

# Nutzenbewertung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

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

**Wirkstoff: Rezafungin**

Datum der Veröffentlichung: 2. Mai 2024

## Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis .....	3
Abbildungsverzeichnis .....	5
Abkürzungsverzeichnis .....	6
Hintergrund.....	7
1 Fragestellung.....	8
2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....	9
2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....	9
2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien .....	9
2.3 Endpunkte .....	21
2.3.1 Mortalität.....	22
2.3.2 Morbidität.....	23
2.3.3 Lebensqualität .....	33
2.3.4 Sicherheit .....	33
2.3.5 Erhebungszeitpunkte .....	36
2.4 Statistische Methoden.....	37
2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....	39
3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien.....	42
3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....	42
3.2 Mortalität .....	50
3.3 Morbidität .....	53
3.3.1 Globale Heilung (ergänzend dargestellt).....	53
3.3.2 Gesamtansprechen (ergänzend dargestellt).....	54
3.3.3 Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte „Globale Heilung“ und „Gesamtansprechen“ (ergänzend dargestellt).....	55
3.3.4 Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation (ergänzend dargestellt) .....	57
3.4 Lebensqualität.....	58
3.5 Sicherheit .....	58
4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse.....	70
4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Rezafungin .....	70
4.2 Design und Methodik der Studie.....	71
4.3 Mortalität .....	73
4.4 Morbidität .....	73
4.5 Lebensqualität.....	73
4.6 Sicherheit .....	73
5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	75
6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....	76
Referenzen .....	78
Anhang .....	79

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis .....	9
Tabelle 2: Charakterisierung der Studien ReSTORE und STRIVE .....	10
Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ReSTORE .....	16
Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie STRIVE .....	16
Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in den Studien ReSTORE und STRIVE.....	18
Tabelle 6: Kriterien für die orale Step-down-Therapie in den Studien ReSTORE und STRIVE....	20
Tabelle 7: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien ReSTORE und STRIVE.....	21
Tabelle 8: Übersicht über die Komponenten der kombinierten Endpunkte in den Studien ReSTORE und STRIVE.....	22
Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien ReSTORE und STRIVE.....	36
Tabelle 10: Verzerrungspotential der Studien ReSTORE und STRIVE .....	39
Tabelle 11: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien ReSTORE und STRIVE.....	40
Tabelle 12: Allgemeine Angaben; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, ITT-Population.....	43
Tabelle 13: Allgemeine Angaben; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population .....	44
Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation; Studien STRIVE, ReSTORE und gepoolte Population, mITT-Population .....	45
Tabelle 15: Gesamtmortalität; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population (mITT-Population).....	50
Tabelle 16: 30-Tage-Gesamtmortalität; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population (ergänzend dargestellt) .....	52
Tabelle 17: Globale Heilung zu Tag 14 und zum finalen Follow-up; Studie ReSTORE, mITT-Population (ergänzend dargestellt).....	53
Tabelle 18: Gesamtansprechen zu Tag 14 und zum finalen Follow-up; Studie STRIVE, mITT-Population (ergänzend dargestellt) .....	54
Tabelle 19: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome einer Candida-Infektion zum finalen Follow-up; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population (ergänzend dargestellt) .....	55
Tabelle 20: Mykologische Eradikation zum finalen Follow-up; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population (ergänzend dargestellt) .....	56
Tabelle 21: Klinisches Ansprechen zum finalen Follow-up; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population (ergänzend dargestellt) .....	56
Tabelle 22: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation; Studien ReSTORE und STRIVE, mITT-Population (ergänzend dargestellt).....	57
Tabelle 23: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, Sicherheitspopulation.....	59

Tabelle 24: UE mit Inzidenz $\geq 10$ %; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, Sicherheitspopulation.....	60
Tabelle 25: Schwere UE, die bei $\geq 5$ % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, Sicherheitspopulation.....	63
Tabelle 26: SUE, die bei $\geq 5$ % der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, Sicherheitspopulation.....	65
Tabelle 27: UE von besonderem Interesse; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, Sicherheitspopulation .....	66
Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien ReSTORE und STRIVE sowie der gepoolten Population .....	76

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben bis zur Follow-up-Visite; Studie ReSTORE, mITT-Population (Quelle: Studienbericht).....	51
Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben bis zur Follow-up-Visite; Studie STRIVE, mITT-Population (Quelle: Studienbericht).....	51
Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben bis zur Follow-up-Visite; Gepoolte Analyse Studien ReSTORE und STRIVE, mITT-Population (Quelle: Dossier des pU) .....	52
Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie ReSTORE (Quelle: Dossier des pU, S. 84) .....	79
Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie STRIVE für Patientinnen/Patienten nur mit Candidämie (Quelle: Dossier des pU, S. 79) .....	80
Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie STRIVE für Patientinnen/Patienten mit invasiver Candidiasis mit und ohne Candidämie (Quelle: Dossier des pU, S. 80) .....	80
Abbildung 7: Dosierungsschema für die Studie ReSTORE – Obligatorische Behandlungsphase (Quelle: Studienprotokoll) .....	81
Abbildung 8: Dosierungsschema für die Studie ReSTORE – Optionale Behandlungsphase (Quelle: Studienprotokoll) .....	82

## Abkürzungsverzeichnis

AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ANC	Absolute Neutrophilenzahl (Absolute Neutrophil Count)
APACHE-II	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	U.S. Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	modified Intention-to-Treat
N	Anzahl
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RR	Relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SGB	Sozialgesetzbuch
spp.	species pluralis
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VerfO	Verfahrensordnung des G-BA

## Hintergrund

Rezafungin ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Rezafungin zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Rezafungin in seiner Sitzung am 23. April 2024 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 1. Februar 2024 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 2. Mai 2024 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Rezafungin (REZZAYO®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. Die Bewertung bezieht sich auf folgende Indikation [10]:

Behandlung der invasiven Candida-Infektion bei Erwachsenen.<sup>1</sup>

Gemäß Fachinformation soll Rezafungin als Einzelwirkstoff mittels intravenöser Infusion in Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %), Natriumchlorid-Injektionslösung 4,5 mg/ml (0,45 %) oder 5%iger Glucose-Lösung angewendet werden. Dabei beträgt die zugelassene Dosierung eine Initialdosis von 400 mg als Einzelgabe, gefolgt von 200 mg an Tag 8 und anschließend einmal wöchentlich. Die Dauer der Behandlung sollte sich nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen der Patientinnen und Patienten richten. Die Therapie sollte über mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturergebnis fortgesetzt werden. Eine Höchstdauer gibt die Fachinformation nicht vor, es wird auf eine maximale Behandlungsdauer in klinischen Studien von 28 Tagen verwiesen.

---

<sup>1</sup> Die invasive Candida-Infektion umfasst verschiedene Manifestationsformen. In den im Dossier des pU vorgelegten zulassungsrelevanten Studien wurden Patientinnen und Patienten mit der Diagnose „(isolierte) Candidämie“ oder der Diagnose „Invasive Candidiasis (mit oder ohne Candidämie)“ eingeschlossen. Beide Diagnosen werden zu den invasiven Candidosen (bzw. Candidiasis) gezählt [11].

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

Studiename (Nummer)	Studie mit Dossier vom pU eingereicht	Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatz- nutzens erachtet	Studie relevant für die Nutzen- bewertung	Ausschlussgrund
<b>Studien zum Wirkstoff</b>				
ReSTORE <sup>1)</sup> (CD101.IV.3.05)	Ja	Ja	Ja	-
STRIVE (CD101.IV.2.03) <sup>2)</sup>	Ja	Ja	Ja	-

<sup>1)</sup> Pivotal Studie gemäß EPAR [7].

<sup>2)</sup> Supportive Studie gemäß EPAR [7].

Abkürzungen: EPAR: European Public Assessment Report; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Die für die Nutzenbewertung herangezogenen Studien entsprechen denjenigen Studien, auf denen die Einschätzungen des pU zum Zusatznutzen basieren.

#### Zur Nutzenbewertung für Rezafungin herangezogene Unterlagen

- Dossier des pU zu Rezafungin [9]
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [7]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der pivotalen Studie ReSTORE (CD101.IV.3.05) [4,5,6]
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie STRIVE (CD101.IV.2.03) [1,2,3]
- Fachinformation zu Rezafungin [10].

