweisliche Candida-positive Blutkultur vor der Randomisierung aufwies. Wenn die positive Blutkultur, die zur Qualifikation des Probanden für die Studie verwendet wurde, >12 Stunden vor der Randomisierung entnommen wurde, musste eine zusätzliche Blutkultur ≤ 12 Stunden vor der Randomisierung entnommen werden, um festzustellen, welche Probanden zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie noch candidämisch waren. Für die Erhebung des Endpunktes „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ wurde in den Studien Blutproben bevorzugt täglich oder jeden zweiten Tag bis zum Ende der Behandlung entnommen. Das Erreichen des Endpunktes „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ war definiert als die Zeit ab der ersten Einnahme des Studienmedikaments bis zur ersten negativen Blutkultur ohne anschließende positive Blutkultur. In der STRIVE-Studie waren hierfür per Protokoll 2 aufeinanderfolgende (im Abstand von ≥ 12 Stunden), negative (Candida freie) Blutkulturen vorausgesetzt, wovon die erste negative Probe für das Erreichen des Endpunktes gewertet wurde. In der ReSTORE-Studie, sowie in der gepoolten Analyse, war eine negative Blutkultur ohne anschließende positive Kultur für das Erreichen des Endpunktes ausreichend.

Für die Probanden mit Candidämie der mITT-Population wurde eine Time-to-event-Analyse bis zum Eintreten der negativen Blutkultur ohne anschließende positive Blutkultur in Stunden ab der Gabe des Studienmedikaments (Tag 1) ausgewertet. Wurden dem Probanden an einem Tag 2 oder mehr Blutproben entnommen, so mussten alle angelegten Blutkulturen negativ für eine Candidämie sein.

Die Probanden wurden zensiert, wenn sie ein alternatives Antimykotikum (anderes als das Studienmedikament) zur Behandlung der Candidämie vor dem Erreichen des Endpunkts erhielten, verstarben oder vor dem Vorliegen der negativen Blutkultur nicht mehr weiterverfolgt werden konnten. Die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur und die Prozentsätze beruhen auf Kaplan-Meier-Schätzungen. P-Wert und Hazard Ratio (HR) für die gepoolte Analyse stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit Studien-ID und Teil als Stratum.

Validierung

Im Hinblick auf den therapeutischen Erfolg der Behandlung der invasiven Candidainfektion bestätigt das internationale Expertengremium, dass die Heilung in Form von dokumentierter Eradikation der zugrunde liegenden Pilzinfektion in Blutkulturen und/ oder infizierten Organen entscheidend sei [34]. Die Erhebung des Endpunktes mittels Blutkulturen entspricht dem Goldstandard zur Diagnostik der Candidämie [1, 37, 38]. Der Zeitpunkt der Abnahme der Blutkulturen vor Beginn der antimykotischen Therapie, sowie therapiebegleitend bevorzugt täglich, bzw. mindestens innerhalb von zwei Tagen, entspricht den Empfehlungen der deutschen S1 Leitlinie „Diagnose und Therapie von Candida Infektionen“ der DMykG und des PEG aus dem Jahr 2020. Die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur ist entscheidend, da zu diesem Zeitpunkt eine Heilung von der Candidainfektion festgestellt werden kann. [1].

Morbidität: Mykologische Eradikation an Tag 5 und 14

Patientenrelevanz

Für den therapeutischen Erfolg der Behandlung von invasiven Candidainfektionen ist laut internationalem Expertengremium, bestehend aus der ‚Mycoses Study Group‘ und der ‚Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs‘ die Heilung in Form von dokumentierter Eradikation der zugrunde liegenden Pilzinfektion in Blutkulturen und/ oder infizierten Organen entscheidend [34].

Operationalisierung

Die mykologische Eradikation wurde programmatisch mit Hilfe des elektronischen Fallberichtsformulars (eCRF, electronic Case Report Form) und der zentralen mykologischen Daten an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 28 (± 2 Tage; nur bei Probanden mit invasiver Candidiasis) und dem Nachbeobachtungstermin (Tage 45-52 oder Tage 52-59 bei Probanden mit invasiver Candidiasis) erhoben.

Das Erreichen der mykologischen Eradikation wurde entweder durch eine negative Blutkultur ohne anschließende positive Blutkultur (STRIVE setzte 2 konsekutiv folgende negative Blutkulturen voraus) oder durch das Erreichen einer negativen Kultur von einer normalerweise

sterilen Körperstelle festgestellt (je nach Lokalisation der Candida-positiven Probe zu Baseline).

Die mykologische Eradikation war erreicht, wenn

- a) Im Falle einer positiven Blutkultur zu Baseline, die letzte Blutkultur, die am oder vor dem Tag der Untersuchung entnommen wurde, und eine weitere Blutkultur, die mindestens 12 Stunden zuvor entnommen wurde, negativ für *Candida* spp. waren und beide Blutkulturen nach Beginn der Einnahme des Studienmedikaments angelegt wurden. Zwischen den 2 qualifizierenden Blutkulturen durfte keine positive Blutkultur auftreten.
- b) Im Falle einer positiven Kultur einer normalerweise sterilen Körperstelle, eine dokumentierte Eradikation vorlag. Dazu mussten die Kulturen aller entnommenen normalerweise sterilen Körperstellen am Tag des Messpunkts negativ für die Ausgangs-*Candida* Spezies sein. Lagen keine Kulturen vom Tag der Erhebung des Endpunkts vor, so musste die zuletzt gewonnene Kultur negativ sein. Alternativ musste eine angenommene mykologische Eradikation vorliegen. Dies traf zu, wenn die Kultur zum Nachbeobachtungszeitpunkt nicht vorlag, oder wenn die letzte Kultur die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament gewonnen wurde, positiv bei einem Probanden mit erfolgreichem klinischem Ergebnis war (d.h. es wurde keine antimykotische Notfallbehandlung durchgeführt und die systemischen Anzeichen einer invasiven Candidiasis, die zu Studienbeginn vorhanden waren, waren abgeklungen) und die radiologischen Anomalien, die zu Studienbeginn aufgrund von invasiver Candidiasis auftraten, hatten sich gelegt.

Und

kein Wechsel in der antimykotischen Therapie erfolgte, sowie dass der Proband nicht zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung verloren ging.

Die mykologische Eradikation wurde nicht erreicht, wenn eines dieser Kriterien nicht erfüllt wurde, oder der Proband vor dem Messzeitpunkt verstarb. Ein unbestimmtes Ansprechen lag vor, wenn Blutproben beziehungsweise Proben von normalerweise sterilen Stellen zur Kultivierung nicht vorhanden waren oder die Ergebnisse nicht zur Verfügung standen, oder wenn der Proband zur Nachbeobachtung verloren wurde am Tag der Messung.

Die mykologische Eradikationsrate ist der Anteil der Probanden mit Erfolg (Eradikation/vermutete Eradikation) an der Gesamtzahl der untersuchten Probanden.

Validierung

Im Hinblick auf den therapeutischen Erfolg der Behandlung der invasiven Candidainfektion bestätigt das internationale Expertengremium, dass die Heilung in Form von dokumentierter Eradikation der zugrunde liegenden Pilzinfektion in Blutkulturen und/ oder infizierten Organen entscheidend sei [34]. Die Erhebung des Endpunktes mittels Blutkultur oder der kulturellen

Anzucht aus physiologisch sterilen Körperflüssigkeiten zur Diagnose einer invasiven Candidainfektion entspricht den Empfehlungen der deutschen S1 Leitlinie „Diagnose und Therapie von Candida Infektionen“ der DMKG und des PEG aus dem Jahr 2020 [1].

Morbidität: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind

Patientenrelevanz

Für eine invasive Candidainfektion gibt es keine eindeutigen spezifischen Symptome, da die Symptome durch die anatomische Lokalisation und das Ausmaß der Infektion bestimmt werden. Allgemein ist auf systemische Anzeichen und Symptome in Form von Entzündungsreaktionen zu achten, die Auskunft über die Immunabwehr des Pilzes im Körper geben. Diese können von leichtem Fieber bis zum septischen Schock mit Multiorganversagen reichen und sind schwer von einer bakteriellen Infektion zu unterscheiden [1, 6, 24]. Der G-BA schätzt eine Linderung der Einzel- und/ oder Begleitsymptome (wie z.B. Fieber, Schmerzen) der Candidämie- bzw. Candidiasis-Symptomatik im Rahmen der Morbidität als unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ein [12]. Eine Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß VerFO des G-BA (§ 3 Abs. 1) ein relevanter Aspekt zur Beurteilung des patientenrelevanten Effekts.

Operationalisierung

Für die Rekrutierung in die Studien STRIVE und ReSTORE war es eine Voraussetzung, dass die Probanden mindestens 1 systemisches Anzeichen zum Zeitpunkt des Screenings aufwiesen, das auf die Candidainfektion zurückzuführen war.

Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Probanden mit einem systemischen Anzeichen beim Screening, das vom Prüfarzt der Erkrankung Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zugeordnet wurde, wurden nach Behandlungsgruppen für Probanden in der mITT-Population zusammengefasst. Zu den Anzeichen gehörten Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe und (im Fall der ReSTORE-Studie zusätzlich) lokale Anzeichen einer Entzündung (Erythem, Ödeme, Hitze und Schmerzen an der Infektionsstelle). Symptome umfassten Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie.

Für die aufgeführten systemischen Anzeichen einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis sind die qualifizierenden Kriterien im Folgenden aufgeführt:

- Fieber: Mund- oder Axillartemperatur $\geq 38^{\circ}$ Celsius (C) [100,4°Fahrenheit (F)] oder eine Trommelfell-, Schläfen-, Rektal- oder Körperkerntemperatur $\geq 38,3^{\circ}$ C [101°F]
- Unterkühlung: Trommelfell-, Schläfen-, Rektal- oder Körperkerntemperatur $\leq 35^{\circ}$ C [95,2°F]
- Hypotension: Systolischer Blutdruck <90 mmHg oder mittlerer arterieller Druck <70 mmHg bei normovolämischem oder hypervolämischem Status

- Tachykardie: Herzfrequenz >100 Schläge pro Minute bei normovolämischem oder hypervolämischem Zustand
- Tachypnoe: Atemfrequenz >20 Atemzüge pro Minute
- Lokale Anzeichen einer Entzündung: Erythem, Ödeme, Hitze und Schmerzen an der Stelle der Infektion (nur ReSTORE)

Das Abklingen von systemischen Anzeichen wurde laut SAP [39, 40] programmatisch wie folgt kategorisiert:

- Ja (Abklingen): Abklingen aller zurechenbaren systemischen Anzeichen von Candidämie und/ oder invasiver Candidiasis, die zu Beginn der Studie vorhanden waren, und keine neuen zurechenbaren systemischen Anzeichen, die zu Beginn der Studie nicht vorhanden waren
- Nein (nicht abgeklungen): Neue zurechenbare systemische Anzeichen, die bei Studienbeginn nicht vorhanden waren, oder fehlendes Abklingen aller zurechenbaren systemischen Anzeichen von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis, die bei Studienbeginn vorhanden waren

In die Analyse des Endpunkts zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung (Tag 5, Tag 14., Tag 30 (-2) und Follow-up) wurden Probanden eingeschlossen, die eine vorhandene Untersuchung der systemischen Anzeichen zum Erhebungszeitpunkt vorweisen konnten. Eine Untersuchung erfolgte bspw. nicht, wenn der Proband zuvor verstorben war.

Das Abklingen der systemischen Anzeichen, die auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind, wurde bei den Probanden, die Rezafungin und Caspofungin erhielten, an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 30 (-2 Tage) (bzw. Tag 28 in der STRIVE-Studie) und bei der Nachbeobachtung (Tage 52-59) in der mITT-Population bewertet.

Validierung

Die systemischen Anzeichen und Symptome, die der Candidämie und/ oder invasiven Candidiasis zurechenbar sind, wurden von Prüfarzten entsprechend prä-definierten Kriterien festgestellt. Die Parameter der Anzeichen einer Infektion (Fieber, Unterkühlung, Hypotension, Tachykardie, Tachypnoe und lokale Anzeichen einer Entzündung) entsprechen allgemein standardisierten Kriterien.

Morbidität: Gesamtansprechen

Patientenrelevanz

Der Endpunkt Gesamtansprechen besteht im Falle der STRIVE-Studie aus den Einzelkomponenten Mykologische Eradikation und dem Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome (STRIVE). In der ReSTORE-Studie wurde das Gesamtansprechen bestimmt aus den Einzelkomponenten Klinisches Ansprechen, radiologische Heilung und mykologische

Eradikation. Diese Komponenten sind in Teilen als patientenrelevant vom G-BA eingestuft worden [41]. Der Endpunkt wird als ko-primärer Endpunkt ergänzend dargestellt.

Operationalisierung

Das Gesamtansprechen wurde in der Phase 2-Studie STRIVE und in der Phase 3-Studie ReSTORE jeweils unterschiedlich operationalisiert. Zusätzlich zu der getrennten Darstellung der Ergebnisse nach Studie, wurde das gepoolte Gesamtansprechen an Tag 14 als explorativer post-hoc Endpunkt analysiert und dargestellt.

STRIVE

Beim Gesamtansprechen handelt es sich in der STRIVE-Studie um einen kombinierten Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten Mykologische Eradikation und der Bewertung des Abklingens der systemischen Anzeichen durch den Prüfarzt, die auf die zugrunde liegende Candidämie und/oder Candidiasis zurückzuführen sind. Angegeben wird der Anteil der geheilten Probanden an der Gesamtzahl der Probanden in der angegebenen Analysepopulation.

Die systemischen Anzeichen, die zu Beginn der Behandlung vorhanden waren, und auf die invasive Candidainfektion zurückzuführen sind, umfassen Fieber, Hypothermie, Hypotension, Tachykardie und Tachypnoe.

Die Kategorien des Gesamtansprechens sind wie folgt definiert:

Ein Erfolg des Gesamtansprechens ist gegeben beim Abklingen der zurechenbaren systemischen Anzeichen einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis, die zu Beginn der Behandlung vorhanden waren, und bei einer Mykologische Eradikation/ anzunehmenden Eradikation. Das Abklingen der systemischen Anzeichen der Infektion wurde programmatisch ermittelt.

Ein Misserfolg des Gesamtansprechens ist gegeben, wenn keine Eradikation des Pilzes festgestellt werden kann und/ oder zurechenbare systemische Anzeichen einer Candidämie und/oder invasiver Candidiasis fortschreiten oder wiederauftreten, oder wenn es keine Besserung der zurechenbaren systemischen Anzeichen von Candidämie und/oder invasive Candidiasis gibt, oder eine neue oder verlängerte Therapie zur Behandlung von Candidämie und/oder invasive Candidiasis erforderlich ist, oder wenn ein UE den Abbruch der Therapie mit dem Studienmedikament (intravenös und intraoral/oral) am oder vor dem Tag der Beurteilung erfordert, oder der Proband verstorben ist.

Das Gesamtansprechen ist unklar, wenn eine Besserung der zurechenbaren systemischen Anzeichen von Candidämie und/oder invasive Candidiasis unklar ist, die zu Baseline auftraten, oder wenn die mykologische Eradikation unklar ist, weil die Bewertung der klinischen Anzeichen beim Besuch oder zu Beginn der Studie aus irgendeinem Grund nicht abgeschlossen war.

Das Gesamtansprechen wird als primärer Endpunkt an Studientag 14 erhoben. Des Weiteren wird es an Tag 5, Tag 28 (± 2 Tage; nur bei Tag 28 (± 2 Tage; nur bei Probanden mit invasive Candidiasis) und zum Follow Up-Besuch (Tag 45-52 oder Tag 52-59 bei Probanden mit invasive Candidiasis) erhoben.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wurde gemäß den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers das (RR post-hoc berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte jeweils mit Fisher's exact Test basierend auf dem RR. Angegeben wird das RR mit 95 %-KI. Ergänzend wurde die per-Protokoll definierte RD inklusive 95 %-KI angegeben.

ReSTORE

Beim Gesamtansprechen (globale Heilung) handelt es sich in der ReSTORE-Studie um einen kombinierten Endpunkt, bestehend aus den Einzelkomponenten klinische Heilung nach Beurteilung durch den Prüfarzt, radiologische Heilung (zutreffend auf Patienten mit invasiver Candidiasis) und der mykologischen Eradikation. Angegeben wird der Anteil der geheilten Probanden an der Gesamtzahl der Probanden in der angegebenen Analysepopulation.

Die Globale Heilung wird durch den Prüfarzt ermittelt. Ein unabhängiger, verblindeter Ausschuss für Datenüberprüfung überprüft die Daten der Probanden und bestätigt die globale Heilung.

Die Kategorien des Gesamtansprechens sind wie folgt definiert:

Ein Erfolg des Gesamtansprechens ist gegeben bei einer Mykologischen Eradikation/anzunehmenden Eradikation und beim klinischen Ansprechen attestiert durch den Prüfarzt und bei einem Radiologischen Ansprechen (bei den Probanden mit invasiver Candidiasis, auf die es zutrifft).

Ein Misserfolg des Gesamtansprechens ist gegeben, wenn eine dieser drei Einzelkomponenten nicht gegeben war, oder unbestimmt blieb.

Setzte ein Proband die Studienmedikation vor Tag 14 ab und war das Gesamtansprechen beim Besuch zum Behandlungsende (EOT, end of treatment) ein Versagen, so galt das Gesamtansprechen an Tag 14 für diesen Probanden als Versagen. Wurde das Studienmedikament vorzeitig abgesetzt, weil der Prüfarzt den Probanden für klinisch geheilt hielt, muss der Proband während des Zeitfensters von Tag 14 beurteilt werden. Wurde der Proband nicht beurteilt, so galt das Gesamtansprechen für diesen Probanden an Tag 14 als unbestimmt.

Das Gesamtansprechen wurde durch den Prüfarzt an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 30 (-2 Tage), am Ende der Behandlung (≤ 2 Tage nach der letzten Dosis) und zum Follow-up-Besuch (Tage 52-59) evaluiert.

Die statistischen Analysen erfolgten wie für die STRIVE-Studie beschrieben.

Morbidität: Klinisches Ansprechen*Patientenrelevanz*

Bei dem Endpunkt klinisches Ansprechen handelt es sich vor allem um die Erhebung patientenrelevanter klinischer und physischer Symptome, welche in der Nutzenbewertung von Isavuconazol zur Behandlung einer invasiven Pilzkrankung vom G-BA als patientenrelevant eingestuft wurde [41].

Operationalisierung

Das klinische Ansprechen wird über eine Verbesserung der Candidainfektion-assoziierten Symptomatik, die Notwendigkeit der Behandlung mit weiteren Antimykotika und dem Überleben des Patienten operationalisiert. Das klinische Ansprechen wird anhand der Einschätzung des Prüfarztes beurteilt.

Die qualifizierenden Kriterien für die systemischen Anzeichen einer invasiven Candidainfektion sind im Detail unter dem Endpunkt ‚Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome nach Visite, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind‘ aufgeführt.

Der Prüfarzt wird die klinische Heilung an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 30 (-2 Tage), am Ende der Behandlung (≤ 2 Tage nach der letzten Dosis) und bei der Nachuntersuchung (Tage 52-59) gemäß den folgenden Definitionen feststellen:

Klinisches Ansprechen liegt vor, wenn die zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis, die zu Beginn der Behandlung vorhanden waren, abgeklungen sind, und keine neuen systemischen Anzeichen oder Symptome, die auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind, aufgetreten, und keine neue systemische antimykotische Therapie zur Behandlung von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis eingesetzt wurde und der Patient am Leben ist.

Ein Misserfolg liegt demnach vor, wenn zurechenbare systemische Anzeichen oder Symptome einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis fortschreiten oder wiederauftreten oder wenn keine Besserung der zurechenbaren systemischen Anzeichen oder Symptome einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis eintritt, oder wenn eine neue systemische antimykotische Therapie oder einer verlängerten Therapie zur Behandlung von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis erforderlich ist, oder ein unerwünschtes Ereignis den Abbruch der Therapie mit dem Studienmedikament (intravenös und intraoral) am oder vor dem Tag der Beurteilung erfordert, oder der Proband aus irgendeiner Ursache gestorben ist.

Zur Quantifizierung des Zusatznutzens wurde gemäß den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers das RR post-hoc berechnet. Die statistische Auswertung erfolgte jeweils mit Fisher's exact Test basierend auf dem RR. Angegeben wird das RR mit 95 %-KI. Ergänzend wurde die per-Protokoll definierte RD inklusive 95 % KI angegeben.

Validierung

Beim Abklingen der krankheitsbedingten Symptomatik handelt es sich per se um einen patientenrelevanten Endpunkt.

Morbidität: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation

Patientenrelevanz

Aufenthalte im Krankenhaus und auf der Intensivstation gelten per se als bewertungsrelevant, da die Verminderung dieser Aufenthalte entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV eine Verbesserung des Gesundheitszustandes abbildet und somit einen patientenrelevanten Endpunkt darstellt [42, 43]. In den Zulassungsstudien STRIVE und ReSTORE war die Mehrheit der Patienten bereits zu Studienbeginn hospitalisiert und teilweise intensivmedizinisch betreut. Daher wird eine Verminderung von Aufenthalten im Krankenhaus und auf der Intensivstation gemessen anhand der Verweildauer als patientenrelevant erachtet. Die Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungen vom G-BA berücksichtigt [43].

Operationalisierung

Für den explorativen Endpunkt der Einweisungen ins Krankenhaus und der Aufnahmen auf der Intensivstation/Wiederaufnahmen nach der Entlassung, wurden die Anzahl der Krankenhaustage, die Gesamtzahl der Tage auf der Intensivstation über alle Aufnahmen und die Gesamtzahl der Tage auf der allgemeinen Station über alle Einweisungen erhoben. Probanden, die während des Krankenhausaufenthalts starben, wurden in der Zusammenfassung nicht berücksichtigt. Probanden, die während des Aufenthalts auf der Intensivstation starben, sind in der Zusammenfassung ebenfalls nicht enthalten.

Die Aufenthaltstage im Krankenhaus und auf der Intensivstation wurden ab Gabe des Studienmedikaments (Tag 1) bis zum Nachbeobachtungszeitraum erhoben.

Die Differenz der Mittelwerte und zugehöriger p-Werte wurde durch lineare Regression geschätzt.

Validierung

Der Endpunkt wird als valide erachtet.

Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Abs. 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“ [30]. Somit können UE patientenrelevante Endpunkte darstellen.

Operationalisierung

Alle gemeldeten UE wurden gemäß MedDRA Version 19.0 (STRIVE-Studie), bzw. MedDRA Version 23.0 (ReSTORE-Studie) in SOK und PT klassifiziert. In der STRIVE-Studie wurden die Schwere der UE nach Beurteilung der Prüfarzte in mild, moderat und schwer unterteilt. Der Schweregrad der UE wurde in der ReSTORE-Studie nach den Gewöhnlichen Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE, Version 5.0) eingeteilt. In der gepoolten Analyse wurde der Schweregrad der UE definiert als leicht (die milde oder Grad 1 umfassen), moderat (moderat oder Grad 2), oder schwer (schwer oder Grad ≥ 3).

Ein TEAE war definiert als ein UE, das während oder nach der ersten Dosis des Prüfpräparats auftrat. Alle UE wurden erhoben. Die Erhebung enthielt den Tag des Beginns und des Endes des UE, ein Kennzeichen für den Beginn der Behandlung und begrenzte demografische Informationen über den Patienten (Alter, Geschlecht, Rasse und Gewicht beim Screening). Vor der Behandlung aufgetretene UE, schwerwiegende UE und AESI wurden gesondert aufgeführt. Ein schweres UE war nicht gleichbedeutend mit einem SUE. Ein UE, das zu einem dauerhaften Absetzen der Studienmedikation führte, wurde als solches betrachtet, wenn die mit der Studienmedikation ergriffene Maßnahme auf dem eCRF als "Absetzen der Studienmedikation" vermerkt wurde. Ein UE galt als tödlich, wenn der Ausgang auf dem eCRF als "Patient verstorben" vermerkt war.

Wenn ein UE ein unvollständiges Anfangsdatum hatte und es anhand des unvollständigen Datums (oder des Abbruchdatums) unklar war, ob das UE vor oder nach der ersten Dosis des Prüfpräparats begonnen hat, wurde das UE als behandlungsbedingt eingestuft. Wenn das Datum des Beginns des UE mit dem Datum der ersten Prüfpräparat-Dosis übereinstimmte und die plausible Beziehung zur Studienmedikation auf dem eCRF als "vor der Studienmedikation" gekennzeichnet war, wurde das UE nicht als behandlungsbedingt angesehen.

Die Zusammenfassungen der TEAE (Gesamtraten, TEAE mit Inzidenz ≥ 10 %, schwere und schwerwiegende TEAE mit Inzidenz ≥ 5 %, TEAE bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm, Therapieabbruch aufgrund von TEAE, AESI) werden nach Behandlungsgruppe sowie, wenn gemäß dieser Vorlage definiert, getrennt nach SOK und PT dargestellt und ein Vergleich der Ereignisraten unter Rezafungin vs. Caspofungin präsentiert. Für die Zusammenfassung der TEAE nach maximalem Schweregrad wurde für jeden Patienten der höchste Schweregrad, der nach PT, SOK und insgesamt erfasst wurde, verwendet. Fehlte der Schweregrad, wurde der schlimmste Fall (schwer) angenommen. Die Prozentsätze basieren auf der Anzahl der Patienten in der Safety-Population, die in jedem der Zeiträume einen Besuch oder einen Nachuntersuchungsanruf hatten.

Validierung

UE wurden in den Studien STRIVE und ReSTORE nach internationalen Standards nach MedDRA Version 19.0 (STRIVE) bzw. MedDRA Version 23.0 (ReSTORE) in Übereinstimmung mit der GCP-Verordnung und relevanten, regulatorischen Leitlinien erhoben und berichtet und sind damit als validiert zu bewerten.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die durchgeführten statistischen Analysen entsprachen, wenn nicht anders angegeben, der Beschreibung im endgültigen SAP [39, 40] und erfolgten mit SAS[®] (Version 9.4). Die in diesem Dossier dargestellten Ergebnisse werden grundsätzlich durch geeignete Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 %- KI und p-Werte dargestellt. Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %. Die statistischen Analysen zu den Endpunkten der Morbidität basieren auf der mITT-Population. Für manche sekundären und explorativen Wirksamkeitsendpunkte, wie das Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome wurden Teile der mITT-Population analysiert. Für die Verträglichkeitsendpunkte wurde dieselbe Methodik verwendet. Die Analysen der Verträglichkeitsendpunkte basieren auf den jeweiligen Safety-Populationen.

Für jeden Endpunkt, einschließlich des primären Endpunkts, wurden für die Studien STRIVE und ReSTORE, sowie die gepoolte Population beider Studien, der Vergleich zwischen Rezapfungin und Caspofungin durchgeführt.

Analyse metrischer Daten

Für den Endpunkt „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ wurden statistische Analysen für den Anteil der mITT-Population durchgeführt, die einen stationären Aufenthalt im Krankenhaus, bzw. auf der Intensivstation hatten. Die Differenz der Mittelwerte und zugehöriger p-Werte wurde durch lineare Regression geschätzt.

Analyse binärer Daten

Für den Endpunkt „Gesamtmortalität an Tag 30 (-2 Tage)“ wird der Prozentsatz der Probanden, die an Tag 30 (-2) gestorben sind angegeben. Dabei werden die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden in jeder Behandlungsgruppe, die am Tag 30 (-2 Tage) noch leben und verstorben sind (oder deren Daten fehlen), dargestellt. Die Anzahl und der Prozentsatz der lebenden und verstorbenen Probanden in jeder Behandlungsgruppe (oder mit fehlenden Daten) an Tag 30 (-2 Tage) wurden erhoben. In der primären Analyse wurde der Proband als verstorben betrachtet, wenn der Überlebens-Status des Probanden unbekannt ist und folglich kein Todesdatum (Lebensstatus) verfügbar ist. Es wurde eine Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zum Tod erstellt.

Die Analysen für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ beruhen auf Kaplan-Meier-Schätzungen. P-Wert und HR für die Analyse der gepoolten Population stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit Studien-ID und Studien-Teil als Stratum. Die Berechnung erfolgte in Bezug auf das Datum der ersten Dosis. Bei Probanden mit negativer Blutkultur vor der ersten Dosis des Studienmedikaments ohne nachfolgende positive Kultur wird die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur auf Null gesetzt. Es wurde ein Log-Rank-Test durchgeführt, um auf Unterschiede in den Überlebenskurven zwischen den Behandlungsgruppen zu prüfen. Es wurde eine Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur erstellt. Die 95 %-KI, sowie die HR werden für jede Behandlungsgruppe

ermittelt. Diese Analyse wurde für die Untergruppe der Probanden mit positiver Blutkultur vor Randomisierung durchgeführt.

Für den Endpunkt „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind“ wird bei den Probanden an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag) und Tag 30 (-2 Tage) und bei der Nachbeobachtung (Tage 52-59) nach Behandlungsgruppen der prozentuale Anteil der Probanden dargestellt. Analog dazu erfolgte die Analyse auch für den Endpunkt „Mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14“ sowie für die Endpunkte „Klinisches Ansprechen“ und „Gesamtansprechen“. Eine weitere Analyse wird für den kombinierten Endpunkt „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind und mykologische Eradikation“ für die Probanden mit zusätzlicher mykologischer Eradikation an Tag 5 und Tag 14 (± 1 Tag) dargestellt.

Zum Vergleich binärer Daten wurden das relative Effektmaß RR mit dem zugehörigen 95 %-KI und der p-Wert mit Fisher's Exact Test berechnet. Die per-Protokoll prä-definierte (RD mit zugehörigem 95 %-KI wird ergänzend dargestellt.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Alle Verträglichkeitsdaten wurden für die Safety-Population unter Verwendung geeigneter Statistiken zusammengefasst. Die Analyse der Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Endpunkte zum Vergleich der Behandlungsarme erfolgte mit dem RR (siehe auch Analyse binärer Endpunkte). Eine Adjustierung nach dem bei der Randomisierung verwendeten Stratifikationsfaktoren erfolgte für Verträglichkeitsendpunkte generell nicht.

Methodik zur Subgruppenanalyse

Die Subgruppenanalysen der Endpunkte „Gesamtmortalität an Tag 30“ und „Mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14 nach Candida spp.“ wurden ergänzend dargestellt. Die Berechnung der Effektschätzer in den Subgruppenkategorien wurden in SAS[®] (Version 9.4) durchgeführt.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-

Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 0) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Das vorliegende Dossier basiert auf zwei RCT (STRIVE und ReSTORE), denen ein in den wesentlichen Punkten übereinstimmender Prüfplan zugrunde lag.

Eine gepoolte Analyse ist für die Phase 2 STRIVE und Phase 3 ReSTORE Rezafungin-Studien aus methodischen Gründen gerechtfertigt, da die Studien mit vergleichbarem Design,

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

demselben Testplan und mit vergleichbarer Studiendauer durchgeführt wurden und von einer homogenen Studienpopulation ausgegangen wird.

Für alle Endpunkte, die in den beiden Studien STRIVE und ReSTORE per Definition vergleichbar waren und vergleichbar erhoben wurden, wurden im Dossier neben den Einzelstudienergebnissen zusätzlich gepoolte Analysen dargestellt, welche die IPD zusammenfassten. Somit wurden alle patientenrelevanten Endpunkte mit denselben statistischen Modellen wie unter 4.2.5.2 beschrieben, auf Basis von IPD gepoolt zusammengefasst und mit denselben Effektmaßen dargestellt. Zusätzlich wurde das gepoolte Gesamtansprechen an Tag 14 aufgrund der Patientenrelevanz als explorativer post-hoc Endpunkt analysiert. Die mITT-Population, in der die Daten aus zwei Studien zusammengefasst wurden, umfasste 139 Patienten für Rezufungin und 155 Patienten für Caspofungin.

Für die gepoolte Analyse beider Studien auf Basis von IPD wurden der SAP oder die gleichen statistischen Analysemethoden wie in den jeweiligen CSRs beschrieben, verwendet. Die präsentierten Ergebnisse basieren auf zwei RCT (STRIVE und RESTORE), für die ein vergleichbarer Prüfplan vorlag.

Die gepoolte Analyse wurde außerdem mit den Daten in Form der integrierten Zusammenfassung der Wirksamkeit, sowie der integrierten Zusammenfassung der Verträglichkeit für die Zulassung bei der EMA eingereicht. Da Rezufungin in Europa als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden zugelassen ist [22, 44], sind die zulassungsrelevanten Daten für die Nutzenbewertung heranzuziehen .

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Es wurde in diesem Dossier auf die Darstellung von Sensitivitätsanalysen für die gepoolte Analyse verzichtet, da die Sensitivitätsanalysen in den Einzelstudien STRIVE und ReSTORE keine Unterschiede zur primären Analyse gezeigt haben.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Die gemäß den klinischen Studienprotokollen und den SAP geplanten Subgruppen sind in den CONSORT-Tabellen im Detail aufgeführt (siehe dazu Tabelle 4-58 und Tabelle 4-59).

Rezafungin ist in Europa als Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden zugelassen [22]. Für diese ist die Darstellung von Subgruppenanalysen im Dossier nicht notwendig [13]. Im Rahmen der ergänzenden Darstellung der gepoolten Analyse der Studien STRIVE und ReSTORE wurden Subgruppenanalysen für ausgewählte Endpunkte dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades). Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*

¹² Schöttker B, Lüthmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glennon AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
STRIVE	Ja	ja	abgeschlossen	Behandlung für mindestens 2 Wochen und maximal 3 Wochen (Candidämie) bzw. 4 Wochen (invasive Candidiasis) Follow-up-Besuch zwischen Tag 45–52 (Candidämie) oder Tag 52–59 bei einer invasiven Candidiasis	Rezafungin; Caspofungin gefolgt von optionaler Fluconazol Step-Down Therapie
ReSTORE	Ja	ja	abgeschlossen	Behandlung für mindestens 2 und maximal 4 Wochen Follow-up-Besuch zwischen Tag 52-59	Rezafungin; Caspofungin gefolgt von optionaler Fluconazol Step-Down Therapie

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die beiden abgeschlossenen Zulassungsstudien STRIVE und ReSTORE herangezogen. Diese sind randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase 2, beziehungsweise Phase 3-Studien.

Es liegen keine weiteren RCTs mit Rezafungin im Anwendungsgebiet vor. Die Information hat den Stand vom 31.01.2024.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

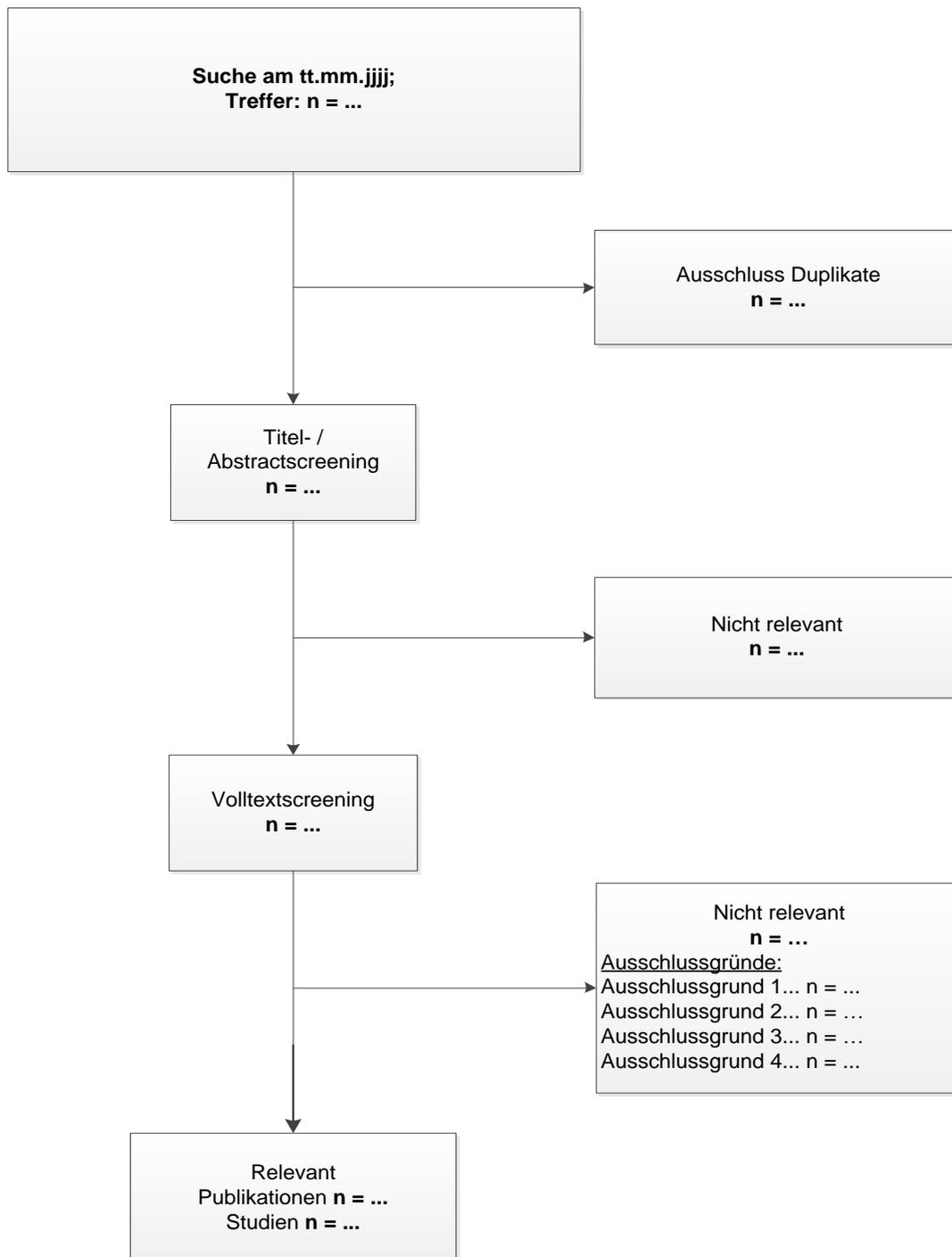


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
Nicht zutreffend				
^a : Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der VerfO. [10, 13] (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-2) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-5: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern/ Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Nicht zutreffend.				

a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Nicht auszufüllen gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo. [10, 13] (s. Abschnitt 4.2.1).

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie

eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-6: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Aktiv kontrolliert						
STRIVE	Ja	Ja	Nein	Ja [17]	Ja [45-47]	Ja [48]
ReSTORE	Ja	Ja	Nein	Ja [16]	Ja[49-51]	Ja [21]
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

Für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens werden die beiden abgeschlossenen Zulassungsstudien STRIVE und ReSTORE herangezogen. Diese sind randomisierte, doppelblinde, aktiv-kontrollierte, multizentrische Phase 2, beziehungsweise Phase 3-Studien.

Es liegen keine weiteren RCTs mit Rezapungin im Anwendungsgebiet vor. Die Information hat den Stand vom 31.01.2024.

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-7: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
STRIVE	Doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte, multizentrische Studie (Phase 2) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin, verglichen mit dem Komparator Caspofungin	Erwachsene (24 – 93 Jahre) mit Candidämie und/oder invasiver Candidiasis	Teil A: Rezafungin Gruppe 1: 400 mg an Tag 1 & Tag 8, optional 400 mg an Tag 15, optional bei invasiver Candidiasis an Tag 22 (n= 35) Rezafungin Gruppe 2: 400 mg an Tag 1, 200 mg an Tag 8, optional 200 mg an Tag 15, optional bei invasiver Candidiasis an Tag 22 (n= 36) Caspofungin 70 mg an Tag 1, 50 mg/Tag für 14 Tage, optional 50 mg/Tag an Tagen 15 – 21, optional 50 mg/Tag bei invasiver Candidiasis an Tagen 22 – 28 (n= 36)	Mykologische Diagnose innerhalb 96 h vor Randomisierung Behandlung für max. 3 Wochen bei Candidämie und für max. 4 Wochen bei invasiver Candidiasis Follow-up-Besuch zwischen Tag 45 – 52 bei einer Candidämie oder 52 – 59 bei einer invasiven Candidiasis	Belgien, Bulgarien, Kanada, Griechenland, Ungarn, Italien, Rumänien, Russland, Spanien, USA 07/2016 – 04/2019	Primärer Endpunkt: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechen an Tag 14 • Verträglichkeit von Rezafungin Sekundäre Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechen an Tag 5 und Follow-up • Mykologischer Erfolg (Eradikation) an Tag 5, Tag 14, Tag 28 (±2) und zum Follow-up-Besuch • Klinisches Ansprechen an Tag 5, Tag 28 (±2) und zum Follow-up-Besuch Weitere Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität an Tag 30 und zum Follow-up-Besuch • Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur • Gesamterfolg nach Ausgangs-Candida-Spezies an Tag 14 • Mykologischer Erfolg

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

			<p>Teil B: Rezafungin Gruppe 1, Behandlung wie bei Teil A (n= 46) Rezafungin Gruppe 2: Behandlung wie bei Teil A (n= 21) Caspofungin, Behandlung wie bei Teil A (n= 33)</p>			<p>nach Candida-Ausgangs-Spezies an Tag 14</p> <ul style="list-style-type: none"> Einschätzung der klinischen Heilung durch den Prüfarzt nach Candida-Spezies zu Baseline <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Gesamtansprechen mit Integration von explorativem mykologischem Ansprechen an Tag 14 Gesamtansprechen mit Integration von explorativem mykologischem Ansprechen an Tag 14 nach Ausgangs-Candida-Spezies
ReSTORE	<p>Doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte multizentrische Studie (Phase 3) zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin, verglichen mit dem Komparator Caspofungin</p>	<p>Erwachsene (19 – 91 Jahre) mit Candidämie und/oder invasiver Candidiasis</p>	<p>Rezafungin 400 mg in Woche 1, 200 mg/Woche, insgesamt 2-4 Dosen (n= 100) Caspofungin 70 mg an Tag 1, 50 mg/Tag für max. 28 Tage (n= 99)</p>	<p>Mykologische Diagnose innerhalb 96 h vor Randomisierung</p> <p>Behandlung für max. 4 Wochen</p> <p>Follow-up-Besuch zwischen Tag 52-59</p>	<p>Österreich, Belgien, Bulgarien, Spanien, Frankreich, Griechenland, Italien, China, Kolumbien, Israel, Südkorea, Singapur, Thailand, Taiwan, USA</p> <p>10/2018 – 10/2021</p>	<p>Primäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Globale Heilung in der mITT-Population an Tag 14 (±1 Tag) Gesamtmortalität in der mITT-Population an Tag 30 <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> Vergleiche der: <ul style="list-style-type: none"> globalen Heilung mykologischen Eradikation klinischen Heilung

- radiologischen Heilung
an Tag 5, Tag 30 (-2 Tage),
Ende der Behandlung
(EOT) (≤ 2 Tage nach der
letzten Dosis) und zur
Nachbeobachtung (Tage
52-59) in der mITT-
Population
 - Verträglichkeit
 - Bewertung der
Pharmakokinetik (PK)
- Explorative Endpunkte:
- Abklingen der
systemischen
Symptome an Tag 5,
Tag 14 (± 1 Tag), Tag
30 (-2 Tage) und
Follow-up Tagen (52-
59) in der mITT-
Population
 - Gesamtmortalität bis
zum Follow-up-
Besuch
 - Zeit bis zur ersten
negativen Blutkultur
 - Klinische Ergebnisse
aufgeteilt nach
Ausgangs-Candida-
Arten

EOT = Behandlungsende (End of treatment); max. = maximal; mITT = Modified Intent-to-Treat; n = Größe der Stichprobe; N = Grundgesamtheit der Population; USA = vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)

Quellen: Klinische Studienberichte STRIVE [17] und ReSTORE [16].