### 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studien

Die Nutzenbewertung von Rezafungin im vorliegenden Anwendungsgebiet basiert auf der pivotalen Zulassungsstudie ReSTORE sowie der ergänzend im Rahmen des Zulassungsverfahrens berücksichtigten Studie STRIVE. Die Studien und die Interventionen werden in den Tabellen 2 bis 6 charakterisiert. Beide Studien hatten ähnliche Ein- und Ausschlusskriterien, jeweils einen Studienarm mit Rezafungin in fachinformationskonformer Dosierung und einen Studienarm mit dem gleichen aktiven Komparator Caspofungin, einem Wirkstoff aus derselben Wirkstoffklasse (Echinocandine) wie Rezafungin. Die zeitlich frühere Phase-II-Studie STRIVE umfasste zusätzlich noch einen Studienarm mit einem nicht fachinformationskonformen Dosierungsschema von Rezafungin.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studien ReSTORE und STRIVE

Charakteristikum	Beschreibung der pivotalen Studie ReSTORE	Beschreibung der supportiven Studie STRIVE
<b>Design und Studienablauf</b>	<p>Multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin gegenüber Caspofungin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Candidämie und/oder invasiven Candida-Infektion. Das primäre Ziel war es, die Nichtunterlegenheit von Rezafungin gegenüber Caspofungin bezüglich der beiden primären Endpunkte „Gesamt-mortalität“ (gemäß FDA) und „Gesamtansprechen“ (gemäß EMA) zu demonstrieren.</p> <p><u>Randomisierung</u> der Teilnehmenden im Verhältnis 1:1 auf die folgenden Behandlungsgruppen<sup>2)</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezafungin wöchentlich (initial 400 mg, danach 200 mg)</li> <li>• Caspofungin täglich (initial 70 mg, danach 50 mg; optionale orale Step-down-Therapie mit Fluconazol nach <math>\geq 3</math> Tagen)</li> </ul>	<p>Multinationale, explorative, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rezafungin gegenüber Caspofungin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Candidämie und/oder invasiven Candida-Infektion.</p> <p>Die Studie gliederte sich in 3 aufeinanderfolgende Studienphasen<sup>1)</sup>:</p> <p><b>Teil A:</b> <u>Randomisierung</u> der Teilnehmenden im Verhältnis 1:1:1 auf die folgenden Behandlungsgruppen<sup>2)</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezafungin wöchentlich (initial 400 mg, danach 400 mg)</li> <li>• Rezafungin wöchentlich (initial 400 mg, danach 200 mg)</li> <li>• Caspofungin täglich (initial 70 mg, danach 50 mg; optionale orale Step-down-Therapie mit Fluconazol nach <math>\geq 3</math> Tagen)</li> </ul> <p><b>Teil B:</b> <u>Randomisierung</u> der Teilnehmenden im Verhältnis 2:1 auf die folgenden Behandlungsgruppen:</p> <p>B-1:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezafungin wöchentlich (initial 400 mg, danach 400 mg)</li> <li>• Caspofungin täglich (initial 70 mg, danach 50 mg; optionale orale Step-down-Therapie nach <math>\geq 3</math> Tagen)</li> </ul> <p>B-2:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rezafungin wöchentlich (initial 400 mg, danach 200 mg)</li> <li>• Caspofungin täglich (initial 70 mg, danach 50 mg; optionale orale Step-down Therapie nach <math>\geq 3</math> Tagen)</li> </ul> <p>Im Folgenden werden für die Nutzenbewertung nur die Vergleiche mit der fachinformationskonformen Dosierung von initial 400 mg, danach 200 mg (400 mg / 200 mg) Rezafungin berücksichtigt.</p>

Charakteristikum	Beschreibung der pivotalen Studie ReSTORE	Beschreibung der supportiven Studie STRIVE
	<p><u>Stratifizierung</u> der Randomisierung nach Diagnose (nur Candidämie; invasive Candidiasis) und APACHE-II-Score<sup>3</sup> / ANC (APACHE-II-Score <math>\geq 20</math> oder ANC &lt; 500 Zellen/<math>\mu</math>l; APACHE-II-Score &lt; 20 und ANC <math>\geq 500</math> Zellen/<math>\mu</math>l) beim Screening.</p> <p><u>Studienphasen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (<math>\leq 4</math> Tage, 96 Stunden)</li> <li>• Behandlungsphase<sup>2</sup>) (<math>\geq 14</math> bis <math>\leq 28</math> Tage)</li> <li>• Nachbeobachtung (letzte Visite Tag 52 bis 59)</li> </ul> <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>	<p><u>Stratifizierung</u> der Randomisierung nach der beim Screening verwendeten Methode zur Feststellung der Diagnose (Blutkultur / Schnelle IVD oder positive Gram-Färbung / Kultur aus einer Probe, die an einer normalerweise sterilen Stelle entnommen wurde).</p> <p><u>Studienphasen</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (<math>\leq 2</math> Tage, 48 Stunden)</li> <li>• Behandlungsphase<sup>2</sup>) (<math>\geq 14</math> bis <math>\leq 21</math> Tage bei Candidämie und <math>\geq 14</math> bis <math>\leq 28</math> Tage bei invasiver Candidiasis)</li> <li>• Nachbeobachtung (letzte Visite Tag 45 bis 52 bei Candidämie und Tag 52 bis 59 bei invasiver Candidiasis)</li> </ul> <p>Die Studie ist abgeschlossen.</p>
<b>Population</b>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Bestätigte mykologische Diagnose von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis mittels einer Probe, die <math>\leq 4</math> Tage (96 Stunden) vor der Randomisierung entnommen wurde, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 1</math> positive Blutkultur für Hefe oder Candida oder</li> <li>○ positiver Test auf Candida mit einem vom Sponsor zugelassenen IVD-Schnelltest oder</li> <li>○ 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.</li> </ul> </li> <li>• <math>\geq 1</math> systemische Anzeichen, die auf eine Candidämie oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind (z. B. Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe, lokale Entzündungszeichen), die ab <math>\leq 12</math> Stunden vor der qualifizierenden positiven Kultur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung auftraten.</li> </ul>	<p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\geq 18</math> Jahre</li> <li>• Bestätigte mykologische Diagnose von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis mittels einer Probe, die <math>\leq 4</math> Tage (96 Stunden) vor der Randomisierung entnommen wurde, definiert als: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <math>\geq 1</math> positive Blutkultur für Hefe oder Candida oder</li> <li>○ positiver Test auf Candida mit einem vom Sponsor zugelassenen IVD-Schnelltest oder</li> <li>○ positive Gram-Färbung für Hefe oder positive Kultur für Candida spp. aus einer Probe, die von einer normalerweise sterilen Stelle stammt.</li> </ul> </li> <li>• <math>\geq 1</math> systemische Anzeichen auf, die auf eine Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind (z. B. Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe), die ab <math>\leq 4</math> Stunden vor der qualifizierenden positiven Kultur bis zum Zeitpunkt der Randomisierung auftraten.</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung der pivotalen Studie ReSTORE	Beschreibung der supportiven Studie STRIVE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bereitschaft, eine medizinische Behandlung zur Heilung von Infektionen einzuleiten oder fortzusetzen, einschl. der Einnahme von Antibiotika und chirurgischer Eingriffe, falls erforderlich.</li> <li>• Bei Diagnose Candidämie, Abnahme von Blutkulturen innerhalb von 12 Stunden vor der Randomisierung in die Studie. Das Ergebnis dieser Blutkulturen war nicht erforderlich für die Aufnahme in die Studie.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine der folgenden Formen der invasiven Candidiasis bei Studienbeginn: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Septische Arthritis in einem Prothesengelenk (septische Arthritis in einem nativen Gelenk war zulässig)</li> <li>○ Osteomyelitis</li> <li>○ Endokarditis oder Myokarditis</li> <li>○ Meningitis, Endophthalmitis, Chorioretinitis oder eine Infektion des zentralen Nervensystems</li> <li>○ Chronische disseminierte Candidiasis</li> <li>○ Candidiasis der Harnwege aufgrund einer aufsteigenden Candida-Infektion als Folge einer Obstruktion oder chirurgischen Instrumentierung des Harntrakts</li> </ul> </li> <li>• Systemische Behandlung mit einem Antimykotikum in zugelassener Dosierung zur Behandlung der Candidämie für &gt; 48 Stunden in den letzten 96 Stunden vor der Randomisierung. Ausnahme: Erhalt einer antimykotischen Therapie, auf die ein in Kultur isolierter Candida spp. in Kultur nicht empfindlich war.</li> <li>• Alanin- oder Aspartat-Aminotransferase-Werte &gt; 10-fachen des oberen Grenzwerts der Norm.</li> <li>• Schwere Leberfunktionsstörung bei chronischer Zirrhose in der Vorgeschichte (Child-Pugh-Score &gt; 9).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bereitschaft, eine medizinische Behandlung zur Heilung von Infektionen einzuleiten oder fortzusetzen, einschl. der Einnahme von Antibiotika und ggf. chirurgischer Eingriffe, falls erforderlich.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eine der folgenden Formen der invasiven Candidiasis: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Septische Arthritis in einem Prothesengelenk (septische Arthritis in einem nativen Gelenk war zulässig)</li> <li>○ Osteomyelitis</li> <li>○ Endokarditis oder Myokarditis</li> <li>○ Meningitis, Endophthalmitis oder eine Infektion des zentralen Nervensystems</li> </ul> </li> <li>• Systemische Behandlung mit einem Antimykotikum in zugelassener Dosierung zur Behandlung der Candidämie oder invasiven Candidiasis über einen Zeitraum von &gt; 48 Stunden in den letzten 96 Stunden vor der Randomisierung. Ausnahmen: Erhalt einer antimykotischen Therapie, für die die beim Screening in qualifizierten Kulturen isolierten Candida spp. nicht empfindlich waren.</li> <li>• Alanin- oder Aspartat-Aminotransferase-Werte &gt; 10-fachen des oberen Grenzwerts der Norm.</li> <li>• Schwere Leberfunktionsstörungen bei chronischer Zirrhose in der Vorgeschichte (Child-Pugh-Score &gt; 9).</li> </ul>

Charakteristikum	Beschreibung der pivotalen Studie ReSTORE	Beschreibung der supportiven Studie STRIVE		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbleibender 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.</li> <li>• Ataxie, Tremor, motorische Neuropathie oder sensorische Neuropathie des Grades 2 oder höher nach CTCAE-Version 5.0.</li> <li>• Schwere Ataxie, Tremor oder Neuropathie, Diagnose „Multiple Sklerose“ oder Bewegungsstörung (einschl. Parkinson- oder Huntington-Krankheit) in der Vorgeschichte.</li> <li>• Geplante oder laufende Therapie mit einem schwer oder moderat neurotoxischen Medikament bei Personen mit Ataxie, Tremor, motorischer oder sensorischer Neuropathie CTCAE-Grad 1 oder höher.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verbleibender Gefäßkatheter oder eine Vorrichtung, die nicht entfernt werden konnte, und wahrscheinlich die Quelle der Candidämie oder der invasiven Candidiasis war.</li> <li>• Neutropenie (ANC <math>\leq</math> 500 Zellen/<math>\mu</math>l) beim Screening oder zu erwartende Neutropenie während der Studie.</li> </ul>		
<b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>	Gescreent gesamt: N = 222 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 199 Intervention: N = 100 Kontrolle: N = 99	<b>Teil A</b> Gescreent gesamt: N = 115 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 72 Intervention: N = 36 <sup>4)</sup> Kontrolle: N = 36	<b>Teil B</b> Gescreent gesamt: N = 104 Randomisiert/Eingeschlossen: N = 54 Intervention: N = 21 <sup>4)</sup> Kontrolle: N = 33	
<b>Ort und Zeitraum der Durchführung; Datenschnitte</b>	<b>Studienzentren</b> Die Studie wurde in 15 Ländern in 72 Zentren <sup>5)</sup> durchgeführt: Australien, Belgien, Bulgarien, China, Kolumbien, Spanien, Frankreich, Griechenland, Israel, Italien, Südkorea, Singapur, Thailand, Taiwan, USA.  <b>Studienzeitraum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: 12.10.2018</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite: 07.10.2021</li> </ul> <b>Datenschnitte</b> Keine genauen Angaben, als Datum der letzten Visite ist im Studienbericht der 07.10.2021 genannt. <sup>6)7)</sup>		<b>Studienzentren</b> Die Studie wurde in 10 Ländern in 67 Zentren durchgeführt: Belgien, Bulgarien, Kanada, Griechenland, Ungarn, Italien, Rumänien, Russland, Spanien, USA.  <b>Studienzeitraum</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erste Person, erste Visite: 26.07.2016</li> <li>• Letzte Person, letzte Visite: 18.04.2019</li> </ul> <b>Datenschnitte</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil A:               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Interimsanalyse am 13.11.2017</li> <li>○ Finaler Datenschnitt: 28.02.2018</li> </ul> </li> <li>• Teil B: 16.07.2019</li> </ul>	

Charakteristikum	Beschreibung der pivotalen Studie ReSTORE	Beschreibung der supportiven Studie STRIVE
<b>Endpunkte gemäß Studienprotokoll</b>	<p><b>Primärer Endpunkt</b>  <u>EMA</u>            Nichtunterlegenheit in der „Globalen Heilung an Tag 14“, definiert durch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mykologischen Eradikation</li> <li>• Klinische Heilung</li> <li>• Radiologische Heilung (bei invasiver Candidiasis)</li> </ul> <p><u>FDA</u>            Nichtunterlegenheit in der „30-Tage-Gesamtmortalität“</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mykologischen Eradikation, klinische und radiologische Heilung</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit, Pharmakokinetik</li> </ul> <p><b>Weitere / Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Abklingen systemischer Symptome</li> <li>• Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur</li> <li>• Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation</li> </ul>	<p><b>Primärer Endpunkt</b>            „Gesamtansprechen an Tag 14“, definiert durch</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mykologische Eradikation</li> <li>• Verschwinden der zurechenbaren systemischen Anzeichen</li> <li>• Keine Änderung der antimykotischen Therapie</li> <li>• Kein „Lost to Follow-up“</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b>            Mykologische Eradikation, klinische Heilung</p> <p><b>Weitere / Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 30-Tage-Gesamtmortalität</li> <li>• Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur</li> <li>• Sicherheit und Verträglichkeit, Pharmakokinetik</li> </ul>

- <sup>1)</sup> Teil B der Studie wurde mit Protokoll-Amendment 5 vom 04.08.2017 eingeführt mit dem Ziel, die Fallzahl zur weiteren Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Rezafungin zu erhöhen. Das ursprünglich gewählte Dosierungsschema von Rezafungin 400 mg / 400 mg (Teil B-1) wurde nach entblindeter Analyse der Daten aus Teil A mit Protokoll-Amendment 6 umgestellt auf ein Dosierungsschema von 400 mg /200 mg Rezafungin (Teil B-2). Alle Patientinnen und Patienten, die unter Amendment 5 des Studienprotokolls eingeschlossen worden waren, wurden mit dem Dosierungsschema aus Teil B-1 weiterbehandelt.
- <sup>2)</sup> Zur Aufrechterhaltung der Verblindung wurden Placebo-Infusionen sowie orale Placebos verabreicht. Weitere Details zum Interventionsschema sind Tabelle 5 zu entnehmen.
- <sup>3)</sup> Modifiziert nach Knaus et al. (1985) [8]. Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung in der Studie ReSTORE. Der APACHE-II-Score dient zur Bewertung der Krankheitsschwere und des Sterberisikos in der Intensivmedizin. Er berücksichtigt den aktuellen Gesundheitszustand der Patientin / des Patienten, ihr/sein Alter sowie Begleiterkrankungen. Erhöhte Werte gehen einher mit einem erhöhten Risiko, im Krankenhaus zu versterben.
- <sup>4)</sup> Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die gepoolten Auswertungen von Teil A und Teil B berücksichtigt, welche die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe (Caspofungin) beinhalten (N = 69), sowie die Patientinnen und Patienten der Interventionsgruppe, welche Rezafungin in der fachinformationskonformen Dosierung von anfänglich 400 mg und nachfolgend 200 mg erhalten hatten (N = 57). Daten von Patientinnen und Patienten aus dem Rezafungin-Arm in der nicht-fachinformationskonformen Dosierung (N = 35 aus Teil A und N = 46 aus Teil B) wurden nicht berücksichtigt.
- <sup>5)</sup> Im Studienbericht sind 66 Studienzentren genannt, im Anhang zum Studienbericht sind 72 Studienzentren aufgeführt; in Modul 4 sind ebenfalls 72 Studienzentren für die Studie ReSTORE genannt.
- <sup>6)</sup> Der genaue Zeitpunkt des Datenschnitts für die Studie ReSTORE ist unklar. Laut Studienbericht wurde die letzte teilnehmende Person am 16.08.2021 eingeschlossen, die letzte Visite war am 07.10.2021, das Studienende der 11.10.2021. Es ist unklar, wie das Studienende definiert ist bzw. welche Daten zwischen der letzten Visite und dem

Studienende gesammelt wurden. Der EPAR nennt als Datenschnitt den 30. bzw. 31. November 2021. Im Studienbericht sind alle Ergebnistabellen dem Datum des Abrufs der Daten („Date of Data Extraction“) zugeordnet (01.12.2021), Angaben zum Datum des Datenschnitts finden sich dort nicht.

<sup>7)</sup> Geplant waren laut den finalen Versionen des Studienprotokolls und SAP zwei Datenschnitte: Der erste sollte nach Einschluss von ungefähr 184 Patientinnen und Patienten in die mITT-Population erfolgen, das war am 16.08.2021 der Fall. Geplant ist ferner ein zweiter Datenschnitt nach Beendigung einer erweiterten Einschlussphase für Patientinnen und Patienten aus China. Gegenstand der geplanten Auswertungen zum zweiten Datenschnitt sind lediglich Daten von Patientinnen und Patienten aus China (aus der ersten und der erweiterten Einschlussphase kombiniert). Diese Daten sind im aktuellen Studienbericht nicht enthalten.

Abkürzungen: ANC: Absolute Neutrophilenzahl; APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CTCAE: National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events; EMA: European Medicines Agency; EPAR: European Public Assessment Report; FDA: U. S. Food and Drug Administration; IVD: In-vitro-Diagnostik; mITT: modified Intention-to-Treat; SAP: Statistischer Analyseplan; spp.: species pluralis.

Der schematische Ablauf der beiden Studien ReSTORE und STRIVE ist im Anhang abgebildet (Abbildung 4–8).

## Protokolländerungen

### Studie ReSTORE

In der Studie ReSTORE wurden 8 Änderungen des Originalprotokolls vom 14.06.2018 vorgenommen, 5 globale und 3 länderspezifische Änderungen. 6 der 8 Protokolländerungen wurden nach Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden (12.10.2018) eingeführt.

*Tabelle 3: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie ReSTORE*

Amendment	Wesentliche Änderungen Studie ReSTORE
Version A3 vom 06.11.2018 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des primären Studienziels der EMA, um die radiologische Heilung mit in die Definition einzuschließen (zur Qualifizierung von Personen mit invasiver Candidiasis), und daraus resultierende Änderungen der sekundären Ziele.</li> <li>• Änderung der Studienendpunkte und zugehörigen Beschreibungen, um der Änderung des primären Studienziels Rechnung zu tragen.</li> </ul>

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; k. A.: keine Angabe.