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Rezafungin Gruppe 1	Rezafungin Gruppe 2	Caspofungin	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
STRIVE	Intravenös 400 mg an Tag 1 & Tag 8, optional 400 mg an Tag 15, optional bei invasiver Candidiasis an Tag 22	Intravenös 400 mg an Tag 1, 200 mg an Tag 8, optional 200 mg an Tag 15, optional bei invasiver Candidiasis an Tag 22	Intravenös 70 mg an Tag 1, 50 mg/Tag für 14 Tage, optional 50 mg/Tag an Tagen 15–21, optional 50 mg/Tag bei invasiver Candidiasis an Tagen 22–28	Einschlusskriterien: mykologische Diagnose musste innerhalb 96 h vor Randomisierung gestellt worden sein. Es musste mindestens ein Symptom auftreten, welches einer Candidämie oder invasiven Candidiasis zugeordnet werden kann. Darüber hinaus musste mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein: ≥ 1 Blutkultur positiv für Candida spp. Positiver in vitro diagnostischer Test für Candida spp, welcher vom Sponsor genehmigt wurde Gram-positive Färbung für Hefe oder Candida spp, aus einer Probe, welche normalerweise steril ist
ReSTORE	Intravenös 400 mg in Woche 1, 200 mg/Woche, insgesamt 2-4 Dosen	-	Intravenös 70 mg an Tag 1, 50 mg/Tag für max. 28 Tage	Einschlusskriterien: mykologische Diagnose musste innerhalb 96 h vor Randomisierung gestellt worden sein. Es musste mindestens ein Symptom auftreten, welches einer Candidämie oder invasiven Candidiasis zugeordnet werden kann. Darüber hinaus musste mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllt sein: ≥ 1 Blutkultur positiv für Candida spp. Positiver in vitro diagnostischer Test für Candida spp, welcher vom Sponsor genehmigt wurde Gram-positive Färbung für Hefe oder Candida spp, aus einer Probe, welche normalerweise steril ist
Quellen: Klinische Studienberichte STRIVE [17] und ReSTORE [16]				

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (mITT-Population)

Charakteristika	STRIVE (Phase 2)		ReSTORE (Phase 3)		Gepoolte Population	
	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=46)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=61)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=93)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=94)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=139)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=155)
Behandlungsdauer (total)						
n	46	61	93	94	139	155
Mittelwert (SD)	13,4 (5,77)	14,3 (6,75)	12,5 (6,14)	13,9 (6,25)	12,8 (6,01)	14,1 (6,43)
Median (Min; Max)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 28,0)
Behandlungsdauer (IV)						
n	46	61	93	94	139	155
Mittelwert (SD)	12,0 (5,06)	12,3 (6,69)	11,3 (5,89)	12,3 (5,83)	11,5 (5,62)	12,3 (6,16)
Median (Min; Max)	14,0 (1,0; 22,0)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 28,0)
Behandlungsdauer (Oral) ^a						
n	14	22	23	33	37	55
Mittelwert	8,9	8,5	9,8	9,3	9,4	8,9
SD	6,06	3,47	4,34	5,16	5,00	4,54
Median (IQR)	8,0 (4,0 – 11,0)	9,0 (7,0 – 10,0)	10,0 (7,0 – 11,0)	10,0 (5,0 – 12,0)	10,0 (7,0 – 11,0)	9,0 (6,0 – 11,0)
Min. – Max.	2,0 – 22,0	2,0 – 18,0	1,0 – 24,0	2,0 – 21,0	1,0 – 24,0	2,0 – 21,0
Abbruch der Einnahme der Studienmedikation vor Studientag 14 – n (%)						
Aufgrund von UE	1 (2,2)	4 (6,6)	7 (7,5)	6 (6,4)	8 (5,8)	10 (6,5)
Klinische Heilung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Diagnose anderer Arten von invasiver Candidiasis	1 (2,2)	3 (4,9)	1 (1,1)	1 (1,1)	2 (1,4)	4 (2,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	STRIVE (Phase 2)		ReSTORE (Phase 3)		Gepoolte Population	
	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=46)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=61)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=93)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=94)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=139)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=155)
Tod	1 (2,2)	3 (4,9)	8 (8,6)	8 (8,5)	9 (6,5)	11 (7,1)
Mangelnde Wirksamkeit	1 (2,2)	3 (4,9)	2 (2,2)	3 (3,2)	3 (2,2)	6 (3,9)
Zur Nachverfolgung verloren	1 (2,2)	0 (0,0)	2 (2,2)	1 (1,1)	3 (2,2)	1 (0,6)
Nichteinhaltung der Vorschriften	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	2 (1,3)
Entscheidung des Arztes	3 (6,5)	1 (1,6)	0 (0,0)	2 (2,1)	3 (2,2)	3 (1,9)
Screening-Kultur negativ für Candida	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Proband hat nie ein Studienmedikament erhalten	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Mutmaßliche oder bestätigte Schwangerschaft oder Stillen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rücktritt des Probanden	1 (2,2)	1 (1,6)	2 (2,2)	3 (3,2)	3 (2,2)	4 (2,6)
Andere	4 (8,7)	0 (0,0)	7 (7,5)	1 (1,1)	11 (7,9)	1 (0,6)
Beobachtungsdauer						
n	46/46 (100,0)	61/61 (100,0)	93/93 (100,0)	94/94 (100,0)	139/139 (100,0)	155/155 (100,0)
Mittelwert (SD)	48,0 (15,87)	46,0 (15,56)	44,9 (19,35)	45,1 (20,46)	45,9 (18,27)	45,4 (18,64)
Mittelwertsdifferenz [95 %-KI]	1,98 [-4,09; 8,06]		-0,19 [-5,94; 5,55]		0,47 [-3,78; 4,71]	
p-Wert	0,5188		0,9473		0,8282	
Median (min.; max)	50,0 (3,0; 85,0)	48,0 (3,0; 86,0)	54,0 (3,0; 77,0)	53,0 (2,0; 115,0)	52,0	51,0
Mediandifferenz	2,00 (-0,82,4,82)		1,00 (-3,63; 5,63)		1,00 (-1,55; 3,55)	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristika	STRIVE (Phase 2)		ReSTORE (Phase 3)		Gepoolte Population	
	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=46)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=61)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=93)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=94)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=139)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=155)
p-Wert	0,1620		0,6705		0,4403	
Patienten mit mindestens 1 erheblichen Protokollverletzung – n (%)	21 (45,7)	26 (42,6)	46 (49,5)	44 (46,8)	67 (48,2)	70 (45,2)
<p>^aEine orale Stepdown-Therapie war in beiden Behandlungsgruppen beim Erfüllen der prä-definierten Kriterien möglich: orales Placebo in der Rezafungin-Behandlungsgruppe und orales Fluconazol in der Caspofungin-Behandlungsgruppe.</p> <p>Abkürzungen: IV = intravenös; KI = Konfidenzintervall; Max. = Maximum; Min. = Minimum; mITT = Modified Intent-to-Treat; n = Größe der Stichprobe; N = Grundgesamtheit der Population; SD = Standardabweichung; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quelle: Zusatzanalysen ISE [18]</p>						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Studienpopulationen – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Population (mITT-Population)

Charakteristikum	STRIVE (Phase 2)		ReSTORE (Phase 3)		Gepoolte Population	
	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=46)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=61)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=93)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=94)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=139)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=155)
Demographische Charakteristika						
Altersgruppe – n (%)						
18 – <65 Jahre	27 (58,7)	36 (59,0)	55 (59,1)	56 (59,6)	82 (59,0)	92 (59,4)
≥65 Jahre	19 (41,3)	25 (41,0)	38 (40,9)	38 (40,4)	57 (41,0)	63 (40,6)
65 –75 Jahre	11 (23,9)	17 (27,9)	21 (22,6)	15 (16,0)	32 (23,0)	32 (20,6)
≥75 Jahre	8 (17,4)	8 (13,1)	17 (18,3)	23 (24,5)	25 (18,0)	31 (20,0)
Alter in Jahren						
Mittelwert (SD)	60,3 (15,72)	59,2 (15,50)	59,5 (15,82)	61,9 (14,58)	59,8 (15,73)	60,8 (14,96)
Median (Min; Max)	62,0 (26,0; 91,0)	63,0 (24,0; 93,0)	59,0 (19,0; 89,0)	62,0 (20,0; 91,0)	60,0 (19,0; 91,0)	62,0 (20,0; 93,0)
Geschlecht – n (%)						
Männlich	28 (60,9)	34 (55,7)	62 (66,7)	56 (59,6)	90 (64,7)	90 (58,1)
Weiblich	18 (39,1)	27 (44,3)	31 (33,3)	38 (40,4)	49 (35,3)	65 (41,9)
Ethnie – n (%)						
Amerikanischer Ureinwohner oder Alaska-Ureinwohner	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (0,7)	1 (0,6)
Asiatisch	1 (2,2)	3 (4,9)	23 (24,7)	31 (33,0)	24 (17,3)	34 (21,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	6 (13,0)	4 (6,6)	5 (5,4)	4 (4,3)	11 (7,9)	8 (5,2)
Einheimische Hawaiianer oder andere pazifische Insulaner	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kaukasisch	36 (78,3)	51(83,6)	59 (63,4)	55 (58,5)	95 (68,3)	106 (68,4)
Andere	2 (4,3)	0 (0,0)	1 (1,1)	2 (2,1)	3 (2,2)	2 (1,3)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristikum	STRIVE (Phase 2)		ReSTORE (Phase 3)		Gepoolte Population	
	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=46)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=61)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=93)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=94)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=139)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=155)
Nicht berichtet	1 (2,2)	3 (4,9)	4 (4,3)	1 (1,1)	5 (3,6)	4 (2,6)
Gewicht (kg)						
n	46	61	89	86	135	147
Mittelwert (SD)	74,19 (24,611)	74,52 (17,944)	73,69 (23,403)	69,74 (22,289)	73,86 (23,731)	71,73 (20,667)
Median (Min; Max)	70,00 (34,0; 154,5)	72,20 (47,4; 150,0)	68,00 (37,2; 149,9)	66,60 (33,0; 153,6)	70,00 (34,0; 154,5)	69,70 (33,0; 153,6)
Größe (cm)						
n	45	61	88	85	133	146
Mittelwert	167,65	168,53	169,55	167,56	168,91	167,96
SD	11,105	8,096	9,915	11,640	10,330	10,288
Median (IQR)	170,00 (159,00 - 177,00)	170,00 (162,00 - 173,00)	170,00 (161,01 - 177,00)	168,00 (160,00 - 176,50)	170,00 (160,00 - 177,00)	168,00 (160,00 - 175,00)
Min. – Max.	145,0 - 187,9	154,9 - 188,0	137,0 - 188,0	115,0 - 192,0	137,0 - 188,0	115,0 - 192,0
BMI (kg/m ²)						
n	45	61	88	83	133	144
Mittelwert	26,32	26,19	25,50	24,34	25,78	25,12
SD	8,937	5,614	7,193	6,218	7,802	6,020
Median (IQR)	24,97 (21,23 - 28,73)	25,91 (22,40 - 28,48)	23,63 (20,64 - 28,53)	24,11 (20,59 - 26,64)	24,10 (20,76 - 28,69)	24,34 (21,12 - 27,65)
Min. – Max.	14,7 - 64,4	15,9 - 44,8	13,7 - 51,9	12,9 - 47,6	13,7 - 64,4	12,9 - 47,6

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristikum	STRIVE (Phase 2)		ReSTORE (Phase 3)		Gepoolte Population	
	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=46)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=61)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=93)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=94)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=139)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=155)
Geographische Region - n (%)						
Nord-/Südamerika	17 (37,0)	22 (36,1)	26 (28,0)	24 (25,5)	43 (30,9)	46 (29,7)
Europa/Israel	29 (63,0)	39 (63,9)	38 (40,9)	37 (39,4)	67 (48,2)	76 (49,0)
Asien-Pazifikraum (ohne China/Taiwan)	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (22,6)	27 (28,7)	21 (15,1)	27 (17,4)
China/Taiwan	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (8,6)	6 (6,4)	8 (5,8)	6 (3,9)
Krankheitsspezifische Charakteristika						
Diagnose bei Randomisierung - n (%)						
nur Candidämie	36 (78,3)	48 (78,7)	67 (72,0)	67 (71,3)	103 (74,1)	115 (74,2)
invasive Candidiasis	10 (21,7)	13 (21,3)	26 (28,0)	27 (28,7)	36 (25,9)	40 (25,8)
Finale Diagnose ^a - n (%)						
nur Candidämie	36 (78,3)	48 (78,7)	64 (68,8)	67 (71,3)	100 (71,9)	115 (74,2)
invasive Candidiasis	10 (21,7)	13 (21,3)	29 (31,2)	27 (28,7)	39 (28,1)	40 (25,8)
Positive Candida-Kultur kurz vor der Randomisierung ^b - n (%)						
Ja	15 (32,6)	25 (41,0)	38 (40,9)	46 (48,9)	53 (38,1)	71 (45,8)
Nein	31 (67,4)	36 (59,0)	55 (59,1)	48 (51,1)	86 (61,9)	84 (54,2)
Modifizierter APACHE-II-Score - n (%)						
≥20	9 (19,6)	9 (14,8)	12 (12,9)	17 (18,1)	21 (15,1)	26 (16,8)
<20	36 (78,3)	49 (80,3)	80 (86,0)	77 (81,9)	116 (83,5)	126 (81,3)
10–19	23 (50,0)	33 (54,1)	42 (45,2)	40 (42,6)	65 (46,8)	73 (47,1)
<10	13 (28,3)	16 (26,2)	38 (40,9)	37 (39,4)	51 (36,7)	53 (34,2)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristikum	STRIVE (Phase 2)		ReSTORE (Phase 3)		Gepoolte Population	
	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=46)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=61)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=93)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=94)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=139)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=155)
ANC (µL) bei Randomisierung - n (%)	45	57	90	94	135	151
<500/µL	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (7,5)	5 (5,3)	7 (5,0)	5 (3,2)
≥500/µL	45 (97,8)	57 (93,4)	83 (89,2)	89 (94,7)	128 (92,1)	146 (94,2)
Modifizierter APACHE II-Score/ ANC - n (%)	44	56	90	94	134	150
APACHE II-Score ≥20 oder ANC<500/µL	9 (19,6)	9 (14,8)	19 (20,4)	20 (21,3)	28 (20,1)	29 (18,7)
APACHE II-Score <20 und ANC≥500/µL	35 (76,1)	47 (77,0)	71 (76,3)	74 (78,7)	106 (76,3)	121 (78,1)
ReSTORE randomization strata ^c - n (%)	44	56	93	94	137	150
Candidemia only, APACHE II score ≥20 or ANC<500/µL	8 (17,4)	8 (13,1)	17 (18,3)	17 (18,1)	25 (18,0)	25 (16,1)
Candidemia only, APACHE II score <20 and ANC≥500/µL	27 (58,7)	37 (60,7)	47 (50,5)	52 (55,3)	74 (53,2)	89 (57,4)
Invasive candidiasis, APACHE II score ≥20 or ANC<500/µL	1 (2,2)	1 (1,6)	5 (5,4)	4 (4,3)	6 (4,3)	5 (3,2)
Invasive candidiasis, APACHE II-Score <20 und ANC≥500/µL	8 (17,4)	10 (16,4)	24 (25,8)	21 (22,3)	32 (23,0)	31 (20,0)
Identifizierte Candida-Erreger aus Blut- und Sterilstellen-Kulturen zu Baseline						
C. albicans	19 (41,3)	30 (49,2)	39 (41,9)	39 (41,5)	58 (41,7)	69 (44,5)
C. dubliniensis	0 (0,0)	1 (1,6)	3 (3,2)	1 (1,1)	3 (2,2)	2 (1,3)
C. fabianii	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
C. glabrata	14 (30,4)	10 (16,4)	24 (25,8)	25 (26,6)	38 (27,3)	35 (22,6)
C. guilliermondii	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,2)	0 (0,0)	2 (1,4)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Charakteristikum	STRIVE (Phase 2)		ReSTORE (Phase 3)		Gepoolte Population	
	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=46)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=61)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=93)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=94)	Rezafungin (400 mg/ 200 mg) (N=139)	Caspofungin (70 mg/ 50 mg) (N=155)
C. kefyr	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
C. krusei	3 (6,5)	1 (1,6)	2 (2,2)	2 (2,1)	5 (3,6)	3 (1,9)
C. lusitaniae	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (0,7)	1 (0,6)
C. metapsilosis	2 (4,3)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	3 (2,2)	0 (0,0)
C. nivariensis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (0,6)
C. parapsilosis	6 (13,0)	11 (18,0)	8 (8,6)	16 (17,0)	14 (10,1)	27 (17,4)
C. rugosa	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
C. tropicalis	7 (15,2)	6 (9,8)	20 (21,5)	16 (17,0)	27 (19,4)	22 (14,2)

^a Die endgültige Diagnose einer invasiven Candidiasis wird auf der Grundlage der radiologischen und/oder Gewebe-/Flüssigkeitskultur-Bewertung bis zum 14. Tag für ReSTORE und ist die gleiche wie die ursprüngliche Diagnose für STRIVE.

^b Ja ist definiert als Probanden mit einer Kultur aus einer Blutentnahme innerhalb von 12 Stunden vor der Randomisierung oder innerhalb von 72 Stunden nach der Randomisierung, ODER eine Kultur von einer anderen normalerweise sterilen Stelle, die innerhalb von 48 Stunden vor der Randomisierung oder innerhalb von 72 Stunden nach der Randomisierung gewonnen wurde

^c Die Probanden von STRIVE werden anhand der aktuellen APACHE-II- und ANC-Bewertungen beim Screening kategorisiert.

Abkürzungen: ANC: Absolute Neutrophilenzahl, APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BMI = Body-Mass-Index; C. = Candida; IQR = Interquartile Range (Interquartilsabstand); max = Maximum; min = Minimum; n = Größe der Stichprobe; N = Grundgesamtheit der Population; SD = Standardabweichung.

Quellen: Zusatzanalysen ISE [18].

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Zur Betrachtung des Nutzens und Zusatznutzens von Rezafungin zur Behandlung der invasiven Candidainfektion werden die Studien STRIVE (Phase 2) und ReSTORE (Phase 3), sowie die gepoolte Analyse der IPD herangezogen. Beide Studien untersuchen die Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin (400 mg/ 200 mg) im Vergleich zu Caspofungin (70 mg/ 50 mg).

Studienbeschreibung

Im Folgenden werden die einzelnen Studien zusammenfassend, im Hinblick auf Studiendesign, Randomisierung, patientenrelevante Endpunkte, statistische Methoden, Patientencharakteristika und die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext, beschrieben.

STRIVE

Design der Studie

Bei der Studie STRIVE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte, multizentrische Studie der Phase 2 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit verschiedener Dosen von Rezafungin im Vergleich zu Caspofungin bei der Behandlung der Candidämie und invasiver Candidiasis. Die Studie STRIVE unterteilte sich in Teil A und Teil B. Beide Studienteile wurden nacheinander mit gleichem Ablauf durchgeführt. Die Patienten der Studie STRIVE wurden in drei Studienarme randomisiert: Gruppe 1 (Rezafungin 400 mg/ 400 mg), Gruppe 2 (Rezafungin 400 mg/ 200 mg) und Caspofungin (70 mg/ 50 mg). Gruppe 1 erhielt an Tag 1 und Tag 8 400 mg Rezafungin, danach optional 400 mg Rezafungin an Tag 15 und schließlich optional nur für Patienten mit invasiver Candidiasis 400 mg Rezafungin an Tag 22. Gruppe 2 erhielt an Tag 1 400 mg Rezafungin und an Tag 8 200 mg Rezafungin, danach optional 200 mg Rezafungin an Tag 15 und schließlich optional nur für Patienten mit invasiver Candidiasis 200 mg Rezafungin an Tag 22. Da nur Gruppe 2 aufgrund der Dosierung zulassungsrelevant ist, wird im Weiteren bei der Ableitung des Zusatznutzens von Rezafungin nur Bezug auf Gruppe 2 genommen. Die Caspofungin-Gruppe erhielt an Tag 1 70 mg Caspofungin, danach 50 mg/Tag Caspofungin für 14 Tage, anschließend optional für Tage 15–22 weitere 50 mg Caspofungin/Tag und abschließend

optional nur bei Patienten mit invasiver Candidiasis weitere 50 mg Caspofungin/Tag. Diese Studie wurde in 10 Ländern durchgeführt: Belgien (8 Zentren), Bulgarien (3 Zentren), Kanada (2 Zentren), Griechenland (7 Zentren), Ungarn (2 Zentren), Italien (6 Zentren), Rumänien (4 Zentren), Russland (3 Zentren), Spanien (12 Zentren) und USA (20 Zentren).

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein, ein oder mehrere Symptome der Candidämie und/oder der invasiven Candidiasis aufweisen und innerhalb 96 h vor der Randomisierung eine mykologische Diagnose auf Basis einer der folgenden Nachweise erhalten:

- ≥ 1 Blutkultur positiv für *Candida* spp.
- Positiver in vitro diagnostischer Test für *Candida* spp, welcher vom Sponsor genehmigt wurde
- Gram-positive Färbung für Hefe oder *Candida* spp, aus einer Probe, welche normalerweise steril ist.

Für eine Auflistung der Ausschlusskriterien wird auf das Consort Statement (Tabelle 4-58) verwiesen. Die mITT-Population (gepoolt aus Teil A und Teil B der Studie) wurde in 3 Studienarme aufgeteilt:

In Gruppe 1 wurden 81 Patienten mit einer Rezafungin-Dosis behandelt, die nicht zulassungsrelevant ist. Aus diesem Grund wird diese im weiteren Verlauf der Studienbeschreibung nicht weiter aufgeführt. In Gruppe 2 wurden 46 Patienten mit Rezafungin in der zulassungsrelevanten Dosis behandelt. Patienten aus Gruppe 3 erhielten Caspofungin.

Die Patienten aus dem Studienarm mit der zulassungsrelevanten Dosis Rezafungin (Gruppe 2) erhielten an Tag 1 400 mg und an Tag 8 200 mg, danach optional 200 mg an Tag 15 und schließlich optional nur für Patienten mit invasiver Candidiasis 200 mg an Tag 22. Rezafungin wurde per intravenöser Infusion über einen Zeitraum von 60 min appliziert. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, erhielten Patienten, welche für Rezafungin randomisiert wurden, eine tägliche Saline-Infusion als Placebo für die tägliche Caspofungin-Infusion. Die Kontrollgruppe erhielt an Tag 1 70 mg Caspofungin, danach 50 mg/Tag für 14 Tage, anschließend optional für Tage 15–22 weitere 50 mg/Tag und abschließend optional nur bei Patienten mit invasiver Candidiasis weitere 50 mg/Tag. Alle Patienten wurden somit bis mindestens Tag 14 mit entweder Rezafungin oder Caspofungin behandelt und mit Rezafungin maximal bis Tag 22, mit Caspofungin maximal bis Tag 28, sofern eine invasive Candidiasis vorlag. Nach ≥ 3 Tagen konnten Patienten bei Erfüllen der Abstufungskriterien zu einer oralen Fluconazol-Therapie wechseln (siehe Behandlungsdauer oral).

Eine orale Step-Down-Therapie war in allen 3 Behandlungsgruppen erlaubt (orales Placebo in der Rezafungin-Gruppe und orales Fluconazol in der Caspofungin-Gruppe), wenn die folgenden Kriterien erfüllt waren:

- Fähigkeit zur Einnahme oraler Medikamente

- ≥ 3 Tage IV-Studienmedikament
- Die isolierte Candida-Spezies ist empfindlich gegenüber Fluconazol
- Der klinische Status des Probanden wird nach Einschätzung des Prüfarztes als stabil angesehen.
- 2 Blutkulturen, die im Abstand von ≥ 12 Stunden nach Studienbeginn entnommen werden, sind negativ für Candida spp. und die erste der beiden Kulturen wurde ≥ 48 Stunden vor der Einnahme des oralen Studienmedikaments entnommen.
- Keine Kontraindikation für die Anwendung von Fluconazol

Im Fall des Wechsels auf eine orale Step-Down-Therapie waren am ersten Tag 800 mg Fluconazol und anschließend täglich 400 mg Fluconazol zu applizieren. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, erhielten Patienten aus der Kontrollgruppe nach einem solchen Wechsel ein intravenöses Placebo an den Tagen der geplanten Rezafungin-Applikation (Tag 8, 15 [wenn zutreffend] und Tag 22 [wenn zutreffend]) bis zum Ende der individuellen Studienteilnahme. Patienten in der Rezafungin-Gruppe erhielten nach einem Wechsel ein intravenöses Placebo an den Tagen der geplanten Rezafungin-Applikation, sowie ein tägliches orales Placebo für Fluconazol. Patienten mit Candidämie hatten anschließend einen Follow-up-Besuch zwischen Tag 45–52, Patienten mit invasiver Candidiasis zwischen Tag 52–59.

Studienziele und Endpunkte

Zielsetzung der Studie STRIVE war:

- die Untersuchung der Sicherheit und Verträglichkeit der intravenösen Rezafungin-Gabe in der Safety-Population
- die Untersuchung des Gesamterfolgs (mykologische Eradikation und Abklingen der systemischen Symptome, die auf Candidämie und/oder invasive Candidose [IC] zurückzuführen sind) von Rezafungin bei Probanden mit Candidämie und/oder IC am Tag 14 in der mikrobiologischen Intent-to-Treat (mITT)-Population

Primäre Endpunkte der Studie STRIVE waren:

- Der Gesamterfolg an Tag 14

Sekundäre Endpunkte waren:

- der Gesamterfolg an Tag 5 und am Tag des Follow-up-Besuchs
- die mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14

- Klinische Heilung, eingeschätzt vom Prüfarzt, an Tag 14 sowie am Tag des Follow-up-Besuchs
- Evaluation der Pharmakokinetik von Rezafungin

Weitere Endpunkte waren:

- Die Gesamtmortalität an Tag 30
- Die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur
- Der mykologische Erfolg nach Ausgangs-Candida-Spezies an Tag 14

Studienphasen und Erhebungszeitpunkte

Die Aufnahme von geeigneten Patienten mit Candidämie und/oder invasiver Candidiasis erfolgte innerhalb von 96 Stunden vor Randomisierung. Die Studie STRIVE unterteilte sich in Teil A und Teil B. Beide Studienteile wurden nacheinander mit gleichem Ablauf durchgeführt. In Teil A wurden insgesamt 92 mITT-Patienten aufgenommen und in einem 1:1:1 Verhältnis auf die beiden Rezafungin-Gruppen 1 und 2, sowie Caspofungin randomisiert. Randomisierte Patienten, welche von der Studie zurücktraten, wurden anschließend nicht ersetzt. In Teil B wurden 100 Patienten aufgenommen und in einem 2:1 Verhältnis auf die Rezafungin-Gruppen und Caspofungin randomisiert.

In beiden Teilen wurden Patienten mit Candidämie für maximal 21 Tage und Patienten mit invasiver Candidiasis für maximal 28 Tage behandelt. Erhebungspunkte für den Gesamterfolg, den mykologischen Eradikationserfolg von Rezafungin sowie die klinische Heilung waren Tag 5, Tag 14, Tag 18 und Tag 28 (Tag 18 und 28 nur bei invasiver Candidiasis). An Tagen 45–52 wurden bei Patienten mit Candidämie Follow-up-Besuche durchgeführt, bei Patienten mit invasiver Candidiasis an Tagen 52–59.

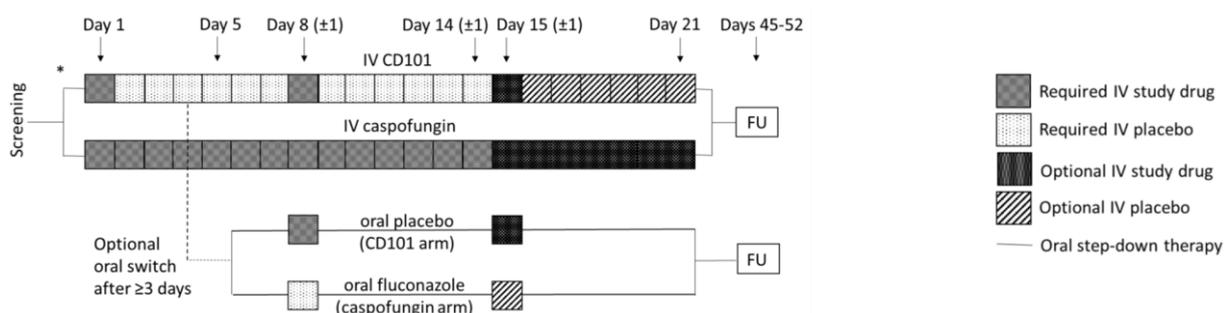


Abbildung 4-2: Design der Studie STRIVE – Studiendesign für Probanden nur mit Candidämie.

* Für Rezafungin-Gruppe 1 (Teil A und B) und Gruppe 2 (nur Teil A); gesamt intravenöse plus orale Therapie ≥ 14 Tage und ≤ 21 Tage; intravenöse Gesamt-Behandlung ≥ 3 Tage und ≤ 21 Tage; optional: intravenöse Rezafungin-Behandlung an Tag 15 erlaubt, wenn > 14 Tage Behandlung erforderlich; intravenöse Caspofungin-Behandlung an Tagen 15–21 erlaubt. Wechsel zu oraler Step-Down-Therapie nach ≥ 3 Tage intravenöser Behandlung und bis Tag 21 erlaubt; Tag 8 intravenöse Behandlung (erforderlich) plus orale Therapie, wenn orale

Step-Down-Therapie; Tag 15 intravenöse Therapie (optional) plus orale Therapie, wenn orale Step-Down-Therapie; Wirksamkeitsbewertungen an Tag 5, 14 und zur Nachbeobachtung (Tag 45–52).

Required IV study drug = erforderliche intravenöse Studienmedikation; Required IV placebo = erforderliches intravenöses Placebo; Optional IV study drug = optionale intravenöse Studienmedikation; Optional IV placebo = optionales intravenöses Placebo; Oral step-down therapy = orale Step-Down-Therapie. Quelle: Studienprotokoll [52]

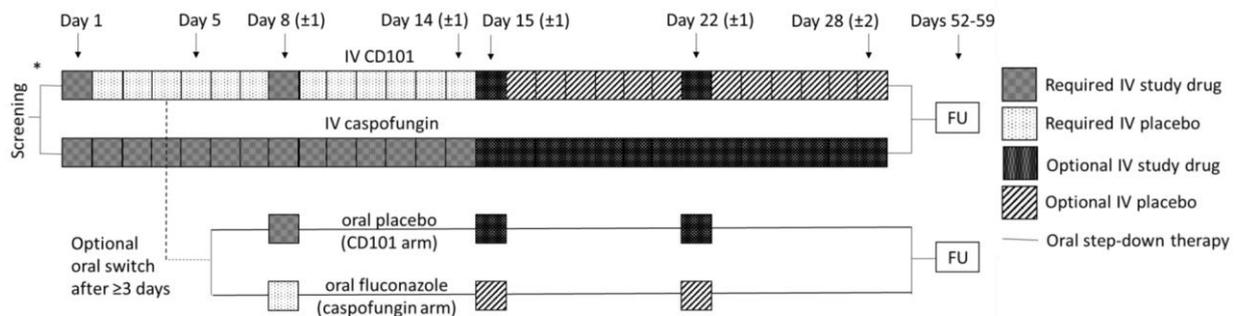


Abbildung 4-3: Design der Studie STRIVE – Studiendesign für Probanden mit invasiver Candidiasis mit und ohne Candidämie.

* Für Rezafungin-Gruppe 1 (Teil A und B) und Gruppe 2 (nur Teil A); gesamt intravenöse plus orale Therapie ≥ 14 Tage und ≤ 28 Tage; intravenöse Gesamt-Behandlung ≥ 3 Tage und ≤ 28 Tage; optional: intravenöse Rezafungin-Behandlung an Tag 15 und Tag 2 erlaubt, wenn erforderlich; intravenöse Caspofungin-Behandlung an Tagen 15–28 erlaubt. Wechsel zu oraler Step-Down-Therapie nach ≥ 3 Tage intravenöser Behandlung und bis Tag 28 erlaubt; Tag 8 intravenöse Behandlung (erforderlich) plus orale Therapie, wenn orale Step-Down-Therapie; Tag 15 und 22 intravenöse Therapie (optional) plus orale Therapie, wenn orale Step-Down-Therapie; Wirksamkeitsbewertungen an Tag 5, 14, 28 und zur Nachbeobachtung (Tag 52–59).

Required IV study drug = erforderliche intravenöse Studienmedikation; Required IV placebo = erforderliches intravenöses Placebo; Optional IV study drug = optionale intravenöse Studienmedikation; Optional IV placebo = optionales intravenöses Placebo; Oral step-down therapy = orale Step-Down-Therapie. Quelle: Studienprotokoll [52]

Datenanalysen

siehe Abschnitt 4.2.5.2

ReSTORE

Design der Studie

Bei der Studie ReSTORE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, aktiv kontrollierte multizentrische Studie der Phase 3 zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin im Vergleich zu Caspofungin bei der Behandlung der Candidämie und invasiven Candidiasis. Diese Studie wurde in 15 Ländern durchgeführt: Australien (4 Zentren), Belgien (4 Zentren), Bulgarien (3 Zentren), China (7 Zentren), Kolumbien (1 Zentrum), Spanien (9 Zentren), Frankreich (5 Zentren), Griechenland (4 Zentren), Israel (5 Zentren), Italien (4 Zentren), Südkorea (3 Zentren), Singapur (2 Zentren), Thailand (7 Zentren), Taiwan (3 Zentren) und USA (11 Zentren).

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein, ein oder mehrere Symptome der Candidämie und/oder der invasiven Candidiasis aufweisen und

innerhalb von 96 h vor der Randomisierung eine mykologische Diagnose auf Basis einer der folgenden Nachweise erhalten:

- ≥ 1 Blutkultur positiv für *Candida* spp.
- Positiver in vitro diagnostischer Test für *Candida* spp, welcher vom Sponsor genehmigt wurde
- Gram-positive Färbung für Hefe oder *Candida* spp, aus einer Probe, welche normalerweise steril ist

Für eine Auflistung der Ausschlusskriterien wird auf das Consort Statement in Tabelle 4-59 verwiesen.

Die Patienten der ReSTORE-Studie wurden im Verhältnis 1:1 in die Rezufungin und Caspofungin-Behandlungsarme randomisiert. Patienten der Verumgruppe erhielten in der 1. Woche einmal 400 mg Rezufungin intravenös, hiernach 200 mg wöchentlich bis zu einem Maximum von 4 Dosen nach Woche 4. Somit wurden je nach Bedarf 2–4 Dosen Rezufungin verabreicht. Um die Verblindung aufrechtzuerhalten, erhielten Patienten, welche für Rezufungin randomisiert wurden, eine tägliche Saline-Infusion als Placebo für die tägliche Caspofungin-Infusion. Patienten, welche für die Kontrollgruppe randomisiert wurden, erhielten an Tag 1 70 mg Caspofungin intravenös, anschließend bis Tag 14 50 mg/Tag. Optional konnte die tägliche Caspofungin-Dosis von 50 mg/Tag bis maximal Tag 28 erweitert werden. Nach ≥ 3 Tagen (oder der Minimaldauer einer intravenösen Therapie, welche durch die zutreffende Leitlinie empfohlen wird, je nachdem welcher Wert höher ist) konnten Patienten bei Erfüllen der Abstufungskriterien zu einer oralen Fluconazol-Therapie wechseln.

Eine orale Step-down-Therapie ist in beiden Behandlungsgruppen zulässig (Fluconazol für Caspofungin, Placebo für die orale Step-down-Therapie für Rezufungin), sofern die folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Fähigkeit zur Einnahme oraler Medikamente
- ≥ 3 Tage intravenöses Studienmedikament (oder die Minimaldauer der intravenösen Therapie, die in den nationalen/regionalen/lokalen Leitlinien des Prüfzentrums empfohlen wird, je nachdem, welcher Wert höher ist)
- Die isolierte *Candida* spp. ist sensitiv gegenüber Fluconazol
- Alle Anzeichen und Symptome einer Candidämie und/oder invasiven Candidose, die zu Beginn der Behandlung vorhanden waren, sind abgeklungen.
- Der klinische Zustand des Probanden wird nach Einschätzung des Prüfarztes als stabil angesehen.

- Die letzte Blutkultur muss nach der ersten Dosis des Studienmedikaments UND ≥ 48 Stunden vor Beginn der oralen Verabreichung des Studienmedikaments entnommen worden sein UND muss negativ für *Candida* spp. sein.
- Keine Anzeichen einer mittelschweren oder schweren Leberschädigung (Alanin-Aminotransferase oder Aspartat-Aminotransferase $> 5 \times$ der ULN)
- Keine Überempfindlichkeitsanamnese gegen Azole oder andere Kontraindikationen für die Anwendung von Fluconazol oder seinen Hilfsstoffen, einschließlich der gleichzeitigen Anwendung folgender Arzneimittel: Terfenadin, Cisaprid, Astemizol, Erythromycin, Pimozid und Chinidin
- Keine persönliche oder familiäre Vorgeschichte eines EKG-Syndroms mit langem QT-Intervall (QT-Syndrom) oder eines verlängerten QT-Intervalls, korrigiert um die Herzfrequenz nach der Fridericia-Formel (QTcF-Intervall) (> 470 msec bei Männern und > 480 msec bei Frauen)
- Nach Ansicht des Prüfarztes kann der Proband eine orale Fluconazol-Therapie vertragen (siehe aktuelle Fluconazol-Verschreibungsinformationen)
- Das Gewicht des Probanden ist ≤ 130 kg

Im Fall des Wechsels auf eine orale Step-Down-Therapie waren 6 mg/kg Fluconazol täglich zu applizieren (gerundet auf den nächsten 200 mg-Schritt) mit einer Tageshöchstdosis von maximal 800 mg. Um die Verblindung zu gewährleisten, erhielten Patienten aus der Kontrollgruppe nach einem solchen Wechsel ein intravenöses Placebo an den Tagen der geplanten Rezafungin-Applikation (Tag 8, Tag 15 [wenn zutreffend] und Tag 22 [wenn zutreffend]) bis zum Ende der individuellen Studienteilnahme. Patienten im Rezafungin-Arm erhielten nach einem Wechsel ein intravenöses Placebo an den Tagen der geplanten Rezafungin-Applikation und täglich ein orales Placebo für Fluconazol. Alle Patienten hatten einen EOT-Besuch innerhalb von zwei Kalendertagen nach der letzten Medikamentenapplikation sowie einen Follow-up-Besuch zwischen den Tagen 52–59 zu absolvieren.

Studienziele und Endpunkte

Zielsetzung der Studie ReSTORE war die Hypothese zu bestätigen, dass:

- die Wirksamkeit von Rezafungin gegenüber Caspofungin im Hinblick auf die globale Heilung in der mITT-Population an Tag 14 (± 1 Tag) nicht unterlegen ist
- die Wirksamkeit von Rezafungin gegenüber Caspofungin im Hinblick auf den Prozentsatz der Probanden in der mITT-Population, die am Tag 30 (-2 Tage) verstorben waren (Gesamtmortalität) nicht unterlegen ist

Primäre Endpunkte waren:

- die globale Heilung an Tag 14
- Gesamtmortalität an Tag 30

Sekundäre Endpunkte waren Vergleiche der:

- globalen Heilung
- mykologischen Eradikation
- klinischen Heilung
- radiologischen Heilung

je bei Probanden, die Rezafungin und Caspofungin erhalten, an Tag 5, Tag 30 (-2 Tage), EOT (≤ 2 Tage nach der letzten Dosis) und zur Nachbeobachtung (Tage 52-59) in der mITT-Population.

- Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten, die Rezafungin und Caspofungin erhalten, in der Sicherheitspopulation
- Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Rezafungin

Explorative Endpunkte:

- Vergleich des Abklingens systemischer Symptome, die auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind, an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 30 (-2 Tage) und Follow-up Tagen (52-59) in der mITT-Population
- Gesamtmortalität bis zum Follow-up-Besuch
- Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur
- Klinische Ergebnisse aufgeteilt nach Ausgangs-Candida-Arten

Studienphasen und Erhebungszeitpunkte

Die Aufnahme von geeigneten Patienten mit Candidämie und/oder invasiver Candidiasis erfolgte innerhalb von 96 h vor Randomisierung. Patienten wurden in einem 1:1 Verhältnis randomisiert auf die Testgruppe (Rezafungin) und Kontrollgruppe (Caspofungin) aufgeteilt. 199 Patienten befanden sich in der ITT-Population, wovon 100 Patienten mit Rezafungin und 99 Patienten mit Caspofungin behandelt wurden. Im Rezafungin-Arm sollten Patienten, die

nicht verstarben und die nicht vor dem Follow-up verloren wurden, mindestens bis Tag 14 mit Rezafungin für die invasive Candidainfektion behandelt werden, mit einer optionalen anschließenden Behandlung bis Tag 21 oder Tag 28. Patienten im Caspofungin-Arm sollten bis Tag 14 behandelt werden, mit einer optionalen anschließenden Behandlung bis maximal Tag 28. Eine orale Step-Down-Therapie mit Fluconazol war für jene Patienten, die dafür in Frage kamen, frühestens an Tag 4 möglich, oder später, sofern dies von nationalen, regionalen oder lokalen Leitlinien empfohlen wurde (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Erhebungszeitpunkte für den Vergleich der Wirksamkeit (Mortalität) beider Antimykotika waren Tag 14 und Tag 30. Die Erhebungszeitpunkte der Vergleiche der globalen Heilung, klinischen Heilung, mykologischen Eradikation und radiologischen Heilung waren Tag 5, Tag 30 und der Tag der Nachbeobachtung (Tage 52–59).

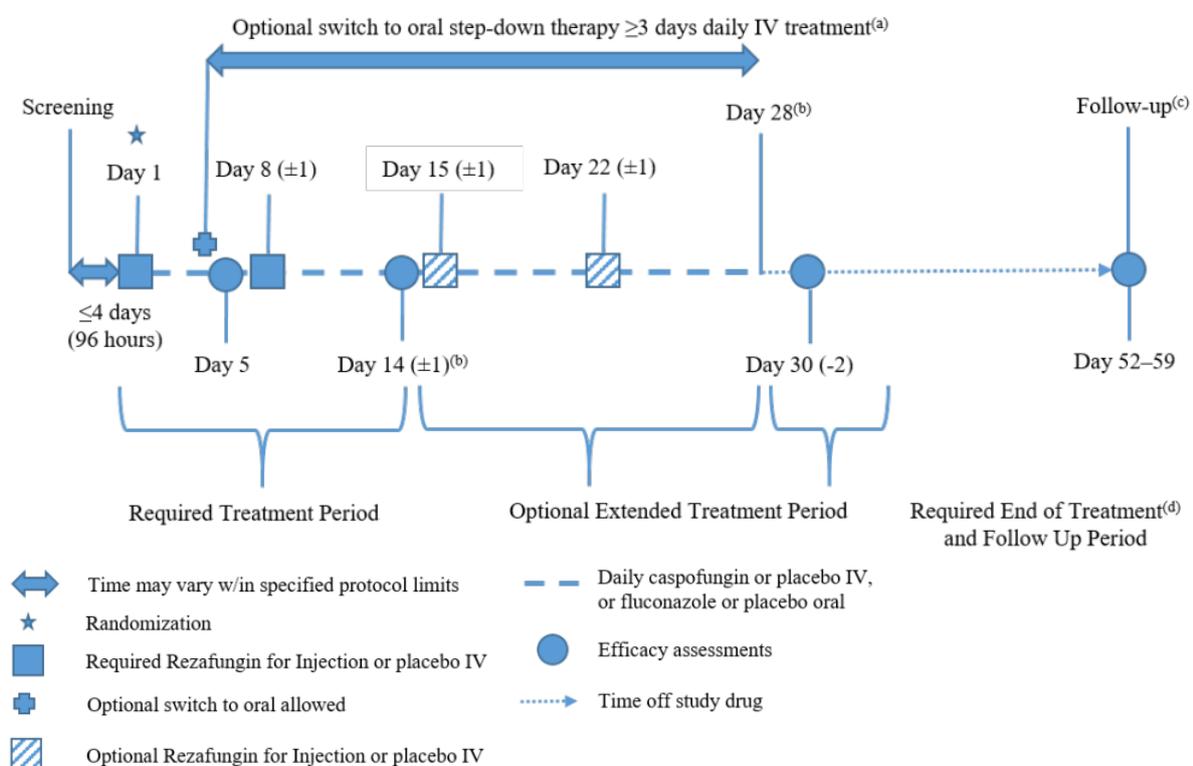


Abbildung 4-4: Design der Studie ReSTORE.

(a) Nach ≥ 3 Tagen intravenöser Behandlung mit der Studienmedikation (oder der Mindestdauer der intravenösen Behandlung, die in den nationalen/regionalen/lokalen Richtlinien des Zentrums empfohlen wird, je nachdem, welcher Wert größer ist), Probanden dürfen auf eine orale Step-Down-Therapie wechseln, solange alle im Protokoll präspezifizierten Kriterien erfüllt sind. Probanden, die auf eine orale Step-Down-Therapie gewechselt sind, können auf die intravenöse Behandlung mit der Studienmedikation zurückwechseln, wenn ein Ereignis auftritt, das den Probanden an der Einnahme der oralen Medikation hindert.

(b) Tag 14 ist die letzte erforderliche Dosis der Studienmedikation und Tag 28 ist die letzte mögliche Dosis der Studienmedikation. Eine End-of-Treatment-Visite ist ≤ 2 Kalendertage nach letzter Dosis der Studienmedikation erforderlich.

(c) Nachbeobachtung findet an den Tagen 52–59 statt. Probanden, die frühzeitig die Einnahme der Studienmedikation abbrechen (z.B. klinisches Versagen) und einen Wechsel in der antimykotischen Behandlung

zur Behandlung der Candidämie und / oder invasiven Candidiasis benötigen, können eine frühere Nachbeobachtung ≥ 30 Tage nach letzter wöchentlicher Dosis intravenösem Rezafungin oder Placebo haben.

(d) Probanden beenden eine End-of-Treatment-Visite ≤ 2 Kalendertage nach letzter Dosis der Studienmedikation. Alle Sicherheitsbewertungen müssen zur End-of-Treatment-Visite beendet werden. Dies gilt auch für die Wirksamkeitsbewertung. Quelle: Studienprotokoll [53]

Charakterisierung der Studienpopulationen

STRIVE

In der Studie STRIVE waren die demographischen Merkmale der mITT-Population über die Studienarme vergleichbar. Das mediane Alter (Min; Max) betrug im zulassungsrelevanten Rezafungin-Studienarm 62 Jahre (26; 91) und im Caspofungin-Studienarm 63 Jahre (24; 93). Die Anzahl der Männer und Frauen war über beide Studienarme ähnlich verteilt, allerdings waren im Caspofungin-Arm mit 44,3 % etwas mehr Frauen vertreten als im Rezafungin-Arm mit 39,1 %. Hinsichtlich der Ethnie waren beide Studienarme ebenfalls ähnlich verteilt: 78,3 % der Patienten im Rezafungin-Arm waren kaukasisch, im Caspofungin-Arm betrug der kaukasische Anteil 83,6 %. Aus dem Rezafungin-Arm wurden 63 % der Patienten in Europa (inkl. Israel) und 37 % der Patienten in Nordamerika behandelt, aus dem Caspofungin-Arm betrug die Verteilung der Patienten für Europa (inkl. Israel) 63,9 % und für Nordamerika 36,1 %.

Die Diagnosen bei Randomisierung und die finalen Diagnosen sind in den Studienarmen jeweils identisch und teilen sich wie folgt auf: im Rezafungin-Arm wurden 78,3 % der Patienten mit einer Candidämie und 21,7 % der Patienten mit einer invasiven Candidiasis diagnostiziert. Im Caspofungin-Arm wurden 78,7 % der Patienten mit einer Candidämie und 21,3 % der Patienten mit einer invasiven Candidiasis diagnostiziert. Eine positive Candida-Kultur wurde kurz vor der Randomisierung im Rezafungin-Arm bei 32,6 % der Patienten und im Caspofungin-Arm bei 41 % der Patienten festgestellt. Der modifizierte APACHE-II-Score betrug im Rezafungin-Arm bei 19,6 % der Patienten ≥ 20 , bei 78,3 % der Patienten < 20 , bei 50 % der Patienten zwischen 10 und 19 und bei 28,3 % der Patienten < 10 . Im Caspofungin-Arm war der APACHE-II-Score bei 14,8 % der Patienten ≥ 20 , bei 80,3 % der Patienten < 20 , bei 54,1 % der Patienten zwischen 10 und 19 und bei 26,2 % der Patienten < 10 . Eine Konzentration neutrophiler Blutzellen (ANC) von $\geq 500/\mu\text{L}$ trat bei 97,8 % der Patienten im Rezafungin-Arm auf, bei Patienten im Caspofungin-Arm war dies bei 93,4 % der Fall. Bei 19,6 % der Patienten im Rezafungin-Arm wurde ein APACHE-II-Score von ≥ 20 und eine ANC $< 500/\mu\text{L}$ festgestellt, bei 76,1 % der Patienten war der APACHE-II-Score bei < 20 und die ANC bei $\geq 500/\mu\text{L}$. Im Caspofungin-Arm betrug der APACHE-II-Score bei 14,8 % der Patienten ≥ 20 und die ANC $< 500/\mu\text{L}$. Bei 77 % der Patienten im Caspofungin-Arm betrug der APACHE-II-Score < 20 und die ANC $\geq 500/\mu\text{L}$. Bei Betrachtung der Kombination von Diagnose, APACHE-II-Score und ANC wird deutlich, dass die meisten Patienten sowohl im Rezafungin-Arm (58,7 %) als auch im Caspofungin-Arm (60,7 %) nur eine Candidämie-Diagnose erhielten und einen APACHE-II-Score < 20 , sowie eine ANC $\geq 500/\mu\text{L}$ aufwiesen. Die drei häufigsten bei den Patienten festgestellten Erreger im Rezafungin-Arm waren *C. albicans* mit 41,3 %, *C. glabrata* mit 30,4 %, sowie *C. tropicalis* mit 15,2 %. Im

Caspofungin-Arm waren die drei häufigsten Erreger *C. albicans* mit 49,2 %, *C. parapsilosis* mit 18 %, und *C. glabrata* mit 16,4 %.