### Studie STRIVE

In der Studie STRIVE wurden 7 Änderungen des Originalprotokolls vom 18.02.2016 vorgenommen, 6 globale und 1 länderspezifische Änderung. 6 der 7 Protokolländerungen wurden nach Einschluss der/des ersten Studienteilnehmenden (26.07.2016) eingeführt.

Zusätzlich zu den Protokoll-Amendments wurden 3 Entblindungsvereinbarungen geschlossen, in denen eine Interimsanalyse sowie Analysen der Daten aus Teil A (2 verschiedene Dosierungen in parallelen Armen) der Studie STRIVE spezifiziert wurden.

Mit Amendment 3, 5 Monate nach Studienbeginn, wurde die Indikation für die Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten mit invasiver Candidiasis erweitert. Hervorzuheben ist ferner die frühzeitige Aufhebung der Verblindung eines Teils der Daten aus der Studie STRIVE, noch bevor die Rekrutierung und Datenerhebung für Teil B beendet war.

*Tabelle 4: Für die Nutzenbewertung relevante Protokolländerungen der Studie STRIVE*

Amendment	Wesentliche Änderungen Studie STRIVE
Version A3 vom 23.02.2017 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hinzufügen der Eignung von Personen mit invasiver Candidiasis, und Ergänzen der Behandlung, Zeitpunkte, Bewertungen und Beschreibungen, die einzig auf diese Population zutreffen.</li> <li>• Erweiterung der Definition der mykologischen Eradikation auf negative Kulturen aus anderen, normalerweise sterilen Stellen, die initial positiv waren.</li> </ul>
Version A4 vom 05.04.2017 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Klarstellung, dass der Follow-up-Besuch für alle Teilnehmenden mit invasiver Candidiasis an den Tagen 52 bis 59 stattfindet.
Version A5 vom 04.08.2017 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teil B der Studie wurde hinzugefügt, um die Stichprobengröße der Studie zu erhöhen: Nach Einschluss von etwa 90 Personen in die mITT-Population in Teil A soll die Einschreibung in Teil A der Studie beendet und Teil B begonnen werden. In Teil B sollen <math>\geq 45</math> zusätzliche und nicht mehr als 120 Personen eingeschlossen werden. Die Rekrutierung sollte mit Beginn der geplanten Phase-III-Studie (ReSTORE) beendet sein.</li> </ul>

Amendment	Wesentliche Änderungen Studie STRIVE
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Festlegung, dass nur für Teil B der Studie bei Personen mit einem positiven T2Candida-Panel ohne positive Candida-Kultur von einer invasiven Candidiasis ausgegangen wird.</li> <li>• Hinzufügen von Abbruchkriterien für invasive Candidiasis- und T2Candida-positive Personen ohne eine positive Blutkultur zu Baseline.</li> <li>• Festlegung von Interimsanalysen für Daten von Teil A nach Sperrung der Datenbank von Teil A.</li> </ul>
Entblindungsvereinbarung vom 14.11.2017 (basiert auf Protokollversion A5; Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	Interimsanalyse der Studie hinzugefügt: Die Vereinbarung sah vor, dass Daten von 70 Patientinnen und Patienten, die bis zum 31.07.2017 in die Studie randomisiert worden waren, unverblindet analysiert werden. Die Verblindung sollte lediglich für das biometrische Team aufgehoben werden und der Sponsor sollte nur für den Fall, dass prädefinierte Abbruchkriterien erfüllt waren, unverblindete Ergebnisse erhalten.
Entblindungsvereinbarung – Teil A Analyse vom 26.02.2018 (basiert auf Protokollversion A5; Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen in Teil A: N = 107; Teil B: k. A.)	Analyse von Teil A der Studie hinzugefügt: Die Vereinbarung sah vor, dass Daten aller 107 Patientinnen und Patienten, die bis zum 27.11. 2017 in Teil A der Studie randomisiert worden waren, unverblindet analysiert werden. Der Sponsor sollte, bis zum Abschluss von Teil B der Studie, unverblindete Ergebnisse lediglich auf aggregierter Ebene erhalten.
Addendum 1 zur Entblindungsvereinbarung – Teil A Analyse vom 14.03.2018 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen in Teil A: N = 107; Teil B: k. A.)	Addendum zur Analyse von Teil A der Studie hinzugefügt: Die Vereinbarung sah vor, dass zur Verbesserung des Reviews der Sicherheitsdaten der Sponsor die Aufhebung der Verblindung auf individueller Ebene für bis zu 5 % der teilnehmenden Personen aus Teil A der Studie anfordern kann.
Version A6 vom 20.04.2018 (Anzahl bis dahin eingeschlossene Personen: k. A.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Änderung des Behandlungsschemas für Teilnehmende, die in Teil B randomisiert mit Rezapungin behandelt werden, von Gruppe-1-Behandlungsschema (400 mg / 400 mg) auf Gruppe-2-Behandlungsschema (400 mg / 200 mg).</li> <li>• Hinzufügen der Kategorie "Neuropathie und Tremor" unter den UE von besonderem Interesse.</li> </ul>

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; mITT: modified Intention-to-Treat; UE: Unerwünschte Ereignisse.

## Charakterisierung der Intervention

Tabelle 5: Charakterisierung der Intervention in den Studien ReSTORE und STRIVE<sup>1)</sup>

Intervention	Kontrolle
<p><b>Rezafungin</b> <u>Applikationsform</u> Wöchentliche intravenöse Infusion über 60 (<math>\pm</math> 10) Minuten, bis 180 Minuten bei Infusionsreaktionen, die typisch für Echinocandine sind.</p> <p><u>Dosierung obligatorische Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 1: einmalig 400 mg</li> <li>• Woche 2: einmalig 200mg</li> </ul> <p><u>Dosierung optionale Behandlungsphase</u> <i>Studie ReSTORE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 3: einmalig 200 mg</li> <li>• Woche 4: einmalig 200 mg</li> </ul> <p><i>Studie STRIVE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 3: einmalig 200 mg</li> <li>• Woche 4: einmalig 200 mg nur bei invasiver Candidiasis (mit/ohne Candidämie)</li> </ul>	<p><b>Caspofungin</b> <u>Applikationsform</u> Tägliche intravenöse Infusion über 60 (<math>\pm</math> 10) Minuten, bis 180 Minuten bei Infusionsreaktionen, die typisch für Echinocandine sind.</p> <p><u>Dosierung obligatorische Behandlungsphase</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tag 1: 70 mg/Tag Caspofungin</li> <li>• Tag 2–14: 50 mg/Tag Caspofungin</li> </ul> <p><u>Dosierung optionale Behandlungsphase</u> <i>Studie ReSTORE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 3: 50 mg/Tag Caspofungin</li> <li>• Woche 4: 50 mg/Tag Caspofungin</li> </ul> <p><i>Studie STRIVE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Woche 3: 50 mg/Tag Caspofungin, Tag</li> <li>• Woche 4: 50 mg/Tag Caspofungin nur bei invasiver Candidiasis (mit/ohne Candidämie)</li> </ul> <p><u>Bei Erfüllen der Step-down-Kriterien<sup>2)</sup> nach <math>\geq</math> 3 Tagen<sup>3)</sup> Wechsel zu einer oralen Therapie mit dem Wirkstoff Fluconazol</u> <i>Studie ReSTORE</i> 6 mg/kg Fluconazol täglich (gerundet auf den nächsten 200mg-Schritt) mit einer Tageshöchstdosis von maximal 800 mg.</p> <p><i>Studie STRIVE</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1. Step-down-Tag: einmalig 800 mg</li> <li>• Anschließend täglich 400 mg</li> </ul> <p>Bei Personen mit Nierenschäden<sup>4)</sup> sollte die Dosis angepasst werden auf eine Tageshöchstdosis von 400 mg; in der Studie STRIVE sollte ab Tag 2 der Step-down-Therapie für diese Personen eine Reduktion auf 200 mg/Tag erfolgen. Bei Personen mit Dialyse sollte die Verabreichung nach Dialyse erfolgen.</p>
<p><u>Placebo zur Aufrechterhaltung der Verblindung</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Placebo für Caspofungin i. v. <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tag 2–7, 9–14 (obligatorische Behandlungsphase)</li> <li>○ Tag 16–21, 23–28 (optionale Dosierungsphase)</li> </ul> </li> <li>• Bei Erfüllen der Step-down-Kriterien<sup>2)</sup> nach <math>\geq</math> 3 Tagen tägliche orale Therapie mit Placebo zusätzlich zu den Rezafungin-Infusionen.</li> </ul>	<p><u>Placebo zur Aufrechterhaltung der Verblindung</u> Nach Wechsel zu einer oralen Fluconazol-Therapie: Intravenöses Placebo an den Tagen der geplanten Rezafungin-Applikation (Tag 8, Tag 15 [wenn zutreffend] und Tag 22 [wenn zutreffend]).</p>
<p><u>Dauer der Intervention</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Studie ReSTORE</i>: <math>\geq</math> 14 bis <math>\leq</math> 28 Tage</li> <li>• <i>Studie STRIVE</i>: <math>\geq</math> 14 bis <math>\leq</math> 1 Tage bei Candidämie, <math>\geq</math> 14 bis <math>\leq</math> 28 Tage bei invasiver Candidiasis (mit/ohne Candidämie)</li> </ul>	<p><u>Dauer der Intervention</u> Wie im Interventionsarm.</p>