ReSTORE

Die demographischen Merkmale der mITT-Population waren in der Studie ReSTORE ebenfalls über die Studienarme vergleichbar. Das mediane Alter (Min; Max) betrug im Rezafungin-Studienarm 59 Jahre (19; 89) und im Caspofungin-Studienarm 62 Jahre (20; 91). Die Anzahl der Männer und Frauen war über beide Studienarme ähnlich verteilt, allerdings waren im Caspofungin-Arm mit 40,4 % etwas mehr Frauen vertreten als im Rezafungin-Arm mit 33,3 %. Hinsichtlich der Ethnie waren die Patienten in beiden Studienarme ebenfalls ähnlich verteilt: 63,4 % der Patienten im Rezafungin-Arm waren kaukasisch und 24,7 % asiatisch, im Caspofungin-Arm betrug der kaukasische Anteil der Patienten 58,5 % und der asiatische Anteil der Patienten 33 %. Aus dem Rezafungin-Arm wurden 40,9 % der Patienten in Europa (inkl. Israel), 28 % in Nord-/Südamerika und 22,6 % im Asien-Pazifikraum (ohne China/Taiwan) behandelt. Aus dem Caspofungin-Arm betrug die Verteilung für Europa (inkl. Israel) 39,4 %, für Nord-/Südamerika 25,5 % und für den Asien-Pazifikraum (ohne China/Taiwan) 28,7 %.

Im Rezafungin-Arm wurden 72 % der Patienten mit einer Candidämie, 28 % der Patienten mit einer invasiven Candidiasis bei der Randomisierung diagnostiziert. Die finale Diagnose wich mit 68,8 % Candidämie und 31,2 % invasive Candidiasis leicht von der Initialdiagnose ab. Im Caspofungin-Arm wurden bei der Randomisierung 71,3 % der Patienten mit einer Candidämie, 28,7 % der Patienten mit einer invasiven Candidiasis diagnostiziert. Die Verteilung bei der finalen Diagnose war beim Caspofungin-Arm mit jener Diagnose bei Randomisierung identisch. Eine positive *Candida*-Kultur wurde kurz vor der Randomisierung im Rezafungin-Arm bei 40,9 % der Patienten, im Caspofungin-Arm bei 48,9 % der Patienten festgestellt. Der modifizierte APACHE-II-Score betrug im Rezafungin-Arm bei 12,9 % der Patienten ≥ 20 , bei 86 % der Patienten < 20 , bei 45,2 % der Patienten zwischen 10 und 19 und bei 40,9 % der Patienten < 10 . Im Caspofungin-Arm war der Score bei 18,1 % der Patienten ≥ 20 , bei 81,9 % der Patienten < 20 , bei 42,6 % der Patienten zwischen 10 und 19 und bei 39,4 % der Patienten < 10 . Die Konzentration neutrophiler Blutzellen (ANC) von $\geq 500/\mu\text{L}$ trat bei 89,2 % der Patienten im Rezafungin-Arm auf, im Caspofungin-Arm war dies bei 94,7 % der Patienten der Fall. Bei 20,4 % der Patienten im Rezafungin-Arm wurde ein APACHE-II-Score von ≥ 20 und eine ANC $< 500/\mu\text{L}$ festgestellt. Bei 76,3 % der Patienten im Rezafungin-Arm war der APACHE-II-Score bei < 20 und die ANC bei $\geq 500/\mu\text{L}$. Im Caspofungin-Arm wurde bei 21,3 % der Patienten ein Score von ≥ 20 und eine ANC $< 500/\mu\text{L}$ festgestellt. Bei 78,7 % der Patienten im Caspofungin-Arm betrug der APACHE-II-Score < 20 und die ANC $\geq 500/\mu\text{L}$. Bei Betrachtung der Kombination von Diagnose, APACHE-II-Score und ANC wird deutlich, dass die meisten Patienten sowohl im Rezafungin-Arm (50,5 %) als auch im Caspofungin-Arm (55,3 %) nur eine Candidämie-Diagnose erhielten und einen APACHE-II-Score < 20 , sowie eine ANC $\geq << 500/\mu\text{L}$ aufwiesen. Die drei häufigsten bei den Patienten festgestellten Erreger im Rezafungin-Arm waren *C. albicans* mit 41,9 %, *C. glabrata* mit 25,8 %, sowie *C. tropicalis* mit 21,5 %. Im Caspofungin-Arm waren die vier häufigsten Erreger *C. albicans* mit 41,5 %, *C. glabrata* mit 26,6 %, *C. parapsilosis* und *C. tropicalis* mit 17 %.

Gepoolte mITT-Population

Bei Betrachtung der gepoolten Daten aus den Studien STRIVE und ReSTORE ist ersichtlich, dass die demographischen Merkmale der mITT-Populationen über die jeweiligen Studienarme vergleichbar sind. Das mediane Alter (Min; Max) betrug 60 Jahre (19; 91) für Patienten, die Rezafungin erhielten und 62 Jahre (20; 93) für Patienten, die Caspofungin erhielten. Es erhielten etwas mehr Frauen Caspofungin (41,9 %) als Rezafungin (35,3 %). Die Verteilung der ethnischen Zugehörigkeit ist für beide gepoolten Behandlungsgruppen nahezu identisch. 68,3 % der Patienten, die Rezafungin erhielten, waren kaukasisch, in der gepoolten Caspofungin-Gruppe waren 68,4 % der Patienten kaukasisch. Am zweithäufigsten waren Asiaten vertreten, in der gepoolten Rezafungin-Gruppe 17,3 % der Patienten, in der gepoolten Caspofungin-Gruppe 21,9 % der Patienten. 48,2 % der Patienten, welche Rezafungin erhielten, und 49 % der Patienten, die Caspofungin erhielten, wurden in Europa (inkl. Israel) behandelt. Am zweithäufigsten wurden Patienten in Nord- und Südamerika behandelt mit 30,9 % der Patienten in der gepoolten Rezafungin-Gruppe und 29,7 % der Patienten in der gepoolten Caspofungin-Gruppe. 15,1 % der Patienten, die Rezafungin erhielten, wurden im Asien-Pazifikraum (ohne China und Taiwan) behandelt, in der gepoolten Caspofungin-Gruppe waren es 17,4 % der Patienten.

Bei 74,1 % der Patienten, die Rezafungin erhielten, wurde zum Zeitpunkt der Randomisierung nur eine Candidämie diagnostiziert, in der gepoolten Caspofungin-Gruppe waren es 74,2 % der Patienten. Eine invasive Candidiasis hatten hingegen 28,1 % der Patienten in der gepoolten Rezafungin-Gruppe und 25,8 % der Patienten in der gepoolten Caspofungin-Gruppe. Diese Verteilung änderte sich zur finalen Diagnose für Patienten in der gepoolten Caspofungin-Gruppe nicht, wohingegen 71,9 % der Patienten in der gepoolten Rezafungin-Gruppe final eine Candidämie und 28,1 % der Patienten eine invasive Candidiasis als Diagnose erhielten. Der Anteil der Patienten mit einer positiven Candida-Kultur kurz vor der Randomisierung war in der gepoolten Caspofungin-Gruppe mit 45,8 % leicht höher gegenüber dem Anteil der Patienten in der gepoolten Rezafungin-Gruppe mit 38,1 %. Der modifizierte APACHE-II-Score betrug in der gepoolten Rezafungin-Gruppe bei 15,1 % der Patienten ≥ 20 , bei 83,5 % der Patienten < 20 , bei 46,8 % der Patienten zwischen 10 und 19 und bei 36,7 % der Patienten < 10 . In der gepoolten Caspofungin-Gruppe betrug der APACHE-II-Score bei 16,8 % der Patienten ≥ 20 , bei 81,3 % der Patienten < 20 , bei 47,1 % der Patienten zwischen 10 und 19 und bei 34,2 % der Patienten < 10 . Die Konzentration neutrophiler Blutzellen (ANC) von $\geq 500/\mu\text{L}$ trat bei 92,1 % der Patienten, die Rezafungin erhielten, auf, bei 94,2 % der Patienten, die Caspofungin erhielten, war dies der Fall. Bei 20,1 % der Patienten, die Rezafungin erhielten, wurde ein APACHE-II-Score von ≥ 20 und eine ANC $< 500/\mu\text{L}$ festgestellt, bei 76,3 % der Patienten war der APACHE-II-Score bei < 20 und die ANC betrug $\geq 500/\mu\text{L}$. In der gepoolten Caspofungin-Gruppe wurde bei 18,7 % der Patienten ein APACHE-II-Score von ≥ 20 und eine ANC $< 500/\mu\text{L}$ festgestellt, bei 78,1 % der Patienten ein APACHE-II-Score von < 20 und eine ANC $\geq 500/\mu\text{L}$. Bei Betrachtung der Kombination von Diagnose, APACHE-II-Score und ANC wird deutlich, dass die meisten Patienten sowohl in der gepoolten Rezafungin-Gruppe (53,2 %) als auch in der gepoolten Caspofungin-Gruppe (57,4 %) nur eine Candidämie-Diagnose erhielten und einen Score < 20 , sowie eine ANC $\geq 500/\mu\text{L}$ aufwiesen. Die drei häufigsten nachgewiesenen Erreger bei Patienten, die Rezafungin erhielten, waren *C. albicans* mit 41,7 %, *C. glabrata* mit

27,3 %, sowie *C. tropicalis* mit 19,4 %. Bei Patienten, die Caspofungin erhielten, waren die drei häufigsten nachgewiesenen Erreger *C. albicans* mit 44,5 %, *C. glabrata* mit 22,6 %, und *C. parapsilosis* mit 17,4 %.

Vergleichbarkeit der Studien

Die Studien STRIVE und ReSTORE sind im Design und der Durchführung ähnlich bei Betrachtung der zulassungsrelevanten Rezafungin-Dosis für die Verumgruppe.

Beide Studien hatten gemein, dass die Mehrzahl der Patienten in Europa (inkl. Israel) behandelt wurde. Am zweithäufigsten wurden Patienten in der STRIVE-Studie in Nordamerika, in der ReSTORE-Studie in Nord- und Südamerika behandelt. In beiden Studien war die Mehrzahl der Patienten kaukasisch, die Altersstruktur der Patienten sehr ähnlich und der Anteil an Männern und Frauen vergleichbar. Weiterhin war die Behandlungsdauer der Patienten mit Rezafungin oder Caspofungin in beiden Studien sehr ähnlich. Die Verteilung der beiden relevanten Diagnosen, Candidämie und invasive Candidiasis, waren in STRIVE und ReSTORE vergleichbar. Darüber hinaus bestanden sehr ähnliche Verteilungen bezüglich des modifizierten APACHE-II-Scores und der ANC-Werte.

Dementsprechend kann von einer hohen Vergleichbarkeit der Studien STRIVE und ReSTORE ausgegangen werden.

Übertragbarkeit der Studien STRIVE und ReSTORE auf den deutschen Versorgungskontext

Die Ergebnisse der Studien STRIVE und ReSTORE sind aufgrund des Studiendesigns und der Studienpopulation auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In beiden Studien gehörte die Mehrheit der Patienten der Gruppe der Kaukasier an (STRIVE: 78,3 % der Patienten im Rezafungin-Arm und 83,6 % der Patienten im Caspofungin-Arm; ReSTORE: 63,4 % der Patienten im Rezafungin-Arm und 58,5 % der Patienten im Caspofungin-Arm). Zudem wurde in beiden Studien die Mehrzahl der Patienten im europäischen Raum (inkl. Israel) behandelt (STRIVE: 63 % der Patienten im Rezafungin-Arm und 63,9 % der Patienten im Caspofungin-Arm; ReSTORE: 40,9 % der Patienten im Rezafungin-Arm und 39,4 % der Patienten im Caspofungin-Arm).

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-10: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
STRIVE	Ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig
ReSTORE	Ja	ja	ja	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei den Studien STRIVE und ReSTORE handelt es sich um multizentrische doppelt-verblindete, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studien der Phase 2, beziehungsweise 3.

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte in den Studien STRIVE und ReSTORE nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien durch den Prüfarzt, der die Randomisierung über eine Interaktive Antworttechnologie (IRT) erhielt. Die Probanden wurden nach dem Zufallsprinzip (im Verhältnis 1:1) entweder zur Behandlung mit Rezafungin oder Caspofungin randomisiert. Die Randomisierung erfolgte beim Screening stratifiziert nach Diagnose (nur Candidämie; invasive Candidiasis) und nach dem APACHE-II-Score/der absoluten Neutrophilenzahl (ANC) (APACHE II-Score ≥ 20 ODER ANC < 500 Zellen/ μL ; APACHE II Score < 20 UND ANC ≥ 500 Zellen/ μL). Hatte ein Proband ein positives Ergebnis sowohl bei der Blutkultur/ dem Schnelltest und eine positive Probe, die von einer normalerweise sterilen Stelle gewonnen wurde, wurde der Proband in das Stratum der invasiven Candidiasis randomisiert. Daher kann aufgrund der verwendeten Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung von der adäquaten Erzeugung der Randomisierungssequenz und der Verdeckung der Gruppenzuteilung ausgegangen werden.

Die Patienten waren während der gesamten Studie und bis zum Studienabschluss hinsichtlich der Behandlungszuweisung verblindet. Um die Verblindung zwischen den Behandlungsgruppen aufgrund des unterschiedlichen Behandlungsschemas sicherzustellen, erhielten die Probanden zusätzliche Placebo-Infusionen. Zwei Placebo-Regimes waren notwendig: eine für Probanden, die mit Rezafungin behandelt wurden (tägliche Saline-Placebo-Infusionen zur Anpassung an Caspofungin IV oder Placebo für orales Fluconazol), und eine für Probanden, die mit Caspofungin behandelt wurden (Probanden, die auf eine orale Step-Down-Therapie umgestellt hatten, sollten einmal wöchentlich an Tagen der Rezafungin-Infusionen IV-Placebo erhalten). Da die Probanden im Caspofungin-Arm auf eine orale Step-Down-

Therapie umgestellt werden konnten, war für die Probanden im Rezafungin-Arm zusätzlich noch ein orales Placebo (für Fluconazol) erforderlich.

Das gesamte Studienpersonal, einschließlich des Sponsors, des Prüfarztes und des mit der Studiendurchführung befassten Personals des Prüfzentrums, sowie die Probanden, blieben bis zum Abschluss der Studie und bis zur Schließung der Datenbank hinsichtlich der Zuweisung der Studienmedikation verblindet, mit Ausnahme des pharmazeutischen Monitors, des nicht verblindeten Projektmanagers, des Dokumentenmanagers und des Qualitätsbeauftragten (gemäß dem Verblindungsplan des Sponsors), die während der Studiendurchführung jederzeit für die Studienmedikation hätten entblindet werden können. Das Daten- und Sicherheitsüberwachungsgremium (DSMB, Data and Safety Monitoring Board) war für die regelmäßigen Sicherheitsüberprüfungen gemäß der DSMB-Charta für die Sicherheitsdaten nicht verblindet.

Von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung kann ausgegangen werden, da alle dargestellten Analysen im SAP präspezifiziert wurden und post-hoc Analysen auf Basis der Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers durchgeführt wurden. Der Abgleich der jeweiligen Studienberichte mit den Analyseergebnissen und den Publikationen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Auch andere Aspekte, die zu einer Verzerrung führen könnten, wurden nicht identifiziert. Von einem relevanten Verzerrungspotenzial ist nicht auszugehen, da eine adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz vorlag, die Gruppenzuteilung verdeckt erfolgte, die Studien verblindet waren und es weder Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung noch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte identifiziert wurden. Das Verzerrungspotential wird daher für die Studien STRIVE und ReSTORE als niedrig eingestuft.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-11: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	STRIVE	ReSTORE
Mortalität		
Gesamt mortalität an Tag 30	ja	ja
Morbidität		
Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur	ja	ja
Mykologische Eradikation	ja	ja
Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome	ja	ja
Klinisches Ansprechen	ja	ja
Ergänzende Morbiditätsendpunkte		
Gesamtansprechen	ja	ja
Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation	ja	ja
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	nein	nein
Verträglichkeit	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-

beobachtungen pro Messzeitpunkt)

- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies

soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen

zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

4.3.1.3.1.1 Mortalität: Gesamtmortalität an Tag 30 (-2)

Tabelle 4-12: Operationalisierung des Endpunktes Mortalität: Gesamtmortalität an Tag 30 (-2) – RCT

Studie	Operationalisierung
STRIVE	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Gesamtmortalität an Tag 30 wurde erhoben, indem alle Patienten der mITT-Population beider Behandlungsarme, welche verstarben, oder welche einen ungeklärten Überlebensstatus hatten, für den Zeitraum als verstorben zusammengefasst wurden.</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität an Tag 30 wurden Todesfälle bis Studientag 30 erhoben. Für die Time-to-event Analyse „Zeit bis zum Tod“ wurden Todesfälle bis zum Follow-up Termin dokumentiert (Tage 45-52 für Probanden nur mit Candidämie oder Tage 52-59 für Probanden mit invasiver Candidiasis, mit oder ohne Candidämie) auftraten.</p> <p><u>Statistische Analysen</u></p> <p>Als primärer Zeitpunkt wurde die Gesamtmortalität an Tag 30 ab der Gabe des Studienmedikaments (Tag 1) ausgewertet.</p> <p><u>Gesamtmortalität an Tag 30</u></p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden, die bis Tag 30 verstarben (Gesamtmortalität), wurden nach Behandlungsgruppe auf Basis der mITT-Population zusammengefasst.</p> <p>Für den Vergleich der Behandlungsgruppen werden das RR und die RD jeweils mit 95 %-KI angegeben. Das RR ist nicht stratifiziert. Der p-Wert wurde mittels Fisher’s Exact Test basierend auf dem RR berechnet. Ferner wurde die Risikodifferenz (RD) per Protokoll mit dem 95 %-KI berechnet. Das zweiseitige 95 %-KI für die gewichtete (nach Studie und Teil A und B) Schätzung der RD bei den Todesraten wurde anhand der stratifizierten (nach Studie und Teil A und B) Methodik von Miettinen und Nurminen berechnet.</p> <p><u>Zeit bis zum Tod</u></p> <p>Zudem wurde eine Time-to-event Analyse „Zeit bis zum Tod“ explorativ bis Tag 59 angestellt. Die mediane Zeit bis zur Gesamtmortalität wurde nicht bestimmt, da weniger als 50 % der Probanden starben. Probanden, die nicht verstarben oder für die eine Nachbeobachtung nicht möglich war, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert. 95 %-KI. Die Kaplan-Meier-Kurve wird nach Behandlungsgruppe dargestellt.</p>
ReSTORE	<p><u>Erhebung</u></p> <p>Die Gesamtmortalität an Tag 30 wurde erhoben, indem alle Patienten der mITT-Population beider Behandlungsarme, welche verstarben, oder welche einen ungeklärten Überlebensstatus hatten, für den Zeitraum als verstorben zusammengefasst wurden.</p> <p><u>Erhebungszeitraum</u></p> <p>Für den Endpunkt Gesamtmortalität an Tag 30 wurden Todesfälle bis Studientag 30 erhoben. Für die Time-to-event Analyse „Zeit bis zum Tod“ wurden Todesfälle bis zum</p>

<p>Follow-up Termin dokumentiert (Tage 52-59 für Probanden mit invasiver Candidiasis, mit oder ohne Candidämie).</p> <p><u>Statistische Analysen</u></p> <p>Als primärer Zeitpunkt wurde die Gesamtsterblichkeit an Tag 30 (-2 Tage) ab der Gabe des Studienmedikaments (Tag 1) ausgewertet.</p> <p><u>Gesamtmortalität an Tag 30 (2-Tage)</u></p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der lebenden und verstorbenen Probanden in jeder Behandlungsgruppe (oder mit fehlenden Daten) an Tag 30 (-2 Tage) wurden nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. In der primären Analyse wurde der Proband als verstorben betrachtet, wenn der Überlebens-Status des Probanden unbekannt ist und folglich kein Todesdatum (Lebensstatus) verfügbar ist. Die Auswertung erfolgte basierend auf der mITT-Population. Für den Vergleich der Behandlungsgruppen werden das RR und die RD jeweils mit 95 %-KI angegeben. Das RR ist nicht stratifiziert. Der p-Wert wird mittels Fisher’s Exact Test basierend auf dem RR berechnet. Das zweiseitige 95 %-KI für die RD in der Sterblichkeitsrate wurde anhand der nicht-adjustierten Methodik von Miettinen und Nurminen berechnet.</p> <p><u>Zeit bis zum Tod</u></p> <p>Zudem wurde eine Time-to-event Analyse „Zeit bis zum Tod“ explorativ bis Tag 60 angestellt. Die mediane Zeit bis zur Gesamtmortalität wurde nicht bestimmt, da weniger als 50% der Probanden starben. Probanden, die nicht verstarben oder für die eine Nachbeobachtung nicht möglich war, wurden zum letzten bekannten Zeitpunkt zensiert. Die Kaplan-Meier-Kurve wird nach Behandlungsgruppe dargestellt.</p>
<p>KI = Konfidenzintervall; mITT = modified intent-to-treat; RR = relatives Risiko; RD = Risikodifferenz; TEAE = treatment-emergent adverse events; UE = unerwünschtes Ereignis Quelle: Studienprotokolle [52, 53], SAP [39, 40]</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-13: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Mortalität: Gesamtmortalität an Tag 30 (-2)“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STRIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ReSTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der mITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Die mITT-Analyse ist für die Bewertung der Wirksamkeit des Antimykotikums adäquat, da in dieser Population eine dokumentierte Candida-Infektion vor der Randomisierung vorlag. Es lag ein *a priori* definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [54]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-14: Ergebnisse für den Endpunkt Mortalität: Gesamtmortalität an Tag 30 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)

Gesamtmortalität an Tag 30 (-2 Tage)						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=46), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=61), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=93), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=94), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%) ^a
Verstorben ^b	4 (8,7)	10 (16,4)	22 (23,7)	20 (21,3)	26 (18,7)	30 (19,4)
dokumentiert	2 (4,3)	8 (13,1)	19 (20,4)	17 (18,1)	21 (15,1)	25 (16,1)
unbekannt	2 (4,3)	2 (3,3)	3 (3,2)	3 (3,2)	5 (3,6)	5 (3,2)
Lebend	42 (91,3)	51 (83,6)	71 (76,3)	74 (78,7)	113 (81,3)	125 (80,6)
RR [95 %-KI]	0,53 [0,178; 1,585]		1,112 [0,652; 1,895]		0,966 [0,602; 1,550]	
RD [95 %-KI]	-7,7 [-20,5; 6,0]		2,4 [-9,7; 14,4]		-0,6 [-9,6; 8,5]	
p-Wert ^c	0,3858		0,7287		1,0000	
^a Die Prozentsätze werden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in jeder Behandlungsgruppe (N) als Nenner berechnet. ^b Probanden, die am oder vor dem 30. Tag starben oder deren Überlebensstatus unbekannt war. ^c Berechnung des p-Werts basierend auf dem Fishers Exact Test. KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Probanden; n = Anzahl der Probanden in der Kategorie; RR = relatives Risiko; RD = Risikodifferenz Quellen: Studienreporte, Zusatzanalysen ISE [16-18]						

Studien STRIVE/ ReSTORE

Wie in Tabelle 4-14 dargestellt, zeigten beide Studien eine vergleichbare Gesamtmortalität an Tag 30 in beiden Behandlungsarmen. Die Mortalitätsraten waren in beiden Studien statistisch nicht signifikant unterschiedlich. In der STRIVE-Studie lag die Rate an Tag 30 unter Behandlung mit Rezafungin bei 4/ 46 Patienten (8,7 %) , und unter Behandlung mit Caspofungin bei 10/61 (16,4 %). In der Studie ReSTORE betrug die Gesamtmortalität an Tag 30 ab Behandlungsbeginn unter Rezafungin 22/93 Patienten (23,7 %) und unter Caspofungin 20/94 (21,3 %)

In beiden Studien STRIVE und ReSTORE war die Rate des unbekanntem Überlebensstatus niedrig und in beiden Behandlungsarmen vergleichbar (STRIVE: 4,3 %, bzw. 3,3 %; ReSTORE: jeweils 3,2 %). Für die Probanden wurden alle Versuche unternommen, Überlebensdaten zu erhalten, auch für diejenigen Probanden, die die Studie vor dem 30. Tag abbrachen. Diese Probanden haben die Studie vorzeitig abgebrochen, weil sie nicht mehr weiterverfolgt werden konnten oder ihre Einwilligung zurückgezogen haben; es ist nicht bekannt, ob diese Abbrüche mit COVID-19 zusammenhängen.

Gepoolte Analyse

Die gepoolte Analyse der beiden Studien STRIVE und ReSTORE bestätigt das Ergebnis der statistisch nicht-signifikant unterschiedlichen Gesamtmortalität an Tag 30. Unter Rezafungin betrug die Gesamtmortalität an Tag 30 ab Behandlungsbeginn 26/139 (18,7 %) und unter Caspofungin 30/155 (19,4 %) (siehe Tabelle 4-14).

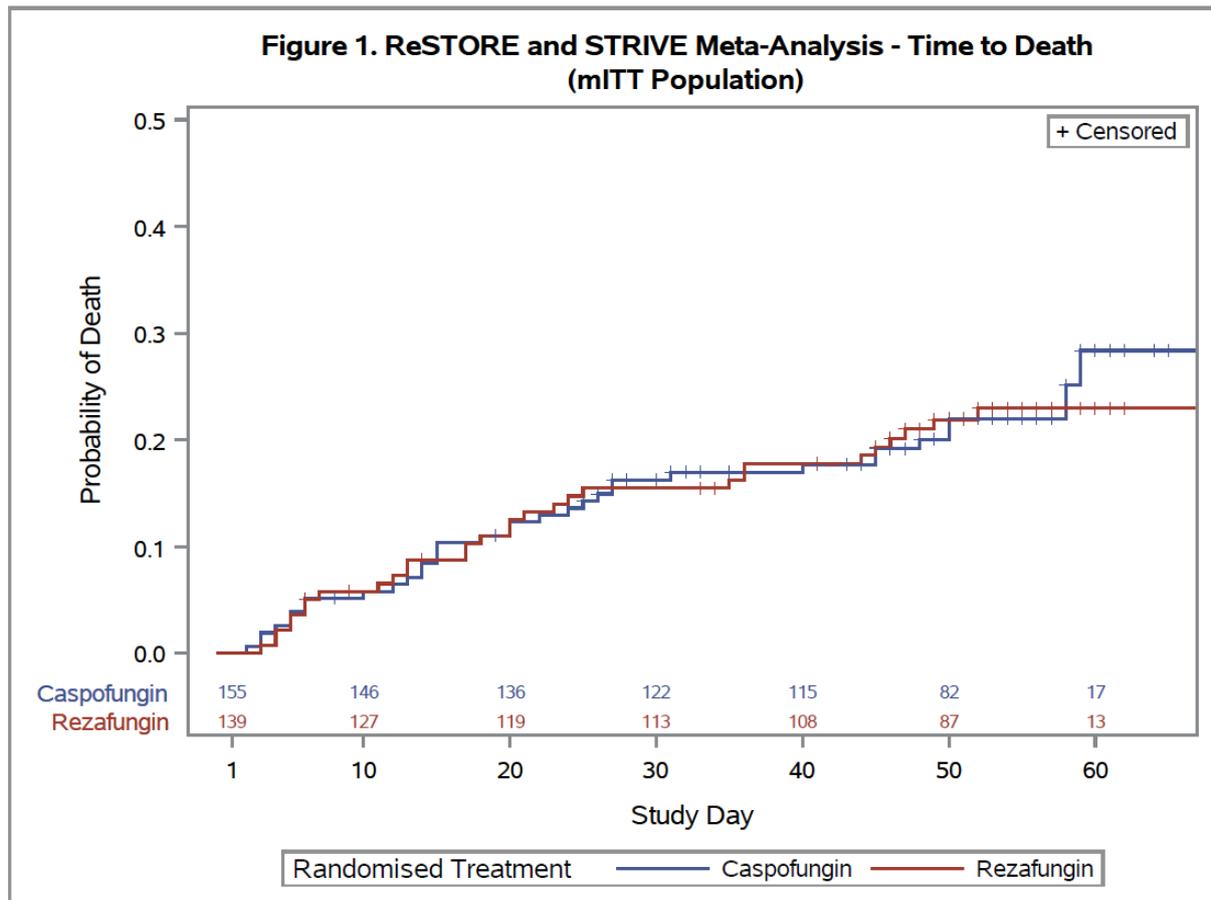
Zeit bis zum Tod (mITT-Population)

Abbildung 4-5: Zeit bis zum Tod in der gepoolten Analyse der Studien SRIVE und ReSTORE (mITT Population).

Quelle: Zusatzanalysen ISE [18]

Abbildung 4-5 zeigt die Kaplan-Meier-Kurve der Time-to-event-Analyse für die Gesamtmortalität bis Tag 60 für die gepoolte Population der beiden Studien STRIVE und ReSTORE. Die mediane Zeit bis zur Gesamtmortalität wurde nicht bestimmt, da in beiden Behandlungsarmen weniger als 50% der Probanden im Beobachtungszeitraum verstarben. Anhand der Kaplan-Meier-Kurve lässt sich ableiten, dass kein signifikanter Unterschied durch die Behandlung mit Rezafungin beziehungsweise Caspofungin in der Auswirkung auf die Mortalität im Behandlungszeitraum festzustellen war.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studien STRIVE und ReSTORE wurden hauptsächlich in Nordamerika (USA) und Ländern in Europa durchgeführt. Die überwiegende Mehrheit der Patienten gehörte der ethnischen Gruppe der Kaukasier an. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist somit grundsätzlich für alle im Abschnitt 4.3.1.3 dargestellten Endpunkte gegeben.

4.3.1.3.1.2 Morbidität: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur

Tabelle 4-15: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur – RCT

Studie	Operationalisierung
STRIVE / ReSTORE	<p>Erhebung</p> <p>Das Erreichen einer Candida-freien Blutkultur in Stunden wurde erhoben, indem (bevorzugt) täglich oder jeden zweiten Tag Blutkulturen wiederholt wurden, bis 2 negative Blutkulturen im Abstand von ≥ 12 Stunden vorlagen, ohne dass dazwischen eine positive Kultur auftrat.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Alle Pilz-Isolate aus den Blutkulturen wurden ab dem Zeitpunkt des Screenings (bevorzugt) täglich oder jeden zweiten Tag bis zum letzten Studienbesuch kultiviert.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden, die bis zur Follow-up-Periode eine negative Blutkultur erreicht hatte, wurde nach Behandlungsgruppe zusammengefasst. Basierend auf der mITT-Population (hier eingeschränkt auf Patienten mit positiver Blutkultur vor der Randomisierung) wurde eine Time-to-event-Analyse bis zum Eintreten der negativen Blutkultur ohne anschließende positive Blutkultur ab der Gabe des Studienmedikaments (Tag 1) durchgeführt. Die Probanden wurden zensiert, wenn sie ein alternatives Antimykotikum (anderes als das Studienmedikament) zur Behandlung der Candidämie erhielten, starben oder vor dem Vorliegen der negativen Blutkultur nicht mehr weiterverfolgt wurden.</p> <p>Die Analysen zur Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur und die Prozentsätze beruhen auf Kaplan-Meier-Schätzungen. P-Wert und HR für die gepoolte Analyse stammen aus einem stratifizierten Log-Rank-Test mit Studien-ID und Studien-Teil als Stratum.</p>
<p>HR = Hazard Ratio; mITT = modified intent-to-treat. Quelle: Studienprotokolle [52, 53], SAP [39, 40]</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-16: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STRIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ReSTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der mITT-Population, bei welchen die Diagnosestellung der Candidainfektion (Einschlusskriterium in die Studie) durch eine positive Blutkultur vor der Randomisierung erfolgte, wurden in die Analyse eingeschlossen. Die mITT-Analyse ist für die Bewertung der Wirksamkeit des Antimykotikums adäquat, da in dieser Population eine dokumentierte Candida-Infektion vor der Randomisierung vorlag. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [54]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-17: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population, Patienten mit positiver Blutkultur vor der Randomisierung)

Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=40), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=53), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=69), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=69), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=109), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=122), n (%) ^a
Probanden mit negativer Blutkultur ^a	37 (92,5)	44 (83,0)	62 (89,9)	56 (81,2)	99 (90,8)	100 (82,0)
Zensierte Probanden ^b	3 (7,5)	9 (17,0)	7 (10,1)	13 (18,8)	10 (9,2)	22 (18,0)
Mediane Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur in Stunden	18,6	23,3	23,9	27,0	22,3	26,3
p-Wert ^c	0,004		0,176		0,005	
HR/iHR [95 %-KI]	1,99 [1,24; 3,21] / 0,5 [0,31; 0,81]		1,28 [0,89; 1,85]		1,51 [1,13; 2,02] / 0,66 [0,5; 0,88]	
p-Wert ^c	0,005		0,177		0,005	
Probanden mit negativer Blutkultur						
Nach 24 Stunden	27/38 (71,1)	27/51 (52,9)	36/67 (53,7)	30/65 (46,2)	63/105 (60,0)	57/116 (49,1)
Nach 48 Stunden	31/37 (83,8)	32/51 (62,7)	49/66 (74,2)	41/64 (64,1)	80/103 (77,7)	73/115 (63,5)
^a Probanden mit negativer Blutkultur, ohne anschließende positive Kultur aus einer Probe, die nach der ersten Dosis des Studienmedikaments entnommen wurde.						
^b Probanden werden zensiert, wenn sie ein alternatives Antimykotikum für die Behandlung der Candidämie erhalten haben, verstorben sind oder nicht mehr weiterverfolgt werden konnten, bevor sie eine negative Blutkultur hatten.						
^c Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur und Prozentsätze basierend auf Kaplan-Meier-Schätzungen. Der P-Wert stammt aus einem stratifizierten Log-Rank Test mit Studien-ID und Studien-Teil als Stratum.						
^d Probanden, die vor 24 bzw. 48 Stunden zensiert wurden, werden für 24 bzw. 48 Stunden aus dem Nenner ausgeschlossen.						
^e Der p-Wert bezieht sich auf die HR.						
Abkürzungen: HR= Hazard ratio; iHR = inverses Hazard Ratio; KI = Konfidenzintervall; N = Grundgesamtheit der Population; n = Größe der Stichprobe						
Quelle: Zusatzanalysen ISE [18]						

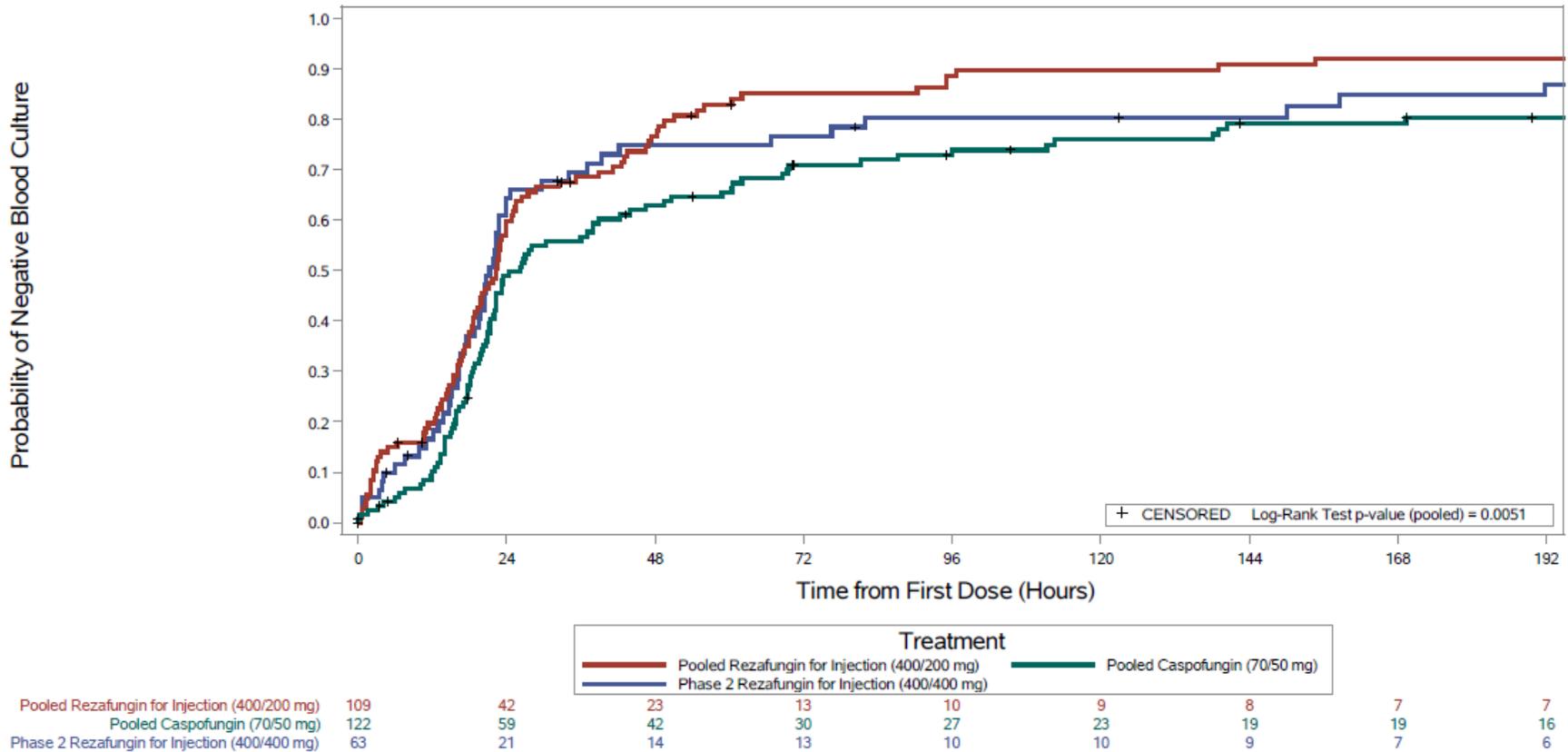


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Diagramm der Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur in der gepoolten Analyse (mITT-Population, Patienten mit positiver Blutkultur vor der Randomisierung)

Quelle: Zusatzanalysen ISE [18]

STRIVE

Die mediane Zeit (in Stunden) von der ersten Dosis des Studienmedikaments bis zu einer negativen Blutkultur betrug 18,6 Stunden in der 400/ 200 mg Rezafungin-Gruppe im Vergleich zu 22,8 Stunden in der Caspofungin-Gruppe der Patienten mit positiver Blutkultur vor der Randomisierung (siehe Tabelle 4-17). Die negative Blutkultur wurde signifikant früher durch die Behandlung mit Rezafungin im Vergleich zur Behandlung mit Caspofungin erreicht ($p = 0,004$). Die HR betrug 1,99 (95 %-KI [1,24; 3,21], $p = 0,005$).

ReSTORE

In der Studie ReSTORE betrug die mediane Zeit bis zum Erreichen der negativen Blutkultur unter Rezafungin 23,9 Stunden und unter Caspofungin 27 Stunden bei den Patienten mit positiver Blutkultur vor der Randomisierung ($p = 0,176$) (siehe Tabelle 4-17). Die HR betrug 1,28 (95 %-KI [0,89, 1,85], $p = 0,177$).

Gepoolte Analyse

Die gepoolte Analyse der beiden Studien STRIVE und ReSTORE ergab für den Endpunkt der Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur, dass diese signifikant früher unter Behandlung mit Rezafungin im Vergleich zur Behandlung mit Caspofungin bei den Patienten mit positiver Blutkultur vor der Randomisierung erreicht wurde (22,3 Stunden vs. 26,3 Stunden nach erster Infusion des Studienmedikaments; $p = 0,005$) (siehe Tabelle 4-17). Die HR betrug 1,51 (95 %-KI [1,13; 2,02], $p = 0,005$)

4.3.1.3.1.3 Morbidität: Mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14

Tabelle 4-18: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14 – RCT

Studie	Operationalisierung
STRIVE	<p>Erhebung</p> <p>Eine dokumentierte mykologische Eradikation ist laut SAP erreicht, wenn</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zu Baseline eine positive Blutkultur vorlag UND <ul style="list-style-type: none"> ○ Die letzte Blutkultur am Tag oder am Vortag der Untersuchung negativ für <i>Candida</i> spp. ist und die Blutkultur nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament angelegt wurde - zu Baseline eine positive Kultur isoliert von normalerweise sterilen Körperstellen vorlag UND: <ul style="list-style-type: none"> ○ Die Kultur am Tag der Untersuchung von allen normalerweise sterilen Körperstellen, bei denen zu Baseline eine Candidainfektion vorlag, negativ ist ODER ○ wenn keine Kultur am Tag der Untersuchung vorlag, so war die letzte Kultur, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament entnommen wurde, negativ <p>Eine vermutete mykologische Eradikation liegt vor,</p> <ul style="list-style-type: none"> - wenn keine Folgekultur verfügbar ist (z. B. normalerweise sterile Stelle der Candida-Basisinfektion nicht zugänglich) bei einem Probanden mit erfolgreichem klinischem Ergebnis (d. h. keine antimykotische Notfallbehandlung und keine systemischen Anzeichen einer invasiven Candidiasis) und Verschwinden oder Verbesserung aller radiologischen Ausgangsanomalien aufgrund der invasiven Candidiasis. - Oder die letzte Kultur, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament gewonnen wurde, ist positiv bei einem Probanden mit erfolgreichem klinischem Ergebnis (d. h. es wurde keine antimykotische Notfallbehandlung durchgeführt und die systemischen Anzeichen einer invasiven Candidiasis, die zu Studienbeginn vorhanden waren) und Verschwinden oder Verbesserung von radiologischen Anomalien aufgrund von invasiver Candidiasis <p>Probanden mit positiven Kulturen sowohl aus dem Blut als auch aus einer normalerweise sterilen Stelle müssen die Erfolgskriterien sowohl für das Blut als auch für die normalerweise sterile Stelle erfüllen, um als erfolgreich zu gelten. Zum Erreichen der mykologischen Eradikation, durften die Probanden die antimykotische Therapie zur Behandlung der Candidämie und/ oder invasiver Candidiasis im Erhebungszeitraum nicht gewechselt haben und der Proband durfte nicht vor dem Follow-up-Besuch aus der Studie ausgeschieden sein.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Ab dem Zeitpunkt des Screenings wurden bevorzugt täglich (oder jeden zweiten Tag) bis zum letzten Studienbesuch Proben aus dem Blut oder von normalerweise sterilen Körperstellen entnommen, um auf Candidainfektionen zu testen.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden, die bis Tag 5, bzw. 14 eine negative Blutkultur oder Kultur gewonnen aus einer normalweisen sterilen Körperstelle erreicht hatte, wurde nach Behandlungsgruppe in der mITT-Population zusammengefasst. Für die RD wurden exakte 2-seitige 95 %-KI für den Prozentsatz der Probanden, die in jeder Behandlungsgruppe erfolgreich waren, mit der Clopper-Pearson-Methode ermittelt. Für</p>

Studie	Operationalisierung
	die Analyse wurden Probanden berücksichtigt, die zur Randomisierung eine positive Blutkultur hatten. Für die Quantifizierung des Zusatznutzens wurde post-hoc das RR mit 95 %-KI und dem dazugehörigen p-Wert (Fisher's Exact Test) berechnet.
ReSTORE	<p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung der Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur glich der Operationalisierung der STRIVE Studie.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die mykologische Eradikation wurde an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 30 (-2 Tage), Ende der Behandlung (≤ 2 Tage der letzten Dosis), und Follow-up (Tage 52-59) erhoben.</p> <p>Statistische Analyse</p> <p>Die statistische Auswertung erfolgte wie für die STRIVE-Studie beschrieben.</p>
KI = Konfidenzintervall; mITT = modified intent-to-treat; RR = relatives Risiko; RD = Risikodifferenz; SAP = statistischer Analyseplan. Quelle: Studienprotokolle [52, 53], SAP [39, 40]	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-19: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidity: Mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STRIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ReSTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der mITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Die mITT-Analyse ist für die Bewertung der Wirksamkeit des Antimykotikums adäquat, da in dieser Population eine dokumentierte Candidainfektion vor der Randomisierung

vorlag. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [54]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-20: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14 – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)

Mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14						
	Phase 2 (STRIVE) ^a		Phase 3 (ReSTORE) ^b		Gepoolte Population ^b	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=46), n (%) ^c	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=61), n (%) ^c	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=93), n (%) ^c	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=94), n (%) ^c	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%) ^c	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%) ^c
Tag 5						
Eradikation	38 (82,6)	42 (68,9)	64 (68,8)	58 (61,7)	102 (73,4)	100 (64,5)
Misserfolg ^d	7 (15,2)	18 (29,5)	25 (26,9)	27 (28,7)	32 (23,0)	45 (29,0)
Unbestimmt ^e	1 (2,2)	1 (1,6)	4 (4,3)	9 (9,6)	5 (3,6)	10 (6,5)
RR ^f [95 %-KI]	1,200 [0,968; 1,487]		1,115 [0,904; 1,376]		1,137 [0,975; 1,327]	
RD ^f [95 %-KI]	13,8 [-3,1; 29,3]		7,1 [-6,6; 20,6]		8,9 [-1,8; 19,3]	
p-Wert ^f	0,1205		0,3576		0,1304	
Tag 14						
Eradikation	37 (80,4)	44 (72,1)	63 (67,7)	62 (66,0)	100 (71,9)	106 (68,4)
Misserfolg ^d	8 (17,4)	17 (27,9)	26 (28,0)	28 (29,8)	34 (24,5)	45 (29,0)
unbestimmt ^e	1 (2,2)	0	4 (4,3)	4 (4,3)	5 (3,6)	4 (2,6)
RR ^f [95 %-KI]	1,115 [0,903; 1,377]		1,027 [0,839; 1,257]		1,052 [0,906; 1,221]	
RD ^f [95 %-KI]	8,3 [-8,6; 24,0]		1,8 [-11,7; 15,2]		3,6 [-7,0; 13,9]	
p-Wert ^g	0,3687		0,8768		0,5260	
^a In der STRIVE-Studie war der Endpunkt mykologische Eradikation erreicht, wenn 2 konsekutiv aufeinanderfolgende negative Blutkulturen, oder das Erreichen einer negativen Kultur von einer normalerweise sterilen Körperstelle festgestellt wurde (je nach Lokalisation der Baseline-Probe).						
^b In der ReSTORE-Studie/ gepoolten Population war die mykologische Eradikation zum Zeitpunkt der ersten negativen Blutkultur ohne folgende positive Kultur, oder bei einer negativen Kultur von einer normalerweise sterilen Körperstelle erreicht.						
^c Die Prozentsätze werden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in jeder Behandlungsgruppe (N) als Nenner berechnet.						
^d Ein Misserfolg lag vor, wenn die mykologische Eradikation nicht erreicht wurde oder der Proband vor dem Messzeitpunkt verstarb.						

^e Ein unbestimmtes Ansprechen lag vor, wenn Blutproben beziehungsweise Proben von normalerweise sterilen Stellen zur Kultivierung nicht vorhanden waren oder die Ergebnisse nicht zur Verfügung standen, oder wenn der Proband zur Nachbeobachtung verloren wurde am Tag der Messung.

^f Die Angabe beruht auf den Daten zur Eradikation.

^g Berechnung p-Wert basierend auf dem Fishers Exact Test.

KI = Konfidenzintervall; n = Größe der Stichprobe; N = Grundgesamtheit der Population; RR = relatives Risiko; RD = Risikodifferenz

Quelle: Studienreporte, Zusatzanalysen ISE [16-18]

STRIVE/ ReSTORE

Wie in Tabelle 4-20 dargestellt, war die mykologische Eradikation in den Studien STRIVE und ReSTORE vergleichbar hoch unter Behandlung mit Rezafungin sowie mit Caspofungin an Tag 5 sowie an Tag 14. Die Unterschiede in der numerisch höheren mykologischen Eradikation an Tag 5 und 14 in der Rezafungin-Gruppe gegenüber der Caspofungin-Gruppe (Studien STRIVE und ReSTORE) erwiesen sich als nicht signifikant.