Intervention	Kontrolle
<u>Dosisanpassungen</u> Nicht erlaubt.	<u>Dosisanpassungen</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei moderaten Leberschäden (Child-Pugh-Score 7–9): Initiale Dosis Caspofungin von 70 mg zu Tag 1, danach 35 mg/Tag.</li> <li>• Bei Gewicht &gt; 80 kg oder Einnahme von Rifampin, Nevirapin, Efavirenz, Phenytoin, Dexamethason oder Carbamazepin (beide Studien): Caspofungin 70 mg/Tag.</li> <li>• <i>Studie ReSTORE</i>: Dosisanpassungen aufgrund von DDI oder Gewicht sind nach prüfärztlicher Einschätzung gemäß Fachinformation möglich.</li> </ul>
<u>Regeln zum Abbruch der Studienmedikation</u> Die Behandlung wurde regelhaft nach 21 Tagen (Teilnehmende der Studie STRIVE mit ausschließlich Candidämie) bzw. 28 Tagen abgeschlossen. Die Behandlung konnte nach prüfärztlicher Einschätzung bei Erfüllung aller folgender Kriterien beendet werden: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Beide Studien</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mindestens 14 Tage Behandlung.</li> <li>○ Klinischer Zustand nach prüfärztlicher Einschätzung stabil.</li> <li>○ Auflösung aller zu Baseline vorhandenen systemischen Anzeichen für eine Candidämie und/oder invasiven Candidiasis.</li> <li>○ Bei invasiver Candidiasis: Dokumentierte oder vermutete Eradikation der invasiven Candidiasis.</li> </ul> </li> <li>• <i>Studie ReSTORE</i>: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Bei positiver Blutkultur zum Zeitpunkt des Screenings: Letzte verfügbare Blutkultur nach Baseline war negativ für <i>Candida spp.</i></li> <li>○ Bei unzureichendem Ansprechen, definiert als positive Blutkulturen trotz durchgängig adäquater Administration der Studienmedikation, sollte die Studienmedikation abgesetzt und eine Salvage-Therapie eingeleitet werden. Die teilnehmende Person sollte weiterhin in der Studie verbleiben bis zur finalen Follow-up-Visite. Die maximale Dauer an positiven Blutkulturen vor dem Wechsel auf eine andere antifungale Therapie war 7 Tage. Nach prüfärztlicher Einschätzung konnte der Abbruch der Studienmedikation aufgrund von unzureichendem Ansprechen bereits vor Tag 7 erfolgen.</li> </ul> </li> <li>• <i>Studie STRIVE</i>:  Zwei Post-Baseline-Blutkulturen im Abstand von <math>\geq 12</math> Stunden waren negativ für <i>Candida spp.</i>, ohne positive Blutkultur in der Zwischenzeit, und keine nachfolgend positiven Blutkulturen.</li> </ul>	
<b>Nicht erlaubte Begleitmedikation</b> Systemische Antimykotika. <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Gebrauch von Cyclosporin sollte begrenzt sein auf Patientinnen und Patienten, bei denen ein potentieller Benefit das Risiko für DDI und Hepatotoxizität mit Caspofungin überwiegt.</li> <li>• Fluconazol sollte nicht gleichzeitig mit Terfenadin, Cisaprid, Astemizol, Erythromycin, Pimozid, Chinidin, Halofantrin oder irgendeinem anderen Wirkstoff, welcher über CYP3A4 metabolisiert wird und welcher eine Verlängerung des QT-Intervalls bewirkt, gegeben werden.</li> </ul>	

<sup>1)</sup> Einzelne, studienspezifische Unterschiede sind innerhalb der Tabelle gekennzeichnet.

<sup>2)</sup> Die Step-down-Kriterien für den Wechsel auf eine orale Therapie sind in Tabelle 6 beschrieben.

<sup>3)</sup> Die Mindestdauer der intravenösen Therapie vor dem Wechsel auf eine orale Step-down-Therapie betrug mind. 3 Tage, konnte aber je nach nationalen/regionalen/lokalen Richtlinien variieren.

<sup>4)</sup> Kreatinin-Clearance  $\leq 50$  ml/min.

Abkürzungen: DDI: DOPA-Decarboxylase-Inhibitor; spp.: species pluralis.

**Tabelle 6: Kriterien für die orale Step-down-Therapie<sup>1)</sup> in den Studien ReSTORE und STRIVE**

Kontrolle
<p><b>Kriterien in beiden Studien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Fähigkeit zur Einnahme oraler Medikamente.</li> <li>• <math>\geq 3</math> Tage intravenöses Studienmedikament (oder die Mindestdauer der intravenösen Therapie, die in den nationalen/regionalen/lokalen Richtlinien des Standortes empfohlen wird, je nachdem, welcher Wert höher ist).</li> <li>• Die isolierte Candida spp. ist sensitiv gegenüber Fluconazol.</li> <li>• Der klinische Zustand der Patientin / des Patienten wird nach prüfärztlicher Einschätzung als stabil angesehen.</li> <li>• Negative Blutkultur <math>\geq 48</math> Stunden vor Beginn der oralen Verabreichung des Studienmedikaments. <i>Studie STRIVE</i>: Zwei negative Blutkulturen <math>\geq 48</math> Stunden vor Beginn der oralen Verabreichung des Studienmedikaments, im Abstand von <math>\geq 12</math> Stunden negativ für Candida spp., ohne zwischenzeitlich positive Blutkultur.</li> <li>• Keine Anzeichen einer mittelschweren oder schweren Leberschädigung (Alanin- oder Aspartat-Aminotransferase <math>&gt; 3 \times</math> ULN in Studie STRIVE, <math>&gt; 5 \times</math> ULN in Studie ReSTORE).</li> <li>• Keine Überempfindlichkeitsanamnese gegen Azole oder andere Kontraindikationen für die Anwendung von Fluconazol oder seinen Hilfsstoffen, einschl. der gleichzeitigen Anwendung folgender Arzneimittel: Terfenadin, Cisaprid, Astemizol, Erythromycin, Pimozid und Chinidin.</li> <li>• Nach prüfärztlicher Ansicht kann die Patientin / der Patient eine orale Fluconazol-Therapie vertragen.</li> </ul> <p><b>Kriterien nur in der Studie ReSTORE</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alle Anzeichen und Symptome einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis, die zu Beginn der Behandlung vorhanden waren, sind abgeklungen.</li> <li>• 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) (<math>&gt; 470</math> msec. bei Männern, <math>&gt; 480</math> msec. bei Frauen).</li> <li>• Gewicht <math>\leq 130</math> kg.</li> </ul>

<sup>1)</sup> Die Kriterien galten sowohl für die Rezufungin- als auch für die Caspofungin-Gruppe. Bei Erfüllung der Kriterien erhielt die Rezufungin-Gruppe ein orales Placebo und die Caspofungin-Gruppe den oralen Wirkstoff Fluconazol nach dem Schema in Tabelle 5.

Abkürzungen: spp.: species pluralis; ULN: Oberer Grenzwert.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, die zugehörigen Studienberichte, Studienprotokolle, SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studien wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 7 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 7: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studien ReSTORE und STRIVE*

Endpunkt	Kategorie	Berücksichtigung im Dossier des pU		Berücksichtigung in der Nutzenbewertung	
		ReSTORE	STRIVE	ReSTORE	STRIVE
Gesamtmortalität	Mortalität	Ja	Ja	Ja	Ja
30-Tage-Gesamtmortalität <sup>1)</sup>		Ja	Ja	Ergänzend	Ergänzend
Globale Heilung <sup>2)</sup>	Morbidität	Ja	-	Ergänzend	-
Gesamtansprechen <sup>3)</sup>		-	Ja	-	Ergänzend
Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome		Ja	Ja	Ergänzend	Ergänzend
Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur		Ja	Ja	Nein	Nein
Mykologische Eradikation		Ja	Ja	Ergänzend	Ergänzend
Klinisches Ansprechen		Ja	Ja	Ergänzend	Ergänzend
Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation		Ja	Ja	Ergänzend	Ergänzend
Unerwünschte Ereignisse	Sicherheit	Ja	Ja	Ja	Ja

<sup>1)</sup> „30-Tage-Gesamtmortalität“ ist der primäre Endpunkt für die FDA in der Studie ReSTORE.

<sup>2)</sup> „Globale Heilung“ an Tag 14 ist der primäre Endpunkt für die EMA in der Studie ReSTORE.

<sup>3)</sup> „Gesamtansprechen“ an Tag 14 ist der primäre Endpunkt in der Studie STRIVE.

<sup>4)</sup> Im Dossier des pU als Verträglichkeit bezeichnet.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; FDA: U.S. Food and Drug Administration; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

Bei mehreren der berücksichtigten Endpunkte handelt es sich um kombinierte Endpunkte. Mehrere Parameter gehen als Einzelkomponenten in einen oder mehrere dieser Endpunkte ein, zum Teil sind die kombinierten Endpunkte wiederum eine Komponente eines anderen kombinierten Endpunkts. Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte. Die Operationalisierungen der Endpunkte sind detailliert in den folgenden Abschnitten dargestellt.

*Tabelle 8: Übersicht über die Komponenten der kombinierten Endpunkte in den Studien ReSTORE und STRIVE*

<b>Kombinierter Endpunkt</b>	<b>Einzelkomponente</b>	<b>Globale Heilung</b>	<b>Gesamtansprechen</b>	<b>Mykologische Eradikation</b>	<b>Klinisches Ansprechen</b>
Abklingen der systemischen Anzeichen u. Symptome		x <sup>1)</sup>	x		x
Mykologische Eradikation		x	x		
Radiologische Heilung		x			
Klinisches Ansprechen		x			
Keine neue antifungale Therapie <sup>2)</sup>		x <sup>1)</sup>	x	x	x
Negative Kultur		x <sup>1)</sup>	x <sup>1)</sup>	x	
Negativer radiologischer Befund <sup>2)</sup>		x <sup>1)</sup>	x <sup>1)</sup>	x <sup>3)</sup>	
Verlängerte Therapie (> 28 Tage) <sup>2)4)</sup>			x		x
Therapieabbruch aufgrund von UE <sup>4)</sup>			x		x
Gesamtmortalität		x <sup>1)</sup>	x <sup>1)</sup>	x	x

<sup>1)</sup> Als Komponente nicht explizit in der Operationalisierung des jeweiligen kombinierten Endpunkts in der Spalte benannt, aber in anderen Einzelkomponenten des kombinierten Endpunkts enthalten (Beispiel: „Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome“ ist eine Komponente im Endpunkt „Klinisches Ansprechen“).

<sup>2)</sup> Als Einzelkomponente nicht als eigenständiger Endpunkt analysiert.

<sup>3)</sup> Nur bei vermuteter Eradikation, siehe Beschreibung der Operationalisierung in Abschnitt 2.3.2.

<sup>4)</sup> Komponente ist ein „Misserfolg“-Kriterium in der Operationalisierung des Endpunkts.

Abkürzungen: UE: Unerwünschtes Ereignis.

## 2.3.1 Mortalität

### Gesamtmortalität

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Todesfälle wurden kontinuierlich über die gesamte Behandlungsdauer dokumentiert, sowie zu den Follow-up-Visiten, bis zu Tag 52 (Teilnehmende mit alleiniger Candidämie in der Studie STRIVE) bzw. Tag 59 (alle anderen Teilnehmenden in den Studien STRIVE und ReSTORE; siehe auch Tabelle 9). Quellen für den Vitalstatus waren die Teilnehmenden, Kontaktpersonen, Krankenhausakten sowie öffentliche Register.

Der Endpunkt „Gesamtmortalität“ war in beiden Studien als explorativer Endpunkt präspezifiziert und wurde definiert als die Zeit bis zum Tod jeglicher Ursache von Tag 1 des ersten Behandlungszyklus bis zur finalen Follow-up-Visite (siehe Tabelle 9). Personen, die zum Zeitpunkt der Follow-up-Visite noch am Leben waren, oder für die eine Nachbeobachtung nicht möglich war, wurden zum letzten bekannten Kontaktdaten zensiert.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) angesehen.

#### Validität

Die Erhebung dieses Endpunkts wird als valide betrachtet.

### **30-Tage-Gesamtmortalität**

Der Endpunkt „30-Tage-Gesamtmortalität“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Todesfälle wurden kontinuierlich über die gesamte Behandlungsdauer dokumentiert, sowie zu den Follow-up-Visiten, bis zu Tag 52 (Teilnehmende mit alleiniger Candidämie in der Studie STRIVE) bzw. Tag 59 (alle anderen Teilnehmenden in den Studien STRIVE und ReSTORE; siehe auch Tabelle 9). Quellen für den Vitalstatus waren die Teilnehmenden, Kontaktpersonen, Krankenhausakten sowie öffentliche Register.

In der Studie ReSTORE war die Gesamtmortalität zu Tag 30 (-2 Tage) in der mITT-Population (siehe Abschnitt 2.4) der primäre Endpunkt für die U.S. Food and Drug Administration (FDA) und ein sekundärer Endpunkt für die European Medicines Agency (EMA). Personen, bei denen die geplante 30-Tage-Visite zu Tag 28 oder 29 stattfand, wurden für den Endpunkt als „überlebend“ klassifiziert, sofern sie nicht später zu Tag 29 oder 30 als verstorben bekannt wurden. Personen, deren Überlebensstatus zu Tag 30 nicht bekannt war, wurden für die primäre Analyse als verstorben klassifiziert.

In der Studie STRIVE wurde dieser Endpunkt post hoc für die gepoolten Analysen der Daten aus beiden Studien berechnet.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „30-Tage-Gesamtmortalität“ wird als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

Da die Patientenrelevanz des Endpunkts „Gesamtmortalität“ (s. o.) höher eingestuft wird als die Patientenrelevanz des Endpunkts „30-Tage-Gesamtmortalität“, wird der Endpunkt ergänzend dargestellt.

#### Validität

Die Erhebung dieses Endpunkts wird als valide betrachtet. Die Klassifikation von Personen mit unklarem Überlebensstatus als „verstorben“ wird kritisch bewertet.

## **2.3.2 Morbidität**

### **Globale Heilung**

Der Endpunkt „Globale Heilung“ aus der Studie ReSTORE wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz und unklarer Validität ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die „Globale Heilung“ ist ein kombinierter Endpunkt, welcher aus den Komponenten klinisches, mykologisches und radiologisches (bei Personen mit invasiver Candidiasis) Ansprechen besteht. Die Beurteilung erfolgte in der Studie ReSTORE anhand der prüfärztlichen Einschätzung zu allen Erhebungszeitpunkten (siehe Tabelle 9) und musste durch ein unabhängiges, verblindetes Data Review Committee (DRC) bestätigt werden. In der Studie STRIVE wurde der Endpunkt nicht erhoben.

„Globale Heilung an Tag 14“ ist der primäre Endpunkt für die EMA in der Studie ReSTORE, die anderen Erhebungszeitpunkte wurden als sekundäre Endpunkte festgelegt.

Kriterien für „Globale Heilung“ waren:

- Mykologische Eradikation / Vermutete Eradikation.  
UND
- (Prüfärztlich attestiertes) Klinisches Ansprechen.  
UND
- Radiologische Heilung (nur bei Personen mit invasiver Candidiasis):
  - Verbesserung oder Verschwinden der mittels radiologischen/bildgebenden Verfahren dokumentierten Ausgangsanomalien  
UND
  - keine neuen Befunde aus radiologischen/bildgebenden Verfahren, welche auf eine invasive Candidiasis hinweisen  
UND
  - die Person war am Leben.

Die Operationalisierung der Komponenten „Mykologische Eradikation“ und „Klinisches Ansprechen“ war identisch mit den Operationalisierungen der Komponenten als einzelne Endpunkte (ausführliche Beschreibung s. u.).

„Radiologische Heilung“ wurde in der Studie ReSTORE zu allen Erhebungszeitpunkten (siehe Tabelle 9) bei Patientinnen und Patienten erhoben, welche zu Baseline eine durch radiologische/bildgebende Verfahren bestätigte invasive Candidiasis aufwiesen. Falls eine radiologische/bildgebende Untersuchung nicht durchgeführt werden konnte oder ein Befund nicht eindeutig klassifiziert werden konnte, wurde die radiologische Antwort als „unbestimmt“ klassifiziert. Ein „Versagen“ der radiologischen Antwort lag vor bei Progression oder neuen Befunden aus einer radiologischen/bildgebenden Untersuchung oder fehlender Verbesserung der Ausgangsbefunde oder wenn die Person verstorben war. „Radiologische Heilung“ wurde als binäre Komponente („Heilung“ vs. „Unbestimmte Antwort / Versagen“) für den kombinierten Endpunkt „Globale Heilung“ ausgewertet.

Der Endpunkt „Globale Heilung“ wurde als nicht erfüllt (Misserfolg) klassifiziert, wenn eine dieser drei Einzelkomponenten nicht gegeben war oder unbestimmt blieb. Wurde die Studienmedikation vor Tag 14 abgesetzt und war das Gesamtansprechen beim Besuch zum Behandlungsende ein Versagen, so galt das Gesamtansprechen an Tag 14 für die Patientin / den Patienten als „Versagen“. Wurde das Studienmedikament vorzeitig abgesetzt, weil nach prüfärztlicher Einschätzung die Patientin / der Patient klinisch geheilt war, musste die Person innerhalb des Zeitfensters von Tag 14 beurteilt werden. Wurde die Person nicht beurteilt, so galt der Endpunkt für diese Person an Tag 14 als unbestimmt.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar beschrieben. Für die einer Candidämie / invasiven Candidiasis zurechenbaren Symptome, welche zu der Teilkomponente „Klinisches Ansprechen“ gehören, ist die Operationalisierung nicht ausreichend beschrieben (s. u.).

#### Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der Teilkomponenten „Klinisches Ansprechen“ und „Mykologische Eradikation“ ist unklar (s. u. weitere Ausführungen zur Operationalisierung und Patientenrelevanz dieser beiden Endpunkte).