Gepoolte Analyse

Wie in Tabelle 4-20 dargestellt, ergab sich auch in der gepoolten Analyse eine vergleichbar hohe mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14 zwischen der Rezafungin-Gruppe und der Caspofungin-Gruppe. Ein numerischer Vorteil der mykologischen Eradikation an Tag 5 und Tag 14 in der Rezafungin-Gruppe erwies sich als nicht signifikant.

4.3.1.3.1.4 Morbidität: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind

Tabelle 4-21: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome nach Visite, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind – RCT

Studie	Operationalisierung
STRIVE	<p>Erhebung</p> <p>Zu den systemischen Anzeichen, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind gehören Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie und Tachypnoe. Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind, umfassten Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie.</p> <p>Das Abklingen von systemischen Anzeichen, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind (im Vergleich zu Baseline) wird programmatisch wie folgt kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ja (Abklingen): Auflösung aller zurechenbaren systemischen Anzeichen von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis, die zu Beginn der Studie vorhanden waren, und keine neuen zurechenbaren systemischen Anzeichen, die zu Beginn der Studie nicht vorhanden waren <p>Probanden, deren Bewertung der systemischen Anzeichen aus irgendeinem Grund (einschließlich Tod) bei einem Besuch oder zu Beginn der Studie nicht abgeschlossen wurde, werden nicht in die Analyse einbezogen.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die systemischen Anzeichen und Symptome werden zu Studienbeginn, am Tag 5 (nur Anzeichen), am Tag 14 (± 1), am Tag 28 (± 2 für invasive Candidiasis-Probanden) und der Nachbeobachtung vom Prüfarzt beurteilt.</p> <p>Der Screening-Zeitraum zur Beurteilung systemischer Anzeichen für die Aufnahme in die Studie kann die 4 Stunden vor der Entnahme der qualifizierten positiven Blutkultur umfassen (wenn systemische Anzeichen einer Infektion zur Entnahme von Blutkulturen führten), einer qualifizierten positiven Kultur von einer sterilen Stelle oder einer qualifizierten schnellen In-vitro Diagnostik, bis zur Aufnahme in die Studie.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Statistische Analysen wurden für diesen Endpunkt basierend auf dem Anteil der mITT-Population durchgeführt, für die entsprechende Messwerte vorlagen. Es wird die Anzahl und der prozentuale Anteil der Probanden mit systemischen Anzeichen bei Studienbeginn, die vom leitenden Prüfarzt auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückgeführt werden, nach Behandlungsgruppe zusammengefasst.</p> <p>Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Probanden, für die der Prüfarzt ein Abklingen der zurechenbaren Anzeichen oder Symptome beurteilte, wurden für die Zeitpunkte Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 30 (-2 Tage), sowie zum Follow-up (Tage 52-59) angegeben.</p> <p>Des Weiteren wurde eine Analyse durchgeführt, welche die Endpunkte „Mykologische Eradikation und Abklingen der zurechenbaren Anzeichen oder Symptome“ kombiniert. Die Anzahl und der prozentuale Anteil der Probanden, bei denen alle zurechenbaren systemischen Anzeichen von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis, die beim Screening vorhanden waren, verschwunden waren <u>und</u> bei denen eine mykologische Eradikation (Operationalisierung siehe Tabelle 4-18 vorlag, geteilt durch die gesamte mITT-Population, wurden für die Zeitpunkte Tag 5 und Tag 14 (± 1 Tag) angegeben. Zum Vergleich der Behandlungsgruppen werden pro Zeitpunkt RR und die RD jeweils mit 95 %-KI, sowie der p-Wert des Fisher’s Exact Test basierend auf dem RR angegeben. Die Auswertung erfolgte für die Zeitpunkte an Tag 5, Tag 14, Tag 30 und zum Follow-up.</p>

<p>ReSTORE</p> <p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung des Abklingens der systemischen Anzeichen und Symptome nach Visite, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind, glich größtenteils der Operationalisierung der STRIVE Studie.</p> <p>Zu den möglichen Anzeichen einer Infektion, die auf eine Candidämie und/oder invasive Candidiasis bei Studienbeginn zurückzuführen sein könnten, gehören Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe und lokale Entzündungszeichen. Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind, umfassten Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie.</p> <p>Das Abklingen von systemischen Anzeichen wird programmatisch wie folgt kategorisiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ja (Abklingen): Auflösung aller zurechenbaren systemischen Anzeichen von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis, die zu Beginn der Studie vorhanden waren, und keine neuen zurechenbaren systemischen Anzeichen, die zu Beginn der Studie nicht vorhanden waren. <p>Probanden, deren Bewertung der systemischen Anzeichen aus irgendeinem Grund (einschließlich Tod) bei einem Besuch oder zu Beginn der Studie nicht abgeschlossen wurde, werden nicht in die Analyse einbezogen.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Das Abklingen systemischer Symptome, die auf eine Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind, wird bei Probanden, die Rezafungin und Caspofungin erhalten, an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 30 (-2 Tage) und bei der Nachbeobachtung (Tage 52-59) vom Prüfarzt beurteilt.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Die statistischen Analysen erfolgten wie für die STRIVE-Studie beschrieben.</p>
<p>KI = Konfidenzintervall; mITT = modified Intention to treat; RR = relatives Risiko; RD = Risikodifferenz Quelle: SAP [39, 40], Studienprotokolle [52, 53]</p>

Tabelle 4-22: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt “Morbidity: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STRIVE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ReSTORE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des

Zusatznutzens berechnet [54]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Ein Anteil der Patienten der mITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten der mITT-Population, für die Messwerte zu einem entsprechenden Erhebungszeitpunkt fehlten (z.B. Verstorbene), wurden für die Analyse des Endpunkts zum entsprechenden Erhebungszeitpunkt ausgeschlossen, somit ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt und das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene als hoch einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome nach Visite, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-23: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)

Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome nach Visite, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=46), n (%) ^d	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=61), n (%) ^d	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=93), n (%) ^d	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=94), n (%) ^d	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%) ^d	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%) ^d
Anzahl der Probanden mit mind. 1 zurechenbaren Anzeichen oder Symptom beim Screening ^a	46/46 (100,0)	61/61 (100,0)	93/93 (100,0)	94/94 (100,0)	139/139 (100,0)	155/155 (100,0)
Abklingen der zurechenbaren Anzeichen oder Symptome ^b						
Tag 5	36/40 (90,0)	42/53 (79,2)	64/81 (79,0)	69/85 (81,2)	100/121 (82,6%)	111/138 (80,4%)
RR [95 %-KI]	1,136 [0,956; 1,349]		0,973 [0,836; 1,133]		1,027 [0,915; 1,154]	
RD [95 %-KI]	10,8 [-5,0; 25,4]		-2,2 [-14,6; 10,1]		2,2 [-7,5; 11,7]	
p-Wert ^c	0,2547		0,8461		0,7489	
Tag 14 (±1 Tag)	33/33 (100,0)	44/46 (95,7)	68/69 (98,6)	66/75 (88,0)	101/102 (99,0 %)	110/121 (90,9%)
RR [95 %-KI]	1,045 [0,983; 1,112]		1,120 [1,025; 1,223]		1,089 [1,026; 1,156]	
iRR [95 %-KI]			0,893 [0,818; 0,976]		0,918 [0,865; 0,975]	
RD [95 %-KI]	4,3 [-6,4; 14,6]		10,6 [2,8; 20,1]		8,1 [2,7; 14,7]	
p-Wert ^c	0,5073		0,0184		0,0071	
Tag 30 (-2 Tage) ^d	6/6 (100,0)	9/9 (100,0)	56/56 (100,0)	60/64 (93,8)	NA	NA
RR [95 %-KI]	1,000 [NE, NE]		1,067 [1,001; 1,136]		NA	
RD [95 %-KI]	NE		6,3 [-0,4; 15,0]		NA	
p-Wert ^c	1,0000		0,1221		NA	

Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome nach Visite, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=46), n (%) ^d	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=61), n (%) ^d	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=93), n (%) ^d	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=94), n (%) ^d	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%) ^d	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%) ^d
Follow-up (Tage 52–59)	37/37 (100,0)	48/49 (98,0)	53/54 (98,1)	52/56 (92,9)	90/91 (98,9%)	100/105 (95,2%)
RR [95 %-KI]	1,021 [0,980; 1,063]		1,057 [0,974; 1,147]		1,038 [0,990; 1,089]	
RD [95 %-KI]	2,0 [-7,6; 10,8]		5,3 [-3,5; 15,5]		3,7 [-1,7; 9,7]	
p-Wert ^c	1,0000		0,3638		0,2188	
Mykologische Eradikation und Abklingen der zurechenbaren Anzeichen oder Symptome ^b						
Tag 5	35/46 (76,1)	38/61 (62,3)	53/93 (57,0)	53/94 (56,4)	88/139 (63,3)	91/155 (58,7)
RR [95 %-KI]	1,221 [0,948; 1,574]		1,011 [0,787; 1,299]		1,078 [0,898; 1,295]	
RD [95 %-KI]	13,8 [-4,2; 30,4]		0,6 [-13,5; 14,7]		4,6 [-6,6; 15,6]	
p-Wert ^c	0,1469		1,0000		0,4730	
Tag 14 (±1 Tag)	33/46 (71,7)	43/61 (70,5)	61/93 (65,6)	53/94 (56,4)	94/139 (67,6)	96/155 (61,9)
RR [95 %-KI]	1,018 [0,798; 1,298]		1,163 [0,924; 1,465]		1,092 [0,922; 1,293]	
RD [95 %-KI]	1,2 [-16,5; 18,2]		9,2 [-4,8; 22,9]		5,7 [-5,3; 16,5]	
p-Wert ^c	1,0000		0,2311		0,3301	
Werte für End of Therapy (EOT) werden nicht dargestellt, da diese nur für STRIVE, nicht aber für ReSTORE erhoben wurden.						
^a Die Prozentsätze wurden berechnet als die Anzahl der Probanden mit mindestens einem zurechenbaren Anzeichen oder Symptom beim Screening geteilt durch die Anzahl der Probanden mit einer durch die Anzahl der Probanden mit einer nicht fehlenden Bewertung der systemischen Anzeichen beim Screening in der mITT-Population.						
^b Die Prozentsätze wurden berechnet als die Anzahl der Probanden, bei denen alle zurechenbaren systemischen Anzeichen von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis, die beim Screening vorhanden waren, verschwunden waren, geteilt durch die Anzahl der Probanden mit mindestens einem zurechenbaren Anzeichen oder Symptomen beim Screening und einer nicht fehlenden Bewertung der systemischen Anzeichen beim jeweiligen Besuch.						
^c Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test erhoben.						
^d In der STRIVE-Studie wurde der Endpunkt an Tag 28 erhoben.						
Abkürzungen: iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; n = Größe der Stichprobe; N = Grundgesamtheit der Population; NA = nicht analysiert; NE = nicht bestimmbar (engl. non-estimable); RR = relatives Risiko; RD = Risikodifferenz; Quellen: Zusatzanalysen ISE [18]						

STRIVE/ ReSTORE

Alle Probanden der mITT-Population, die in die Studie eingeschlossen wurden, wiesen mindestens 1 zurechenbares Anzeichen oder Symptom beim Screening auf. In die Analyse des Endpunkts zum Zeitpunkt der jeweiligen Untersuchung (Tag 5, Tag 14., Tag 30 (-2) und Follow-up) wurden Probanden eingeschlossen, die eine vorhandene Untersuchung der systemischen Anzeichen vorweisen konnten. Eine Untersuchung erfolgte bspw. nicht, wenn der Proband zuvor verstorben war.

In der STRIVE-Studie hatten an Tag 5 bereits 90 % der Probanden ein Abklingen der Anzeichen oder Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind und zu Baseline auftraten, in der Rezufungin-Gruppe erreicht (siehe Tabelle 4-23). In der Caspofungin-Gruppe traf dies auf 79,2 % an Tag 5 zu. Der prozentuale Unterschied war statistisch nicht signifikant. Auch an Tag 14 war der numerische Vorteil in der Rezufungin-Gruppe gegenüber der Caspofungin-Gruppe (100 % vs. 95,7 %) statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung hatten nahezu alle Probanden der Rezufungin-Gruppe, sowie der Caspofungin-Gruppe ein Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind, erreicht (100 % vs. 98%) und die Unterschiede in den beiden Behandlungsarmen waren ebenfalls nicht signifikant. Insgesamt unterschied sich in der Studie STRIVE das Behandlungsergebnis des Endpunktes Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome nach Visite, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind, damit nicht signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen.

In der ReSTORE-Studie verzeichneten von der Rezufungin-Gruppe an Tag 5 79 % der Probanden ein Abklingen der Anzeichen oder Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind (siehe Tabelle 4-23). In der Caspofungin-Gruppe traf dies auf 81,2 % an Tag 5 zu. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant. An Tag 14 zeigte sich, dass statistisch signifikant mehr Probanden der Rezufungin-Gruppe im Vergleich zur Caspofungin-Gruppe das Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind, erreichten (98,6 % vs. 88 %). RR: 1,120 (95 %-KI [1,025; 1,223], **p = 0,0184**). An Tag 30 fiel das Ergebnis des Abklingens der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind in beiden Behandlungsarmen vergleichbar hoch aus und war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (100 % vs. 93,8 %). Auch zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung hatten nahezu alle Probanden der Rezufungin-Gruppe, sowie der Caspofungin-Gruppe ein Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind, erreicht (98,1 % vs. 92,9%). Das Ergebnis war statistisch nicht signifikant unterschiedlich.

Gepoolte Analyse

Die gepoolte Analyse der beiden Studien STRIVE und ReSTORE ergab für den Endpunkt des Abklingens der zurechenbaren Anzeichen oder Symptome an Tag 5, dass diese von einem

numerisch höheren prozentualen Anteil der Behandlungsgruppe mit Rezafungin im Vergleich zum Anteil der Behandlungsgruppe mit Caspofungin in der mITT-Population erreicht wurde (82,6 % vs. 80,4 % der Probanden) (siehe Tabelle 4-23). RR: 1,027 (95 %-KI [0,915; 1,154], p= 0,7489)

An Tag 14 ergab die gepoolte Analyse der patientenindividuellen Daten, dass in der Rezafungin-Gruppe ein statistisch signifikant höherer prozentualer Anteil das Abklingen der zurechenbaren Anzeichen oder Symptome erreichte, als in der Caspofungin-Gruppe (99,0 % vs. 90,9 %). RR: 1,089 (95 %-KI [1,026; 1,156], p= **0,0071**)

An Tag 30 fiel das Ergebnis des Abklingens der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind in beiden Behandlungsarmen in der gepoolten Analyse vergleichbar hoch aus (100 % vs. 93,8 %). RR: 1,067 (95 %-KI [1,001; 1,136], p= 0,1221)

Auch zum Zeitpunkt der Follow-up Untersuchung hatten nahezu alle Probanden der Rezafungin-Gruppe, sowie der Caspofungin-Gruppe, ein Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf Candidämie und/oder invasiver Candidiasis zurückzuführen sind, erreicht (98,9 % vs. 95,2%). RR: 1,038 (95 %-KI [0,990; 1,089], p = 0,2188)

Mykologische Eradikation und Abklingen der zurechenbaren Anzeichen oder Symptome

STRIVE

Die STRIVE-Studie zeigte an Tag 5 eine numerisch höhere Rate der Kombination aus Mykologischer Eradikation und Abklingen der zurechenbaren Anzeichen oder Symptome bei Probanden, die mit Rezafungin behandelt wurden, gegenüber Probanden, die mit Caspofungin behandelt wurden (76,1 % vs. 62,3 %). Effektschätzer: 1,221 (95 %-KI [0,948; 1,574], p = 0,1469) (siehe Tabelle 4-23). An Tag 14 lag eine vergleichbar hohe Rate des kombinierten Endpunkts in beiden Behandlungsarmen vor (71,7 % vs. 70,5 %). RR: 1,018 (95 %-KI [0,798; 1,298], p = 1,0).

ReSTORE

In der ReSTORE-Studie wurde an Tag 5 eine vergleichbar hohe Rate der Kombination aus Mykologischer Eradikation und Abklingen der zurechenbaren Anzeichen oder Symptome bei Probanden, die mit Rezafungin behandelt wurden, und Probanden, die mit Caspofungin behandelt wurden, erhoben (57,0 % vs. 56,4 %). Effektschätzer: 1,011 (95 %-KI [0,787; 1,299], p = 1,0) (siehe Tabelle 4-23). An Tag 14 fiel die Rate der Kombination aus Mykologischer Eradikation und Abklingen der zurechenbaren Anzeichen oder Symptome bei Probanden, die mit Rezafungin behandelt wurden, numerisch höher aus als bei den Probanden, die mit Caspofungin behandelt wurden (65,6 % vs. 56,4 %). RR: 1,163 (95 %-KI [0,924; 1,465], p = 0,2311).

Gepoolte Analyse

Betrachtete man auf Basis der gepoolten Analyse den Vergleich der Behandlungsgruppen hinsichtlich der Kombination aus den Endpunkten der mykologischen Eradikation und dem Abklingen der zurechenbaren Anzeichen oder Symptome so waren keine signifikanten Unterschiede an Tag 5, oder Tag 14 zwischen den beiden Behandlungsarmen festzustellen (siehe Tabelle 4-23).

4.3.1.3.1.5 Morbidität: Klinisches Ansprechen

Tabelle 4-24: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Klinisches Ansprechen – RCT

Studie	Operationalisierung
STRIVE	<p>Erhebung</p> <p>Das klinische Ansprechen wurde vom Prüfarzt erhoben.</p> <p>Das Klinische Ansprechen ist wie folgt definiert:</p> <p><u>Heilung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Abklingen der zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptomen einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis, die zu Beginn der Behandlung vorhanden waren, <u>und</u> - Keine neuen systemischen Anzeichen oder Symptome, die auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind, <u>und</u> - Keine neue systemische antimykotische Therapie zur Behandlung von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis, <u>und</u> - Der Patient ist am Leben. <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Bei Probanden mit Candidämie der mITT-Population wird die Bewertung des klinischen Ansprechens durch den Prüfarzt an Tag 14 und zum Follow-up-Besuch vorgenommen. Bei Probanden mit invasiver Candidiasis (mit oder ohne Candidämie) der mITT-Population wird das klinische Ansprechen an Tag 14, Tag 28, und zum FU, vorgenommen.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden, bei denen der Prüfarzt eine klinische Heilung, ein Versagen oder ein unbestimmtes klinisches Ansprechen an Tag 14 (± 1) und beim FU-Besuch feststellt, werden nach Behandlungsgruppe für die Probanden zusammengefasst. Die Auswertung erfolgte mit dem Fisher's Exact Test basierend auf dem RR. Angegeben werden das RR und die RD jeweils mit 95 %-KI.</p>
ReSTORE	<p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung des Klinischen Ansprechens glich der Operationalisierung der STRIVE Studie.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Der Prüfarzt untersucht die klinische Heilung an Tag 14 (± 1 Tag) und zur Nachuntersuchung (Tage 52-59).</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Die statistischen Analysen erfolgten wie für die STRIVE-Studie beschrieben.</p>
<p>KI = Konfidenzintervall; mITT = modified intent-to-treat; RR = relatives Risiko; RD = Risikodifferenz Quellen: SAP[39, 40], Studienprotokolle [52, 53]</p>	

Tabelle 4-25: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidity: Klinisches Ansprechen“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STRIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ReSTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der mITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Die mITT-Analyse ist für die Bewertung der Wirksamkeit des Antimykotikums adäquat, da in dieser Population eine dokumentierte Candida-Infektion vor der Randomisierung vorlag. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [54]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Klinisches Ansprechen“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-26: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Klinisches Ansprechen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)

Klinisches Ansprechen						
	Phase 2 (STRIVE) ^a		Phase 3 (ReSTORE) ^b		Gepoolte Population ^c	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=46), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=61), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=93), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=94), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%) ^a
Tag 14						
Heilung	37 (80,4)	43 (70,5)	62 (66,7)	63 (67)	99 (71,2)	106 (68,4)
RR [95 %-KI]	1,141 [0,919; 1,416]		0,995 [0,813; 1,217]		1,041 [0,896; 1,211]	
RD [95 %-KI]	9,9 [-7,1; 25,7]		-0,4 [-13,8; 13,1]		2,8 [-7,7; 13,3]	
p-Wert ^a	0,2690		1,0000		0,6134	
Follow-up						
Heilung	32 (69,6)	38 (62,3)	46 (49,5)	44 (46,8)	78 (56,1)	82 (52,9)
RR [95 %-KI]	1,117 [0,850; 1,468]		1,057 [0,785; 1,423]		1,061 [0,861; 1,307]	
RD [95 %-KI]	7,3 [-11,1; 24,7]		2,7 [-11,6; 16,8]		3,2 [-8,2; 14,5]	
p-Wert ^b	0,5387		0,7705		0,6393	
Anmerkung: Weitere Erhebungszeitpunkte, die in der Operationalisierung beschrieben wurden und die jeweils nur in der STRIVE- oder nur in der ReSTORE-Studie erhoben wurden, wurden in dieser Tabelle nicht abgebildet.						
^a Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test erhoben.						
iRR = inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; n = Größe der Stichprobe; N = Grundgesamtheit der Population; RR = relatives Risiko; RD = Risikodifferenz						
Quellen: Zusatzanalysen ISE [18]						

STRIVE

Die klinische Ansprechrate fiel in der Studie STRIVE für den Rezafungin-Behandlungsarm höher aus im Vergleich zum Caspofungin-Behandlungsarm, sowohl an Tag 14 (80,4 % vs. 70,5 %) als auch zum Follow-up-Termin (69,6 % vs 62,3 %) (siehe Tabelle 4-26). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant.

ReSTORE

Die klinische Ansprechrate für den Rezafungin-Behandlungsarm war im Vergleich zum Caspofungin-Behandlungsarm an Tag 5 numerisch niedriger (63,4 % bzw. 74,5 %), war jedoch zu allen anderen Zeitpunkten vergleichbar. Wie in Tabelle 4-26 dargestellt, gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede im Klinischen Ansprechen an Tag 14 und zum Follow-up Termin für den Rezafungin-Behandlungsarm im Vergleich zum Caspofungin-Behandlungsarm.

Gepoolte Analyse

Die gepoolte Analyse ergab, dass die klinische Ansprechrate unter der Behandlung mit Rezafungin vergleichbar hoch ausfiel im Vergleich zu der Behandlung mit Caspofungin. An Tag 14 erreichten 71,2 % der Probanden eine Heilung mit Rezafungin und 68,4 % der Probanden eine Heilung mit Caspofungin. Zum Zeitpunkt des Follow-ups fiel die Heilungsrate unter der Behandlung mit Rezafungin etwas höher aus als unter der Behandlung mit Caspofungin. Das Ergebnis war jedoch nicht signifikant unterschiedlich.

4.3.1.3.1.6 Morbidität: Gesamtansprechen

Tabelle 4-27: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Gesamtansprechen – RCT

Studie	Operationalisierung
STRIVE	<p>Erhebung</p> <p>Der primäre Wirksamkeitsnachweis in der Studie ist das Gesamtansprechen an Tag 14 (± 1 Tag), das anhand der mykologischen Eradikation und der Bewertung der systemischen Anzeichen und Symptome, die auf die Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind, erhoben wurde. Die systemischen Anzeichen, die zu Beginn der Behandlung vorhanden und auf die Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sein können, sind Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Hypotension, Tachykardie und Tachypnoe.</p> <p>Die Kategorien des Gesamtansprechens sind wie folgt definiert:</p> <p><u>Erfolg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Abklingen der zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis, die zu Beginn der Behandlung vorhanden waren, <u>und</u> - Mykologische Eradikation/ anzunehmende Eradikation. <p><u>Misserfolg:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Keine Eradikation <u>und/ oder:</u> - Fortschreiten oder Wiederauftreten von zurechenbaren systemischen Anzeichen oder Symptomen einer Candidämie und/oder invasive Candidiasis, <u>oder</u> - Keine Besserung der zurechenbaren systemischen Anzeichen oder Symptome von Candidämie und/oder invasive Candidiasis, <u>oder</u> - Erfordernis einer neuen oder verlängerten Therapie zur Behandlung von Candidämie und/oder invasive Candidiasis, <u>oder</u> - Ein UE erfordert den Abbruch der Therapie mit dem Studienmedikament (intravenös und intraoral/oral) am oder vor dem Tag der Beurteilung, <u>oder</u> - Der Proband ist verstorben. <p><u>Das Gesamtansprechen ist unklar, wenn:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Eine Besserung der zurechenbaren systemischen Anzeichen oder Symptome von Candidämie und/oder invasive Candidiasis unklar, die zu Baseline auftraten, unklar ist - Die mykologische Eradikation unklar ist, weil die Bewertung der klinischen Anzeichen beim Besuch oder zu Beginn der Studie aus irgendeinem Grund nicht abgeschlossen war. <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Das Gesamtansprechen wurde an Tag 14 (± 1 Tag) erhoben.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden, bei denen der Prüfarzt ein Gesamtansprechen an Tag 14 (± 1) feststellt, werden nach Behandlungsgruppe für die Probanden zusammengefasst. Die Auswertung erfolgte mit dem Fisher's Exact Test basierend auf dem RR. Angegeben werden das RR und die RD jeweils mit 95 %-KI.</p>
ReSTORE	<p>Erhebung</p> <p>In der ReSTORE-Studie wurde der Endpunkt Globale Heilung erhoben, welcher dem</p>

Studie	Operationalisierung
	<p>Gesamtansprechen zuzuordnen ist. Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, welcher auf den Endpunkten der klinischen Heilung mittels Beurteilung durch den Prüfarzt, radiologischem Ansprechen (bei Probanden mit invasiver Candidiasis, die bei Studienbeginn durch radiologische/bildgebende Verfahren dokumentiert wurde) und der mykologischen Eradikation basiert. Ein unabhängiger, verblindeter Ausschuss für Datenüberprüfung überprüft die Daten der Probanden und bestätigt die globale Heilung.</p> <p>Wenn ein Proband die Studienmedikation vor Tag 14 abgesetzt hat und das globale Ansprechen beim EOT-Besuch ein Versagen ist, gilt das globale Ansprechen am Tag 14 für diesen Probanden als Versagen. Wurde das Studienmedikament vorzeitig abgesetzt, weil der Prüfarzt den Probanden für klinisch geheilt hielt, muss der Proband während des Zeitfensters von Tag 14 beurteilt werden. Wenn der Proband nicht beurteilt wurde, ist das globale Ansprechen für diesen Probanden an Tag 14 unbestimmt.</p> <p>Erhebungszeitraum Das Gesamtansprechen wurde durch den Prüfarzt an Tag 14 (± 1 Tag) erhoben.</p> <p>Statistische Analysen Die statistischen Analysen erfolgten wie für die STRIVE-Studie beschrieben.</p>
<p>EOT = Behandlungsende (end of treatment) KI = Konfidenzintervall; RR = relatives Risiko; RD = Risikodifferenz Quellen: SAP [39, 40], Studienprotokolle [52, 53]</p>	

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidity: Gesamtansprechen“ RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STRIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ReSTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der mITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Die mITT-Analyse ist für die Bewertung der Wirksamkeit des Antimykotikums adäquat, da in dieser Population eine dokumentierte Candida-Infektion vor der Randomisierung vorlag. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [54]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Gesamtansprechen an Tag 14“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-29: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Gesamtansprechen an Tag 14– RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)

Gesamtansprechen an Tag 14 (±1 Tag)						
	Phase 2 (STRIVE) ^a		Phase 3 (ReSTORE) ^b		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=46), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=61), n (%)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=93), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=94), n (%)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%)
Heilung ^c	35 (76,1)	41 (67,2)	55 (59,1)	57 (60,6)	90 (64,7)	98 (63,2)
Misserfolg ^d	8 (17,4)	17 (27,9)	28 (30,1)	29 (30,9)	NA	NA
unbestimmt	3 (6,5)	3 (4,9)	10 (10,8)	8 (8,5)	NA	NA
RR ^e [95 %-KI]	1,132 [0,892; 1,437]		0,975 [0,771; 1,233]		1,024 [0,863; 1,216]	
RD ^e [95 %-KI]	8,9 [-8,8; 25,4]		-1,5 [-15,4; 12,5]		1,5 [-9,5; 12,4]	
p-Wert ^f	0,3912		0,8819		0,8087	

^a Das Gesamtansprechen wird anhand des mykologischen Ansprechens und der Bewertung der systemischen Symptome, die auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind, bestimmt.

^b Das Gesamtansprechen wird anhand des vom Prüfarzt beurteilten klinischen Ansprechens, des radiologischen Ansprechens (bei Probanden mit invasiver Candidiasis, die bei Studienbeginn durch radiologische/bildgebende Verfahren dokumentiert wurde) und des mykologischen Ansprechens an Tag 5, Tag 14 (±1 Tag), Tag 30 (-2 Tage), am Ende der Behandlung (≤2 Tage nach der letzten Dosis) und bei der Nachuntersuchung (Tage 52-59) ermittelt.

^c Auflösung der zurechenbaren systemischen Anzeichen einer Candidämie und/oder invasive Candidiasis, die zu Beginn der Behandlung vorhanden waren.

^d Wiederauftreten oder ausbleibende Besserung der zurechenbaren systemischen Anzeichen einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis; Die Bewertung der systemischen Anzeichen wurde aus irgendeinem Grund (einschließlich Tod) weder bei der Visite noch bei der Baseline abgeschlossen.

^e Die Angabe beruht auf den Daten zu Heilung.

^f Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test erhoben.

Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n = Größe der Stichprobe; N = Grundgesamtheit der Population ; NA = nicht analysiert; RR = relatives Risiko; RD = Risikodifferenz
Quellen: Studienreporte STRIVE und ReSTORE [16, 17], Zusatzanalysen ISE [18]

STRIVE/ ReSTORE

Wie in Tabelle 4-29 abgebildet, fiel die Gesamtansprechrates in den Studien STRIVE und ReSTORE an Tag 14 für beide Behandlungsarme vergleichbar hoch aus (STRIVE: 76,1 % vs. 67,2 %; ReSTORE: 59,1 % bzw. 60,6 %). Die Unterschiede in der Gesamtansprechrates waren statistisch nicht signifikant.

Gepoolte Analyse

Die gepoolte Analyse ergab, dass die Gesamtansprechrates unter der Behandlung mit Rezafungin vergleichbar hoch ausfiel im Vergleich zur Behandlung mit Caspofungin (Tabelle 4-29). An Tag 14 erreichten 64,7 % der Probanden eine Heilung nach Behandlung mit Rezafungin und 63,2 % der Probanden eine Heilung nach Behandlung mit Caspofungin. Der Unterschied in der Ansprechrates war nicht signifikant.

4.3.1.3.1.7 Morbidität: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation

Tabelle 4-30: Operationalisierung des Endpunktes Morbidität: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation – RCT

Studie	Operationalisierung
STRIVE	<p>Erhebung</p> <p>Für den explorativen Endpunkt der Einweisungen ins Krankenhaus und der Aufnahmen auf der Intensivstation/Wiederaufnahmen nach der Entlassung, wurden die mediane Anzahl der Krankenhaustage, die Gesamtzahl der Tage auf der Intensivstation über alle Aufnahmen und die Gesamtzahl der Tage auf der allgemeinen Station über alle Einweisungen erhoben. Probanden, die während des Krankenhausaufenthalts starben, wurden in der Zusammenfassung nicht berücksichtigt. Probanden, die während des Aufenthalts auf der Intensivstation starben, sind in der entsprechenden Zusammenfassung ebenfalls nicht enthalten.</p> <p>Erhebungszeitraum</p> <p>Die Aufenthaltstage im Krankenhaus und auf der Intensivstation wurden ab Gabe des Studienmedikaments (Tag 1) bis zum Follow-up Termin erhoben.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Statistische Analysen wurden für den Anteil der mITT-Population durchgeführt, die einen stationären Aufenthalt im Krankenhaus, bzw. auf der Intensivstation hatten. Die Differenz der Mittelwerte und zugehöriger p-Werte wurde durch lineare Regression geschätzt.</p>
ReSTORE	<p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung der Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation glich der Operationalisierung der STRIVE Studie.</p> <p>Statistische Analysen</p> <p>Die statistischen Analysen erfolgten wie für die STRIVE-Studie beschrieben.</p>
mITT = Modified Intent-to-Treat	
Quellen: Studienprotokolle [52, 53], SAP [39, 40]	

Tabelle 4-31: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Morbidität: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STRIVE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch
ReSTORE	niedrig	ja	nein	ja	ja	hoch

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [54]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Ein Anteil der Patienten der mITT-Population wurden in die Analyse eingeschlossen. Patienten der mITT-Population, für die keine Messwerte zu den entsprechenden Erhebungszeitpunkten vorlagen (z.B. Verstorbene), wurden aus der Analyse ausgeschlossen, somit ist das ITT-Prinzip nicht erfüllt.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt „Morbidity: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für den Endpunkt Morbidität: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)

Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=46), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=61), n (%)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=93), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=94), n (%)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%)
Gesamtzahl der Tage im Krankenhaus über alle Einweisungen hinweg						
n/N (%)	42/46 (91,3)	50/61 (82,0)	70/93 (75,3)	75/94 (79,8)	112/139 (80,6)	125/155 (80,6)
Mediane Aufenthaltslänge in Tagen (Min.; Max.)	18,5 (3,0; 56,0)	29,0 (5,0; 61,0)	21,0 (2,0; 59,0)	24,0 (1,0; 59,0)	20,0 (2,0; 59,0)	24,0 (1,0; 61,0)
Durchschnittliche Aufenthaltslänge in Tagen (SD)	25,4 (16,65)	31,2 (18,29)	25,8 (19,44)	27,1 (17,61)	25,7 (18,37)	28,7 (17,92)
Mittelwertsdifferenz ^a [95 %-KI]	-5,73 [-13,03; 1,57]		-1,24 [-7,32; 4,84]		-3,03 [-7,67; 1,62]	
p-Wert	0,1225		0,6880		0,2011	
Gesamtzahl der Tage auf der Intensivstation über alle Einweisungen hinweg						
n/N (%)	18/46 (39,1)	25/61 (41,0)	17/93 (18,3)	28/94 (29,8)	35/139 (25,2)	53/155 (34,2)
Mediane Aufenthaltslänge in Tagen (Min.; Max.)	13,0 (2,0; 48,0)	17,0 (1,0; 61,0)	5,0 (1,0; 58,0)	14,5 (2,0; 57,0)	10,0 (1,0; 58,0)	16,0 (1,0; 61,0)
Durchschnittliche Aufenthaltslänge in Tagen (SD)	17,7 (14,58)	22,8 (19,51)	13,9 (18,34)	23,1 (19,90)	15,9 (16,38)	23,0 (19,53)
Mittelwertsdifferenz ^a [95 %-KI]	-5,12 [-16,13; 5,89]		-9,13 [-21,12; 2,86]		-7,08 [-15,02; 0,87]	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=46), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=61), n (%)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=93), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=94), n (%)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%)
p-Wert	0,3534		0,1319		0,0801	
Gesamtzahl der Tage auf der Krankenstation über alle Einweisungen hinweg						
n/N (%)	38/46 (82,6)	45/61 (73,8)	68/93 (73,1)	66/94 (70,2)	106/139 (76,3)	111/155 (71,6)
Mediane Aufenthaltslänge in Tagen (Min.; Max.)	16,0 (3,0; 56,0)	20,0 (1,0; 51,0)	17,5 (1,0; 59,0)	16,0 (1,0; 59,0)	17,0 (1,0; 59,0)	17,0 (1,0; 59,0)
Durchschnittliche Aufenthaltslänge in Tagen (SD)	19,7 (14,03)	22,6 (14,22)	23,1 (18,16)	21,6 (15,94)	21,9 (16,81)	22,0 (15,21)
Mittelwertsdifferenz ^a [95 %-KI]	-2,89 [-9,09; 3,31]		1,48 [-4,36; 7,33]		-0,13 [-4,42; 4,15]	
p-Wert	0,3563		0,6169		0,9519	
<p>Probanden, die während des Krankenhausaufenthalts starben, sind in der Zusammenfassung nicht enthalten.</p> <p>Probanden, die während des Aufenthalts auf der Intensivstation starben, sind in der Zusammenfassung nicht enthalten.</p> <p>Differenz der Mittelwerte und zugehöriger p-Wert, geschätzt durch lineare Regression.</p> <p>Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; Max. = Maximum; Min. = Minimum; n= Anzahl der Probanden, die einen Aufenthalt im Krankenhaus, bzw. auf der Intensivstation hatten; N = Grundgesamtheit der Population SD = Standardabweichung</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen ISE [18]</p>						

Gesamtzahl der Tage im Krankenhaus über alle Einweisungen hinweg

STRIVE/ ReSTORE

Wie in Tabelle 4-32 dargestellt, wurden in der STRIVE-Studie 91,3 % der Probanden, die Rezafungin erhielten, und 82 % der Probanden, die Caspofungin erhielten, stationär im Krankenhaus behandelt. Die mediane Aufenthaltsdauer (min; max) der Probanden unter Rezafungin betrug 18,5 Tage (3,0; 56,0), und die der Probanden unter Caspofungin 29 Tage (5,0; 61,0). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer (SD) betrug 25,4 Tage (16,65), beziehungsweise 31,2 Tage (18,29). Die Differenz der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer war nicht signifikant unterschiedlich.

In der ReSTORE-Studie wurden 75,3 % der Probanden, die Rezafungin erhielten, und 79,8 % der Probanden, die Caspofungin erhielten, stationär im Krankenhaus behandelt. Die mediane Aufenthaltsdauer der Probanden (min; max) unter Rezafungin betrug 21 Tage (2,0; 59,0), und die der Probanden unter Caspofungin 24 Tage (1,0; 59,0). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer (SD) betrug 25,8 (19,44), beziehungsweise 27,1 Tage (17,61). Die Differenz der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer war nicht signifikant unterschiedlich.

Gepoolte Analyse

In der gepoolten Analyse wurden 80,6 % der Probanden, die Rezafungin erhielten, sowie 80,6 % der Probanden, die Caspofungin erhielten, stationär im Krankenhaus behandelt, wie in Tabelle 4-32 dargestellt. Die mediane Aufenthaltsdauer der Probanden unter Rezafungin betrug 20 Tage (2,0; 59,0), und die der Probanden unter Caspofungin 24 Tage (1,0; 61,0). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer (SD) betrug 25,7 (18,37), beziehungsweise 28,7 (17,92). Die Differenz der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer war nicht signifikant unterschiedlich.

Somit ist festzuhalten, dass die Aufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus in den Studien STRIVE und ReSTORE vergleichbar lang war unter der Behandlung mit Rezafungin, sowie unter der Behandlung mit Caspofungin.

Gesamtzahl der Tage auf der Intensivstation über alle Einweisungen hinweg

STRIVE/ ReSTORE

Wie in Tabelle 4-32 dargestellt, wurden in der STRIVE-Studie 39,1 % der Probanden, die Rezafungin erhielten, und 41 % der Probanden, die Caspofungin erhielten, auf der Intensivstation im Krankenhaus behandelt. Die mediane Aufenthaltsdauer der Probanden unter Rezafungin betrug 13 Tage (2,0; 48,0), und die der Probanden unter Caspofungin 17 Tage (1,0; 61,0). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer (SD) betrug 17,7 Tage (14,58), beziehungsweise 22,8 (19,51). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus war nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Behandlungsarmen.

In der ReSTORE-Studie wurden 18,3 % der Probanden, die Rezafungin erhielten, und 29,8 % der Probanden, die Caspofungin erhielten, auf der Intensivstation im Krankenhaus behandelt, wie in Tabelle 4-32 dargestellt. Die mediane Aufenthaltsdauer der Probanden unter Rezafungin betrug 5,0 (1,0; 58,0) und die der Probanden unter Caspofungin 14,5 (2,0; 57,0). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer (SD) betrug 13,9 (18,34), beziehungsweise 23,1 Tage (19,90). Die Differenz der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer war nicht signifikant unterschiedlich.

Gepoolte Analyse

In der gepoolten Analyse wurden 25,2 % der Probanden, die Rezafungin erhielten, sowie 34,2 % der Probanden, die Caspofungin erhielten, auf der Intensivstation im Krankenhaus behandelt. Die mediane Aufenthaltsdauer der Probanden unter Rezafungin betrug 10 Tage (1,0; 58,0) und die der Probanden unter Caspofungin 16 Tage (1,0; 61,0). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer (SD) betrug 15,9 (16,38), beziehungsweise 23,0 (19,53). Die Differenz der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer war nicht signifikant unterschiedlich.

Insgesamt zeigt sich, dass die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation im Krankenhaus in den Studien STRIVE und ReSTORE numerisch kürzer, jedoch nicht signifikant unterschiedlich, war unter der Behandlung mit Rezafungin, im Vergleich zu der Behandlung mit Caspofungin.

Gesamtzahl der Tage auf der allgemeinen Krankenstation über alle Einweisungen hinweg

STRIVE/ ReSTORE

Wie in Tabelle 4-32 dargestellt, wurden in der STRIVE-Studie 82,6 % der Probanden, die Rezaftungin erhielten, und 73,8 % der Probanden, die Caspofungin erhielten, auf der Intensivstation im Krankenhaus behandelt. Die mediane Aufenthaltsdauer der Probanden unter Rezaftungin betrug 16 Tage (3,0; 56,0), und die der Probanden unter Caspofungin 20 Tage (1,0; 51,0). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer (SD) betrug 19,7 Tage (14,03) beziehungsweise 22,6 Tage (14,22). Die Differenz der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer war nicht signifikant unterschiedlich.

In der ReSTORE-Studie wurden 73,1 % der Probanden, die Rezaftungin erhielten, und 70,2 % der Probanden, die Caspofungin erhielten, auf der allgemeinen Station im Krankenhaus behandelt, wie in Tabelle 4-32 dargestellt. Die mediane Aufenthaltsdauer der Probanden unter Rezaftungin betrug 17,5 Tage (1,0; 59,0) und die der Probanden unter Caspofungin 16,0 Tage (1,0; 59,0). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer (SD) betrug 23,1 Tage (18,16), beziehungsweise 21,6 Tage (15,94). Die Differenz der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer war nicht signifikant unterschiedlich.

Gepoolte Analyse

In der gepoolten Analyse wurden 76,3 % der Probanden, die Rezaftungin erhielten, sowie 71,6 % der Probanden, die Caspofungin erhielten, auf der allgemeinen Station im Krankenhaus behandelt, wie in Tabelle 4-32 dargestellt. Die mediane Aufenthaltsdauer der Probanden (min; max) betrug sowohl unter Rezaftungin 17,0 Tage (1,0; 59,0), wie auch unter Caspofungin 17 Tage (1,0; 59,0). Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer (SD) betrug 21,9 Tage (16,81), beziehungsweise 22,0 Tage (15,21). Damit war die durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf der allgemeinen Krankstation über alle Einweisungen vergleichbar zwischen beiden Behandlungsarmen.

Somit ist festzuhalten, dass die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der allgemeinen Station im Krankenhaus in den Studien STRIVE und ReSTORE vergleichbar lang war im Vergleich der Patienten, die jeweils mit Rezaftungin, beziehungsweise mit Caspofungin behandelt wurden.

4.3.1.3.1.8 Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse – RCT.

Studie	Operationalisierung
STRIVE	<p>Erhebung</p> <p>Die UE wurden für alle Probanden ab Unterzeichnung der Einverständniserklärung vom Prüfarzt erfasst. Der Prüfarzt erfasste die beobachteten UE mittels eines elektronischen Prüfbogens (eCRF). Die folgenden Informationen wurden erhoben:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Datum des Auftretens - Datum des Abklingens oder der Stabilisierung des UE - Schweregrad - Beziehung zum Studienmedikament - Mit dem Studienmedikament ergriffene Maßnahmen <p>Ein UE war definiert als jegliches neues ungünstiges / unbeabsichtigtes Anzeichen / Symptom/ Krankheit (einschließlich klinisch signifikanter, abnormaler Laborbefunde), das zeitlich im Zusammenhang mit der Verabreichung des Studienmedikaments stand. Ereignisse, die mit der untersuchten Krankheit, der Candidämie, in Zusammenhang stehen, sollten nicht als unerwünschte Ereignisse betrachtet oder erfasst werden, es sei denn, das Ereignis entsprach der Definition für ein unerwünschtes Ereignis.</p> <p>SUE wurden folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fatales UE - Lebensbedrohliches UE - UE erfordert eine Hospitalisierung oder verlängert einen Krankenhausaufenthalt - UE führt zu einer anhaltenden oder in erheblichem Maße zu einer Behinderung oder Unfähigkeit - UE war eine angeborene Anomalie / ein Geburtsfehler - UE war ein medizinisch bedeutsames Ereignis, das nach angemessener medizinischer Bewertung den Patienten gefährdet haben könnte und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht haben könnte, um eines der oben genannten Ergebnisse zu verhindern. Beispiele hierfür sind: <ul style="list-style-type: none"> o Intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause wegen allergischer Bronchospasmen o Blutdyskrasien, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen o Krampfanfälle, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen <p>Des Weiteren wurde die Schwere der UE in der STRIVE-Studie nach Beurteilung der Prüfarzte unterteilt in:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mild - moderat - schwer <p>Für alle UE und SUE wurde der kausale Zusammenhang zur Studienmedikation überprüft. Die Prüfarzte sollten die Kausalität überprüfen, indem festgestellt wurde, ob eine begründete Möglichkeit besteht, dass das Studienmedikament das UE verursacht oder zu ihr beigetragen hat. Ein klinisches Versagen, das als UE ohne Nachweis einer Toxizität des Studienmedikaments gilt, sollte als nicht auf das Prüfpräparat zurückzuführen angesehen werden. Wenn angenommen wurde, dass das Ereignis nicht mit der Verabreichung des Studienmedikaments zusammenhing, dann sollte eine alternative Erklärung gegeben werden.</p> <p>UE wurden in Verbindung mit der Verabreichung des Prüfpräparats gebracht, wenn:</p> <ul style="list-style-type: none"> - der Zusammenhang nicht bekannt war, das UE jedoch nicht eindeutig auf eine

andere Erkrankung zurückzuführen war

- ein vernünftiger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Auftreten des UE und der Verabreichung der Behandlung bestand, und aufgrund der klinischen Erfahrung des Prüfarztes der Zusammenhang wahrscheinlich erscheint.

Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Ende der Beobachtungszeit auftraten. Wurde der Zeitpunkt der Erfassung nicht vollständig dokumentiert, so galt das UE als TEAE. Für die Analysen wurden alle UE während der Behandlung und 45-59 Tage darüber hinaus betrachtet.

AESI

In der Kategorie AESI werden UE von besonderem Interesse berichtet, die im Zusammenhang mit einer Unverträglichkeit gegenüber der Infusion des Studienmedikaments, Phototoxizität, Neuropathien und Tremoren stehen. Neuropathien umfassen Ataxie, axonale Neuropathie, Hypoästhesie, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Polyneuropathie, toxische Neuropathie und Tremor, welche als AESI erfasst werden.

Schwangerschaft der Probandinnen

Die Risiken der intravenösen Verabreichung von Rezafungin während der Schwangerschaft sind nicht untersucht worden. Schwangere oder stillende Frauen waren von dieser Studie ausgeschlossen. Die Probandinnen wurden angewiesen, den Prüfarzt sofort zu informieren, wenn sie während der Studie schwanger wurden. Im Fall einer bestätigten Schwangerschaft wurde die Verabreichung des Studienmedikaments sofort beendet.