Eine radiologische Heilung ist für die Patientinnen und Patienten nicht unmittelbar spürbar oder relevant. Da allerdings ohne gleichzeitig eingetretenes klinisches und mykologisches Ansprechen die radiologische Heilung den Erfolg auf dem Endpunkt „Globale Heilung“ nicht bestimmen kann, überwiegen die beiden ersten Komponenten, die zumindest in Teilen für die Patientinnen und

Patienten spürbar und für die Therapiesteuerung relevant sind. Somit wird die Patientenrelevanz des kombinierten Endpunkts „Globale Heilung“ insgesamt als unklar bewertet.

Dargestellt werden der primäre Endpunkt für die EMA aus der Studie ReSTORE „Globale Heilung an Tag 14“ sowie die „Globale Heilung“ zum finalen Follow-up (siehe Tabelle 8).

#### Validität

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, welcher aus den Komponenten klinisches, mykologisches und radiologisches (bei Personen mit invasiver Candidiasis) Ansprechen besteht. Aufgrund der unklaren Validität der Erhebung der Teilkomponente „Mykologische Eradikation“ (s. u. Beschreibung dieser Teilkomponente) wird die Validität dieses Endpunkts als unklar bewertet.

#### **Gesamtansprechen**

Der Endpunkt „Gesamtansprechen“ aus der Studie STRIVE wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz und unklarer Validität ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

„Gesamtansprechen an Tag 14“ ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Studie STRIVE. Die Beurteilung erfolgte prüfärztlich zu allen Erhebungszeitpunkten mit Ausnahme der Visite zum Behandlungsende; das Gesamtansprechen an Tag 5, Tag 28 und zur finalen Follow-up-Visite waren als sekundäre Endpunkte in der Studie STRIVE definiert.

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt, dessen Bewertung als „Erfolg“ sich aus den Komponenten „Mykologische Eradikation“ und „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“ zusammensetzt.

Kriterien für „Gesamtansprechen“ waren:

- Abklingen der zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis, die zu Beginn der Behandlung vorhanden waren.

UND

- Mykologische Eradikation / Vermutete Eradikation.

Ein Misserfolg des Gesamtansprechens war gegeben, wenn eines der beiden Kriterien nicht erfüllt war, bei Fortschreiten oder Wiederauftreten der zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome. Als Misserfolg wurde ebenfalls gewertet, wenn eine neue oder verlängerte Therapie zur Behandlung von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis erforderlich war oder wenn ein UE den Abbruch der Therapie mit dem Studienmedikament (intravenös und intraoral/oral) am oder vor dem Tag der Beurteilung erforderte oder die Person verstorben war. Patientinnen und Patienten, die eine antifungale Rescue-Therapie vor Tag 14 erhalten hatten, wurden für alle folgenden Erhebungen als „Misserfolg“ gewertet.

Das Gesamtansprechen wurde als „unklar“ bewertet, wenn eines der beiden Kriterien unklar war, z. B. weil die Bewertung der klinischen Anzeichen beim Besuch oder zu Beginn der Studie aus irgendeinem Grund nicht abgeschlossen war.

Entsprechend wurde der Endpunkt binär ausgewertet („Gesamtansprechen“ vs. „Unbestimmtes Ansprechen / Misserfolg“).

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar beschrieben. Für die zurechenbaren systemischen Symptome einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis ist die Operationalisierung nicht ausreichend beschrieben (s. u.).

Aus den Kriterien für „Misserfolg“ lässt sich erschließen, dass die Kriterien für diesen Endpunkt die erweiterten Kriterien für den Endpunkt „Klinisches Ansprechen“ (kein Wechsel der antifungalen Therapie, kein vorzeitiges Abbrechen der Therapie und die Patientin / der Patient ist am Leben) mitumfassen.

### Patientenrelevanz

Die Patientenrelevanz der Teilkomponenten „Abklingen der zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome“ und „Mykologische Eradikation“ ist unklar (s. u. weitere Ausführungen zur Operationalisierung und Patientenrelevanz dieser beiden Endpunkte). Daher wird die Patientenrelevanz dieses Endpunkts als unklar eingestuft. Dargestellt wird der primäre Endpunkt der Studie STRIVE „Gesamtansprechen an Tag 14“ sowie das „Gesamtansprechen“ zum finalen Follow-up (siehe Tabelle 8).

### Validität

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Komponenten „Mykologische Eradikation“ und „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“. Weitere Komponenten, welche nicht explizit als Erfolgskriterien genannt werden, aber in die Kriterien für „Misserfolg“ eingehen, sind „Dauer der Therapie“, „Therapieabbruch aufgrund eines UE“ und „Gesamtmortalität“.

Aufgrund der unklaren Validität der Erhebung der Teilkomponente „Mykologische Eradikation“ (s. u. Beschreibung dieser Teilkomponente) wird die Validität dieses Endpunkts als unklar bewertet.

### **Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome**

Der Endpunkt „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“ wird in der Nutzenbewertung als Einzelkomponente der kombinierten Endpunkte sowie aufgrund unklarer Patientenrelevanz einzelner systemischer Anzeichen und Unsicherheiten bei der Validität der Erhebung der Symptome ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Das Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome wurde in den Studien ReSTORE und STRIVE zu einem Erhebungszeitpunkt als erfüllt angesehen, wenn die zu Baseline vorhandenen Anzeichen und Symptome, welche einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis zuzurechnen sind, vollständig abgeklungen waren und keine neuen zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome, die zu Beginn der Studie nicht vorhanden waren, aufgetreten waren. Die Einschätzung der Anzeichen und Symptome erfolgte durch die Prüferärztinnen und Prüferärzte. Der Endpunkt wurde binär ausgewertet („erfüllt“ vs. „nicht erfüllt“).

Zu den systemischen Anzeichen, welche auf eine Candida-Infektion zurückzuführen sind, zählten gemäß Studienprotokoll und Studienbericht beider Studien:

- Fieber (Mund- oder Axillartemperatur  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  oder eine Trommelfell-, Schläfen-, Rektal- oder Körperkerntemperatur  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ )
- Hypothermie (Trommelfell-, Schläfen-, Rektal- oder Körperkerntemperatur  $\leq 35^{\circ}\text{C}$ )
- Hypotonie (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 in der Studie ReSTORE,  $> 16$  Atemzüge pro Minute in der Studie STRIVE)
- Nur in der Studie ReSTORE: Lokale Anzeichen einer Entzündung (Erythem, Ödeme, Hitze und Schmerzen an der Stelle der Infektion)

Laut Modul 4 des Dossiers und laut Studienprotokoll der Studie STRIVE des pU umfasst der Endpunkt darüber hinaus die Symptome

- Müdigkeit
- Schmerzen
- Myalgie

Im Studienprotokoll der Studie STRIVE wurde darüber hinaus noch das Symptom „Aus Schlag“ genannt, und die Liste der Symptome konnte nach prüfärztlichem Ermessen um weitere Symptome erweitert werden, sofern ein Zusammenhang mit einer Candida-Infektion gesehen wurde. Genauere Angaben sind dem Dossier nicht zu entnehmen.

Der Endpunkt wurde zu allen Erhebungszeitpunkten erhoben.

### *Bewertung*

Diese Operationalisierung weicht vom Studienprotokoll der Studie ReSTORE ab, hier finden sich lediglich Anzeichen („signs“) und keine „Symptome“ („symptoms“) in der Bezeichnung des Endpunkts, und diese sind auch nicht Bestandteil der Operationalisierung. Der Studienbericht der Studie ReSTORE ist in dieser Hinsicht inkonsistent in der Bezeichnung des Endpunkts und der Beschreibung der Operationalisierung.

Da im SAP der Studie ReSTORE die Operationalisierung dieses Endpunkts neben den systemischen Anzeichen auch die genannten drei Symptome umfasst und diese auch in den Ergebnissen im Studienbericht für Baseline einzeln aufgeführt sind, wird davon ausgegangen, dass dieser Endpunkt auch bei den Folgerhebungen die drei genannten Symptome mit umfasst.

Die Operationalisierung dieses Endpunkts in den Studien STRIVE und ReSTORE wird als größtenteils übereinstimmend eingeschätzt.

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

### Patientenrelevanz

Nicht alle systemischen Anzeichen und Symptome sind gleichermaßen spürbar für die Patientin bzw. den Patienten. Die Patientenrelevanz des Endpunkts ist unklar.

### Validität

Die Erhebung dieses Endpunkts durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte anhand a priori festgelegter Anzeichen wird als valide betrachtet. Die Erhebung der Symptome „Müdigkeit“, „Schmerzen“ und „Myalgie“ kann aufgrund der genannten Unsicherheiten nicht beurteilt werden.

Für den Endpunkt ergeben sich Überschneidungen mit der Operationalisierung der Endpunkte „Globale Heilung“ (Studie ReSTORE), „Gesamtansprechen“ (Studie STRIVE) und „Klinisches Ansprechen“. Die Ergebnisse des Endpunkts werden als Einzelkomponente der kombinierten Endpunkte ergänzend dargestellt.

### **Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur**

Der Endpunkt „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Für die Erhebung des Endpunkts „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ wurden in den Studien Blutproben bevorzugt täglich oder jeden zweiten Tag entnommen, bis zur ersten negativen Blutkultur oder sofern klinisch indiziert.

Alle Blutkulturen wurden zunächst von einem lokalen Labor überprüft, sämtliche Pilz-Isolate wurden an ein Zentrallabor zur Auswertung weitergeleitet.