Erhebungszeitpunkte

UE wurden in einem Zeitraum zwischen dem Screening (Visite 1) bis zur letzten Follow-up Visite (45-52 Tage für nur Candidämie und 52-59 Tage für invasive Candidiasis nach der letzten Dosis) aufgezeichnet. Die Erhebung fand zu jeder Studienvisite statt.

Statistische Analysen

Die statistischen Analysen basieren auf der Safety-Population, basierend auf dem Sicherheits-Analyseset.

Die UEs wurden gemäß MedDRA Version 19.0 in SOK und PT klassifiziert.

Es wurden TEAE ausgewertet. Alle UE und SUE wurden als TEAE erfasst, also als UE, die bei oder nach der ersten Dosis der Studienmedikation auftraten. Für die Analysen wurden alle UE während der Behandlung und bis zum Follow-up Zeitraum (45-59 Tage darüber hinaus) betrachtet.

Traten bei einem Patienten mehrere TEAE der gleichen SOK bzw. PT auf, wurde das TEAE mit dem höchsten Schweregrad angegeben. Der Anteil der Patienten, bei denen im Verlauf der Studie mindestens ein UE einer bestimmten Kategorie auftrat, wurde mit dem relativen Effektmaß RR und die zugehörigen 95 %-KI berechnet und dargestellt. Der p-Wert (berechnet mittels Fisher's Exact Test) wird für das RR angegeben.

Für die Gesamtraten werden folgende Kategorien dargestellt

- Jegliche TEAE
- Schwere TEAE gemäß Einschätzung durch den Prüfarzt.
- Schwerwiegende TEAE (SUE)

	<ul style="list-style-type: none"> - TEAE, die zum Therapieabbruch führten - TEAE mit Todesfolge - AESI nach Schweregrad <p><u>Weitere Analysen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm - Schwere und schwerwiegenden TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm - TEAE, nach SOK/PT bei mindestens 10 Probanden und mindestens 1 % der Probanden je Behandlungsgruppe - TEAE, die zum Therapieabbruch führten mit Abbruchgrund nach SOK/PT (deskriptiv) - AESI nach SOK/PT <p><u>Umgang mit fehlenden Angaben</u></p> <p>Falls für ein UE kein Schweregrad und / oder keine Information bzgl. des Zusammenhangs mit der Studienmedikation angegeben wurde, wurde es als TEAE angenommen.</p>
ReSTORE	<p>Die Erfassung und Darstellung der unerwünschten Ereignisse in der Studie ReSTORE erfolgte wie für die Studie STRIVE beschrieben. Die UE wurden gemäß MedDRA Version 23.0 in SOK und PT klassifiziert.</p> <p>Die Follow-up Periode betrug 52-59 Tage.</p> <p>Im Unterschied zur Studie STRIVE wurde der Schweregrad der UE in der ReSTORE-Studie nach den Gewöhnlichen Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (NCI-CTCAE, Version 5.0) eingeteilt.</p>
Gepoolte Population	<p>In der gepoolten Analyse wurde der Schweregrad definiert als leicht (die leichte oder Grad 1 umfassen), moderat (moderat oder Grad 2), oder schwer (schwer oder Grad ≥ 3).</p> <p>AESI = unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (adverse event of special interest); eCRF = Elektronischer Fallberichtsformular (electronic Case Report Form); KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für regulatorische Aktivitäten (Medical Dictionary for Regulatory Activities); PT = bevorzugte Bezeichnung (Preferred Term) ; NCI-CTCAE = Gewöhnlichen Terminologie-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (Common Terminology Criteria for Adverse Events); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; TEAE = treatment emergent adverse event; UE = unerwünschtes Ereignis</p> <p>Quellen: Studienprotokolle [52, 53], SAP [39, 40]</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt „Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse“ in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
STRIVE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
ReSTORE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wurde in beiden Studien als niedrig eingestuft. Der Endpunkterheber war verblindet. Alle Patienten der Safety-Population, d.h. Patienten die das Studienmedikament erhielten, wurden in die Analyse eingeschlossen. Dies entspricht der Standard-Vorgehensweise zur Analyse von UE. Es lag ein a priori definierter SAP vor. Für post-hoc durchgeführte Analysen wurde entsprechend des SAP verfahren und gemäß den Anforderungen aus dem IQWiG-Methodenpapier entsprechende Effektschätzer zur Quantifizierung des Zusatznutzens berechnet [54]. Die Berichterstattung war daher ergebnisunabhängig. Es lagen keine sonstigen Aspekte vor. Das Verzerrungspotential auf Endpunktebene wird daher als niedrig eingestuft.

Bezüglich des Endpunkts Verträglichkeit: unerwünschte Ereignisse werden für die Studien STRIVE und RESTORE die folgenden Analysen auf Grundlage der Safety-Population vorgelegt:

1. Gesamtraten

- Jegliche TEAE
- TEAE nach Schweregrad
- SUE
- TEAE, die zum Therapieabbruch führten
- TEAE mit Todesfolge
- AESI nach Schweregrad

2. Weitere Analysen

- TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem Studienarm
- Schwere und schwerwiegenden TEAE nach SOK/PT mit Inzidenz $\geq 5\%$ in einem Studienarm
- TEAE, bei mindestens 10 Probanden und mindestens 1 % der Probanden in einem Studienarm
- TEAE, die zum Therapieabbruch führten mit Abbruchgrund nach SOK/PT (deskriptiv)
- AESI nach SOK/PT

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

4.3.1.3.1.8.1 Unerwünschte Ereignisse – Gesamtraten

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Gesamtraten der unerwünschten Ereignisse – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (Safety-Population)

Gesamtraten Unerwünschte Ereignisse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166)
Anzahl Patienten mit mindestens einem AE						
Jegliches AE						
n (%) ^a	49 (92,5)	55 (80,9)	90 (91,8)	83 (84,7)	139 (92,1)	138 (83,1)
RR [95 %-KI] / iRR [95 %-KI]	1,143 [0,995; 1,313]		1,084 [0,978; 1,202]		1,107 [1,019; 1,203] / 0,903 [0,831; 0,981]	
p-Wert ^b	0,112		0,182		0,018	
Anzahl Patienten mit mindestens einem TEAE						
Jegliches TEAE						
n (%)	49 (92,5)	55 (80,9)	89 (90,8)	83 (84,7)	138 (91,4)	138 (83,1)
RR [95 %-KI] / iRR [95 %-KI]	1,143 [0,995; 1,313]		1,072 [0,965; 1,191]		1,099 [1,011; 1,196] / 0,91 [0,836; 0,989]	
p-Wert ^b	0,112		0,276		0,030	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtraten Unerwünschte Ereignisse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166)
Leichte TEAE						
n (%)	10 (18,9)	15 (22,1)	15 (15,3)	8 (8,2)	25 (16,6)	23 (13,9)
RR [95 %-KI]	0,855 [0,418; 1,749]		1,875 [0,833; 4,219]		1,195 [0,709; 2,013]	
p-Wert ^b	0,821		0,182		0,533	
Moderate TEAE						
n (%)	22 (41,5)	14 (20,6)	17 (17,3)	16 (16,3)	39 (25,8)	30 (18,1)
RR [95 %-KI] / iRR [95 %-KI]	2,016 [1,145; 3,550] / 0,496 [0,282; 0,873]		1,063 [0,570; 1,980]		1,429 [0,937; 2,179]	
p-Wert ^b	0,016		1,0		0,103	
Schwere TEAE						
n (%)	17 (32,1)	26 (38,2)	57 (58,2)	59 (60,2)	74 (49,0)	85 (51,2)
RR [95 %-KI]	0,839 [0,512; 1,376]		0,966 [0,766; 1,219]		0,957 [0,768; 1,193]	
p-Wert ^b	0,567		0,885		0,736	
Schwerwiegende TEAE (SUE)						
n (%)	28 (52,8)	29 (42,6)	55 (56,1)	52 (53,1)	83 (55,0)	81 (48,8)
RR [95 %-KI]	1,239 [0,851; 1,803]		1,058 [0,819; 1,366]		1,126 [0,911; 1,393]	
p-Wert	0,278		0,774		0,311	
Jegliches TEAE, das zum Therapieabbruch führte^c						
n (%)	1 (1,9)	4 (5,9)	13 (13,3)	11 (11,2)	14 (9,3)	15 (9,0)
RR [95 %-KI]	0,321 [0,037; 2,786]		1,182 [0,557; 2,508]		1,026 [0,512; 2,054]	
p-Wert ^b	0,384		0,828		1,000	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtraten Unerwünschte Ereignisse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166)
Todesfälle bedingt durch TEAE						
n (%)	6 (11,3)	15 (22,1)	29 (29,6)	25 (25,5)	35 (23,2)	40 (24,1)
RR [95 %-KI]	0,513 [0,214; 1,232]		1,160 [0,735; 1,830]		0,962 [0,647; 1,430]	
p-Wert	0,150		0,632		0,895	
Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
AESI^d						
n (%)	4 (7,5)	2 (2,9)	6 (6,1)	3 (3,1)	10 (6,6)	5 (3,0)
RR [95 %-KI]	2,566 [0,488; 13,481]		2,000 [0,515; 7,772]		2,199 [0,769; 6,287]	
p-Wert ^b	0,403		0,497		0,185	
Schweres AESI						
n (%)	3 (5,7)	2 (2,9)	2 (2)	2 (2)	5 (3,3)	4 (2,4)
RR [95 %-KI]	1,925 [0,334; 11,106]		1,000 [0,144; 6,958]		1,374 [0,376; 5,023]	
p-Wert	0,653		1,000		0,741	
Schwerwiegendes AESI (SAESI)						
n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	1 (1)	1 (1)	2 (1,3)	1 (0,6)
RR [95 %-KI]	-		1,000 [0,063; 15,762]		2,199 [0,201; 24,003]	
p-Wert ^b	-		1,000		0,607	
^a Die Prozentsätze werden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in jeder Behandlungsgruppe (N) als Nenner berechnet. ^b Berechnung p-Wert basierend auf dem Fisher's Exact Test; ^c Therapieabbruch umfasst Probanden, die die Einnahme des Studienmedikaments aufgrund eines TEAE abgebrochen haben. ^d Unerwünschte Ereignisse (AE) von besonderem Interesse sind laut Protokoll definiert als jedes Ereignis, das eine Unverträglichkeit der intravenösen Infusion des Studienmedikaments, Phototoxizität, Ataxie, Neuropathie und Tremor darstellen kann.						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Gesamtraten Unerwünschte Ereignisse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98)	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151)	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166)
<p>AESI = unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse (adverse event of special interest); iRR= inverses relatives Risiko; KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Probanden; n = Anzahl der Probanden in der Kategorie; RR = relatives Risiko; SUE = schwerwiegendes UE; SAESI = schwerwiegendes UE von speziellem Interesse (serious adverse event of special interest); TEAE = Treatment-emergent adverse event</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen ISS [19]</p>						

4.3.1.3.1.8.2 Unerwünschte Ereignisse – TEAE mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Tabelle 4-36: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOK und PT mit mindestens 10 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (Safety-Population)

TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	29 (54,7)	32 (47,1)	50 (51,0)	48 (49,0)	79 (52,3)	80 (48,2)
RR [95 %-KI]	1,163 [0,818; 1,652]		1,042 [0,787; 1,378]		1,086 [0,872; 1,352]	
p-Wert ^b	0,465		0,886		0,501	
Pneumonie						
n (%)	2 (3,8)	4 (5,9)	10 (10,2)	3 (3,1)	12 (7,9)	7 (4,2)
RR [95 %-KI]	0,642 [0,122; 3,370]		3,333 [0,946; 11,745]		1,885 [0,762; 4,662]	
p-Wert ^b	0,695		0,082		0,236	
Septischer Schock						
n (%)	1 (1,9)	3 (4,4)	10 (10,2)	9 (9,2)	11 (7,3)	12 (7,2)
RR [95 %-KI]	0,428 [0,046; 3,995]		1,111 [0,472; 2,615]		1,008 [0,458; 2,216]	
p-Wert ^b	0,630		1,000		1,000	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
n (%)	21 (39,6)	30 (44,1)	36 (36,7)	29 (29,6)	57 (37,7)	59 (35,5)
RR [95 %-KI]	0,898 [0,586; 1,376]		1,241 [0,831; 1,854]		1,062 [0,795; 1,419]	
p-Wert ^b	0,711		0,363		0,727	
Abdominale Schmerzen						
n (%)	6 (11,3%)	5 (7,4%)	5 (5,1%)	4 (4,1%)	11 (7,3%)	9 (5,4%)
RR [95 %-KI]	1,540 [0,497; 4,772]		1,250 [0,346; 4,517]		1,344 [0,573; 3,153]	
p-Wert	0,532		1,000		0,645	
Diarrhöe						
n (%)	11 (20,8)	10 (14,7)	6 (6,1)	7 (7,1)	17 (11,3)	17 (10,2)
RR [95 %-KI]	1,411 [0,649; 3,071]		0,857 [0,299; 2,459]		1,099 [0,583; 2,075]	
p-Wert ^b	0,470		1,000		0,856	
Übelkeit						
n (%)	8 (15,1)	6 (8,8)	5 (5,1)	2 (2)	13 (8,6)	8 (4,8)
RR [95 %-KI]	1,711 [0,632; 4,630]		2,500 [0,497; 12,579]		1,786 [0,761; 4,191]	
p-Wert ^b	0,392		0,445		0,185	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Erbrechen						
n (%)	8 (15,1)	5 (7,4)	6 (6,1)	2 (2)	14 (9,3)	7 (4,2)
RR [95 %-KI]	2,053 [0,713; 5,914]		3,000 [0,621; 14,501]		2,199 [0,912; 5,301]	
p-Wert ^b	0,238		0,279		0,112	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
n (%)	20 (37,7)	20 (29,4)	32 (32,7)	31 (31,6)	52 (34,4)	51 (30,7)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,774; 2,126]		1,032 [0,687; 1,551]		1,121 [0,816; 1,539]	
p-Wert ^b	0,436		1,000		0,548	
Flüssigkeitseinlagerung						
n (%)	6 (11,3)	1 (1,5)	1 (1)	2 (2)	7 (4,6)	3 (1,8)
RR [95 %-KI]	7,698 [0,956; 62,010] /		0,500 [0,046; 5,424]		2,565 [0,675; 9,742]	
iRR [95 %-KI]	0,13 [0,016; 1,046]					
p-Wert ^b	0,043		1,000		0,202	
Hypokaliämie						
n (%)	9 (17,0)	8 (11,8)	13 (13,3)	9 (9,2)	22 (14,6)	17 (10,2)
RR [95 %-KI]	1,443 [0,597; 3,487]		1,444 [0,647; 3,223]		1,423 [0,786; 2,575]	
p-Wert ^b	0,440		0,498		0,304	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
n (%)	11 (20,8)	19 (27,9)	29 (29,6)	24 (24,5)	40 (26,5)	43 (25,9)
RR [95 %-KI]	0,743 (0,388; 1,423)		1,208 (0,761; 1,919)		1,023 (0,706; 1,480)	
p-Wert ^b	0,403		0,520		1,000	
Fieber						
n (%)	4 (7,5)	6 (8,8)	14 (14,3)	5 (5,1)	18 (11,9)	11 (6,6)
RR [95 %-KI]	0,855 [0,254; 2,877]		2,800 [1,049; 7,475]		1,799 [0,878; 3,685]	
p-Wert ^b	1,000		0,051		0,120	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
n (%)	14 (26,4)	26 (38,2)	22 (22,4)	16 (16,3)	36 (23,8)	42 (25,3)
RR [95 %-KI]	0,691 [0,402; 1,187]		1,375 [0,770; 2,456]		0,942 [0,640; 1,387]	
p-Wert ^b	0,180		0,366		0,795	
Kardiologische Erkrankungen						
n (%)	10 (18,9)	15 (22,1)	16 (16,3)	10 (10,2)	26 (17,2)	25 (15,1)
RR [95 %-KI]	0,855 [0,418; 1,749]		1,600 [0,764; 3,350]		1,143 [0,692; 1,890]	
p-Wert ^b	0,821		0,292		0,648	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems						
n (%)	10 (18,9)	7 (10,3)	15 (15,3)	22 (22,4)	25 (16,6)	29 (17,5)
RR [95 %-KI]	1,833 [0,748; 4,493]		0,682 [0,377; 1,234]		0,948 [0,582; 1,543]	
p-Wert ^b	0,197		0,273		0,882	
Anämie						
n (%)	6 (11,3)	4 (5,9)	9 (9,2)	9 (9,2)	15 (9,9)	13 (7,8)
RR [95 %-KI]	1,925 [0,572; 6,474]		1,000 [0,415; 2,412]		1,268 [0,624; 2,578]	
p-Wert ^b	0,331		1,000		0,556	
Augenerkrankungen						
n (%)	2 (3,8)	8 (11,8)	5 (5,1)	1 (1)	7 (4,6)	9 (5,4)
RR [95 %-KI]	0,321 [0,071; 1,448]		5,000 [0,595; 42,020]		0,855 [0,326; 2,239]	
p-Wert	0,183		0,212		0,802	
Vaskuläre Erkrankungen						
n (%)	9 (17,0)	13 (19,1)	15 (15,3)	16 (16,3)	24 (15,9)	29 (17,5)
RR [95 %-KI]	0,888 [0,411; 1,919]		0,937 [0,491; 1,789]		0,910 [0,555; 1,491]	
p-Wert ^b	0,816		1,000		0,764	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Erkrankungen des Nervensystems						
n (%)	10 (18,9)	9 (13,2)	12 (12,2)	11 (11,2)	22 (14,6)	20 (12,0)
RR [95 %-KI]	1,426 [0,624; 3,256]		1,091 [0,506; 2,353]		1,209 [0,688; 2,126]	
p-Wert ^b	0,455		1,000		0,513	
Nieren- und Harnwegserkrankungen						
n (%)	8 (15,1)	10 (14,7)	11 (11,2)	15 (15,3)	19 (12,6)	25 (15,1)
RR [95 %-KI]	1,026 [0,435; 2,420]		0,733 [0,355; 1,515]		0,835 [0,480; 1,454]	
p-Wert ^b	1,000		0,528		0,626	
Hepatobiliäre Erkrankungen						
n (%)	3 (5,7)	3 (4,4)	9 (9,2)	10 (10,2)	12 (7,9)	13 (7,8)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,270; 6,103]		0,900 [0,382; 2,118]		1,015 [0,478; 2,155]	
p-Wert ^b	1,000		1,000		1,000	
Untersuchungen						
n (%)	4 (7,5)	13 (19,1)	14 (14,3)	13 (13,3)	18 (11,9)	26 (15,7)
RR [95 %-KI]	0,395 [0,137; 1,141]		1,077 [0,534; 2,171]		0,761 [0,435; 1,331]	
p-Wert ^b	0,112		1,000		0,416	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
n (%)	5 (9,4)	10 (14,7)	11 (11,2)	5 (5,1)	16 (10,6)	15 (9,0)
RR [95 %-KI]	0,642 [0,233; 1,764]		2,200 [0,794; 6,097]		1,173 [0,601; 2,289]	
p-Wert ^b	0,420		0,191		0,707	
Psychiatrische Erkrankungen						
n (%)	7 (13,2)	8 (11,8)	8 (8,2)	9 (9,2)	15 (9,9)	17 (10,2)
RR [95 %-KI]	1,123 [0,435; 2,899]		0,889 [0,358; 2,209]		0,970 [0,502; 1,874]	
p-Wert ^b	1,000		1,000		1,000	
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes						
n (%)	8 (15,1)	4 (5,9)	3 (3,1)	7 (7,1)	11 (7,3)	11 (6,6)
RR [95 %-KI]	2,566 [0,816; 8,066]		0,429 [0,114; 1,609]		1,099 [0,491; 2,462]	
p-Wert ^b	0,127		0,331		0,829	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
n (%)	7 (13,2)	7 (10,3)	7 (7,1)	11 (11,2)	14 (9,3)	18 (10,8)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,480; 3,433]		0,636 [0,257; 1,574]		0,855 [0,441; 1,659]	
p-Wert ^b	0,776		0,459		0,711	
^a Die Prozentsätze werden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in jeder Behandlungsgruppe (N) als Nenner berechnet.						
^b Berechnung p-Wert basierend auf dem Fisher's Exact Test.						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

TEAE mit $\geq 10\%$ in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
iRR = inverses relatives Risiko, KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Probanden; n = Anzahl der Probanden in der Kategorie; NE = nicht bestimmbar (engl. Non-estimable); PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment-emergent adverse event						
Quellen: Zusatzanalysen ISS [19]						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

4.3.1.3.1.8.3 Schwere unerwünschte Ereignisse mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Tabelle 4-37: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwere unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (Safety-Population)

Schwere TEAE ≥ 5 % in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	6 (11,3)	11 (16,2)	26 (26,5)	31 (31,6)	32 (21,2)	42 (25,3)
RR [95 %-KI]	0,700 [0,277; 1,770]		0,839 [0,540; 1,302]		0,838 [0,559; 1,254]	
p-Wert ^b	0,599		0,529		0,426	
Pneumonie						
n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (7,1)	2 (2)	7 (4,6)	2 (1,2)
RR [95 %-KI]	NE		3,500 [0,746; 16,430]		3,848 [0,812; 18,236]	
p-Wert ^b	NE		0,170		0,091	
Septischer Schock						
n (%)	1 (1,9)	3 (4,4)	9 (9,2)	9 (9,2)	10 (6,6)	12 (7,2)
RR [95 %-KI]	0,428 (0,046; 3,995)		1,000 [0,415; 2,412]		0,916 [0,408; 2,059]	
p-Wert ^b	0,630		1,000		1,000	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schwere TEAE ≥ 5 % in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
n (%)	4 (7,5)	3 (4,4)	8 (8,2)	11 (11,2)	12 (7,9)	14 (8,4)
RR [95 %-KI]	1,711 [0,400; 7,316]		0,727 [0,306; 1,730]		0,942 [0,450; 1,973]	
p-Wert ^b	0,698		0,630		1,000	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
n (%)	0 (0,0)	3 (4,4)	8 (8,2)	8 (8,2)	8 (5,3)	11 (6,6)
RR [95 %-KI]	0,000 [NE; NE]		1,000 [0,391; 2,558]		0,800 [0,330; 1,935]	
p-Wert ^b	0,255		1,000		0,645	
Syndrom der multiplen Organfunktionsstörung						
n (%)	0 (0,0)	2 (2,9)	5 (5,1)	2 (2)	5 (3,3)	4 (2,4)
RR [95 %-KI]	0,000 [NE; NE]		2,500 [0,497; 12,579]		1,374 [0,376; 5,023]	
p-Wert ^b	0,504		0,445		0,741	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
n (%)	2 (3,8)	9 (13,2)	7 (7,1)	10 (10,2)	9 (6,0)	19 (11,4)
RR [95 %-KI]	0,285 [0,064; 1,264]		0,700 [0,278; 1,764]		0,521 [0,243; 1,116]	
p-Wert ^b	0,110		0,613		0,112	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schwere TEAE ≥ 5 % in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems						
n (%)	0 (0,0)	1 (1,5)	4 (4,1)	7 (7,1)	4 (2,6)	8 (4,8)
RR [95 %-KI]	0,000 [NE; NE]		0,571 [0,173; 1,890]		0,550 [0,169; 1,788]	
p-Wert ^b	1,000		0,537		0,385	
Kardiologische Erkrankungen						
n (%)	2 (3,8)	5 (7,4)	8 (8,2)	4 (4,1)	10 (6,6)	9 (5,4)
RR [95 %-KI]	0,513 [0,104; 2,542]		2,000 [0,623; 6,425]		1,221 [0,510; 2,925]	
p-Wert ^b	0,465		0,372		0,813	
Vaskuläre Erkrankungen						
n (%)	2 (3,8)	1 (1,5)	7 (7,1)	3 (3,1)	9 (6,0)	4 (2,4)
RR [95 %-KI]	2,566 [0,239; 27,544]		2,333 [0,621; 8,763]		2,474 [0,778; 7,867]	
p-Wert ^b	0,581		0,331		0,156	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
n (%)	1 (1,9)	1 (1,5)	5 (5,1)	1 (1)	6 (4)	2 (1,2)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,082; 20,039]		5,000 [0,595; 42,020]		3,298 [0,676; 16,093]	
p-Wert ^b	1,000		0,212		0,157	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schwere TEAE ≥ 5 % in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Untersuchungen						
n (%)	0 (0,0)	1 (1,5)	4 (4,1)	6 (6,1)	4 (2,6)	7 (4,2)
RR [95 %-KI]	0,000 [NE; NE]		0,667 [0,194; 2,289]		0,628 [0,188; 2,104]	
p-Wert ^b	1,000		0,747		0,547	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
n (%)	1 (1,9)	0 (0,0)	5 (5,1)	7 (7,1)	6 (4)	7 (4,2)
RR [95 %-KI]	NE		0,714 [0,235; 2,174]		0,942 [0,324; 2,741]	
p-Wert ^b	0,438		0,767		1,000	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)						
n (%)	1 (1,9)	1 (1,5)	5 (5,1)	3 (3,1)	6 (4)	4 (2,4)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,082; 20,039]		1,667 [0,409; 6,784]		1,649 [0,474; 5,731]	
p-Wert ^b	1,000		0,721		0,527	
Nieren- und Harnwegserkrankungen						
n (%)	0 (0,0)	1 (1,5)	4 (4,1)	5 (5,1)	4 (2,6)	6 (3,6)
RR [95 %-KI]	0,000 [NE; NE]		0,800 [0,221; 2,891]		0,733 [0,211; 2,547]	
p-Wert ^b	1,000		1,000		0,753	
Die schweren UE beinhalten Ereignisse des CTCAE Grades 3-5.						
^a Die Prozentsätze werden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in jeder Behandlungsgruppe (N) als Nenner berechnet.						

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Schwere TEAE ≥ 5 % in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
^b Berechnung p-Wert basierend auf dem Fisher's Exact Test. KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Probanden; n = Anzahl der Probanden in der Kategorie; NE = nicht bestimmbar (engl. Non-estimable); PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment-emergent adverse event Quellen: Zusatzanalysen ISS [19]						

4.3.1.3.1.8.4 Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe

Tabelle 4-38: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach MedDRA SOK und PT mit mindestens 5 % Inzidenz in einer Behandlungsgruppe – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel- Studien STRIVE, ReSTORE, und die gepoolte Analyse (Safety-Population)

Schwerwiegende TEAE ≥ 5 % in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	11 (20,8)	11 (16,2)	24 (24,5)	29 (29,6)	35 (23,2)	40 (24,1)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,603; 2,729]		0,828 [0,521; 1,315]		0,962 [0,647; 1,430]	
p-Wert ^b	0,636		0,520		0,895	
Septischer Schock						
n (%)	1 (1,9)	2 (2,9)	8 (8,2)	8 (8,2)	9 (6,0)	10 (6,0)
RR [95 %-KI]	0,642 [0,060; 6,886]		1,000 [0,391; 2,558]		0,989 [0,413; 2,369]	
p-Wert ^b	1,000		1,000		1,000	
Kardiologische Erkrankungen						
n (%)	4 (7,5)	4 (5,9)	7 (7,1)	4 (4,1)	11 (7,3)	8 (4,8)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,336; 4,893]		1,750 [0,529; 5,788]		1,512 [0,625; 3,658]	
p-Wert ^b	0,729		0,537		0,478	

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
n (%)	3 (5,7)	10 (14,7)	7 (7,1)	9 (9,2)	10 (6,6)	19 (11,4)
RR [95 %-KI]	0,385 [0,111; 1,329]		0,778 [0,302; 2,006]		0,579 [0,278; 1,205]	
p-Wert ^b	0,144		0,795		0,173	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
n (%)	3 (5,7)	4 (5,9)	7 (7,1)	9 (9,2)	10 (6,6)	13 (7,8)
RR [95 %-KI]	0,962 [0,225; 4,116]		0,778 [0,302; 2,006]		0,846 [0,382; 1,871]	
p-Wert ^b	1,000		0,795		0,829	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
n (%)	0 (0,0)	3 (4,4)	8 (8,2)	4 (4,1)	8 (5,3)	7 (4,2)
RR [95 %-KI]	0,000 [NE; NE]		2,000 [0,623; 6,425]		1,256 [0,467; 3,382]	
p-Wert ^b	0,255		0,372		0,793	
Syndrom der multiplen Organfunktionsstörung						
n (%)	0 (0,0)	2 (2,9)	5 (5,1)	2 (2)	5 (3,3)	4 (2,4)
RR [95 %-KI]	0,000 [NE; NE]		2,500 [0,497; 12,579]		1,374 [0,376; 5,023]	
p-Wert ^b	0,504		0,445		0,741	
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)						
n (%)	2 (3,8)	2 (2,9)	5 (5,1)	2 (2)	7 (4,6)	4 (2,4)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,187; 8,811]		2,500 [0,497; 12,579]		1,924 [0,575; 6,442]	
p-Wert ^b	1,000		0,445		0,362	
Erkrankungen des Nervensystems						
n (%)	3 (5,7)	0 (0,0)	2 (2)	2 (2)	5 (3,3)	2 (1,2)
RR [95 %-KI]	NE		1,000 [0,144; 6,958]		2,748 [0,541; 13,956]	
p-Wert ^b	0,081		1,000		0,264	

Vaskuläre Erkrankungen						
n (%)	1 (1,9)	1 (1,5)	6 (6,1)	0 (0,0)	7 (4,6)	1 (0,6)
RR [95 %-KI] / iRR [95 %-KI]	1,283 [0,082; 20,039]		NE		7,695 [0,958; 61,823] / 0,13 [0,016; 1,044]	
p-Wert ^b	1,000		0,029		0,030	
<p>a Die Prozentsätze werden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in jeder Behandlungsgruppe (N) als Nenner berechnet,</p> <p>b Berechnung p-Wert basierend auf dem Fisher's Exact Test,</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Probanden; n = Anzahl der Probanden in der Kategorie; NE = nicht bestimmbar (engl. non-estimable); PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment-emergent adverse event</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen ISS [19]</p>						

4.3.1.3.1.8.5 Unerwünschte Ereignisse bei mindestens 10 Probanden und mindestens 1 % der Probanden in einer Behandlungsgruppe

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse bei mindestens 10 Probanden und mindestens 1 % der Probanden in einem Studienarm nach SOK und PT- Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (Safety-Population)

TEAE bei mehr als 10 Probanden und 1% der Probanden in einem Studienarm nach SOK und PT						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen						
n (%)	29 (54,7)	32 (47,1)	50 (51,0)	48 (49,0)	79 (52,3)	80 (48,2)
RR [95 %-KI]	1,163 [0,818; 1,652]		1,042 [0,787; 1,378]		1,086 [0,872; 1,352]	
p-Wert ^b	0,465		0,886		0,501	
Pneumonie						
n (%)	2 (3,8)	4 (5,9)	10 (10,2)	3 (3,1)	12 (7,9)	7 (4,2)
RR [95 %-KI]	0,642 [0,122; 3,370]		3,333 [0,946; 11,745]		1,885 [0,762; 4,662]	
p-Wert ^b	0,695		0,082		0,236	
Sepsis						
n (%)	4 (7,5)	4 (5,9)	6 (6,1)	4 (4,1)	10 (6,6)	8 (4,8)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,336; 4,893]		1,500 [0,437; 5,151]		1,374 [0,557; 3,391]	
p-Wert ^b	0,729		0,747		0,628	
Septischer Schock						
n (%)	1 (1,9)	3 (4,4)	10 (10,2)	9 (9,2)	11 (7,3)	12 (7,2)

TEAE bei mehr als 10 Probanden und 1% der Probanden in einem Studienarm nach SOK und PT						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
RR [95 %-KI]	0,428 [0,046; 3,995]		1,111 [0,472; 2,615]		1,008 [0,458; 2,216]	
p-Wert ^b	0,630		1,000		1,000	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts						
n (%)	21 (39,6)	30 (44,1)	36 (36,7)	29 (29,6)	57 (37,7)	59 (35,5)
RR [95 %-KI]	0,898 [0,586; 1,376]		1,241 [0,831; 1,854]		1,062 [0,795; 1,419]	
p-Wert ^b	0,711		0,363		0,727	
Abdominale Schmerzen						
n (%)	6 (11,3)	5 (7,4)	5 (5,1)	4 (4,1)	11 (7,3)	9 (5,4)
RR [95 %-KI]	1,540 [0,497; 4,772]		1,250 [0,346; 4,517]		1,344 [0,573; 3,153]	
p-Wert ^b	0,532		1,000		0,645	
Diarrhöe						
n (%)	11 (20,8)	10 (14,7)	6 (6,1)	7 (7,1)	17 (11,3)	17 (10,2)
RR [95 %-KI]	1,411 [0,649; 3,071]		0,857 [0,299; 2,459]		1,099 [0,583; 2,075]	
p-Wert ^b	0,470		1,000		0,856	
Übelkeit						
n (%)	8 (15,1)	6 (8,8)	5 (5,1)	2 (2,0)	13 (8,6)	8 (4,8)
RR [95 %-KI]	1,711 [0,632; 4,630]		2,500 [0,497; 12,579]		1,786 [0,761; 4,191]	
p-Wert ^b	0,392		0,445		0,185	

TEAE bei mehr als 10 Probanden und 1% der Probanden in einem Studienarm nach SOK und PT						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Erbrechen						
n (%)	8 (15,1)	5 (7,4)	6 (6,1)	2 (2,0)	14 (9,3)	7 (4,2)
RR [95 %-KI]	2,053 [0,713; 5,914]		3,000 [0,621; 14,501]		2,199 [0,912; 5,301]	
p-Wert ^b	0,238		0,279		0,112	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
n (%)	20 (37,7)	20 (29,4)	32 (32,7)	31 (31,6)	52 (34,4)	51 (30,7)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,774; 2,126]		1,032 [0,687; 1,551]		1,121 [0,816; 1,539]	
p-Wert ^b	0,436		1,000		0,548	
Hypokaliämie						
n (%)	9 (17,0)	8 (11,8)	13 (13,3)	9 (9,2)	22 (14,6)	17 (10,2)
RR [95 %-KI]	1,443 [0,597; 3,487]		1,444 [0,647; 3,223]		1,423 [0,786; 2,575]	
p-Wert ^b	0,440		0,498		0,304	
Hypomagnesiämie						
n (%)	5 (9,4)	2 (2,9)	7 (7,1)	3 (3,1)	12 (7,9)	5 (3,0)
RR [95 %-KI]	3,208 [0,648; 15,887]		2,333 [0,621; 8,763]		2,638 [0,952; 7,315]	
p-Wert ^b	0,238		0,331		0,078	

TEAE bei mehr als 10 Probanden und 1% der Probanden in einem Studienarm nach SOK und PT						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort						
n (%)	11 (20,8)	19 (27,9)	29 (29,6)	24 (24,5)	40 (26,5)	43 (25,9)
RR [95 %-KI]	0,743 (0,388; 1,423)		1,208 (0,761; 1,919)		1,023 (0,706; 1,480)	
p-Wert ^b	0,403		0,520		1,000	
Fieber						
n (%)	4 (7,5)	6 (8,8)	14 (14,3)	5 (5,1)	18 (11,9)	11 (6,6)
RR [95 %-KI]	0,855 [0,254; 2,877]		2,800 [1,049; 7,475]		1,799 [0,878; 3,685]	
p-Wert ^b	1,000		0,051		0,120	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums						
n (%)	14 (26,4)	26 (38,2)	22 (22,4)	16 (16,3)	36 (23,8)	42 (25,3)
RR [95 %-KI]	0,691 [0,402; 1,187]		1,375 [0,770; 2,456]		0,942 [0,640; 1,387]	
p-Wert ^b	0,180		0,366		0,795	
Pleuraerguss						
n (%)	0 (0,0)	6 (8,8)	3 (3,1)	4 (4,1)	3 (2,0)	10 (6,0)
RR [95 %-KI]	0,000 [NE; NE]		0,750 [0,172; 3,264]		0,330 [0,093; 1,176]	
p-Wert ^b	0,034		1,000		0,090	
Kardiologische Erkrankungen						
n (%)	10 (18,9)	15 (22,1)	16 (16,3)	10 (10,2)	26 (17,2)	25 (15,1)

TEAE bei mehr als 10 Probanden und 1% der Probanden in einem Studienarm nach SOK und PT						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
RR [95 %-KI]	0,855 [0,418; 1,749]		1,600 [0,764; 3,350]		1,143 [0,692; 1,890]	
p-Wert ^b	0,821		0,292		0,648	
Erkrankungen des Blutes und des lymphatischen Systems						
n (%)	10 (18,9)	7 (10,3)	15 (15,3)	22 (22,4)	25 (16,6)	29 (17,5)
RR [95 %-KI]	1,833 [0,748; 4,493]		0,682 [0,377; 1,234]		0,948 [0,582; 1,543]	
p-Wert ^b	0,197		0,273		0,882	
Anämie						
n (%)	6 (11,3)	4 (5,9)	9 (9,2)	9 (9,2)	15 (9,9)	13 (7,8)
RR [95 %-KI]	1,925 [0,572; 6,474]		1,000 [0,415; 2,412]		1,268 [0,624; 2,578]	
p-Wert ^b	0,331		1,000		0,556	
Vaskuläre Erkrankungen						
n (%)	9 (17,0)	13 (19,1)	15 (15,3)	16 (16,3)	24 (15,9)	29 (17,5)
RR [95 %-KI]	0,888 [0,411; 1,919]		0,937 [0,491; 1,789]		0,910 [0,555; 1,491]	
p-Wert ^b	0,816		1,000		0,764	
Hypotension						
n (%)	2 (3,8)	4 (5,9)	5 (5,1)	6 (6,1)	7 (4,6)	10 (6,0)
RR [95 %-KI]	0,642 [0,122; 3,370]		0,833 [0,263; 2,641]		0,770 [0,300; 1,971]	
p-Wert ^b	0,695		1,000		0,626	

TEAE bei mehr als 10 Probanden und 1% der Probanden in einem Studienarm nach SOK und PT						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Erkrankungen des Nervensystems						
n (%)	10 (18,9)	9 (13,2)	12 (12,2)	11 (11,2)	22 (14,6)	20 (12,0)
RR [95 %-KI]	1,426 [0,624; 3,256]		1,091 [0,506; 2,353]		1,209 [0,688; 2,126]	
p-Wert ^b	0,455		1,000		0,513	
Nieren- und Harnwegserkrankungen						
n (%)	8 (15,1)	10 (14,7)	11 (11,2)	15 (15,3)	19 (12,6)	25 (15,1)
RR [95 %-KI]	1,026 [0,435; 2,420]		0,733 [0,355; 1,515]		0,835 [0,480; 1,454]	
p-Wert ^b	1,000		0,528		0,626	
Akute Nierenverletzung						
n (%)	3 (5,7)	3 (4,4)	3 (3,1)	8 (8,2)	6 (4)	11 (6,6)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,270; 6,103]		0,375 (0,103; 1,372)		0,600 (0,227; 1,582)	
p-Wert ^b	1,000		0,213		0,329	
Hepatobiliäre Erkrankungen						
n (%)	3 (5,7)	3 (4,4)	9 (9,2)	10 (10,2)	12 (7,9)	13 (7,8)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,270; 6,103]		0,900 [0,382; 2,118]		1,015 [0,478; 2,155]	
p-Wert ^b	1,000		1,000		1,000	
Untersuchungen						
n (%)	4 (7,5)	13 (19,1)	14 (14,3)	13 (13,3)	18 (11,9)	26 (15,7)

TEAE bei mehr als 10 Probanden und 1% der Probanden in einem Studienarm nach SOK und PT						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
RR [95 %-KI]	0,395 [0,137; 1,141]		1,077 [0,534; 2,171]		0,761 [0,435; 1,331]	
p-Wert ^b	0,112		1,000		0,416	
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen						
n (%)	5 (9,4)	10 (14,7)	11 (11,2)	5 (5,1)	16 (10,6)	15 (9,0)
RR [95 %-KI]	0,642 [0,233; 1,764]		2,200 [0,794; 6,097]		1,173 [0,601; 2,289]	
p-Wert ^b	0,420		0,191		0,707	
Psychiatrische Erkrankungen						
n (%)	7 (13,2)	8 (11,8)	8 (8,2)	9 (9,2)	15 (9,9)	17 (10,2)
RR [95 %-KI]	1,123 [0,435; 2,899]		0,889 [0,358; 2,209]		0,970 [0,502; 1,874]	
p-Wert ^b	1,000		1,000		1,000	
Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems und des Bindegewebes						
n (%)	8 (15,1)	4 (5,9)	3 (3,1)	7 (7,1)	11 (7,3)	11 (6,6)
RR [95 %-KI]	2,566 [0,816; 8,066]		0,429 [0,114; 1,609]		1,099 [0,491; 2,462]	
p-Wert ^b	0,127		0,331		0,829	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes						
n (%)	7 (13,2)	7 (10,3)	7 (7,1)	11 (11,2)	14 (9,3)	18 (10,8)
RR [95 %-KI]	1,283 [0,480; 3,433]		0,636 [0,257; 1,574]		0,855 [0,441; 1,659]	
p-Wert ^b	0,776		0,459		0,711	

TEAE bei mehr als 10 Probanden und 1% der Probanden in einem Studienarm nach SOK und PT						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
<p>^aDie Prozentsätze werden unter Verwendung der Gesamtzahl der Probanden in jeder Behandlungsgruppe (N) als Nenner berechnet, Berechnung p-Wert basierend auf dem Fisher's Exact Test, Therapieabbruch umfasst Probanden; die die Einnahme des Studienmedikaments aufgrund eines TEAE abgebrochen haben.</p> <p>KI = Konfidenzintervall; N = Anzahl der Probanden; n = Anzahl der Probanden in der Kategorie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); RR = relatives Risiko; SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment-emergent adverse event</p> <p>Quellen: Zusatzanalysen ISS [19]</p>						

4.3.1.3.1.8.6 Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten

Tabelle 4-40: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten nach MedDRA SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (Safety-Population)

Unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	1 (1,9)	3 (4,4)	4 (4,1)	3 (3,1)	5 (3,3)	6 (3,6)
Kryptokokkose	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Endokarditis	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Fusarium-Infektion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Septischer Schock	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Systemische Candida	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Chorioretinitis	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
Endophthalmitis	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
Endokarditis candida	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Lungenentzündung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Mukormykose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Kardiologische Erkrankungen	1 (1,9)	1 (1,5)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	1 (0,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Herzstillstand	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Linksventrikulär	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Ventrikuläre Tachykardie	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)
Untersuchungen	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Hepatische Enzyme erhöht	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	3 (3,1)	1 (0,7)	3 (1,8)
Hyperbilirubinämie	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Hepatozelluläre Verletzungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Hypertransaminämie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Verletzungen der Leber	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	2 (2,0)	1 (0,7)	2 (1,2)
Schmerzen im Unterleib	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Divertikel	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Intra-abdominale Blutung	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (0,7)	1 (0,6)
Keuchen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Pleuraerguss	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Progression bösartiger Neubildungen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Urtikaria	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Anaphylaktischer Schock	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Erkrankungen des Nervensystems	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Kopfschmerz	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
<p>N = Anzahl der Probanden; n = Anzahl der Probanden in der Kategorie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment-emergent adverse event Quellen: Zusatzanalysen ISS [19]</p>						

4.3.1.3.1.8.7 Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt Verträglichkeit: Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse nach MedDRA SOK und PT – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (Safety-Population)

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Erkrankungen des Nervensystems	4 (7,5)	2 (2,9)	2 (2,0)	2 (2,0)	6 (4,0)	4 (2,4)
Tremor	2 (3,8)	0 (0,0)	2 (2,0)	0 (0,0)	4 (2,6)	0 (0,0)
Auf der Intensivstation erworbene Schwäche	1 (1,9)	1 (1,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	1 (0,6)
Lähmung des Peroneusnervs	1 (1,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Polyneuropathie	0 (0,0)	1 (1,5)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	2 (1,2)
Periphere Neuropathie	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	3 (2,0)	0 (0,0)
Infusionsbedingte Reaktion	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (3,1)	0 (0,0)	3 (2,0)	0 (0,0)

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Sonnenbrand	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Erkrankungen des Immunsystems	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	1 (0,7)	1 (0,6)
Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Anaphylaktischer Schock	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (2)	0 (0,0)	2 (1,3)	0 (0,0)
Unerwünschte Arzneimittelreaktion	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Nicht-kardiale Brustschmerzen	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,7)	0 (0,0)
Hepatobiliäre Erkrankungen	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Abnormale Leberfunktion	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
Infektionen und parasitäre	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)

Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=53), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=68), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=98), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=98), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=151), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=166), n (%) ^a
Anzahl Patienten n (%) mit mindestens einem TEAE aufgeteilt nach:						
SOK						
PT						
Erkrankungen						
Klebsiella Sepsis	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,0)	0 (0,0)	1 (0,6)
N = Anzahl der Probanden; n = Anzahl der Probanden in der Kategorie; PT = Preferred term (bevorzugte Bezeichnung); SOK = Systemorganklasse; TEAE = Treatment-emergent adverse event Quelle: Zusatzanalysen ISS [19]						

Zusammenfassung Unerwünschte Ereignisse- STRIVE, ReSTORE und Gepoolte Population (Safety-Population)

Gesamtraten

Die Auswertung der Gesamtraten für die Studien STRIVE und ReSTORE, sowie die gepoolte Analyse basierend auf den IPD, sind zusammenfassend in Tabelle 4-35 dargestellt. Da für die Quantifizierung des Zusatznutzens die gepoolte Analyse herangezogen wird, wird im Wesentlichen auf diese Daten eingegangen.

Jegliche AE und jegliche TEAE traten in der gepoolten Population im Rezufungin-Arm signifikant häufiger auf als im Caspofungin-Arm, ohne dass die Unterschiede klinisch relevant wären: (AE: 92,1 % vs. 83,1 %, iRR = 0,9 [95 %-KI 0,831, 0,981], p = 0,018; TEAE: 91,4 % vs. 83,1 %, iRR = 0,91 [95 %-KI 0,836; 0,989], p = 0,030). Aufgrund der Breite der Konfidenzintervalle kann aus den Ergebnissen kein Schaden abgeleitet werden. Die hohe Zahl der AE 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 [1]. Bezogen auf die TEAE nach Schweregrad weisen beide Behandlungsarme in der gepoolten Analyse vergleichbare und nicht signifikant unterschiedlich häufige TEAE auf: milde TEAE traten bei 16,6 % der Patienten, die Rezufungin erhielten, und 13,9 % der Patienten, die Caspofungin erhielten, auf. Moderate TEAE traten bei 25,8 % der Patienten, die Rezufungin erhielten, und 18,1 % der Patienten, die Caspofungin erhielten, auf. Schwere TEAE ereigneten sich bei rund der Hälfte aller Patienten; bei Rezufungin waren es 49 %, bei Caspofungin 51,2 % der gepoolten Population. Schwerwiegende TEAE traten in ähnlicher Häufigkeit mit 55 % der Patienten im Rezufungin-Arm und 48,8 % der Patienten im Caspofungin-Arm auf. 9,3 % der Patienten, die mit Rezufungin behandelt wurden, und 9 % der Patienten, welche mit Caspofungin behandelt wurden, brachen die Therapie aufgrund eines TEAE ab. Die Mortalität betrug 23,2 % im Rezufungin-Arm und 24,1 % im Caspofungin-Arm. Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse (AESI) traten ähnlich selten bei Patienten im Rezufungin-Arm (6,6 %) und im Caspofungin-Arm (3 %) auf.

TEAE nach SOK und PT

In Tabelle 4-36 finden sich die Ergebnisse für TEAE mit ≥ 10 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach Organsystemen und Einzelereignissen. Probanden beider Behandlungsgruppen waren am häufigsten von TEAE betroffen, die sich den SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Rezufungin 52,3 %, Caspofungin 48,2 %), „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Rezufungin 37,7 %, Caspofungin 35,5 %) und „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (Rezufungin 34 %, Caspofungin 30,7 %) zuordnen lassen. Die Behandlungsergebnisse der gepoolten Rezufungin- und Caspofungin-Arme unterscheiden sich in keinem SOK oder PT signifikant voneinander.

Die Ergebnisse zu TEAE, die in ≥ 10 Patienten und mit ≥ 1 % Inzidenz an Patientinnen und Patienten in mindestens einem Behandlungsarm (

Tabelle 4-39) auftraten, glichen bis auf zwei PT den Ergebnissen der TEAE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Probanden in mindestens einem Behandlungsarm. In dieser Darstellung treten zusätzlich die TEAE „Hypomagnesiämie“ und „Akute Nierenverletzung“ auf, deren Inzidenz sich in beiden Behandlungsarmen jeweils nicht signifikant voneinander unterschied.

Schwere und schwerwiegende TEAE nach SOK und PT

Das Auftreten schwerer TEAE nach SOK und PT mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse war vergleichbar für beide Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-37). Die drei häufigsten schweren TEAE nach SOK wurden in den SOK „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Rezafungin 21,2 %, Caspofungin 25,3 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (Rezafungin 6 %, Caspofungin 11,4 %) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Rezafungin 7,9 %, Caspofungin 8,4 %) festgestellt. Insgesamt lässt sich weder in den beiden einzelnen Studien noch in der gepoolten Analyse ein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen feststellen.

Bei Betrachtung der schwerwiegenden TEAE nach SOK und PT mit einer Inzidenz von mindestens 5 % in einer Behandlungsgruppe der gepoolten Analyse, sind beide Behandlungsarme bis auf eine Ausnahme vergleichbar (siehe Tabelle 4-38). Die drei häufigsten schwerwiegenden TEAE nach SOK aufgeteilt sind „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (Rezafungin 23,2 %, Caspofungin 24,1 %), „Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums“ (Rezafungin 6,6 %, Caspofungin 11,4 %) und „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ (Rezafungin 6,6 %, Caspofungin 7,8 %). Bei der Inzidenz von TEAE in der SOK „Vaskuläre Erkrankungen“ liegt in der gepoolten Population ein signifikanter Unterschied vor: Patienten, die Rezafungin erhielten, wiesen hier mit 4,6 % eine höhere Inzidenz als Patienten, die Caspofungin erhielten, (0,6 %) auf. Das RR betrug 7,695 (95 %-KI 0,958; 61,823, $p = 0,030$), daher lässt sich auf Basis des KI kein Schaden ableiten. Alle anderen schwerwiegenden TEAE unterscheiden sich ebenfalls nicht statistisch signifikant zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Therapieabbruch aufgrund von TEAE

TEAE, welche zum Therapieabbruch führten, traten sowohl in beiden einzelnen Studien als auch in der gepoolten Population in ähnlicher Inzidenz auf (siehe Tabelle 4-40). In der Rezafungin-Gruppe brachen 9,3 % aller Patienten die Therapie aufgrund eines TEAE ab, in der Caspofungin-Gruppe lag dieser Wert bei 9 %. Die häufigsten TEAE, die zum Therapieabbruch führten, sind der Organklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zugeordnet. 3,3 % aller Patienten im Rezafungin-Arm und 3,6 % aller Patienten im Caspofungin-Arm brachen die Therapie wegen eines TEAE aus den Infektionen und parasitären Erkrankungen ab. Eine Übersicht über die Inzidenz aller TEAE, welche zum Therapieabbruch führten, sind nach SOK und PT in Tabelle 4-40 aufgeführt.

Fazit

Insgesamt betragen die Mortalitätsraten in der gepoolten Analyse der Zulassungsstudien STRIVE und ReSTORE bei den Probanden der Safety-Population beider Behandlungsarme

23,2 % und 24,1 %. Diese Raten liegen eher unter dem Bereich von in der Literatur beschriebenen Mortalitätsraten für invasive Candidainfektionen [4, 5, 55, 56]. Zwischen den Behandlungsarmen besteht kein Unterschied in Bezug auf die Mortalität. Die Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse ist im Behandlungsarm von Rezafungin vergleichbar mit dem Behandlungsarm von Caspofungin in der gepoolten Analyse (92,1 % vs. 83,1 %). Die Rate jeglicher TEAE in beiden Behandlungsarmen hängt sowohl mit der Symptomatik invasiver Candidainfektionen als auch der Grunderkrankungen zusammen. Invasive Candidainfektionen als nosokomiale Erkrankung sind lebensbedrohlich und treten meist bei Patienten in Zusammenhang mit schwerwiegenden Erkrankungen und Komorbiditäten auf. Es gibt keinen klinischen relevanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in der Rate jeglicher TEAE in der gepoolten Population mit dem inversen relativen Risiko von 0,91 [(95 %-KI) 0,836; 0,989]. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, TEAE, die zum Therapieabbruch führten, und den Todesfällen, ist das Sicherheitsprofil von Rezafungin und Caspofungin vergleichbar und unterscheidet sich nicht. Das Auftreten von AESI, welche laut Protokoll als Ereignisse definiert sind, die eine Unverträglichkeit der intravenösen Infusion des Studienmedikaments, Phototoxizität, Ataxie, Neuropathie oder Tremor darstellen können, unterschied sich nicht zwischen beiden Behandlungsgruppen der gepoolten Population.

Insgesamt finden sich keine relevanten Unterschiede in der gepoolten Analyse hinsichtlich der Verträglichkeit zwischen den Behandlungsarmen von Rezafungin und Caspofungin.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann

¹⁶ unbesetzt

die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4 -42 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen – mITT-Population

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	ANC	Hepa-tische Insuffizienz	Nierenversagen	APACHE Score II	Diagnose	Zeitpunkt der pos. Kultur	Baseline Candida spp.
Studie												
Gesamtmortalität												
Gepoolte Population	●	●	●	●	n.d.	n.d.	●	●	●	●	●	●
Mykologische Eradikation												
Gepoolte Population	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	●
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. ANC = absolute Anzahl neutrophiler Blutzellen; BMI = Body-Mass-Index; mITT =Modified Intent-to-Treat; n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.												

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-43 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-43: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator>

Endpunkt	Alter	Geschlecht	Ethnie	Geographische Region	BMI	ANC	Hepatische Insuffizienz	Nierenersagen	APACHE Score II	Diagnose
Studie										
Gesamtmortalität										
Nicht zutreffend.										
<Endpunkt 2>										
...										

Nicht zutreffend.

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Für den primären Endpunkt und die mykologische Eradikation wurden Subgruppenanalysen auf Basis der gepoolten Population durchgeführt, die eine Analyse nach Alter, Geschlecht, geografischer Region, Body-Mass-Index (BMI), ANC, Niereninsuffizienz, APACHE-II-Score, Diagnose und Zeitpunkt der positiven Kultur umfassten.

Eine Subgruppenanalyse der Gesamtmortalität an Tag 30 ist in Abbildung 4-7 dargestellt. Die Differenz in der Gesamtmortalität über alle Patienten beträgt -1,5 % [95 %-KI -10,5; 7,7] zum Vorteil von Rezafungin über Caspofungin. Bei Patienten im Alter von < 65 Jahren betrug die Differenz 10,9 % [95 %-KI -1,0; 22,8] zum Vorteil von Caspofungin. Patienten im Alter \geq 65 Jahren weisen eine Differenz von -17,6 % [95 %-KI -32,5; -2,8] zum Vorteil von Rezafungin auf. In Patienten mit normaler bis mild eingeschränkter renaler Funktion (Kreatin-Clearance \geq 60 mL/min) betrug die RD -11,3 % [95 %-KI -1,1; 23,7] zugunsten von Caspofungin. Die Analyse der Subgruppe von Patienten mit moderater bis schwerer Einschränkung der renalen Funktion ergab eine Differenz von -18,2 % [95 %-KI -33,1; -3,2] zugunsten von Rezafungin. Bei Betrachtung der Subgruppenanalyse von Patienten mit ausschließlich einer Candidämie ergibt sich kein offensichtlicher Vorteil: die Differenz beträgt -0,9 % zugunsten von Rezafungin [95 %-KI -12, 2; 10,4].

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen – Gesamtmortalität an Tag 30 – RCT

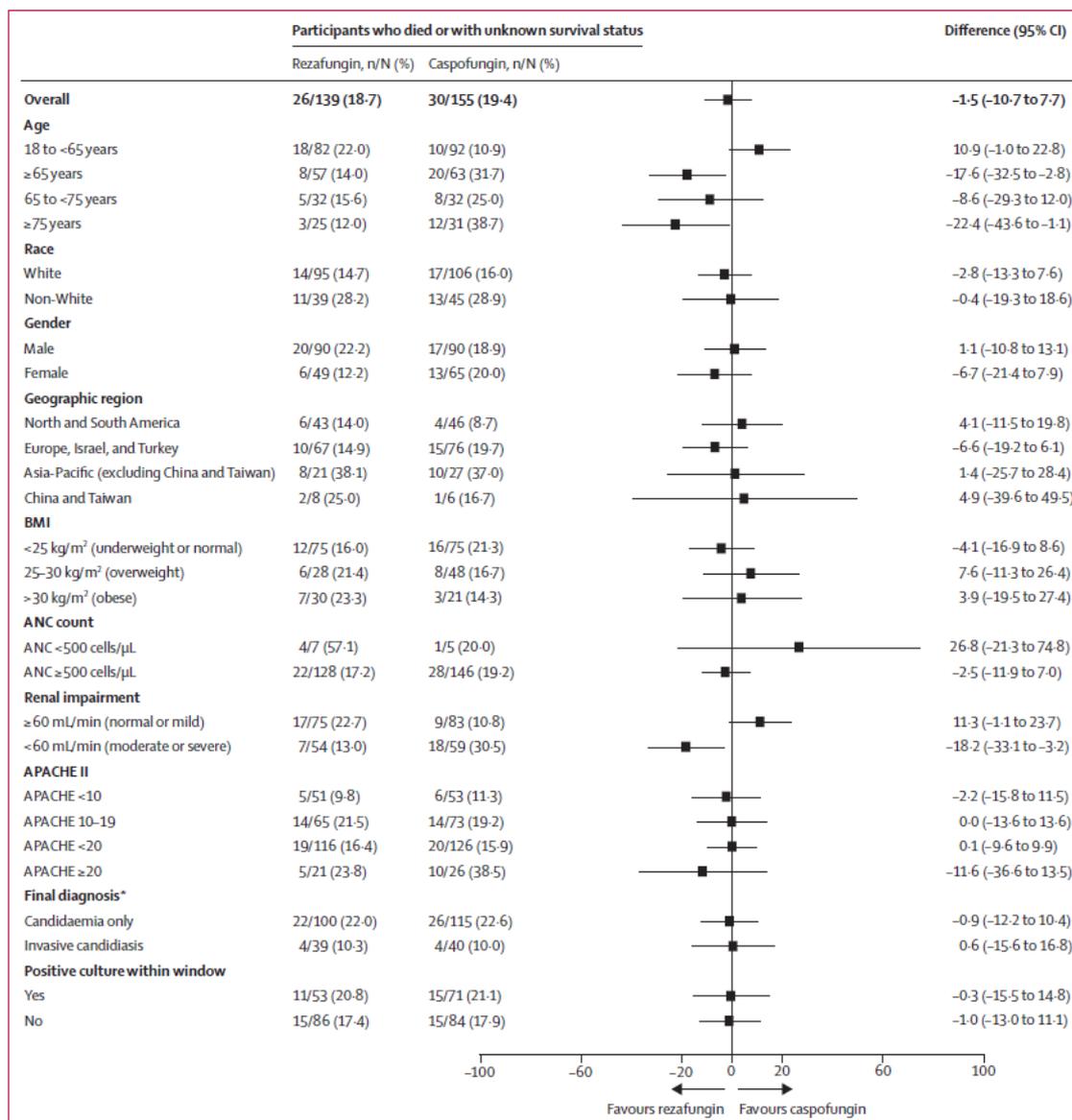


Abbildung 4-7: Subgruppenanalysen der Gesamtmortalitätsraten an Tag 30, gepoolte Population der Studien STRIVE und ReSTORE (mITT-Population).

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; BMI = Body-Mass-Index; ANC = absolute Anzahl neutrophiler Blutzellen

Quelle: Zusatzanalysen ISE, Publikation Thompson et al., 2023 [18, 57]

4.3.1.3.2.2 Subgruppenanalysen – Mykologische Eradikation an Tag 5 und 14 nach *Candida* spp. – RCT

In Tabelle 4-44 ist die mykologische Eradikation an Tag 5 und Tag 14 nach Gabe des Studienmedikaments aufgeteilt nach zugrunde liegender *Candida* Spezies dargestellt. Bei der Eradikation von *C. albicans*, welches am häufigsten in der Studienpopulation nachgewiesen

wurde, wiesen beide Antimykotika vergleichbare Erfolge in der gepoolten Population auf: 41/58 Patienten (70,7 %) wiesen eine Eradikation des Pilzes auf, und 46/69 (66,7 %) Patienten, die mit Caspofungin behandelt wurden, wiesen eine Eradikation auf. Es ist weiterhin erkennbar, dass Patienten, die mit Rezafungin behandelt wurden in der gepoolten Population an Tag 5 gegenüber Patienten, die mit Caspofungin behandelt wurden, einen höheren prozentualen Anteil der mykologischen Eradikation von *C. glabrata* (76,3 % gegenüber 60 %), *C. parapsilosis* (78,6 % gegenüber 66,7 %) und *C. tropicalis* (81,5 % gegenüber 54,5 %) vorwiesen. Diese drei Erreger waren neben *C. albicans* die häufigsten nachgewiesenen *Candida* spp. in beiden Studien. Die Behandlung mit Caspofungin hingegen zeigte einen Vorteil an Tag 5 bei der Eradikation von *C. krusei* gegenüber der Behandlung mit Rezafungin (66,7 % gegenüber 40 % der gepoolten Population). *C. krusei* wurde allerdings nur selten in der gepoolten mITT-Population nachgewiesen (bei 5/139 Patienten im Rezafungin-Arm, bei 3/155 Patienten im Caspofungin-Arm). Bei der Eradikation der weiteren in den Studien untersuchten Erregern unterschied sich der Anteil der gepoolten Population unter Behandlung mit beiden Antimykotika an Tag 5 nicht.

Bei Betrachtung der mykologischen Eradikation an Tag 14 aufgeteilt nach *Candida* spp. ergab sich ein weitestgehend ähnliches Bild wie an Tag 5. Bei der Eradikation des häufigsten Erregers in beiden Studien, *C. albicans*, waren beide Antimykotika ähnlich effektiv: unter Behandlung mit Rezafungin lag der prozentuale Anteil bei 67,2 % und unter Behandlung mit Caspofungin bei 66,7 %. Der Rezafungin-Behandlungsarm wies gegenüber dem Caspofungin-Behandlungsarm einen Vorteil an Tag 14 bei der Eradikation der drei anderen häufigsten *Candida* spp.- *C. glabrata* (84,2 % gegenüber 62,9 %), *C. parapsilosis* (78,6 gegenüber 70,4 %), sowie *C. tropicalis* (74,1 % gegenüber 63,6 %) auf. Auch an Tag 14 war der Caspofungin-Behandlungsarm bei der Eradikation von *C. krusei* überlegen (100 % gegenüber 40 %), jedoch war die Anzahl der Nachweise dieses Erregers in beiden Studien gering. Bei der Eradikation der weiteren in den Studien untersuchten Erregern unterschied sich der Anteil der gepoolten Population unter Behandlung mit beiden Antimykotika an Tag 14 nicht.

Tabelle 4-44: Subgruppenanalyse zum Endpunkt Mykologische Eradikation an Tag 5 und 14 nach Candida spp. zu Baseline – Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse (mITT-Population)

Mykologische Eradikation nach Candida spp. zu Baseline an Tag 5						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=46), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=61), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=93), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=94), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%) ^a
Candida spp.	Prozentualer Anteil der Patienten mit Mykologischer Eradikation aufgeteilt nach Candida spp. zu Baseline- n/N (%)					
C. albicans	16/19 (84,2)	24/30 (80)	25/39 (64,1)	22/39 (56,4)	41/58 (70,7)	46/69 (66,7)
C. dubliniensis	0	1/1 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)	2/2 (100)
C. fabianii	0	0	0	0	0	0
C. glabrata	13/14 (92,9)	6/10 (60)	16/24 (66,7)	15/25 (60)	29/38 (76,3)	21/35 (60)
C. guilliermondii	0	0	1/2 (50)	0	1/2 (50)	0
C. kefyr	0	1/1 (100)	0	0	0	1/1 (100)
C. krusei	2/3 (66,7)	1/1 (100)	0/2 (0)	1/2 (50)	2/5 (40)	2/3 (66,7)
C. lusitaniae	0	0	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
C. metapsilosis	2/2 (100)	0	1/1 (100)	0	3/3 (100)	0
C. nivariensis	0	0	0	1/1 (100)	0	1/1 (100)
C. parapsilosis	5/6 (83,3)	5/11 (45,5)	6/8 (75)	13/16 (81,3)	11/14 (78,6)	18/27 (66,7)
C. rugosa	0	0	0	0	0	0
C. tropicalis	5/7 (71,4)	5/6 (83,3)	17/20 (85)	7/16 (43,8)	22/27 (81,5)	12/22 (54,5)
Mykologische Eradikation nach Candida spp. zu Baseline an Tag 14						
C. albicans	16/19 (84,2)	23/30 (76,7)	23/39 (59)	23/39 (59)	39/58 (67,2)	46/69 (66,7)
C. dubliniensis	0	1/1 (100)	3/3 (100)	1/1 (100)	3/3 (100)	2/2 (100)
C. fabianii	0	0	0	0	0	0

Mykologische Eradikation nach <i>Candida</i> spp. zu Baseline an Tag 5						
	Phase 2 (STRIVE)		Phase 3 (ReSTORE)		Gepoolte Population	
	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=46), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=61), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=93), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=94), n (%) ^a	Rezafungin 400 mg/ 200 mg (N=139), n (%) ^a	Caspofungin 70 mg/ 50 mg (N=155), n (%) ^a
C. glabrata	12/14 (85,7)	7/10 (70)	20/24 (83,3)	15/25 (60)	32/38 (84,2)	22/35 (62,9)
C. guilliermondii	0	0	1/2 (50)	0	1/2 (50)	0
C. kefyr	0	1/1 (100)	0	0	0	1/1 (100)
C. krusei	2/3 (66,7)	1/1 (100)	0/2 (0)	2/2 (100)	2/5 (40)	3/3 (100)
C. lusitaniae	0	0	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)
C. metapsilosis	2/2 (100)	0	1/1 (100)	0	3/3 (100)	0
C. nivariensis	0	0	0	1/1 (100)	0	1/1 (100)
C. parapsilosis	5/6 (83,3)	6/11 (54,5)	6/8 (75)	13/16 (81,3)	11/14 (78,6)	19/27 (70,4)
C. rugosa	0	0	0	0	0	0
C. tropicalis	5/7 (71,4)	5/6 (83,3)	15/20 (75)	9/16 (56,3)	20/27 (74,1)	14/22 (63,6)

Abkürzungen: C. = *Candida*; N = Anzahl der Probanden; n = Anzahl der Probanden in der Kategorie; spp. = Spezies (Plural)
Quelle: Zusatzanalysen ISE [18]

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Studie	Datenquelle			
	Studienbericht	Studienprotokolle und SAP	Studienregistereinträge	Publikation
STRIVE	Studienbericht [17]	Studienprotokoll [52] SAP: [39]	clinicaltrials.gov [45] ID: NCT02734862 EU-CTR [46] ID: 2015-005599-51 WHO-ICTRP [47] ID: NCT02734862	Thompson et al., 2021 [48]
ReSTORE	Studienbericht [16]	Studienprotokoll: [53] SAP: [40]	clinicaltrials.gov [49] ID: NCT03667690 EU-CTR [50] ID: 2018-002630-21 WHO-ICTRP [51] ID: NCT03667690	Thompson et al., 2023 [21]
Gepoolte Analyse aus STRIVE/ ReSTORE	Integrated Summary of Efficacy (ISE) [18] und Integrated Summary of Safety (ISS) [19]	-	-	Thompson et al., 2023 [57]

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis**

der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-45: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-46: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
Nicht zutreffend.					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-47: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-48: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Nicht zutreffend.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
Nicht zutreffend.	

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Nicht zutreffend.						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-51: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits-bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-52: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 0 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 0 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-54: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
Nicht zutreffend.					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-55: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Nicht zutreffend.	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Gemäß IQWiG-Methodenpapier müssen bei der Bewertung der Ergebnissicherheit der Nachweise mindestens zwei unabhängig voneinander durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und statistisch signifikantem Ergebnis als Anforderung für die Aussagesicherheit eines Belegs vorliegen. Mit den beiden Zulassungsstudien STRIVE und ReSTORE liegen 2 randomisierte, doppelblinde, aktiv-

kontrollierte Phase 2 und Phase 3 Studien mit vergleichbarem Design und einer Studiendauer von jeweils maximal 63 Tagen vor.

Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ergaben sich beim Abgleich mit den Publikationen zu den Studien bzgl. der dort berichteten Punkte nicht [21, 48, 57]. Auf Studienebene wurde das Verzerrungspotenzial mit „niedrig“ bewertet, da STRIVE und ReSTORE adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete RCT sind.

Auf Basis der patientenindividuellen Daten beider Studien wurde eine gepoolte Analyse aufgrund der hohen Vergleichbarkeit beider Populationen durchgeführt. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden alle für die Einzelstudien vorgesehenen Analysen in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte für die kombinierten Studiendaten auf Basis von patientenindividuellen Daten durchgeführt. Die Ergebnisse der beiden Einzelstudien werden ebenfalls präsentiert.

Aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers ist aufgrund des Vorliegens einer gepoolten Analyse basierend auf den 2 randomisiert-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.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*

- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Tabelle 4-56 zeigt die wichtigsten Ergebnisse aus der gepoolten Analyse der zwei abgeschlossenen, randomisierten, doppelblinden, aktiv-kontrollierten, multizentrischen Phase 2- (STRIVE) und Phase 3- (ReSTORE) Studien, 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 mITT-Analyseset durchgeführt, da in dieser Population eine dokumentierte Candidainfektion vor der Randomisierung vorlag.

Tabelle 4-56: 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] ^a p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Mortalität		
Gesamtmortalität an Tag 30	RR: 0,97 [0,602; 1,550] p = 1,0 ^b	↔
Morbidität		
Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur	HR: 1,51 [1,13; 2,02] iHR: 0,66 [0,5; 0,88] p = 0,005 ^c	beträchtlicher Zusatznutzen
Mykologische Eradikation an Tag 5	RR: 1,137 [0,975; 1,327] p = 0,1304 ^b	↔
Mykologische Eradikation an Tag 14	RR: 1,052 [0,906; 1,221] p = 0,5260 ^b	↔
Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome an Tag 5	RR: 1,027 [0,915; 1,154] p = 0,7489 ^b	↔
Abklingen der systemischen	RR: 1,089 [1,026; 1,156] iRR: 0,918 [0,865; 0,975] p = 0,0071 ^b	geringer Zusatznutzen

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anzeichen und Symptome an Tag 14		
Klinisches Ansprechen an Tag 14	RR: 1,041 [0,896; 1,211] p = 0,6134 ^b	↔
Gesamtansprechen an Tag 14	RR: 1,024 [0,863; 1,216] p = 0,8087 ^b	↔
Gesamtzahl der Tage auf der Intensivstation über alle Einweisungen hinweg	RD: -7,08 [-15,02; 0,87] p = 0,0801 ^d	↔
Verträglichkeit		
Jegliche TEAE	RR: 1,099 [1,011; 1,196] / iRR: 0,91 [0,836; 0,989] p = 0,030 ^b	↔
Leichte TEAE	RR: 1,195 [0,709; 2,013] p = 0,533 ^b	↔
Moderate TEAE	RR: 1,429 [0,937; 2,179] p = 0,103 ^b	↔
Schwere TEAE	RR: 0,957 [0,768; 1,193] p = 0,736 ^b	↔
Schwerwiegende TEAE	RR: 1,126 [0,911; 1,393] p = 0,311 ^b	↔
TEAE, die zum Therapieabbruch führten	RR: 1,026 [0,512; 2,054] p = 1,000 ^b	↔
TEAE mit Todesfolge	RR: 0,962 [0,647; 1,430] p = 0,895 ^b	↔
Jegliche AESI	RR: 2,199 [0,769; 6,2870] p = 0,185 ^b	↔
Schweres AESI	RR: 1,374 [0,376; 5,023] p = 0,741 ^b	↔
Schwerwiegendes AESI	RR: 2,199 [0,201; 24,003] p = 0,607 ^b	↔
^a Zur Ableitung des Zusatznutzens wurde das inverse Effektmaß gebildet.		

Kategorie Endpunkt	Effektschätzer [95 %-KI] ^a p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
^b Fisher's Exact Test ^c Stratifizierter Log-Rank-Test ^d 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; KI = Konfidenzintervall; RD= Risikodifferenz, RR= Relatives Risiko; iRR= inverses Relatives Risiko; TEAE = treatment-emergent adverse events Quellen: Zusatzanalysen ISE [18], Zusatzanalysen ISS [19]		

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) für die Caspofungin-Gruppe (RR 0,966 [95 %-KI 0,602; 1,550]) (siehe Tabelle 4-14). Damit ist das Behandlungsergebnis von Rezafungin in Bezug auf die Mortalitätsrate vergleichbar gegenüber dem von 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 [20]. Die Messung der Blutkultur wird als patientenrelevant angesehen, da die Symptomatik der Candidainfektion unspezifisch ist, der Behandlungserfolg 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 (iHR: 0,66 [95 %-KI 0,5; 0,88] p = 0,005) (siehe Tabelle 4-16). Damit ergibt sich ein früher Behandlungsvorteil, welcher möglicherweise auf das hohe front-loading Dosierungsschema von Rezafungin zurückzuführen ist [21].

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

Am 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 4-20). Die mykologischen Eradikationsraten waren an Tag 14 ähnlich und zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. An Tag 14 betrug 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 4-20).

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 4-23).

Vergleichbares Behandlungsergebnis beim primären Endpunkt Gesamtansprechen an Tag 14:

Das Gesamtansprechen ist ein kombinierter Endpunkt, der sich in der Studie STRIVE aus den Endpunkten mykologische Eradikation und Abklingen 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 (Operationalisierung: Tabelle 4-27). 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 Patienten) in der Caspofungin-Gruppe vergleichbar (RR: 1,024 [0,863; 1,216] $p = 0,8087$) (siehe Tabelle 4-29).

Verringerung der klinischen Belastung:

Da Rezafungin im Vergleich zur täglichen, intravenösen Verabreichung anderer derzeit verfügbarer Echinocandine nur einmal wöchentlich verabreicht werden muss, wird 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:

TEAE 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 (iRR = 0,91 [95 %-KI 0,836; 0,989], p = 0,030). Die hohe Zahl der UE 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 [1]. 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. Die TEAE, die bei mindestens 5 % der Probanden in einem Behandlungsarm einer Studie auftraten, sind in Tabelle 4-35 aufgeführt. 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. SUE 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 Auftreten von 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.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Invasive Candidainfektionen stellen trotz bestehender Therapieoptionen nach wie vor eine ernsthafte Bedrohung für Krankenhauspatienten dar, und es besteht kein Zweifel daran, dass es sich bei der invasiven Candidainfektion um eine lebensbedrohliche Erkrankung handelt [1, 4, 5]. 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.

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 einen **Hinweis** für einen **beträchtlichen** Zusatznutzen.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit invasiver Candidainfektion	beträchtlich

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach

denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMyKG) und Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie e.V. (PEG), S1-Leitlinie Diagnostik und Therapien von Candida-Infektionen[Aufgerufen am: 20.10.2023]. 2020

2. Cornely, O. A., Bassetti, M., Calandra, T., Garbino, J., Kullberg, B. J. et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. Clin Microbiol Infect 2012; 18 Suppl 7: 19-37.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

3. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4): e1-50.
4. Soriano, A., Honore, P. M., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Vidal, C., Pagotto, A. et al. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78(7): 1569-1585.
5. O'Leary, R. A., Einav, S., Leone, M., Madách, K., Martin, C. et al. Management of invasive candidiasis and candidaemia in critically ill adults: expert opinion of the European Society of Anaesthesia Intensive Care Scientific Subcommittee. *J Hosp Infect* 2018; 98(4): 382-390.
6. Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., Kullberg, B. J. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18026.
7. Logan, C., Martin-Loeches, I., Bicanic, T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. *Intensive Care Med* 2020; 46(11): 2001-2014.
8. Bassetti, M., Azoulay, E., Kullberg, B. J., Ruhnke, M., Shoham, S. et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis* 2021; 72(Suppl 2): S121-s127.
9. European Medicines Agency (EMA) Rezzayo: EPAR - Public Assessment Report. 2023.
10. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 10. Juni 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 07. November 2023 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.11.2023 B1, in Kraft getreten am 8. November 2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3280/VerfO_2023-07-20_iK_2023-11-08.pdf, [Aufgerufen am: 27.11.2023]. 2023
11. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 5b des Gesetzes vom 22. Dezember 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 408) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 22.11.2023]. 2022
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Beratungsanforderung 2020-B-054. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV 2020.

13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA),, Anlage II.1: Erstellung und Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: https://www.g-ba.de/downloads/17-98-4827/2021-08-03_AnI2_1_Erstellung-Einreichung-Dossier.pdf, [Aufgerufen am: 21.11.2023]. 2021
14. European Medicines Agency (EMA), Rezzayo: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231222160936/anx_160936_de.pdf, [Aufgerufen am: 17.01.2024]. 2023
15. MSD Sharp & Dohme GmbH, Fachinformation Cancidas (Caspofungin). URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002136>, [Aufgerufen am: 17.01.2024]. Stand August 2020
16. Cidara Therapeutics Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Efficacy and Safety of Rezafungin for Injection versus Intravenous Caspofungin Followed by Optional Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis (The ReSTORE Study). (Clinical Study Report- ReSTORE) 2022.
17. Cidara Therapeutics Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-Blind Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous CD101 vs Intravenous Caspofungin Followed by Oral Fluconazole Step-Down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis. (Clinical Study Report - STRIVE) 2020.
18. Mundipharma GmbH Zusatzanalysen Integrierte Zusammenfassung der Wirksamkeit (ISE)- Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse. 2024.
19. Mundipharma GmbH Zusatzanalysen Integrierte Zusammenfassung der Verträglichkeit (ISS)- Studien STRIVE, ReSTORE und die gepoolte Analyse. 2024.
20. Clancy, C. J., Nguyen, M. H. Diagnosing Invasive Candidiasis. J Clin Microbiol 2018; 56(5).
21. Thompson, G. R., 3rd, Soriano, A., Cornely, O. A., Kullberg, B. J., Kollef, M. et al. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. Lancet 2023; 401(10370): 49-59.

22. European Medicines Agency (EMA), Public summary of opinion on orphan designation. Rezafungin acetate for the treatment of invasive candidiasis. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3202385-public-summary-opinion-orphan-designation-rezafungin-acetate-treatment-invasive-candidiasis_en.pdf, [Aufgerufen am: 17.01.2024]. 2021
23. European Medicines Agency (EMA), Summary of opinion: Rezzayo (Rezafungin). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rezzayo_en.pdf, [Aufgerufen am: 17.01.2024]. 2023
24. Gonzalez-Lara, M. F., Ostrosky-Zeichner, L. Invasive Candidiasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41(1): 3-12.
25. Kumamoto, C. A., Gresnigt, M. S., Hube, B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. *Curr Opin Microbiol* 2020; 56: 7-15.
26. McCarty, T. P., White, C. M., Pappas, P. G. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2021; 35(2): 389-413.
27. Thomas-Rüddel, D. O., Schlattmann, P., Pletz, M., Kurzai, O., Bloos, F. Risk Factors for Invasive *Candida* Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2022; 161(2): 345-355.
28. Hoenigl, M., Salmanton-Garcia, J., Egger, M., Gangneux, J. P., Bicanic, T. et al. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM *Candida III* multinational European observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2023; 23(6): 751-761.
29. European Medicines Agency (EMA), Guideline on the clinical evaluation of antifungal agents for the treatment and prophylaxis of invasive fungal disease. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-antifungal-agents-treatment-prophylaxis-invasive-fungal-disease_en.pdf, [Aufgerufen am: 21.11.2023]. 2010
30. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz, Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV. Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung vom 28. Dezember 2010 (BGBl. I S. 2324), die zuletzt durch Artikel 6 des Gesetzes vom 19. Juli 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 197)

geändert worden ist. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/amt-nutzenv/BJNR232400010.html>, [Aufgerufen am: 25.01.2024]. 2023

31. Liu, F., Zhong, L., Zhou, F., Zheng, C., Zhang, K. et al. Clinical Features, Strain Distribution, Antifungal Resistance and Prognosis of Patients with Non-albicans Candidemia: A Retrospective Observational Study. *Infect Drug Resist* 2021; 14: 3233-3246.

32. Schwab, F., Geffers, C., Behnke, M., Gastmeier, P. ICU mortality following ICU-acquired primary bloodstream infections according to the type of pathogen: A prospective cohort study in 937 Germany ICUs (2006-2015). *PLoS One* 2018; 13(3): e0194210.

33. Barantsevich, N., Barantsevich, E. Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. *Antibiotics* 2022; 11(6): 718.

34. Segal, B. H., Herbrecht, R., Stevens, D. A., Ostrosky-Zeichner, L., Sobel, J. et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008; 47(5): 674-83.

35. Garcia-Effron, G. Rezafungin-Mechanisms of Action, Susceptibility and Resistance: Similarities and Differences with the Other Echinocandins. *J Fungi (Basel)* 2020; 6(4).

36. Bielicka, I. D., S.; Manamley, N.; Das, A.; Sandison, T. Integrated Analysis of Efficacy and ICU Length of Stay Data from Phase 2 and Phase 3 Trials of Rezafungin for the Treatment of Invasive Candidiasis and/or Candidemia. 2021.

37. Fang, W., Wu, J., Cheng, M., Zhu, X., Du, M. et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *J Biomed Sci* 2023; 30(1): 42.

38. Bassetti, M., Giacobbe, D. R., Vena, A., Wolff, M. Diagnosis and Treatment of Candidemia in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40(4): 524-539.

39. Cidara Therapeutics Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous CD101 vs Intravenous Caspofungin Followed by Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis. (Statistical Analysis Plan- STRIVE) 2019.

40. Cidara Therapeutics Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Efficacy and Safety of Rezafungin for Injection versus Intravenous Caspofungin Followed by

Optional Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis (The ReSTORE Study). (Statistical Analysis Plan- ReSTORE) 2021.

41. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Nutzenbewertung für Orphan Drugs, Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin 2019 von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i.V.m. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Isavuconazol. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1226/2016-02-15_Nutzenbewertung-G-BA_Isavuconazol.pdf, [Aufgerufen am: 26.01.2024]. 2016

42. 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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Brentuximab Vedotin. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2267/2018-01-15_Nutzenbewertung-G-BA_Brentuximab_Vedotin-D-340.pdf [Aufgerufen am: 26.01.2024]. 2018

43. 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. 5. Kapitel § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Caplacizumab. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-2654/2018-10-01_Nutzenbewertung-G-BA_Caplacizumab_2018-D-387.pdf, [Aufgerufen am: 26.01.2024]. 2019

44. Europäische Kommission, Durchführungsbeschluss der Kommission vom 22.12.2023 - über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Rezzayo-Rezafungin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231222160936/dec_160936_de.pdf, [Aufgerufen am: 24.01.2024]. 2023

45. Clinicaltrials.gov, Cidara Therapeutics Inc. CD101 Compared to Caspofungin Followed by Oral Step Down in Subjects With Candidemia and/or Invasive Candidiasis-Bridging Extension (STRIVE). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02734862?cond=Candidemia&intr=Rezafungin&rank=2>, [Aufgerufen am: 10.01.2024]. 2020

46. EU-CTR, Cidara Therapeutics Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of CD101 Injection vs Intravenous Caspofungin Followed By Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia. URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-005599-51>, [Aufgerufen am: 10.01.2024]. 2020

47. WHO-ICTRP, Cidara Therapeutics Inc. CD101 Compared to Caspofungin Followed by Oral Step Down in Subjects With Candidemia and/or Invasive Candidiasis-Bridging Extension

STRIVE. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02734862>, [Aufgerufen am: 10.01.2024]. 2021

48. Thompson, G. R., Soriano, A., Skoutelis, A., Vazquez, J. A., Honore, P. M. et al. Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial. *Clin Infect Dis* 2021; 73(11): e3647-e3655.

49. Clinicaltrials.gov, Cidara Therapeutics Inc. Study of Rezafungin Compared to Caspofungin in Subjects With Candidemia and/or Invasive Candidiasis (ReSTORE). URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03667690?cond=Candidemia&intr=Rezafungin&rank=1>, [Aufgerufen am: 10.01.2024]. 2023

50. EU-CTR, Cidara Therapeutics Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Efficacy and Safety of Rezafungin for Injection versus Intravenous Caspofungin Followed by Optional Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis (The ReSTORE Study). URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002630-21>, [Aufgerufen am: 10.01.2024]. 2019

51. WHO- ICTRP, Cidara Therapeutics Inc. Study of Rezafungin Compared to Caspofungin in Subjects With Candidemia and/or Invasive Candidiasis ReSTORE. URL: <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03667690>, [Aufgerufen am: 10.01.2024]. 2023

52. Cidara Therapeutics Inc. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Safety, Tolerability, and Efficacy of Intravenous CD101 vs Intravenous Caspofungin Followed by Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis. (SP- STRIVE) 2018.

53. Cidara Therapeutics Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Efficacy and Safety of Rezafungin for Injection versus Intravenous Caspofungin Followed by Optional Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis (The ReSTORE Study). (SP- ReSTORE) 2020.

54. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), Allgemeine Methoden Version 7.0. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-7-0.pdf, [Aufgerufen am: 31.01.2024]. 2023

55. Lagunes, L., Rello, J. Invasive candidiasis: from mycobiome to infection, therapy, and prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35(8): 1221-6.

56. Delaloye, J., Calandra, T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2014; 5(1): 161-169.

57. Thompson, G. R., III, Soriano, A., Honore, P. M., Bassetti, M., Cornely, O. A. et al. Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials. *The Lancet Infectious Diseases* 2023.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-59 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-59 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-58 (Anhang): Studiendesign und -methodik der Studie STRIVE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Bei der Studie STRIVE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische, Phase-2-Studie zur Überprüfung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rezafungin im Vergleich zu Caspofungin, gefolgt von einer optionalen oralen Fluconazol-Abschwächungs-Therapie, bei erwachsenen Patienten mit Candidämie und/oder invasiver Candidiasis.</p> <p><u>Primäre Studienziele:</u> Bewertung der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit und Verträglichkeit von Rezafungin in der Sicherheits-Population • Gesamterfolg (mykologische Eradikation und Abklingen der systemischen Symptome, die auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind) von Rezafungin bei Patienten mit Candidämie und/oder invasive Candidiasis am Tag 14 in der mITT-Population. Anzeichen von Candidämie/invasive Candidiasis waren Fieber, Hypothermie, Tachykardie, Tachypnoe oder Hypotonie. Das Abklingen der Infektionszeichen wurde programmatisch bestimmt. <p><u>Sekundäre Ziele:</u> Bewertung der folgenden Punkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamterfolg (mykologische Eradikation und Verschwinden systemischer Symptome, die auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind) von Rezafungin an Tag 5, Tag 28 (nur bei Probanden mit invasiver Candidiasis) und Follow-up (FU, Tage 45-52 bei Probanden nur mit Candidämie oder Tage 52-59 bei Probanden mit invasiver Candidiasis, mit oder ohne Candidämie) in der mITT-Population • Mykologischer Erfolg (Eradikation) von Rezafungin an Tag 5, Tag 14, Tag 28 (nur bei Probanden mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>invasiver Candidiasis) und FU in der mITT-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Heilung nach Einschätzung des Prüfarzt für Rezafungin an Tag 14, Tag 28 (nur bei Patienten mit invasiver Candidiasis) und FU in der mITT-Population • Pharmakokinetik (PK) von Rezafungin
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie STRIVE ist eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-2-Studie zur Überprüfung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rezafungin im Vergleich zu Caspofungin, gefolgt von einer optionalen oralen Fluconazol-Abschwächungs-Therapie, bei erwachsenen Patienten mit Candidämie und/oder invasiver Candidiasis.</p> <p>In Teil A wurden die Probanden in einem Verhältnis von 1:1:1 randomisiert und erhielten entweder Rezafungin 400 mg / 400 mg (Gruppe 1), Rezafungin 400 mg / 200 mg (Gruppe 2) oder Caspofungin 70 mg / 50 mg (IV). Randomisierte Probanden, die aus der Studie ausschieden, wurden nicht ersetzt. Nachdem 107 Probanden in Teil A aufgenommen worden waren (92 mITT-Probanden), wurde die Rekrutierung für Teil A beendet und Teil B begann. In Teil B wurden die Probanden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert, um eine Behandlung mit Rezafungin oder IV-Caspofungin für mindestens 45 bis maximal 120 zusätzliche Probanden zu erhalten. Die Gesamtzahl der Probanden hing von der Einschreibungsrate für den 6- bis 8-monatigen Zeitraum zwischen dem Ende von Teil A und dem stufenweisen Beginn der Phase-3-Studie ab, der der Auslöser für den rollierenden Abschluss von Teil B war.</p> <p>Die Behandlung umfasste Gruppe 1, Gruppe 2, Caspofungin und eine orale Step-Down-Behandlung. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurde eine Placebokontrolle mit Kochsalzlösung durchgeführt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gruppe 1 - Rezafungin: 400 mg an Tag 1 und Tag 8; optional 400 mg an Tag 15, optional für Patienten mit invasiver Candidiasis 400 mg an Tag 22. • Gruppe 2 - Rezafungin: 400 mg an Tag 1, 200 mg an Tag 8; fakultativ 200 mg an Tag 15, fakultativ für Probanden mit invasiver Candidiasis 200 mg an Tag 22. • Caspofungin IV: 70 mg an Tag 1, 50 mg/Tag für 14 Tage, fakultativ 50 mg/Tag an den Tagen 15-21, fakultativ für Probanden mit invasiver Candidiasis 50 mg/Tag an den Tagen 22-28. <p>Der Behandlungszeitraum für die Verabreichung des Studienmedikaments beträgt ≥ 14 Tage bis zu ≤ 21 Tage für Patienten mit nur einer Candidämie und bis zu ≤ 28 Tage für Patienten mit invasiver Candidiasis (mit oder ohne</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Candidämie). Davon wird die letzte erforderliche Dosis des Studienmedikaments an Tag 14 verabreicht.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokoll-Amendment 1 (14.05.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Studienziele und weiterer Texte, um die Definition des Gesamterfolgs zu erweitern, um das Verschwinden von systemischen Anzeichen und Symptomen, die auf eine Candidämie zurückzuführen sind, sowie um den mykologischen Erfolg und die klinische Heilung zu zusätzlichen Zeitpunkten zu bewerten. • Hinzufügung des Endpunkts des Gesamtansprechens. Das Gesamtansprechen wird programmatisch aus dem mykologischen Ansprechen und der Bewertung der klinischen Anzeichen und Symptome, die auf die Candidämie zurückzuführen sind, bestimmt, zusammen mit den Definitionen von Erfolg, Misserfolg und „nicht eindeutig“. • Klarstellung der Definitionen der Ergebnisse des klinischen Ansprechens „Heilung“ und „Misserfolg“ • Präzisierung des Zeitpunkts der Blutprobenentnahme für die PK-Analyse. • Neudefinition der mITT-Population zur Verwendung einer zentralen Laborauswertung der Blutkultur. • Anpassung, um die Verwendung von in vitro Diagnostik (IVD) für die mykologische Diagnose für die Aufnahme in die Studie zu ermöglichen. • Änderung der Stichprobengröße von 90 auf etwa 114, um die Verwendung von IVD zu ermöglichen (einige Probanden können ohne positive Blutkulturen aufgenommen werden). • Präzisierung der Ausschlusskriterien hinsichtlich der Verwendung des Child-Pugh-Scores und des Zeitpunkts der Verwendung anderer Prüfpräparate. • Hinzufügung von Dosisanpassungen für Gewicht und Kreatinin-Clearance. • Präzisierung der Zeitfenster für verschiedene Untersuchungen und Verfahren. • Es wurde festgelegt, dass der leitende Prüfarzt das klinische Ansprechen zu bewerten hat. • Änderung des FU-Besuchs von Tag 28-35 auf Tag 45-52. • Zusätzliche Anforderung einer Blutkultur näher an der Randomisierung. • Änderung vom APACHE II-Score zum modifizierten APACHE II-Score. <p>Protokoll-Amendment 1-IT, Italien-spezifisch (02.09.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügen einer zusätzlichen Begründung für die Verwendung von Rezafungin bei der Behandlung von Candidämie.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Protokoll-Amendment 1-DE, Deutschland-spezifisch (15.09.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesetzlich bevollmächtigter Vertreter gestrichen • Präzisierung hinsichtlich der Berücksichtigung von Probanden mit Endophthalmitis oder Dauerkatheter und Berücksichtigung einer Step-Down-Therapie. • Klarstellung dahingehend, was die Studienzentren bei der Auswahl einer alternativen Therapie berücksichtigen sollten. <p>Protokoll-Amendment 2 (14.09.2016)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Streichung der Bewertung der Symptome des Probanden und Hinzufügung weiterer Beispiele für Anzeichen einer Infektion. • Präzisierung der Berücksichtigung von Probanden mit Endophthalmitis oder Dauerkathetern. • Hinzufügung der lyophilisierten Formulierung von Rezufungin und der Gebrauchsanweisung. Die Standorte werden von der flüssigen Formulierung (Rezufungin) auf die lyophilisierte Formulierung (Rezufungin) umgestellt. Jeder Proband erhält nur eine Rezufungin-Formulierung. Probanden, die mit dem flüssigen Rezufungin beginnen, bleiben bei dieser Formulierung. • Festlegung strengerer Kriterien für die Umstellung auf eine orale Therapie und Bereitstellung von Sicherheitsinformationen über orales Fluconazol. • Präzisierung der Blutentnahme und -verarbeitung für die PK-Analyse. • Klarstellung, was die Prüfzentren bei der Auswahl einer alternativen Therapie nach Abbruch der Studienbehandlung beachten sollten. <p>Protokoll-Amendment 3 (23.02.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung der Eignung von Probanden mit invasiver Candidiasis, und Ergänzung der Behandlung, Zeitpunkte, Bewertungen und Beschreibungen, die einzig auf diese Population zutreffen. • Die Zahl der geplanten Studienzentren wurde auf etwa 60 erhöht (von etwa 45). • Präzisierung, dass die Infusion des Studienmedikaments an Tag 15 für alle Probanden optional war und die Infusion an Tag 22 nur für Probanden mit invasiver Candidiasis eine Option darstellte.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Hinzufügung von Text über die Entnahme von Blut oder normalerweise sterilem Gewebe oder Flüssigkeit für die Kultur. • Hinzufügung von radiologischen Tests. • Die Definition der mykologischen Eradikation wurde erweitert und umfasst nun auch andere normalerweise sterile Stellen als Blut sowie die Definition der vermuteten mykologischen Eradikation. • Festlegung, dass die Erhebung von Sicherheitsdaten mit der Unterzeichnung der Einverständniserklärung beginnt und bis zum FU-Besuch andauert. • Klarstellung, dass PK-Daten separat für die PK-Analysepopulation berichtet werden. <p>Protokoll-Amendment 4 (05.04.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass der FU-Besuch für alle Probanden mit invasiver Candidiasis an den Tagen 52-59 stattfindet. <p>Entblindungsvereinbarung für die Teil A Analyse (26.02.2018)</p> <p>Für die Analyse von Teil A wurde eine Entblindungsvereinbarung getroffen, um die Entblindung der Behandlungszuweisung vor der Sperrung der Datenbank für Teil A bei einzelnen Probanden mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse für die Sicherheitsüberprüfung zu ermöglichen. Es wurde geschätzt, dass die Behandlungszuweisung bei 3 von 107 Probanden aufgehoben werden würde, aber die Aufhebung der Verblindung war auf <5 % der Probanden von Teil A begrenzt. Eine Änderung ermöglichte eine Überprüfung von 12 Probanden mit unbestimmten Reaktionen.</p> <p>Protokoll-Amendment 5 (04.08.2017)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Teil B der Studie wurde hinzugefügt, um die Stichprobengröße der Studie zu erhöhen; Verfahren, Bewertungen und Analysen wurden festgelegt. "Nachdem etwa 90 Probanden in der mITT-Population in Teil A eingeschlossen wurden, wird die Einschreibung in Teil A der Studie beendet und Teil B beginnt. In Teil B werden die Probanden in einem Verhältnis von 2:1 randomisiert, um Rezafungin-Behandlungsgruppe 1 oder IV-Caspofungin zu erhalten, bis ≥ 45 zusätzliche Probanden und nicht mehr als 120 Probanden eingeschlossen sind. Die Gesamtzahl der Probanden hängt von der Rekrutierungsrate für den 6- bis 8-monatigen Zeitraum zwischen dem Ende von Teil A und dem Beginn der

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Phase-3-Studie ab, der der Auslöser für die Beendigung der Rekrutierung in Teil B ist. Eine orale Step-Down-Therapie ist in beiden Behandlungsgruppen in Teil B erlaubt; orales Placebo in der Rezufungin-Gruppe und orales Fluconazol in der Caspofungin-Gruppe."</p> <ul style="list-style-type: none"> • Festlegung, dass nur für Teil B bei Personen mit einem positiven T2Candida-Panel ohne positive Candida-Kultur von einer invasiven Candidiasis ausgegangen wird. • Präzisierung der Kriterien für eine orale Step-Down-Therapie in Teil B für Personen ohne positive Blutkultur, aber mit einem positiven T2Candida-Panel beim Screening. • Hinzufügung von Abbruchkriterien für invasive Candidiasis- und T2Candida-positive (Blutkultur-negative) Patienten. • Definierung von Zwischenanalyseverfahren für Daten von Teil A nach Sperrung der Datenbank von Teil A. • Hinzufügung, dass in Teil B keine Proben für die PK-Analyse entnommen werden. • Klarstellung, dass nur Probanden mit Candidämie eine Netzhautuntersuchung benötigen. • Änderung (von 4 und 8 Stunden nach Beginn der Infusion auf 15 Minuten bis 1 Stunde nach Ende der Infusion) und Hinzufügung von Zeitpunkten für die Blutentnahme (zwischen 2 und 12 Stunden nach Ende der Infusion) für Proben für die PK-Analyse, Klarstellung des Verfahrens für die PK-Probenverarbeitung. <p>Protokoll-Amendment 6 (20.04.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des Behandlungsschemas für Probanden, die in Teil B randomisiert mit Rezufungin behandelt werden, von der Gruppe 1-Behandlungsschema auf Gruppe 2-Behandlungsschema. Es wurde klargestellt, dass die Probanden die Protokollversion abschließen müssen, für die sie sich angemeldet haben. • Die Verwendung von IVD wurde gestrichen, außer für das vorläufige Screening bei Studienbeginn. • Hinzufügung der Anforderung einer 90-tägigen Verhütungsphase für Männer. • Hinzufügung der Kategorie "Neuropathie und Tremor" unter den UEs von besonderem Interesse. • Verlängerte Infusionszeit bis zu 180 Minuten, wenn dies nach einer Infusionsreaktion erforderlich ist. • Präzisierung der Bedingungen und Verfahren für die Erst- und Wiederholungsuntersuchung der Netzhaut.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klarstellung, dass aufgrund des gestaffelten Beginns von Phase 3, der den rollierenden Abschluss von Teil B auslöst, die Gesamtzahl der Patienten von der Einschreibequote abhängt. • Die Beschreibung von zwei Formulierungen wurde durch die Beschreibung einer einzigen Formulierung aus lyophilisiertem Pulver für die Rekonstitution ersetzt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><u>Einschlusskriterien</u></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient war männlich oder weiblich und ≥ 18 Jahre alt. 2. Patient hatte eine bestätigte mykologische Diagnose von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis mittels einer Probe, die ≤ 4 Tage (96 Stunden) vor der Randomisierung entnommen wurde, definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. ≥ 1 positive Blutkultur für Hefe oder Candida ist oder b. Positiver Test auf Candida mit einem vom Sponsor zugelassenen IVD-Schnelltest oder c. Positive Gram-Färbung für Hefe oder positive Kultur für Candida spp. aus einer Probe, die von einer normalerweise sterilen Stelle stammt. 3. Bereitschaft, eine medizinische Behandlung zur Heilung von Infektionen einzuleiten oder fortzusetzen, einschließlich der Einnahme von Antibiotika und ggf. chirurgischer Eingriffe. Probanden, die nur Medikamente und Maßnahmen zur Erleichterung, nicht aber zur Heilung erhalten, sollten nicht aufgenommen werden. 4. Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter < 2 Jahre nach der Menopause müssen der Anwendung einer Barrieremethode (z. B. Kondom mit Spermizid) plus einer anderen hochwirksamen Verhütungsmethode (z. B. orales Kontrazeptivum, Implantat, Injektion, Intrauterinpeessar zum Einführen, vasktomierter Partner) oder sexueller Abstinenz während der Teilnahme an dieser Studie zustimmen und diese einhalten. Männliche Probanden müssen vasktomiert sein, auf Geschlechtsverkehr verzichten oder sich bereit erklären, eine Barriere-Kontrazeption (Kondom mit Spermizid) zu verwenden, und sich außerdem bereit erklären, ab der ersten Dosis von Rezafungin (Tag 1) bis 90 Tage nach der letzten Verabreichung des Studienmedikaments kein Sperma zu spenden. 5. Patient oder gesetzliche Vertreter waren dazu bereit und in der Lage, eine schriftliche Einwilligungserklärung nach Aufklärung für die Teilnahme an der Studie abzugeben.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>6. Patient wies eines oder mehrere systemische Anzeichen auf, die auf eine Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind (z. B. Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe)</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine der folgenden Formen von intravenöser Candidiasis: septische Arthritis in einem Prothesengelenk (septische Arthritis in einem nativen Gelenk ist zulässig), Osteomyelitis, Endokarditis oder Myokarditis, Meningitis, Endophthalmitis oder eine Infektion des zentralen Nervensystems. 2. Neutropenie (absolute Neutrophilenzahl $\leq 500/\mu\text{L}$) beim Screening oder zu erwartende Neutropenie während der Studie. 3. Alanin-Aminotransferase- oder Aspartat-Aminotransferase-Werte, die über dem 10-fachen des oberen Grenzwerts der Norm liegen. 4. Schwere Leberfunktionsstörungen bei Patienten mit chronischer Zirrhose in der Vorgeschichte (Child-Pugh-Score >9). 5. Systemische Behandlung mit einem Antimykotikum in zugelassener Dosierung zur Behandlung der Candidämie oder invasiven Candidiasis über einen Zeitraum von >48 Stunden (z. B. >2 Dosen eines einmal täglich verabreichten Antimykotikums oder >4 Dosen eines zweimal täglich verabreichten Antimykotikums) in den letzten 96 Stunden vor der Randomisierung. Ausnahmen: Erhalt einer antimykotischen Therapie, für die die beim Screening in qualifizierten Kulturen isolierten <i>Candida</i> spp. nicht empfindlich sind. 6. Schwangerschaft. 7. Laktierende Frauen, die stillen. 8. Bekannte Überempfindlichkeit gegen Rezafungin, Caspofungin, ein Echinocandin oder einen ihrer Hilfsstoffe. 9. Frühere Teilnahme an dieser oder einer früheren Rezafungin-Studie. 10. Kürzliche Anwendung eines Prüfpräparats innerhalb von 28 Tagen vor der ersten Dosis des Studienmedikaments oder Vorhandensein eines Prüfpräparats zum Zeitpunkt des Screenings. 11. Der leitende Prüfarzt war der Ansicht, dass der Proband nicht an der Studie teilnehmen sollte. 12. Vorhandensein eines Dauerkatheters oder einer Vorrichtung, die nicht entfernt werden kann und die wahrscheinlich die Quelle einer Candidämie ist.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Insgesamt wurden aus 68 Standorten in 10 Ländern (USA, Griechenland, Italien, Spanien, Kanada, Bulgarien, Ungarn, Belgien, Rumänien, and Russland) 207 Patienten in die Studie randomisiert. Aus denselben 10 Ländern wurden aus

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		44 Standorten Patienten für die Studie rekrutiert. 83 Probanden wurden in die mITT eingeschlossen (Ziel-mITT-Population = 180 Probanden).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Behandlungsdauer betrug mindestens 2 Wochen (Rezafungin aktiv an den Tagen 1 und 8; Caspofungin aktiv an den Tagen 1 bis 14). Eine optionale Zusatzbehandlung war für alle Probanden an Tag 15 (Rezafungin-Gruppen) oder an den Tagen 15-21 (Caspofungin-Gruppe) möglich. Für Probanden mit invasiver Candidiasis war eine zusätzliche fakultative Behandlung an Tag 22 (Rezafungin-Gruppen) oder an den Tagen 22-28 (Caspofungin-Gruppen) möglich. Bei Probanden mit Candidämie erfolgte ein Follow-up-Besuch an den Tagen 45-52 und bei Probanden mit invasiver Candidiasis an den Tagen 52-59.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfarzte) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamterfolg an Tag 14, definiert als mykologische Eradikation und Verschwinden der zurechenbaren systemischen Anzeichen einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis, die zu Studienbeginn vorlagen, keine Änderung der antimykotischen Therapie zur Behandlung der Candidämie und/oder invasiven Candidiasis, und der Proband wurde am Tag der Bewertung nicht in der Nachbeobachtungszeit verloren. Zu den möglichen Anzeichen einer Infektion, die auf eine Candidämie und/oder invasive Candidiasis bei Studienbeginn zurückzuführen sein könnten, gehören Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie und Tachypnoe. <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamterfolg an Tag 5 und zu dem Follow-up-Besuch • Mykologische Erfolg (Eradikation) an Tag 5, Tag 14, Tag 28 (± 2) und zum Follow-up-Besuch • klinische Heilung an Tag 5, Tag 28 (± 2) und zum Follow-up-Besuch <p>Weitere Morbiditätsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 30-Tage-Gesamtmortalität • Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur (von 2 aufeinanderfolgenden negativen Blutkulturen im Abstand von ≥ 12 Stunden ohne dazwischen liegendes positives Kulturergebnis). <p>Weitere Sicherheitsendpunkte:</p> <p>Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten, die Rezafungin und Caspofungin erhalten, in der Sicherheits-Population mittels unerwünschter Ereignisse:</p> <ul style="list-style-type: none"> • TEAE: alle TEAE, alle studienmedikamentenbedingte TEAE, alle schwere TEAE, alle schwerwiegende

		<p>TEAE (SUE), alle studienmedikamentenbedingte SUE, alle SUE, die zum Tod führen, und alle TEAE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen.</p> <p>Weitere Analysen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamterfolg an Tag 14 nach Candida-Arten zu Baseline • Mykologischer Erfolg (Eradikation) an Tag 14 nach Candida-Arten zu Baseline • Bewertung der klinischen Heilung an Tag 14 durch den Prüfarzt nach Candida- Arten zu Baseline • Gesamterfolg am Tag 5 und beim Follow-up-Besuch; Probanden mit reiner Candidämie oder invasiver Candidiasis <p>Sondierende mykologische Reaktionsanalyse (nur 1 negative Blutkultur), zur Definierung von mykologischem Erfolg</p> <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechen mit Integration des explorativen mykologischen Ansprechens an Tag 14 • Gesamtansprechen mit Integration des explorativen mykologischen Ansprechens an Tag 14 nach Candida-Arten zur Baseline <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Behandlungszeitraum: 14-28 Tage (14 Tage obligatorisch, weiterer Behandlungszeitraum bis zu 28 Tage je nach Diagnose und Behandlungsgruppe)</p> <p>Die Evaluierungszeitpunkte waren:</p> <p><u>Baseline</u> Studientag 1 (letzte Messung vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments)</p> <p><u>Tag 5</u> Wirksamkeitsanalyse: Studientag 5 bis Studientag 9</p> <p><u>Tag 14 (±1 Tag)</u> Wirksamkeitsanalyse: Studientag 13 bis Studientag 21, sofern das Studienmedikament vor dem 13. Tag abgesetzt wurde und die Wirksamkeitsbeurteilung zum Ende der Behandlung. Wenn das Studienmedikament vorzeitig abgesetzt wurde, weil der Prüfarzt der Ansicht war, dass der Proband klinisch geheilt ist, muss der Proband während des Zeitfensters von Tag 14 bewertet werden.</p> <p><u>Tag 28 (+2 Tag)</u> Studientag 26 bis Studientag 30 (für invasive Candidiasis-Probanden)</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><u>Follow-up</u> Die Nachbeobachtung erfolgte zwischen Studientag 38 und Studientag 59 (Studientag 45 bis Studientag 66 für invasive Candidiasis-Probanden)</p>
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>In Amendment 3 wurde die Population der Probanden mit invasiver Candidiasis miteingeschlossen (vorher wurden nur Probanden mit Candidämie eingeschlossen).</p> <p>Im Februar 2018 wurde eine Entblindungsvereinbarung für die Teil A Analyse getroffen (26.02.2018), um die Entblindung der Behandlungszuweisung vor der Sperrung der Datenbank für Teil A bei einzelnen Probanden mit unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse für die Sicherheitsüberprüfung zu ermöglichen. Die Aufhebung der Verblindung war auf <5 % der Probanden von Teil A begrenzt. Eine Änderung ermöglichte eine Überprüfung von 12 Probanden mit unbestimmten Reaktionen.</p> <p>Daraufhin wurde durch Amendment 5 ein Teil B der Studie hinzugefügt, um die Stichprobengröße der Studie zu erhöhen; dafür wurden Verfahren, Bewertungen und Analysen festgelegt.</p>
7	Fallzahl	Insgesamt sind 207 Patienten zu Rezafungin oder Caspofungin randomisiert worden. In Teil A der Studie wurden die Probanden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert (Gruppe A Rezafungin: Gruppe B Rezafungin : Caspofungin). In Teil B der Studie sind die Probanden im Verhältnis 2:1 randomisiert worden.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>In Teil A wurde eine ausreichende Anzahl von Probanden in die Rezafungin- und Caspofungin-Gruppen randomisiert, um eine erste, aussagekräftige Analyse der Sicherheit und Verträglichkeit durchzuführen und die Wirksamkeit zu schätzen.</p> <p>In Teil A ergibt sich bei einer Gesamterfolgsrate von 73 % bei einer Stichprobengröße von 30 Probanden in jeder Rezafungin-Gruppe ein 95 %-Konfidenzintervall (KI) von 53,8 % bis 87,5 %. Unter Hinzunahme der Probanden aus Teil B und unter der Annahme einer Gesamterfolgsrate von 73 % ergibt sich bei einer ungefähren Gesamtstichprobengröße von 60 Probanden in der Rezafungin-Behandlungsgruppe (bestehend aus Gruppe 1 aus Amendment 5 und Gruppe 2 aus Amendment 6) ein 95 %-KI von 60,0 % bis 83,7 %, und bei einer ungefähren Gesamtstichprobengröße von 110 Probanden in der Rezafungin-Behandlungsgruppe (bestehend aus Gruppe 1 aus Änderungsantrag 5 und Gruppe 2 aus Änderungsantrag 6) ein 95 %-KI von 63,7 % bis 81,0 %.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und	Um die vorläufige Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin nachzuweisen, wurde eine Zwischenanalyse

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>durchgeführt, nachdem etwa 50-70 Probanden in der mITT-Population in Teil A eingeschlossen waren, die medikamentöse Therapie der Studie abgeschlossen war und die Daten als unbedenklich angesehen wurden. Der Zweck der Zwischenanalyse bestand darin, zu bestätigen, dass es sicher war, ohne Unterbrechung mit Teil B fortzufahren, sobald die Einschreibung in Teil A abgeschlossen war. Um Verzerrungen zu vermeiden, wurden mehrere Schritte unternommen: Die Analyse wurde von einem nicht verblindeten Statistiker durchgeführt, der nicht in die täglichen statistischen und Datenverwaltungsaspekte der Studie involviert war, die Tabellen enthielten zusammenfassende Daten nach Behandlungsgruppenzuweisung, aber die Gruppenzuweisung jedes einzelnen Probanden blieb bis zum Abschluss der Studie verblindet, und es wurden nur einige wenige Schlüsseltabellen zur Wirksamkeit und Sicherheit vorgelegt. Diese unverblindete Zwischenanalyse bestand aus den 5 unten aufgeführten Tabellen zur Wirksamkeit und Sicherheit:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtansprechen am Tag 14 (mITT-Population) • Bewertung des klinischen Ansprechens durch den Prüfarzt an Tag 14 und bei der Nachbeobachtung (mITT-Population) • Zusammenfassung behandlungsbedingter unerwünschter Ereignisse (Sicherheits-Population) • Unerwünschte Ereignisse unter der Behandlung, aufgeschlüsselt nach Organsystemklassen, bevorzugtem Begriff und maximalem Schweregrad (Sicherheits-Population) • Verschiebungen von ≥ 2 Toxizitätsgraden für Laborparameter nach der Baseline (Unbedenklichkeitspopulation)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Das Studienmedikament wurde über eine interaktive Antworttechnologie (IRT) zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung wurde stratifiziert auf der Grundlage der beim Screening verwendeten Methode zur Feststellung der Diagnose (Blutkultur/schnelle In-vitro-Diagnostik [IVD] oder positive Gram-Färbung/Kultur aus einer Probe, die an einer normalerweise sterilen Stelle entnommen wurde).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob	<p>Nachdem die informierte Zustimmung eingeholt wurde, wurden die Probanden auf ihre Studientauglichkeit geprüft und dann randomisiert.</p> <p>Den Probanden in Teil A wurde eine Probandennummer zugewiesen und sie wurden im Verhältnis 1:1:1 randomisiert. In den Behandlungsgruppen 1 und 2 wurde Rezafungin IV gegeben, in Gruppe 3 Caspofungin.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Probanden in Teil B, die gemäß Amendment 5 eingeschrieben werden, erhielten eine Probandennummer und wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert.</p> <p>Randomisierten Probanden wird das Studienmedikament entsprechend der nächsten verfügbaren Randomisierungsnummer im jeweiligen Stratum aus dem computergenerierten Randomisierungsplan zugewiesen. Ein Proband gilt als randomisiert, wenn die Randomisierungstransaktion im IRT erfasst wird.</p>
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuordnung des klinischen Prüfpräparats zur Patientennummer erfolgte nach einem computergenerierten Randomisierungsplan. Der Apotheker des Studienzentrums erhält die Zuweisung des Studienmedikaments über eine interaktive Antworttechnologie (IRT).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Alle Probanden und das Studienpersonal, einschließlich des Sponsors, des Hauptprüfarztes und des mit der Studiendurchführung befassten Personals des Prüfzentrums, blieben hinsichtlich der Zuweisung der Studienmedikation für Teil A und Teil B verblindet, bis die Studie abgeschlossen und die Datenbank gesperrt war, mit Ausnahme des pharmazeutischen Monitors, der während der Studie die Medikamentenzubereitung und die Medikamentenzuordnung überwachte, sowie für Fälle, in denen eine Entblindung aufgrund von Sicherheits- oder Verträglichkeitsproblemen erforderlich war. Darüber hinaus wurden nur in Teil A einige Mitarbeiter, darunter der PK-Analyst und ein nicht verblindeter Statistiker, die jedoch nicht an der Durchführung der Studie oder der abschließenden Analyse beteiligt waren, entblindet. Ein unverblindeter Statistiker wird die Analyse der vorläufigen und endgültigen unverblindeten Daten von Teil A durchführen. Um die Verblindung der Studie zu gewährleisten, wurde die Zubereitung des Studienmedikaments von einem unverblindeten Apotheker des Prüfzentrums durchgeführt (oder von qualifiziertem unverblindeten Personal am Prüfzentrum, das nicht an den Studienverfahren oder -auswertungen beteiligt ist).
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<p>Rezafungin (100 mg) wurde als steriles lyophilisiertes Pulver zur Rekonstitution vor der Verdünnung in Infusionsbeutel geliefert. Eine Durchstechflasche Rezafungin wurde mit 8 ml sterilem Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert, bevor sie in Infusionsbeutel gefüllt wurde.</p> <p>Casposungin: Das Produkt war im Handel erhältlich und wurde den Prüfzentren von Cidara zur Verfügung gestellt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Fluconazol: Das Produkt war im Handel erhältlich und wurde den Standorten von Cidara zur Verfügung gestellt.</p> <p>Das Placebo (normale Kochsalzlösung) wurde als intravenöse Infusion oder als Kapsel verabreicht. Das zum Fluconazol passende orale Placebo wurde von einem Auftragnehmer von Cidara (Almac) hergestellt und von Cidara an die Prüfzentren geliefert.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Auswertungen waren a priori in einem statistischen Analyseplan (SAP) definiert. Da es sich um eine explorative Studie handelt, ist diese nicht für inferentielle statistische Analysen geeignet.</p> <p>Die Daten werden für alle Analysen standortübergreifend gepoolt. Die Daten für ausgewählte Analysen (wie in Abschnitt 5) werden ebenfalls über Teil A und B hinweg auf Basis der mITT-Population für die Wirksamkeitsanalysen und auf Basis der Safety-Population für die Verträglichkeitsendpunkte gepoolt..</p> <p>Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %. Die Time-to-Event-Analysen (Zeit bis zur negativen Blutkultur) werden nach der Kaplan-Meier-Methode zusammengefasst, wobei die 25., 50. (Median) und 75. Perzentile mit zugehörigen 2-seitigen 95 %-KI sowie dem Prozentsatz der zensierten Beobachtungen bestimmt werden. Für das Gesamtansprechen, den mykologischen Erfolg und den klinischen Erfolg werden der Prozentsatz der Probanden mit exakten zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen mit der Clopper-Pearson-Methode ermittelt.</p> <p>Alle deskriptiven statistischen Analysen werden mit der statistischen Software SAS v9.3 durchgeführt, sofern nicht anders angegeben.</p> <p>Die Anamnese und die UEs werden mit dem Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) v19.0 kodiert. Die UEs werden erfasst als TEAE in den Kategorien: alle TEAE, alle studienmedikamentenbedingte TEAE, alle schweren TEAE, alle schwerwiegenden TEAE (SUE), alle studienmedikamentenbedingten SUE, alle SUE, die zum Tod führen, und alle TEAE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen.</p> <p>Vorangegangene und begleitende Medikationen werden mit dem Arzneimittelverzeichnis der Weltgesundheitsorganisation (WHO) vom März 2016 kodiert.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Folgende Subgruppenanalysen wurden angestellt. Die Wirksamkeitsergebnisse an Tag 14 (± 1) wurden für alle aufgeführten Subgruppen dargestellt. Die Ergebnisse der Wirksamkeit zu weiteren Zeitpunkten werden für einige

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Subgruppen ebenfalls dargestellt. Für die Subgruppenanalysen der Candida-Spezies werden nur die Erfolgsraten (Eradikation oder Heilung) für die entsprechenden Wirksamkeitsresultate angegeben.</p> <p>Für diese Subgruppenanalysen werden exakte zweiseitige 95 %-KI für den Prozentsatz der Probanden, die in jeder Behandlungsgruppe innerhalb der Subgruppen einen Erfolg hatten, mit der Clopper-Pearson-Methode bestimmt.</p> <p><u>Diagnose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur Candidämie • invasive Candidiasis (mit oder ohne Candidämie) <p><u>Geografische Region</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Nordamerika • Europa <p><u>Hepatische Insuffizienz bei Untersuchung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Historie einer chronischen Lebererkrankung/ Leberzirrhose und Child-Pugh ≥ 7 • Keine Historie, oder Child-Pugh < 7 <p><u>Status der Nierenfunktion zum Zeitpunkt der Untersuchung (basierend auf normalisiertem eCrCl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Schwere Nierenerkrankung / Frühstadium (< 30 oder dialysepflichtig) • Mäßig ($30 - < 60$) • Mild ($60 - < 90$) • Normal/Augmentiert ($90+$) <p><u>Nierenerkrankung bei Screening (basierend auf normalisiertem eCrCl)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Mäßig/schwer/ESRD (< 60) • Erweitert/Normal/Mild (≥ 60) <p><u>Baseline Candida Spezies</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • albicans • dubliniensis • glabrata • usw. <p><u>Frühere antimykotische Therapieaktivität innerhalb von 4 Tagen vor Beginn der Behandlung</u></p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Keine Therapie • - 1-<24 Stunden • - ≥24 Stunden <p><u>APACHE-II-Wert</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • < 10 • 10-19 • ≥20 <p><u>Katheter-Status innerhalb von 48 Stunden nach Diagnose</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Entfernt • Nicht entfernt <p>Zusätzlich wird das Gesamtansprechen an Tag 14 (±1) für die folgenden Subgruppen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probanden in der mITT-Population mit Ausnahme derjenigen, die bis zum Tag 14 mehr als 1 Dosis eines systemischen Antimykotikums bis zum Tag 14 zur Behandlung einer anderen Infektion als Candidämie/invasive Candidiasis erhalten haben (mit Ausnahme von Probanden, die ein Rescue-Antimykotikum zur Behandlung einer Candidämie erhalten haben). Probanden, die als erfolgreich eingestuft werden, werden ausgeschlossen, wenn sie mehr als 1 Dosis eines systemischen Antimykotikums für eine beliebige Indikation erhalten haben. • Probanden in der mITT2-Population (Untergruppe von Probanden in der mITT-Population, die eine dokumentierte Candidainfektion hatten, basierend auf der Zentrallaborauswertung einer Blutkultur, welche innerhalb von 12 Stunden vor der Randomisierung oder innerhalb von 72 Stunden nach der Randomisierung entnommen wurde, oder einer Kultur von einer anderen normalerweise sterilen Stelle, die innerhalb von 48 Stunden vor der Randomisierung oder innerhalb von 72 Stunden nach der Randomisierung gewonnen wurde), die keine vorherige antimykotische Therapie erhalten haben. • Probanden in der mITT3-Population (Untergruppe von Probanden in der mITT-Population, die eine dokumentierte Candidainfektion hatten, basierend auf der Zentrallaborauswertung einer Blutkultur, welche innerhalb von 12 Stunden vor der Randomisierung oder innerhalb von 72 Stunden nach der Randomisierung entnommen wurde, oder einer Kultur von einer anderen normalerweise sterilen Stelle, die innerhalb von 96 Stunden vor der Randomisierung oder innerhalb von 72 Stunden nach der Randomisierung gewonnen wurde), die keine vorherige antimykotische Therapie erhalten haben. <p>Schließlich werden das Gesamtansprechen und das</p>
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>klinische Ansprechen determiniert durch den Prüfarzt zu FU für die mITT-Population unter Ausschluss der beiden folgenden Subgruppen dargestellt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Als erfolgreich eingestufte Candidämie-Patienten, die mehr als eine Dosis eines systemischen Antimykotikums bis zum Tag 21 zur Behandlung einer anderen Infektion als Behandlung einer anderen Infektion als Candidämie/invasive Candidiasis erhalten haben (mit Ausnahme von Probanden, die ein Rescue-Antimykotikum zur Behandlung einer Candidämie erhielten) oder die mehr als 1 Dosis eines nicht in der Studie enthaltenen Antimykotikums nach Tag 21 zur Behandlung einer anderen Infektion als Candidämie/invasive Candidiasis erhalten haben. • Als erfolgreich gelten invasive Candidiasis-Patienten, die mehr als 1 Dosis eines systemischen begleitenden Antimykotikums bis zum Tag 28 zur Behandlung einer anderen Infektion als Candidämie/invasive Candidiasis (mit Ausnahme von Probanden, die ein Rescue-Antimykotikum zur Behandlung von Candidämie erhielten) oder die nach Tag 28 mehr als 1 Dosis eines nicht in der Studie enthaltenen Antimykotikums erhielten für die Behandlung einer anderen Infektion als Candidämie/invasive Candidiasis.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flow-Chart (siehe Abbildung 4-8) im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die <ul style="list-style-type: none"> a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden 	<p><u>Part A (ITT-Population)</u></p> <p><u>Rezafungin 400 mg/400 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) n = 35 b) n = 35 (mindestens eine Dosis), n = 26 (vollständige Behandlung) c) n = 33 <p><u>Rezafungin 400 mg/200 mg</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) n = 36 b) n = 36 (mindestens eine Dosis), n = 25 (vollständige Behandlung) c) n = 31 <p><u>Caspofungin</u></p> <ul style="list-style-type: none"> a) n = 36 b) n = 33 (mindestens eine Dosis), n = 24 (vollständige Behandlung) c) n = 28 <p><u>Part B</u></p> <p><u>Rezafungin 400 mg/400 mg</u></p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>a) n = 46 b) n = 46 (mindestens eine Dosis), n = 32 (vollständige Behandlung) c) n = 43</p> <p><u>Rezafungin 400 mg/200 mg</u></p> <p>a) n = 21 b) n = 19 (mindestens eine Dosis), n = 13 (vollständige Behandlung) c) n = 15</p> <p><u>Caspofungin</u></p> <p>a) n = 33 b) n = 33 (mindestens eine Dosis), n = 24 (vollständige Behandlung) c) n = 33</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	<p><u>Teil A</u></p> <p>Von 115 Probanden, die für die Aufnahme in die Studie in Frage kamen, wurden 107 randomisiert, und 73 (68,2 %) schlossen die Studie ab. Der Hauptgrund für den Abbruch der Studie war das Versterben des Probanden (insgesamt 12,1 %), wobei die Rate in der Caspofungin-Gruppe etwas höher war (16,7 %) als in den Rezafungin-Gruppen (8,6 % bzw. 11,1 % für die Gruppen 1 und 2). Die Rate der Studienabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen war gering (2,8 %, 2 Probanden in Gruppe 1 und 1 Proband in Caspofungin). Die häufigsten Gründe für den Abbruch der Studie waren Tod, unerwünschte Ereignisse und ein negativer Bluttest (3,8 %). Zwei Probanden in Gruppe 1, 1 Proband in Gruppe 2 und 1 Proband in Caspofungin brachen das Studienmedikament aufgrund eines UE ab.</p> <p><u>Teil B</u></p> <p>Von 104 Probanden, die für die Aufnahme in die Studie ausgewählt wurden, wurden 100 randomisiert, und 75 (75 %) schlossen die Studie ab. Der Hauptgrund für den Abbruch der Studie war der Tod (insgesamt 16,0 %), und die Häufigkeit war in allen Behandlungsgruppen ähnlich. Weitere Gründe für den Abbruch der Studie waren der Verlust des Probanden während der Nachbeobachtungszeit (4,0 %) und der Rückzug der Probanden (4,0 %). Kein Proband brach die Studie aufgrund eines UE ab. Der häufigste Grund für den Abbruch der Behandlung mit dem Studienmedikament war der Tod (6,1 %). Vier Probanden (4,1 %) brachen die Einnahme des Studienmedikaments aufgrund eines UE ab, davon einer in Gruppe 1 und drei in der Caspofungin-Gruppe.</p>
14	Aufnahme / Rekrutierung	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Datum der Einschreibung des ersten Probanden: 26. Juli 2016. Datum des Studienabschlusses des letzten Probanden: 18. April 2019
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; Candida spp. = Candida Spezies (Plural); FU = Follow-up Untersuchung; IRT = interaktive Antworttechnologie; IVD = in vitro Diagnostik; mITT = modified intent-to-treat; PK = Pharmakokinetik; SUE = schwerwiegende UE; TEAE = treatment emergent adverse events; UE = unerwünschte Ereignisse</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

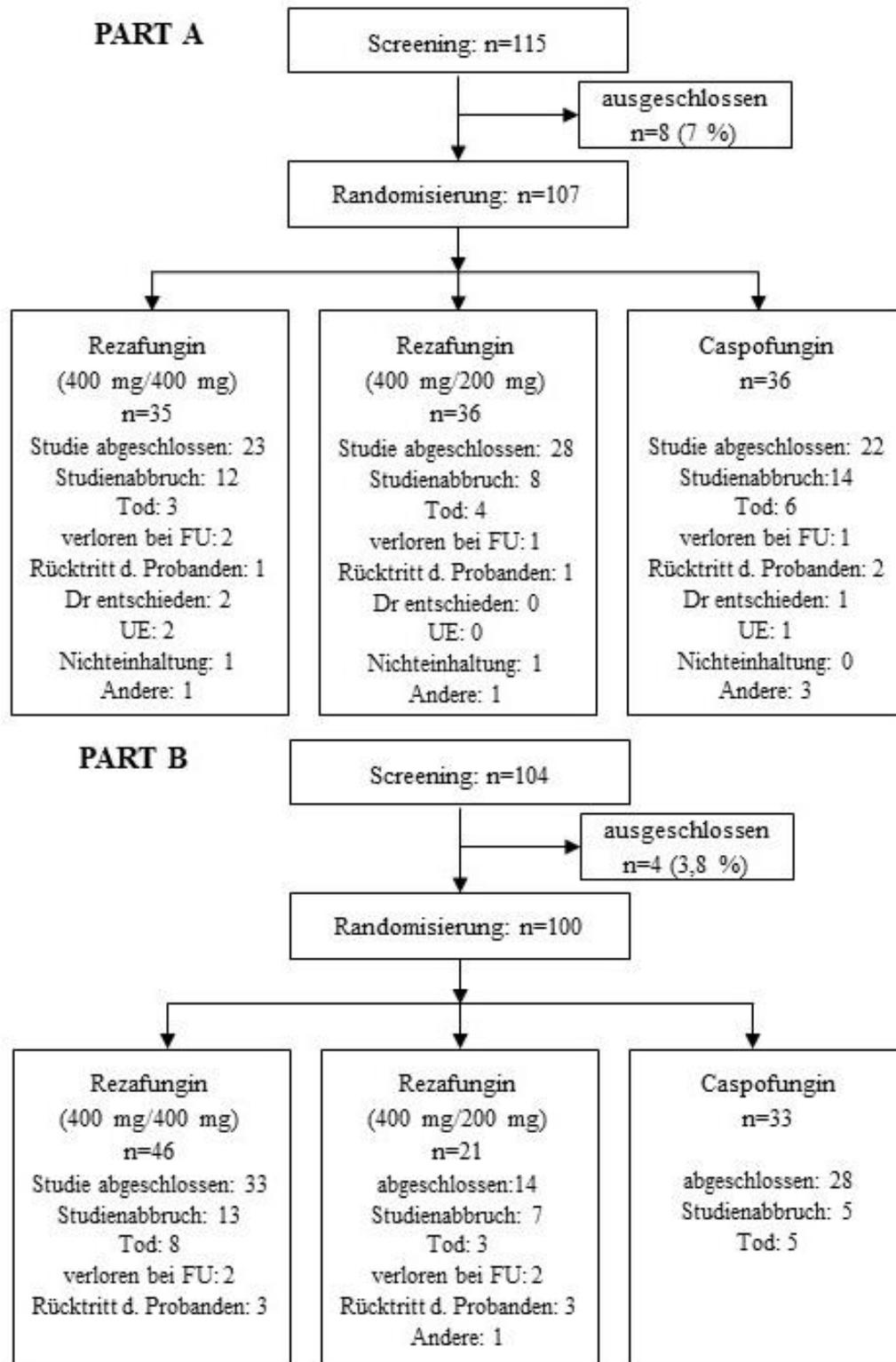


Abbildung 4-8. Patientenflussdiagramm nach CONSORT für die Studie STRIVE.

Tabelle 4-59 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ReSTORE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genauere Fragestellung und Hypothesen Ziele, und	<p>Bei der Studie ReSTORE handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-3-Studie zur Überprüfung der nichtunterlegenen Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin im Vergleich zu intravenösem Caspofungin, gefolgt von einer optionalen oralen Fluconazol-Abschwächungs-Therapie, bei erwachsenen Patienten (19–89 bzw. 20–91 Jahre) mit Candidämie und/oder invasiver Candidiasis.</p> <p><u>Primäre Studienziele:</u></p> <p>Es wurde jeweils für die EMA und die FDA ein Studienziel wie folgt definiert:</p> <p>EMA: Es sollte die nichtunterlegene Wirksamkeit von Rezafungin gegenüber Caspofungin im Hinblick auf die globale Heilung in der mITT-Population an Tag 14 (± 1 Tag) untersucht werden. Die globale Heilung war definiert durch drei Faktoren: der klinischen Heilung nach Beurteilung durch den Prüfarzt, der radiologischen Heilung [bei qualifizierten Patienten mit invasiver Candidiasis] und der mykologischen Eradikation, bestätigt durch das Data Review Committee [DRC].</p> <p>FDA: Es sollte die nichtunterlegene Wirksamkeit von Rezafungin gegenüber Caspofungin im Hinblick auf die Gesamtmortalität (ACM) am Tag 30 (-2 Tage) in der mITT-Population untersucht werden.</p> <p><u>Wichtige sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der globalen Heilung an Tag 5, Tag 30 (-2 Tage), am Ende der Behandlung (EOT) (≤ 2 Tage nach der letzten Dosis) und zur Nachbeobachtung (Tage 52-59) in der mITT-Population • Vergleich der mykologischen Eradikation an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 30 (-2 Tage), EOT (≤ 2 Tage nach der letzten Dosis) und Follow-up (Tage 52-59) in der mITT-Population • Vergleich der vom Prüfarzt ermittelten klinischen Heilung an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 30 (-2 Tage), EOT (≤ 2 Tage nach der letzten Dosis) und Follow-up (Tage 52-59) in der mITT-Population • Vergleich der radiologischen Heilung bei Patienten mit invasiver Candidiasis an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 30 (-2 Tage), EOT (≤ 2 Tage nach der letzten Dosis) und Follow-up (Tage 52-59) in der mITT-Population • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit in der Sicherheits-Population • Bewertung der Pharmakokinetik von Rezafungin <p>Weitere sekundäre Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Verschwindens systemischer Symptome, die auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind, bei Probanden, die Rezafungin, oder Caspofungin erhalten, an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag).

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Tag 30 (-2 Tage) und FU (Tage 52-59) in der mITT-Population.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Die Studie ReSTORE ist eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Phase-3-Studie zur Überprüfung der nichtunterlegenen Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin im Vergleich zu intravenösem Caspofungin, gefolgt von einer optionalen oralen Fluconazol-Abschwächungs-Therapie, bei erwachsenen Patienten (19–89 bzw. 20–91 Jahre) mit Candidämie und/oder invasiver Candidiasis.</p> <p>Die Probanden erhalten entweder Rezafungin oder Caspofungin. Die Randomisierung erfolgte in einem Verhältnis von 1:1. Die Probanden können vom Prüfarzt nach der IV-Behandlung auf eine orale Step-Down-Therapie umgestellt werden, wenn sie die Kriterien erfüllen.</p> <p>Der Behandlungszeitraum für die Verabreichung des Studienmedikaments beträgt ≥ 14 Tage bis ≤ 28 Tage. Davon wird die letzte erforderliche Dosis des Studienmedikaments an Tag 14 verabreicht und an Tag 28 die letzte optionale Dosis des Studienmedikaments. Nach Ermessen des Prüfarztes kann die Behandlung an jedem beliebigen Tag zwischen Tag 14 und Tag 28 beendet werden.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Protokoll-Amendment 1 (03.08.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung des Ausschlusskriteriums zur Krankheitsgeschichte neurologischer Erkrankungen • Ergänzung des Ausschlusskriteriums #15: Patient wies eine schwere Nierenfunktionsstörung zum Zeitpunkt des Screenings auf (Kreatinin clearance < 30 ml/min nach Cockcroft-Gault, siehe Anhang 2). <p>Protokoll-Amendment 2 (27.08.2018)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erweiterung des Ausschlusskriteriums zur Krankheitsgeschichte neurologischer Erkrankungen um Patienten mit Multipler Sklerose <p>Protokoll-Amendment 3 (06.11.2018)</p> <p>Zu den wichtigsten Änderungen gehören:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderung des primären Studienziels der EMA, um die radiologische Heilung mit in die Definition einzuschließen (zur Qualifizierung von Patienten mit invasiver Candidiasis), und daraus resultierende Änderungen der sekundären Ziele. • Änderung der Studienendpunkte und zugehörigen Beschreibungen, um der Änderung des primären Studienziels Rechnung zu tragen • Änderung der Mindestdauer der IV-Therapie (Rezafungin oder Caspofungin) vor der Umstellung auf eine orale Step-Down-Therapie, wie von den nationalen, regionalen oder lokalen Richtlinien der Prüfstelle empfohlen <p>Darüber hinaus wurden die folgenden Änderungen vorgenommen:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung, dass die mykologischen Diagnose-Kriterien für den Einschluss sowohl für Candidämie als auch für und/oder invasive Candidiasis gelten • Anpassung, um zusätzliche Netzhautuntersuchungen für alle neutropenischen Probanden zu ermöglichen, deren Neutrophilenzahl sich während der Studie wieder erholt hatten • Präzisierung, dass Probanden, die zu Studienbeginn keine Candida-Augeninfektion hatten und bei denen anschließend eine Candida-Augeninfektion nach dem Beginn der Einnahme des Studienmedikaments diagnostiziert wurde, die Einnahme abbrechen müssen • Änderung der Wirksamkeitsbewertungen, um den Änderungen sowohl bei den primären und sekundären Studienzielen als auch den Endpunkten Rechnung zu tragen • Anpassung der Sicherheitsbewertungen, bezogen auf das Verfahren und die Häufigkeit neurologischer Untersuchungen • Klärung der bevorzugten, aber nicht vorgeschriebenen Methode der PK-Blutentnahme aus dem gegenüberliegenden Arm der Infusion oder durch eine arterielle Leitung nach der Infusion • Klarstellung der Entnahme von PK-Proben bei Patienten, die eine Hämodialyse erhalten • Präzisierung des Zeitpunkts für das Post-Infusions-EKG, das zu jedem Zeitpunkt nach der Infusion eingeholt werden kann • Änderung des Einschlusskriteriums bezüglich des begrenzten Zeitraumes für ungeschützten Sex und Sperma-Spende bei männlichen Probanden (90 Tage nach Studienteilnahme) • Ergänzung der ausgeschlossenen Formen der invasiven Candidiasis für den Studieneinschluss um chronisch disseminierte Candidiasis und Harnwegs-Candidiasis (aufgrund aufsteigender Candidainfektion infolge einer Obstruktion oder chirurgischen Instrumentierung der Harnwege) • Präzisierung des Ausschlussgrunds #15, dass „schwere Nierenfunktionsstörung“ Patienten einschließt, die sich einer Hämodialyse oder chronischen Nierenersatztherapie unterziehen • Präzisierung des Texts bezüglich der Verabreichung des Studienpräparats und des Placebo-Regimes für beide Behandlungsarme • Hinzufügung einer einzelnen PK-Blutprobe für Proteinbindungs- und Albumin-Kernanalysen, die jederzeit während des Screenings zu entnehmen ist. • Änderung der statistischen Methodik zur Anpassung an die Änderungen der primären und sekundären Ziele und Endpunkte; Ergänzung, dass Rezafungin-Plasmaproteinbindung und Albumin-Konzentrationen aus Plasmaproben aller Probanden vor der Verabreichung bestimmt und separat berichtet werden. Die deskriptiven Statistiken der Fragebögen zur Ermittlung der „Chemotherapie-induzierten peripheren Neuropathie“ (CIPN20)- und „Skala zur Beurteilung und Bewertung von Ataxie“ (SARA)-Scores wurden entfernt.
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> • Präzisierung, dass die Untersuchungen an Tag 5 stattfinden sollen, statt an Tag 6 und Tag 7, welche im Zeitplan für Bewertungen miteingeschlossen waren (SoA) • Klarstellung im Zeitplan der Bewertungen bezüglich des für den APACHE II-Score zu verwendenden Vitalparameter-Stratifikationsfaktor • Änderung des Zeitplans der Bewertungen, um die Anforderung zu korrigieren, dass das Gewicht in die körperlichen Untersuchungen mit einbezogen wird, da die Gewichtsmessung nur beim Screening, an Tag 14 und beim Follow-up-Besuch erfolgt. • Hinzufügung von nichtklinischen pharmakokinetischen Informationen aus der Prüfarztbroschüre zu den Hintergrundinformationen • Zusammenfassung der Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln im Hintergrundtext hinzugefügt • Streichung der Erhebung des Fragebogens CIPN20 und SARA, um die Änderungen der Sicherheitsbewertungen für neurologische Untersuchungen zu berücksichtigen. • Standardisierung der Beschreibung des Zeitpunkts für gründliche neurologische Untersuchungen • Hinzufügung von Definitionen der radiologischen Reaktion, um Änderungen der primären und sekundären Ziele und Endpunkte zu berücksichtigen. • Präzisierung der Meldung von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen • Präzisierung der Schwangerschaftsüberwachung und -berichterstattung für den Fall, dass eine Probandin oder die Partnerin eines Probanden während der Studienteilnahme schwanger wird • Änderung des Anhangs 5, um verschiedene Methoden der Temperaturerfassung zu ermöglichen • Entfernung von Verweisen und Abkürzungen, die für diese Protokollversion nicht mehr gelten • Kleinere typographische und grammatikalische Korrekturen <p>Protokoll-Amendment 4 (25.04.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einführung einer mITT2-Population für statistische Analysen im Hinblick auf das primäre Studienziel der EMA (globale Heilung). Die mITT2-Population enthält Probanden, die ≥ 1 Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und eine dokumentierte Candidainfektion aufwiesen, basierend auf der Auswertung des Zentrallabors von einer Blutkultur, die innerhalb von 12 Stunden vor der Randomisierung oder innerhalb von 72 Stunden nach der Randomisierung entnommen wurde, oder einer Kultur von einer anderen normalerweise sterilen Stelle, die innerhalb von 48 Stunden vor der Randomisierung oder innerhalb von 72 Stunden nach der Randomisierung, entnommen wurde. • Das sekundäre Studienziel wurde um den Zeitpunkt Tag 14 (± 1 Tag) für den Vergleich der globalen Heilung bei mITT-Patienten, die Rezapungin oder Caspofungin erhielten,
--	--	---

		<p>ergänzt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Änderungen am Einschlusskriterium für weibliche Probanden im gebärfähigen Alter, die einer doppelten Verhütungsbarriere zustimmen und diese einhalten müssen, in Bezug auf Ausnahmen. • Ergänzung um ein weiteres Einschlusskriterium #7: Bei Probanden, die nur an Candidämie erkrankt sind, ist die Entnahme eines Satzes von Blutkulturen innerhalb von 12 Stunden vor der Einschreibung in die Studie vorgegeben. Das Ergebnis dieser Blutkulturen ist für die Aufnahme in die Studie nicht relevant. • Streichung des Ausschlussgrunds #15 (Patienten mit schwerer Nierenschädigung), das in Amendment 3 hinzugefügt wurde, aufgrund neuer Phase-1-Daten, die darauf hindeuten, dass das Medikament nur geringfügig über die Nieren ausgeschieden wird. • Die Angaben zur oralen Fluconazol-Dosierung wurden mit Berücksichtigung der jeweiligen Nierenfunktion des Patienten angepasst. • Die Zulassungskriterien für die orale Step-Down-Therapie wurden dahingehend geändert, dass die Patienten weder eine Historie für eine Überempfindlichkeit haben dürfen noch irgendwelche andere Kontraindikationen für die Verwendung von Fluconazol oder seinen Hilfsstoffen, einschließlich der gleichzeitigen Anwendung der folgenden Arzneimittel: Terfenadin, Cisaprid, Astemizol, Erythromycin, Pimozid, und Quinidin. • Klärung der Verantwortlichkeiten des verblindeten und nicht verblindeten Personals in Bezug auf die Verantwortlichkeit für Studienmedikamente • Die Messung der Vitalparameter wurde so geändert, dass nun auch Axillartemperaturen möglich sind, obwohl diese nicht bevorzugt werden. • Kleinere Änderungen auf Konsistenz im Dokument (Abkürzungen), Zeichensetzung, Grammatik und Rechtschreibung <p>Protokoll-Amendment 4, Frankreich-spezifisch (26.11.2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anpassung des oralen Step-Down-Regimes mit Fluconazol und den Zulassungskriterien für die orale Step-Down-Therapie: Es wurde präzisiert, dass Fluconazol einmal täglich mit einer Dosis von 6 mg/kg verabreicht wird (bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance >50 ml/min) bis zu einer maximalen Tagesdosis von 800 mg, oder einmal täglich in einer Dosierung von 3 mg/kg (bei Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤50 mL/min) bis zu einer maximalen Tagesdosis von 400 mg. Hinzufügung des Hinweises, dass Patienten mit einem Gewicht von mehr als 130 kg nicht für eine orale Step-Down-Therapie in Frage kommen. Hinzufügung der Anweisung für die Prüfarzte, genau auf Anzeichen einer Überdosierung und Unterdosierung in Abhängigkeit vom Gewicht des Probanden sowie auf mögliche Fluconazol-Toxizität zu achten. Hinzufügung der Anforderung, dass keine persönliche oder familiäre
--	--	---

		<p>Vorgeschichte eines langen QT-Intervall Syndroms im EKG (QT) oder eines verlängerten korrigierten QT-Intervalls (QTc) (>470 ms bei Männern und >480 msec bei Frauen) vorliegt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Einschlusskriterium Nr. 6: Klarstellung, dass weibliche Probanden im gebärfähigen Alter während der Teilnahme an der Studie und für mindestens 30 Tage nach der letzten Studiendosis verhüten oder enthaltsam sein müssen. • Es wurden Informationen über bekannte und potenzielle Risiken in der Synopse hinzugefügt. • Es wurden administrative Änderungen im Kapitel Safety zur Harmonisierung mit anderen Phase-3-Protokollen von Cidara vorgenommen • Korrektur kleinerer Rechtschreibfehler. <p>Protokoll-Amendment 4, Deutschland-spezifisch (10.02.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eine Liste der Hilfsstoffe für Rezafungin, Caspofungin und Fluconazol wurde zu den jeweiligen Abschnitten hinzugefügt. • Zusätzliche Hinweise zur Überwachung der Patienten, zu Kontraindikationen und zu Vorsichtsmaßnahmen für Fluconazol wurden hinzugefügt. • Es wurden zusätzliche klärende Informationen zu den potenziellen Risiken von Caspofungin hinzugefügt. • Administrative Aktualisierungen. <p>Protokoll-Amendment 4.1, Deutschland-spezifisch (30.04.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Das Ausschlusskriterium Nr. 6 wurde präzisiert, um spezifische Beispiele für Überempfindlichkeitszustände zu nennen. • Hinzufügung zusätzlicher, klärender Informationen zu Kontraindikationen, Wechselwirkungen und des Monitorings von Caspofungin. • Hinzufügung einer weiterführenden Anleitung zur Überwachung des Patienten, zu Kontraindikationen und zur Vorsicht bei Fluconazol. • Klärung des Zwecks der Nachbeobachtung von unerwünschten Ereignissen. • Administrative Aktualisierungen. • Darlegung der Absicht bei der Nachverfolgung von unerwünschten Ereignissen. <p>Protokoll-Amendment 5 (15.10.2020)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeitung der Analysepopulation für das primäre Studienziel der EMA und Klarstellung der sekundären Ziele. • Ergänzung, um auf die Herausforderungen bei der Durchführung einer zulassungsrelevanten Phase-3-Studie während der COVID-19 Pandemie einzugehen. • Anpassung des oralen Step-Down-Regimes mit Fluconazol und den Zulassungskriterien für die orale Step-Down-Therapie (siehe Protokoll-Amendment 4, Frankreich-spezifisch)
--	--	---

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Klärung des Zeitplans für die Überprüfung durch das DSMB. • Klärung des Zeitpunkts der PK-Probe an Tag 1 vor der Verabreichung. • Änderung der Anzahl der Probanden, einschließlich der Stichprobengröße und der Stratifizierungssprache. • Einschlusskriterium Nr. 6: Text hinzugefügt, um klarzustellen, dass Abstinenz als Verhütungsmethode für weibliche Probanden im gebärfähigen Alter dem üblichen Lebensstil der Probanden entsprechen muss. • Klärung des Ausschlusskriteriums Nr. 6, um spezifische Beispiele für Überempfindlichkeitszustände zu nennen. • Klärung des Ausschlusskriteriums Nr. 9 mit dem Hinweis, dass der Ausschluss für schwere neurotoxische Medikamente gilt, oder für mäßig neurotoxische Medikamente bei Patienten mit AESI. • Aktualisierung der Informationen über bekannte und potenzielle Risiken. • beim Einschluss neuer Patienten wird die Plasmaproteinbindung von Rezapungin und die Albumin-Konzentrationen aus Plasmaproben vor der Verabreichung nicht mehr bestimmt und die PK-Proben werden nicht mehr verarbeitet. • Hinzufügung von Erklärung über die Auswirkungen der COVID-19-Pandemie auf die Analyse. • Klarstellung in Bezug auf neurologische Untersuchungen. • Zusätzliche Erläuterung über Echinocandine, Rezapungin, nichtklinische Pharmakokinetik, Sicherheitspharmakologie, nicht-klinische Toxikologie, klinische Pharmakologie, Übersichten über die klinische Sicherheit und Wirksamkeit sowie Risikominderung. • Klarstellender Text für Probanden mit einer positiven Kultur für Candida spp. von einer normalerweise sterilen Stelle. • Eine Liste der Hilfsstoffe für Rezapungin, Caspofungin und Fluconazol wurde zu den jeweiligen Abschnitten hinzugefügt (siehe Amendment 4, Deutschland-spezifisch) • Zusätzliche Hinweise zur Überwachung der Patienten, zu Kontraindikationen und zur Vorsicht für Caspofungin und Fluconazol sowie Anhang 7 mit Einzelheiten zu möglichen Arzneimittelwechselwirkungen, Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für Caspofungin (Anhang 7A) und Fluconazol (Anhang 7B). • Der Hinweis auf die Anforderung, dass der Prüfarzt die Optionen mit dem Medical Monitor besprechen sollte, bevor der Blindversuch abgebrochen wird, wurde entfernt. • Klärung des Textes in Bezug auf die Durchführung von neurologischen Untersuchungen. • Globale Antwort-Tabelle hinzugefügt. • Geänderte Definitionen der mutmaßlichen mykologischen Eradikation/des Versagens • Klärung des Zwecks der Nachbeobachtung von unerwünschten Ereignissen (siehe Amendment 4.1,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Deutschland-spezifisch)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Überarbeiteter Analyseabschnitt zur Berücksichtigung von Änderungen bei der Analyse von Probandenmerkmalen, der Studienmedikation, Änderungen an den primären, sekundären und zusätzlichen Wirksamkeitsanalysen, Änderungen an den Sicherheitsanalysen; Hinzufügung von Gesundheitsökonomischer Outcomes-Forschung; Änderungen der PK-Analyse; und Änderungen der Probanden Disposition. • Administrative Aktualisierungen. <p>Protokoll-Amendment 5, China-spezifisch (29.01.2021)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spezifizierung, dass das primäre Studienziel und der Wirksamkeitsendpunkt der Gesamtmortalität (ACM) auch für die National Medical Products Administration (NMPA) gilt. • Spezifizierung, dass der sekundäre Wirksamkeitsendpunkt der globalen Heilung am Tag 14 (± 1 Tag) auch für die NMPA gilt. • Hinzufügung eines neuen sekundären Ziels, um zu zeigen, dass die Gesamtmortalität bei chinesischen Probanden in der der mITT-Population mit den Ergebnissen der vollständigen Studie übereinstimmen. Spezifizierung der Analysen, die für dieses Ziel und den entsprechenden Endpunkt durchgeführt werden sollen. • Es wurde festgelegt, dass, wenn die primäre Rekrutierung der Probanden nicht 22,5 % der Probanden aus China umfasst (einschließlich bis zu 2,25 % aus Taiwan), die erweiterte Rekrutierung in China fortgesetzt wird bis 22,5 % oder mehr der mITT-Probanden aus China stammen, basierend auf der gesamten Stichprobengröße (Rekrutierung für die Primärstudie plus erweiterte Rekrutierung). • Spezifiziert, dass es 2 Datenbanksperren geben kann: die erste findet statt, nachdem etwa 184 Probanden der mITT-Population randomisiert worden sind und die Studie abgeschlossen haben (Abschluss der primären Studienrekrutierung) und die zweite, nachdem alle Probanden der erweiterten Rekrutierung in China in der mITT-Population randomisiert wurden und die Studie abgeschlossen haben. Außerdem wurde geklärt, welche Analyseverfahren bei jeder Datenbanksperre durchgeführt werden sollen. • Spezifizierte Analyse und Berichterstattung der gesundheitsökonomischen Outcome-Forschung und Pharmakokinetik mit der erweiterten Rekrutierung in China. • Klärung der Verblindungsverfahren. • Klärung des Ereignisses, das eine Überprüfung durch das Data Safety Monitoring Board (DSMB) auslöst. • Klärung der Wechselwirkungen von Fluconazol und CYP-Enzymen. • Klarstellung, dass COVID-19 und COVID-19-Pneumonie wichtige medizinische Ereignisse sind. • Administrative Aktualisierungen.
4	Probanden / Patienten	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient oder gesetzliche Vertreter waren dazu bereit und in der Lage, eine Einwilligungserklärung für die Teilnahme an der Studie abzugeben. 2. Patient war männlich oder weiblich und ≥ 18 Jahre alt. 3. Patient hatte eine bestätigte mykologische Diagnose von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis mittels einer Probe, die ≤ 4 Tage (96 Stunden) vor der Randomisierung entnommen wurde, definiert als: <ol style="list-style-type: none"> a. ≥ 1 positive Blutkultur für Hefe oder Candida oder b. Positiver Test auf Candida mit einem vom Sponsor zugelassenen IVD-Schnelltest (Abschnitt 9.3.1.1) oder c. Positive Gram-Färbung (oder andere Methode der direkten Mikroskopie) für Hefe oder positive Kultur für Candida spp. aus einer Probe, die von einer normalerweise sterilen Stelle stammt. 4. Patient wies eines oder mehrere systemische Anzeichen auf, die auf eine Candidämie oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind (z. B. Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe, lokale Entzündungszeichen), die ab ≤ 12 Stunden vor der qualifizierenden positiven Kultur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung auftraten. 5. Patient war bereit, eine medizinische Behandlung zur Heilung von Infektionen einzuleiten oder fortzusetzen, einschließlich der Einnahme von Antibiotika und chirurgische Eingriffe, falls erforderlich. Patienten, die nur Medikamente und Maßnahmen zur Linderung und nicht zur Heilung erhielten, wurden nicht aufgenommen. 6. Weibliche Probanden im gebärfähigen Alter (alle weiblichen Probanden zwischen 18 Jahren und < 2 Jahre nach der Menopause, es sei denn, sie sind chirurgisch steril) stimmten zu, eine Verhütungsmethode (z. B. Kondom mit Spermizid) und eine weitere hochwirksame Verhütungsmethode zu verwenden (z. B. orales Kontrazeptivum, Implantat, Injektion, Intrauterinpeessar zum Einsetzen, vasktomierter Partner), oder sexuelle Enthaltensamkeit (nur möglich, wenn dies dem üblichen Lebensstil des Probanden entspricht) während der Teilnahme an dieser Studie und mindestens 30 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments zu praktizieren. Männliche Probanden mussten vasktomiert sein, sich des Geschlechtsverkehrs enthalten, oder sich bereit erklären, eine Barriere-Kontrazeption (Kondom mit Spermizid) während der Teilnahme an der Studie und für 90 Tage danach (und mindestens 120 Tage nach der letzten Dosis des Studienmedikaments) zu verwenden. 7. Patient, der nur an Candidämie erkrankt war, lieferte Blutkulturen innerhalb von 12 Stunden vor der Randomisierung in die Studie. Das Ergebnis dieser

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Blutkulturen war nicht erforderlich für die Aufnahme in die Studie.</p> <p>Ausschlusskriterien</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patient wies eine der folgenden Formen der invasiven Candidiasis bei Studienbeginn auf: <ol style="list-style-type: none"> a. Septische Arthritis in einem Prothesengelenk (septische Arthritis in einem nativen Gelenk war zulässig) b. Osteomyelitis c. Endokarditis oder Myokarditis d. Meningitis, Endophthalmitis, Chorioretinitis oder eine Infektion des zentralen Nervensystems e. Chronische disseminierte Candidiasis f. Candidiasis der Harnwege aufgrund einer aufsteigenden Candidainfektion als Folge einer Obstruktion oder chirurgischen Instrumentierung des Harntrakts 2. Patient erhielt eine systemische Behandlung mit einem Antimykotikum in zugelassener Dosierung zur Behandlung der Candidämie für >48 Stunden (z. B. >2 Dosen eines einmal täglichen Antimykotikums oder >4 Dosen eines zweimal täglichen Antimykotikums) ≤4 Tage (96 Stunden) vor der Randomisierung. Ausnahme: Erhalt einer antimykotischen Therapie, auf die ein in Kultur isolierter Candida spp. in Kultur nicht empfindlich war 3. Patient wies Alanin-Aminotransferase- oder Aspartat-Aminotransferase-Spiegel von >10-fachen Obergrenze der oberen Grenze der Norm auf. 4. Patient mit chronischer Leberzirrhose in der Vorgeschichte (Child-Pugh Punktzahl >9) hatte schwere Leberfunktionsstörungen. 5. Patient besaß einen verbleibenden Gefäßkatheter oder eine Vorrichtung, die nicht entfernt werden konnte, oder ein Abszess, der nicht entfernt werden konnte und wahrscheinlich die Quelle der Candidämie oder der invasiven Candidiasis war. 6. Patient besaß eine bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Rezafungin, Caspofungin, einem Echinocandin oder gegenüber einem ihrer Hilfsstoffe, bedingt einschließlich, aber nicht beschränkt, durch erbliche Zuckerstörungen (z. B. Fructoseintoleranz, Saccharose-Isomaltase-Insuffizienz), Anaphylaxie, oder Echinocandin-induzierte exfoliative Hauterkrankungen (z. B. Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse). 7. Patient erfüllte die „Gemeinsamen Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse des National Cancer Institute“ (CTCAE) Version 5.0 für Ataxie, Tremor, motorische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Neuropathie oder sensorische Neuropathie des Grades 2 oder höher.</p> <p>8. Patient besaß eine Historie für schwere Ataxie, Tremor oder Neuropathie, oder eine Diagnose von Multipler Sklerose, oder einer Bewegungsstörung (einschließlich der Parkinson-Krankheit oder der Huntington-Krankheit).</p> <p>9. Patient hatte eine geplante oder laufende Therapie beim Screening mit einem bekanntermaßen schwer neurotoxischen Medikament oder im Falle eines Patienten mit Ataxie, Tremor, motorischer Neuropathie oder sensorischer Neuropathie des CTCAE Version 5.0 Grades 1 oder höher, eine Therapie mit einem bekanntermaßen moderat neurotoxischen Medikament.</p> <p>10. Patient nahm bereits an dieser oder einer irgendeiner vorherigen Rezafungin-Studie teil</p> <p>11. Patient nimmt gleichzeitig an einer anderen Interventionsbehandlungsstudie mit einem Prüfpräparat teil.</p> <p>12. Patient verwendete kürzlich ein Prüfpräparat (innerhalb von 28 Tagen der ersten Dosis des Studienmedikaments) oder der Patient verwendete ein Prüfgerät zum Zeitpunkt des Screenings.</p> <p>13. Die Patientin war schwanger, oder stillend.</p> <p>14. Der leitende Prüfarzt war der Meinung, dass der Patient nicht an der Studie teilnehmen sollte.</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Insgesamt wurden an 72 Standorten 222 Patienten gescreent und aus 66 Standorten aus 15 Ländern wurden 199 Patienten (4 in Australien, 4 in Belgien, 3 in Bulgarien, 7 in China, 1 in Kolumbien, 9 in Spanien, 5 in Frankreich, 4 in Griechenland, 5 in Israel, 4 in Italien, 3 in Südkorea, 2 in Singapur, 7 in Thailand, 3 in Taiwan und 11 in den USA) in die Studie randomisiert. 187 Probanden wurden wie geplant in die mITT eingeschlossen (Ziel-mITT= 184 Probanden).</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Die Probanden wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert und erhielten entweder Rezafungin oder Caspofungin. Die Probanden können vom Prüfarzt nach ≥ 3 Tagen IV-Behandlung (bzw. nach der in den nationalen/regionalen/lokalen Leitlinien des Standorts empfohlenen Mindstdauer der IV-Therapie, je nachdem, welcher Wert höher ist) auf eine orale Step-Down-Therapie umgestellt werden, wenn sie die Kriterien für eine orale Step-Down-Therapie erfüllen.</p> <p><u>Probanden, die Rezafungin erhielten:</u></p> <p>Die Probanden erhalten in Woche 1 eine Loading Dose von 400 mg Rezafungin, gefolgt von 200 mg einmal wöchentlich für insgesamt 2 bis 4 Dosen. Um die Verblindung zu gewährleisten, erhalten die Probanden außerdem ein Placebo für Caspofungin IV, das an den Tagen 2-7, 9-14 und während der optionalen Dosierungsphase an den Tagen 16-21 und 23-28 verabreicht wird, oder sie erhalten täglich ein Placebo für die orale Step-Down-Therapie (erste Verabreichung an Tag 4 oder später, wie in den nationalen/regionalen/lokalen Richtlinien eines Standorts</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>empfohlen), die jeden Tag einschließlich der Rezafungin-Infusionstage verabreicht wird.</p> <p><u>Probanden, die Caspofungin erhielten:</u></p> <p>Die Probanden erhalten eine Gesamtbehandlung von ≥ 14 Tagen, beginnend mit einer einmaligen Caspofungin 70 mg IV-Loading Dose an Tag 1, gefolgt von Caspofungin 50 mg IV einmal täglich mit der Option, die Behandlung ≤ 28 Tage fortzusetzen. Nach ≥ 3 Tagen (oder der von den nationalen/regionalen/lokalen Leitlinien des Standorts empfohlenen Mindestdauer der IV-Therapie, je nachdem, welcher Wert höher ist) der Caspofungin-Behandlung können Probanden, die die Kriterien für eine Step-Down-Therapie erfüllen, auf orales Fluconazol in einer Dosis von 6 mg/Kilogramm (gerundet auf die nächste 200-mg-Stufe) mit einer Höchstdosis von 800 mg umgestellt werden (z. B. eine Person mit einem Gewicht von 73 kg würde eine Fluconazol-Dosis von 400 mg [2 Kapseln zu je 200 mg] erhalten, basierend auf einer 6 mg/kg-Zieldosis von 438 mg, basierend auf dem Gewicht [$73 \text{ kg} \times 6 \text{ mg/kg} = 438 \text{ mg}$]). Um die Verblindung zu gewährleisten, erhalten Probanden in der Caspofungin-Behandlungsgruppe, die auf eine orale Step-Down-Therapie umgestellt haben, einmal wöchentlich an den Tagen der geplanten Rezafungin-Injektionsdosen ein Placebo, bis das Studienmedikament abgesetzt wird (an Tag 8, Tag 15 und Tag 22 [falls zutreffend]).</p> <p>Die Behandlungsdauer betrug 2-4 Wochen (davon waren 2 Wochen obligatorisch und weitere 2 Wochen waren optional).</p> <p><u>Besuch am Ende der Behandlung und Follow-up-Besuche</u></p> <p>Die Probanden sollten innerhalb von 2 Kalendertagen nach der letzten Dosis des Studienmedikaments einen EOT-Besuch und einen Follow-up Besuch innerhalb des Zeitraums von Tag 52-59 abstaten. Probanden, die das Studienmedikament vor Tag 22 abgesetzt haben UND als klinischer Misserfolg angesehen wurden, (d. h. sie benötigten einen Wechsel der antimykotischen Therapie zur Behandlung der Candidämie und/oder invasiven Candidiasis) konnten ihren Follow-up-Besuch zu einem früheren Zeitpunkt haben, aber der Besuch musste ≥ 30 Tage nach der letzten einmal wöchentlichen Infusion von Rezafungin /Placebo (d. h. Tag 1, Tag 8, Tag 15 oder Tag 22) erfolgen.</p>
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfarzte)	<p>Primäre Endpunkte:</p> <p>Primärer Endpunkt für die EMA (sekundär für die FDA): nichtunterlegene Wirksamkeit von Rezafungin gegenüber Caspofungin im Hinblick auf die globale Heilung in der mITT-Population an Tag 14 (± 1 Tag). Die globale Heilung war definiert durch drei Faktoren: der klinischen Heilung nach Beurteilung durch den Prüfarzt, der radiologischen Heilung [bei qualifizierten Patienten mit invasiver Candidiasis] und der mykologischen Eradikation, bestätigt durch das Data Review Committee [DRC]).</p> <p>Primärer Endpunkt für die FDA (sekundär für die EMA): nichtunterlegene Wirksamkeit von Rezafungin gegenüber</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Caspofungin im Hinblick auf den Prozentsatz der Probanden in der mITT-Population, die am Tag 30 (-2 Tage) verstorben waren (Gesamtmortalität).</p> <p>Sekundäre Endpunkte: Vergleiche der:</p> <ul style="list-style-type: none"> • globalen Heilung • mykologischen Eradikation • klinischen Heilung • radiologischen Heilung <p>je bei Probanden, die Rezafungin und Caspofungin erhalten, an Tag 5, Tag 30 (-2 Tage), Ende der Behandlung (EOT) (≤ 2 Tage nach der letzten Dosis) und zur Nachbeobachtung (Tage 52-59) in der mITT-Population</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Sicherheit und Verträglichkeit bei Patienten, die Rezafungin und Caspofungin erhalten, in der Sicherheits-Population • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Rezafungin <p>Explorative Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Abklingens systemischer Symptome, die auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind, bei Probanden, die Rezafungin oder Caspofungin erhielten, an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 30 (-2 Tage) und Follow-up Tagen (52-59) in der mITT-Population • Gesamtmortalität bis zum Follow-up-Besuch • Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur • Klinische Ergebnisse aufgeteilt nach Ausgangs-Candida-Arten <p>Weitere Morbiditätsendpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Anzahl an Aufnahmen auf die Intensivstation • Zeit bis zur Entlassung aus der Intensivstation • Gesamtlänge des Aufenthalts auf der Intensivstation <p>Sicherheit: Die in der Studie bestimmten Sicherheitsparameter umfassen UE, unterteilt in TEAE (behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse): alle TEAE, alle studienmedikamentenbedingte TEAE, alle schweren TEAE, alle schwerwiegenden TEAE (SUE), alle studienmedikamentenbedingte SUE, alle SUE, die zum Tod führen, und alle TEAE, die zum Absetzen des Studienmedikaments führen; unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI): Unverträglichkeit der IV-Infusion, Unerwünschte Erfahrungen, Phototoxizität, Ataxie, Neuropathie und Zittern (Ataxie, axonale Neuropathie, Hypoästhesie, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathien, periphere sensomotorische Neuropathie, Polyneuropathie, toxische</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Neuropathie und Zittern)</p> <p>Erhebungszeitpunkte:</p> <p>Behandlungszeitraum: 14-28 Tage (14 Tage obligatorisch, weiterer Behandlungszeitraum bis zu 28 Tage je nach Diagnose und Behandlungsgruppe)</p> <p>Die Evaluierungszeitpunkte waren:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Baseline</u>: Studientag 1 (letzte Messung vor der Verabreichung der ersten Dosis des Studienmedikaments) • Tag 5 • Tag 14 (± 1 Tag) • Tag 30 (-2 Tag) • Ende der Behandlung: ≤ 2 Tage nach der letzten Dosis (intravenös oder oral) • Follow-up: Die Nachbeobachtung erfolgte zwischen Studientag 52-59
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>In Amendment 3 des Studienprotokolls wurde das primäre Studienziel (EMA) dahingehend geändert, dass die radiologische Heilung mit in die Definition der globalen Heilung eingeschlossen wurde (zur Qualifizierung von Patienten mit invasiver Candidiasis). Die neue Definition der globalen Heilung galt auch für die sekundären Ziele.</p> <p>In Amendment 4 wurde das sekundäre Studienziel um den Erhebungszeitpunkt Tag 14 (± 1 Tag) für den Vergleich der globalen Heilung bei mITT-Patienten, die Rezafungin oder Caspofungin erhielten, ergänzt.</p>
7	Fallzahl	Insgesamt sind 222 Patienten (218 waren geplant) zu Rezafungin oder Caspofungin im Verhältnis 1:1 nach Diagnose (nur Candidämie; invasive Candidiasis) und APACHE II-Punktzahl/absolute Neutrophilenzahl (ANC) randomisiert und stratifiziert worden.
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Für die primären Analysen wird eine Nichtunterlegenheits (NU)-Grenze von 20 % verwendet. Die NU-Grenze basiert auf einer Analyse von Studien, in denen Patienten keine oder eine unzureichende Behandlung erhielten, sowie auf dem hohen ungedeckten medizinischen Bedarf bei Patienten mit Candidämie und/oder invasive Candidiasis.</p> <p>Begründung des Stichprobenumfangs für den primären Wirksamkeitsendpunkt FDA (ACM am 30. Tag): Für den FDA-Endpunkt ACM wird davon ausgegangen, dass 85 % der Probanden für die mITT-Population auswertbar sind, wobei eine NU-Grenze von 20 %, ein einseitiges Alpha von 0,025, eine ACM-Rate von 20 % in beiden Behandlungsgruppen, eine 1:1-Randomisierung und die auf einer kontinuieritätskorrigierten Z-Statistik basierende Methodik für den Stichprobenumfang zugrunde gelegt werden, so dass eine Gesamtzahl von 184 Probanden in der mITT-Population eine Power von 89,7 % für den Nachweis von NU bietet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Begründung des Stichprobenumfangs für den primären Wirksamkeitsnachweis EMA (globale Heilung): Bei einer NU-Grenze von 20 %, einem einseitigen Alpha von 0,025, einer Power von 80 %, einer 1:1-Randomisierung, einer globalen Heilungsrate von 70 % sowohl in der Rezafungin-Injektions- als auch in der Caspofungin-Gruppe und der auf einer kontinuieritätskorrigierten Z-Statistik basierenden Methodik für den Stichprobenumfang werden insgesamt 184 Probanden (92 Probanden in jeder Behandlungsgruppe) in der mITT-Population benötigt. Unter der Annahme, dass 85 % der Probanden für die mITT-Population auswertbar sind, werden insgesamt etwa 218 Probanden randomisiert.</p> <p>Somit bieten die insgesamt 222 tatsächlich randomisierten Probanden eine ausreichende Aussagekraft für die primären Wirksamkeitsanalysen sowohl für die FDA als auch für die EMA in der mITT-Population.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Es sind keine Zwischenanalysen geplant, mit Ausnahme der Überprüfung der Sicherheitsdaten durch ein unabhängiges, externes DSMB. Die Sicherheitsdaten werden überprüft, wenn etwa 50 % der Probanden randomisiert sind, sowie bei Bedarf bei unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse während der laufenden Studie.</p> <p>Für die Probanden, die vorzeitig aus der Studie ausschieden wird die Anzahl, der Prozentsatz der Probanden, sowie der Hauptgrund für das vorzeitige Ausscheiden erfasst.</p>
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Das Studienmedikament wurde über eine interaktive Antworttechnologie (IRT) zugewiesen.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	<p>Die Randomisierung wurde stratifiziert nach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Diagnose (nur Candidämie; invasive Candidiasis) und • APACHE-II-Score/ absolute Neutrophilenzahl (ANC) (APACHE-II-Score ≥ 20 ODER ANC < 500 Zellen/μl; APACHE-II-Score < 20 UND ANC ≥ 500 Zellen/μl) beim Screening
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	<p>Nachdem die informierte Zustimmung eingeholt wurde, wurden die Probanden auf ihre Studientauglichkeit geprüft und dann randomisiert.</p> <p>Randomisierten Probanden wird das Studienmedikament entsprechend der nächsten verfügbaren Randomisierungsnummer im jeweiligen Stratum aus dem computergenerierten Randomisierungsplan zugewiesen. Ein Proband gilt als randomisiert, wenn die Randomisierungstransaktion im IRT erfasst wird.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Zuordnung des klinischen Prüfpräparats zur Patientennummer erfolgte nach einem computergenerierten Randomisierungsplan. Der Apotheker des Studienzentrums erhält die Zuweisung des Studienmedikaments über eine interaktive Antworttechnologie (IRT).
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Bei dieser Studie handelt es sich um eine Doppelblindstudie, so dass der Prüfarzt, das Studienpersonal und die Probanden verblindet waren. In dieser Studie wurde unverblindetes Apothekenpersonal und ein unabhängiger unverblindeter Statistiker für die Erstellung des DSMB-Berichts eingesetzt. Das gesamte Studienpersonal, sowie die Probanden blieben hinsichtlich der Zuweisung der Studienmedikation verblindet, bis die Studie abgeschlossen und die Datenbank gesperrt war, mit Ausnahme des pharmazeutischen Monitors, des Programmmanagers für die Entblindung, der klinischen Versorgung, des Dokumentenmanagers und der Qualitätssicherung (weitere Einzelheiten sind im Verblindungsplan des Sponsors aufgeführt). Der pharmazeutische Monitor überwacht die Arzneimittelzubereitung und die Verantwortlichkeit für die Arzneimittel während der Studie sowie die Fälle, in denen eine Entblindung aufgrund von Sicherheits- oder Verträglichkeitsproblemen erforderlich ist. Das Daten- und Sicherheitsüberwachungsgremium (Data and Safety Monitoring Board, DSMB) ist für die Sicherheitsüberprüfungen gemäß der DSMB-Charta entblindet worden.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<u>Verabreichung</u> Beide Interventionen (Rezafungin und Caspofungin) wurden als intravenöse Lösung verabreicht., unterschieden sich aber in ihrer Dosis des Wirkstoffs. Rezafungin (aktiver pharmazeutischer Wirkstoff: Rezafunginacetat) wurde in der ersten Woche mit 400 mg, gefolgt von 200 mg in der zweiten (bis vierten) Woche verabreicht. Caspofungin wurde an Studientag 1 mit 70 mg, gefolgt von 50 mg an den fortfolgenden Studientagen verabreicht. Da der Verabreichungsplan der Interventionen Dosis-Gaben an verschiedenen Studientagen vorsah, wurde zusätzlich an solchen abweichenden Tagen ein Placebo für die jeweilige andere Intervention verabreicht. <u>Zusammensetzung der Interventionen</u> Rezafungin ist eine lyophilisierte Formulierung des Wirkstoffs Rezafunginacetat. Rezafungin wurde in Ampullen als steriles lyophilisiertes Pulver (200 mg) zur Rekonstitution vor der Verdünnung in Infusionsbeutel mit normaler Kochsalzlösung (250

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ml) geliefert. Zu den Hilfsstoffen für Rezafungin gehören Polysorbat 80, Histidin und Mannitol.</p> <p>Die Formulierung von Caspofungin enthält die Hilfsstoffe Saccharose, Mannitol, Eisessig und Natriumhydroxid.</p> <p>Die Fluconazol-Tabletten in ihrer Handlungsaufmachung waren zur Verblindung der Studie überkapselt. Zu den Hilfsstoffen für Fluconazol gehören mikrokristalline Cellulose, dibasisches Calciumphosphat wasserfrei, Povidon, Croscarmellose-Natrium, FD&C Red Dye No. 40 Aluminiumsee-Farbstoff, und Magnesiumstearat.</p>
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Die Auswertungen waren a priori in einem statistischen Analyseplan (SAP) definiert.</p> <p>Alle statistischen Tests waren zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 5 %.</p> <p>Die Auswertung des primären Endpunktes der FDA, Nichtunterlegenheit in der Gesamtmortalität in der mITT-Population, erfolgte per einseitigem Hypothesentest, der mit einem Signifikanzniveau von 2,5 % durchgeführt wurde. Dieser Nicht-Unterlegenheits-Test basierte auf der oberen Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI), das nach der nicht-adjustierten Miettinen and Nurminen-Methodik berechnet wurde. Der primäre Wirksamkeitsnachweis war der Prozentsatz der Probanden, die am Tag 30 verstarben. Lag die obere Grenze des 95 %-KI für den Unterschied in der mITT-Population unter 20 %, so wurde die Nullhypothese verworfen und die Nichtunterlegenheit von Rezafungin gegenüber Caspofungin erklärt.</p> <p>Die Analyse des primären Wirksamkeitsergebnisses der EMA wurde mit der mITT-Population durchgeführt. Der Test auf Nichtunterlegenheit wurde als einseitiger Hypothesentest mit einem Signifikanzniveau von 2,5 % durchgeführt. Dieser Nichtunterlegenheits-Test basierte auf der unteren Grenze des zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervalls (KI). Der primäre Wirksamkeitsnachweis ist der Prozentsatz der Probanden, die am Tag 14 (± 1 Tag) ein globales Ansprechen mit Heilung aufweisen, wie durch den DRC bestätigt. Wenn die untere Grenze des 95 %-KI für den Unterschied in der mITT-Population -20 % überschritt, wurde die Nullhypothese verworfen und die Nichtunterlegenheit von Rezafungin gegenüber Caspofungin gegeben.</p> <p>Die Time-to-Event-Analysen wurden nach der Kaplan-Meier-Methode unter Verwendung der 25., 50. (Median) und 75. Perzentile mit zugehörigen zweiseitigen 95 %-Konfidenzintervallen (KIs) sowie dem Prozentsatz der zensierten Beobachtungen zusammengefasst. Die Kaplan-Meier-Kurven werden nach Behandlungsgruppen dargestellt.</p> <p>Die Behandlungsunterschiede bei den sekundären Wirksamkeitseindpunkten wurden anhand von 95 %-KI bewertet, die an Tag 5, Tag 14 (± 1 Tag), Tag 30 (-2 Tage), am Ende der Behandlung (≤ 2 Tage nach der letzten Dosis) und beim Follow-up-Besuch (Tage 52–59) berechnet wurden. Zweiseitige 95 %-KI</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden für die beobachteten Unterschiede bei den globalen Heilungsraten, der mykologischen Eradikation, der radiologischen Heilung und den klinischen Heilungsraten nach der Methode von Miettinen und Nurminen ohne Stratifizierung erstellt. Die 95 %-KI sind nur für beschreibende Zwecke gedacht.</p> <p>Analysen nach Diagnose (nur Candidämie; invasive Candidiasis) und APACHE-II-Score/ ANC (APACHE-II-Score ≥ 20 ODER ANC < 500 Zellen/μl; APACHE-II-Score < 20 UND ANC ≥ 500 Zellen/μl) beim Screening wurden ebenfalls vorgelegt.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p><u>Sensitivitätsanalysen</u></p> <p>Primärer Endpunkt Gesamtmortalität an Tag 30 (-2 Tage) in der mITT-Population:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ausschluss von Probanden, deren Überlebensstatus nicht bekannt ist (diese Probanden werden in der primären Analyse als Todesfälle betrachtet). 2. Berechnung eines bereinigten 95 %-KI-Intervalls (für die Randomisierungsstratifizierungsfaktoren) unter Verwendung der stratifizierten Methodik von Miettinen und Nurminen. Bei der Berechnung des KI werden Cochran-Mantel-Haenszel-Gewichte für die Stratum-Gewichte verwendet. 3. Verwendung einer multiplen Imputation für fehlende Daten. Fehlende primäre Ergebnisdaten werden durch multiple Imputation ausgeglichen. Fünfzig Datensätze werden nach Behandlungsgruppe mit Hilfe einer logistischen Regression erstellt, in die die Randomisierungsstratifizierungsfaktoren Diagnose (nur Candidämie; invasive Candidiasis) und APACHE II-Score/ ANC (APACHE II-Score ≥ 20 ODER ANC < 500 Zellen/μl; APACHE II-Score < 20 UND ANC ≥ 500 Zellen/μl) beim Screening als prädiktive Variablen einbezogen werden. Es wird die Seed-Zahl von 101305 verwendet. Der Unterschied in der Sterblichkeitsrate wird für jeden unterstellten Datensatz berechnet und die Risikodifferenzen werden mit proc mianalyze kombiniert. <p>Primärer Endpunkt globale Heilung in der mITT-Population:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. unbestimmte Antworten werden als Erfolg gewertet. 2. Ein unangepasster zweiseitiger 95 %-KI wird für den beobachteten Unterschied in den Raten des primären Ergebnisses (Rezafungin -Behandlungsgruppe minus Caspofungin-Behandlungsgruppe) unter Verwendung der Methodik von Miettinen und Nurminen dargestellt. 3. Das primäre Ergebnis für die EMA wird in der CE-Population analysiert. Die Anzahl und der Prozentsatz der Probanden mit einem globalen Ansprechen von Heilung und Versagen werden zusammen mit einem bereinigten (für die Randomisierungsstratifizierungsfaktoren)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>zweiseitigen 95 %-KI für den Unterschied in den globalen Heilungsraten angeben.</p> <p><u>Subgruppenanalysen</u></p> <p>Es werden Subgruppenanalysen des Endpunktes Mortalität über 30 Tage (-2 Tage) und des Endpunktes des globalen Ansprechens an Tag 14 (± 1 Tag) durchgeführt, um die Konsistenz der Behandlungseffekte für verschiedene Gruppen von Probanden zu untersuchen. Um das Vorhandensein von Wechselwirkungen zwischen Behandlung und Subgruppe visuell zu bewerten, werden Forest-Plots erstellt. Die Gesamtmortalität und das globale Ansprechen werden innerhalb der folgenden Subgruppen der mITT-Population getrennt bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht (männlich versus weiblich) • Ethnie (weiß versus nicht-weiß und asiatisch versus nicht-asiatisch) • Alterskategorie (<65 Jahre versus ≥ 65 Jahre), • geografische Region (Vereinigte Staaten, Europa, Asien-Pazifik (ohne China), China), • Diagnose (nur Candidämie versus IC) und • APACHE II-Score/ANC beim Screening (APACHE II-Score ≥ 20 oder ANC < 500 Zellen/μl versus APACHE II-Score < 20 und ANC ≥ 500 Zellen/μl), APACHE II-Score beim Screening (≥ 20, < 20, 10-19, < 10), ANC beim Screening (< 500 Zellen/μl versus ≥ 500 Zellen/μl). <p>Die Gesamtmortalität nach 30 Tagen (-2 Tage) und das globale Ansprechen an Tag 14 (± 1 Tag) werden ebenfalls in den Subgruppen zusammengefasst, die nach dem Zeitpunkt der Kultur zur Dokumentation der Candidainfektion definiert sind.</p>
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Flow-Chart (siehe Abbildung 4-9) im Anschluss an diese Tabelle.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Rezafungin</u></p> <p>a) n = 100 b) n = 98 (mindestens eine Dosis), n = 66 (vollständige Behandlung) c) n = 93 (mITT Population)</p> <p><u>Caspofungin</u></p> <p>a) n = 99 b) n = 98 (mindestens eine Dosis), n = 71 (vollständige Behandlung) c) n = 94 (mITT-Population)</p>
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von	Von der ITT-Population brachen 41 (41,0 %) und 40 (40,4 %) Probanden in den Behandlungsgruppen Rezafungin respektive

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Caspofungin die Studie vorzeitig ab, wobei der Hauptgrund das Versterben des Probanden war (22,0 % bzw. 21,2 %). Während des Behandlungszeitraums bis Tag 14 brachen 34 Patienten (34 %) die Studie in der Rezafungin-Gruppe und 28 Patienten (28,3 %) in der Caspofungin-Gruppe frühzeitig ab. Die Hauptgründe für das Absetzen des Studienmedikaments vor Tag 14 waren Tod (8,0 % bzw. 8,1 % bei Rezafungin und Caspofungin) und unerwünschte Ereignisse (8,0 % bzw. 7,1 %). Andere Gründe für das Absetzen des Studienmedikaments vor dem 14. Tag (9,0 % bzw. 1,0 %) waren singulärer Natur und wiesen kein klares Muster für den Grund oder eine Beziehung zur Behandlungszuweisung auf.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (erstes Screening und erste Behandlung): 12. Oktober 2018 Studienende (letzte Studienvisite): 07. Oktober 2021
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde wie geplant beendet.
<p>a: nach CONSORT 2010.</p> <p>Abkürzungen: ACM = all-cause-mortality (Gesamtmortalität); AESI = Adverse events of special interest; APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; Candida spp. = Candida Spezies (Plural); CIPN20 = Chemotherapie-induzierte periphere Neuropathie; CTCAE = Common Terminology Criteria of Adverse Events; DRC = Data Review Committee; DSMB = Data and Safety Monitoring Board; EMA= European Medicines Agency; FDA= U.S. Food and Drug Administration; EKG = Elektrokardiogramm; EOT = end-of-treatment; IRT = interaktive Antworttechnologie; IV = intravenös; IVD = in vitro Diagnostik; KI = Konfidenzintervall; mITT = modified intent-to-treat; NMPA = National Medical Products Administration; NU = Nichtunterlegenheit PK = Pharmakokinetik; SUE = schwerwiegende UE; SARA = Skala zur Beurteilung und Bewertung von Ataxie; TEAE = treatment emergent adverse events; UE = unerwünschte Ereignisse</p>		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

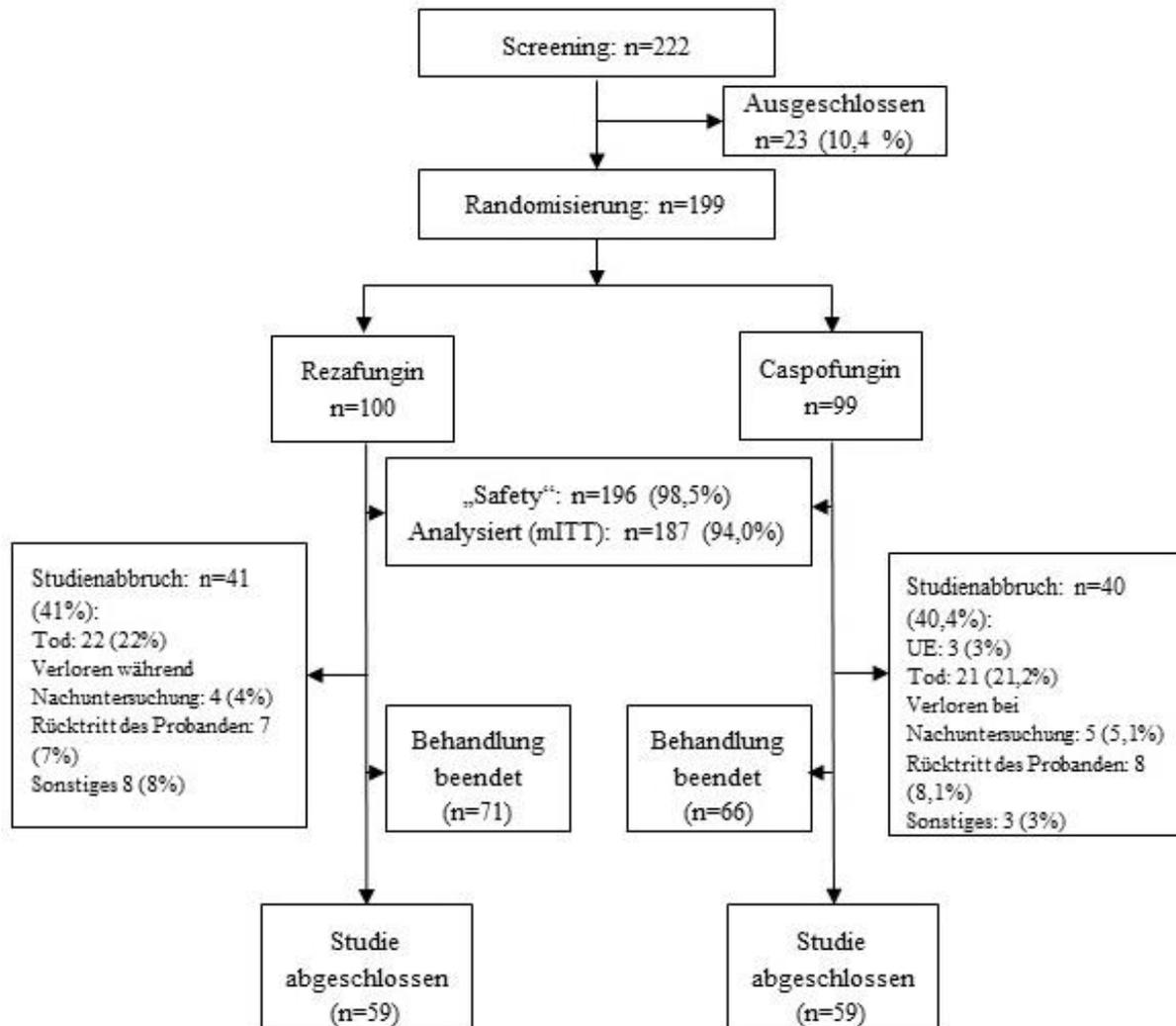


Abbildung 4-9: Patientenflussdiagramm nach CONSORT für die Studie ReSTORE.

Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Gemäß Absatz 1.3 der Anlage II.1 zum 5. Kapitel der Verfo, ist dieser Abschnitt nicht auszufüllen [13].

Tabelle 4-60 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie <Studienbezeichnung>

Studie: _____

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

ja **unklar** **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:**

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

ja unklar **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja **nein**

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber ja unklar _____ **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja unklar _____ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine** ja unklar _____ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja _____ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:_____
_____**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig _____ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
 - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
 - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
 - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
 - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