Für die Auswertung dieses Endpunkts wurden alle Personen der mITT-Population (siehe Abschnitt 2.4) betrachtet, welche eine nachweisliche, vom Zentrallabor bestätigte Candida-positive Blutkultur vor der Randomisierung aufwiesen.

In der *Studie ReSTORE* war das Erreichen des Endpunkts „Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur“ definiert als die Zeit (in Stunden) ab der ersten Einnahme des Studienmedikaments bis zur ersten Blutkultur, die negativ für *Candida* spp. war, ohne dass eine gegebenenfalls zeitlich später entnommene Blutkultur positiv war. Wenn an einem Tag an zwei verschiedenen Orten Blutkulturen entnommen wurden, mussten beide negativ sein.

In der *Studie STRIVE* war der Endpunkt erreicht, wenn zwei aufeinanderfolgende (im Abstand von  $\geq 12$  Stunden) Candida-negative Blutkulturen vorhanden waren, wobei die Zeit bis zur ersten negativen Probe für das Erreichen des Endpunkts gewertet wurde.

Für die gepoolten Analysen der Daten aus beiden Studien wurde die Operationalisierung der Studie ReSTORE für das Erreichen des Endpunkts verwendet.

Die Patientinnen und Patienten 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.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 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“.

Die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur bildet keine unmittelbar spürbare Symptomatik für die erkrankte Person ab. Ferner werden keine empirischen Belege dafür aufgeführt, dass die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur als Surrogat für den Therapieerfolg und/oder das Überleben der betroffenen Patientinnen und Patienten betrachtet werden kann.

In der Therapiesteuerung spielt eine negative Blutkultur lediglich für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit Candidämie eine Rolle, neben weiteren klinischen Parametern (siehe Tabelle 5). Für die Gruppe der Patientinnen und Patienten mit invasiver Candidiasis mit/ohne Candidämie muss eine negative Kultur von einer normalerweise sterilen Stelle im Körper (aus Gewebe/Flüssigkeit) vorliegen, damit eine mykologische Eradikation erreicht ist.

Darüber hinaus hat die mykologische Eradikation nur in Kombination mit weiteren Parametern (klinischer Zustand, Auflösung der systemischen Anzeichen einer Candida-Infektion sowie, bei invasiver Candidiasis, radiologische Heilung; siehe Tabelle 5) eine klinische Relevanz für die Therapiesteuerung.

„Mykologische Eradikation“ ist ein separater Endpunkt in den vorliegenden Studien (siehe Tabelle 7 und den folgenden Abschnitt). Laut Fachinformation soll die Therapie mit dem Prüfmedikament Rezafungin über mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturergebnis fortgesetzt werden. Dies ist auch die Position der deutschen Leitlinie für die Anwendung von Echinocandiden [11]. Gleichzeitig ist die maximale Dauer der Therapie auf 28 Tage beschränkt.

Eine Beendigung der Therapie vor Ablauf der 4 Wochen ist nur bei klinischer Stabilität und mykologischer Eradikation in Kombination mit Therapieerfolg in den oben genannten Parametern vorgehen (die Definitionen von „Erfolg“/„Misserfolg“ auf den genannten Parametern finden sich in den

folgenden Abschnitten). Ein Wechsel auf eine andere antifungale Therapie oder eine Salvage-Therapie richtet sich nach der Persistenz positiver Blutkulturen und/oder Kulturen an normalerweise sterilen Körperstellen sowie nach dem klinischen Zustand der Patientin / des Patienten. Die Zeit bis zur ersten negativen Blutkultur spielt demnach für die Therapiesteuerung keine relevante Rolle.

Von daher wird der Endpunkt in der vorliegenden Operationalisierung nicht als patientenrelevanter Endpunkt angesehen.

### Validität

Aufgrund der fehlenden Patientenrelevanz wird die Validität des Endpunkts nicht beurteilt.

### **Mykologische Eradikation**

Der Endpunkt „Mykologische Eradikation“ wird in der Nutzenbewertung als Einzelkomponente der kombinierten Endpunkte und aufgrund unklarer Patientenrelevanz und unklarer Validität ergänzend dargestellt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der Endpunkt „Mykologische Eradikation“ ist ein kombinierter Endpunkt aus den Komponenten „Candida-negative Blutkultur / Candida-negative Kultur von normalerweise sterilen Körperstellen“, „Notwendigkeit der Behandlung mit weiteren Antimykotika“ und „Überleben“.

Für die Erhebung des Endpunkts wurden in beiden Studien aus dem Blut und/oder von Gewebe/ Flüssigkeit aus normalerweise sterilen Körperstellen Kulturen angelegt. Kulturen sollen bevorzugt täglich oder jeden zweiten Tag angelegt werden, bis zur ersten negativen Kultur ohne nachfolgend positive Kulturen (falls nach der ersten negativen Blutkultur noch weitere angelegt wurden). Bei klinischer Indikation sollten weitere Kulturen angelegt werden. Zum finalen Follow-up (siehe Tabelle 9) sollten in der Studie ReSTORE Kulturen nur angelegt werden, wenn eine klinische Indikation vorlag. In der Studie STRIVE hingegen sollten zum finalen Follow-up bei allen Patientinnen und Patienten Kulturen aus dem Blut und bei vorheriger positiver Kultur auch von Gewebe/ Flüssigkeit aus normalerweise sterilen Körperstellen angelegt werden.

Blutkulturen sollten aus zwei Proben von zwei separaten Abnahmen bestehen, mit mehr als einer Abnahme von einer peripheren Vene ohne intravenösen Katheter.

Bei jeglicher Änderung der antifungalen Therapie sollte eine Kulturbestimmung erfolgen.

Die Proben wurden zunächst von einem lokalen Labor ausgewertet. Sämtliche Pilz-Isolate aus Kulturen aus Blut und/oder Gewebe/Flüssigkeit aus normalerweise sterilen Stellen sollten an das Zentrallabor geschickt werden.

Der Endpunkt ist eine Komponente der kombinierten Endpunkte „Globale Heilung“ (Studie ReSTORE) und „Gesamtansprechen“ (Studie STRIVE).

Der Endpunkt war erfolgreich, wenn eine „dokumentierte“ oder eine „vermutete“ mykologische Eradikation vorlag. Die Kriterien waren:

- Bei Vorliegen einer positiven Blutkultur zu Baseline:
  - Studie ReSTORE: Die letzte Blutkultur am Tag oder am Vortag der Untersuchung war negativ für *Candida* spp. und die Blutkultur war nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament angelegt worden.
  - Studie STRIVE: Die letzte Blutkultur am Tag oder am Vortag der Untersuchung sowie eine weitere Blutkultur im Abstand von mindestens 12 Stunden war negativ für *Candida* spp.
- Bei Vorliegen einer positiven Kultur isoliert von normalerweise sterilen Körperstellen zu Baseline:
  - *Dokumentierte* mykologische Eradikation: Die Kultur am Tag der Untersuchung von allen normalerweise sterilen Körperstellen, bei denen zu Baseline eine *Candida*-Infektion vorlag, war negativ. Wenn keine Kultur am Tag der Untersuchung vorlag, so war die letzte Kultur, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament entnommen wurde, negativ.

ODER

- *Vermutete* mykologische Eradikation: Wenn keine Folgekultur verfügbar war (z. B. weil die normalerweise sterile Stelle der *Candida*-Basisinfektion nicht zugänglich war) oder die letzte Kultur, die nach Beginn der Behandlung mit dem Studienmedikament gewonnen wurde, war positiv, bei einer Person mit nach prüfärztlicher Einschätzung erfolgreichem klinischen Ergebnis (d. h. keine antimykotische Notfallbehandlung und keine systemischen Anzeichen und Symptome einer invasiven Candidiasis) und Verschwinden oder Verbesserung aller radiologischen Ausgangsanomalien aufgrund der invasiven Candidiasis.

UND

- Die antimykotische Therapie für Candidämie / invasive Candidiasis wurde nicht geändert.

UND

- Die teilnehmende Person war nicht aus der Studie ausgeschieden (verstorben oder „Lost to Follow-up“).

Patientinnen/Patienten mit positiven Kulturen sowohl aus dem Blut als auch aus einer normalerweise sterilen Stelle mussten die Erfolgskriterien sowohl für das Blut als auch für die normalerweise sterile Stelle erfüllen, um als erfolgreich zu gelten.

Falls die erforderlichen Erhebungen nicht durchgeführt konnten, wurde die mykologische Antwort als „unbestimmt“ klassifiziert. Ein „Versagen“ der mykologischen Antwort lag vor bei Tod, Wechsel der antimykotischen Therapie oder dokumentierter oder vermuteter mykologischer Persistenz. Der Endpunkt „Mykologische Eradikation“ wurde binär („Erfolgreiche Eradikation“ vs. „Unbestimmte Eradikation / Versagen“) ausgewertet.

### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben.

### Patientenrelevanz und Validität

Die mykologische Eradikation basiert wesentlich auf einem objektiven Laborparameter ohne Berücksichtigung der unmittelbar spürbaren Symptomatik für die erkrankte Person. Sie gilt als Voraussetzung für den Therapieerfolg, ist allerdings nicht der einzige Parameter, aus welchem ein Therapieerfolg abgeleitet wird (siehe Operationalisierung der Endpunkte „Klinisches Ansprechen“, „Globale Heilung“ und „Gesamtansprechen“).

Obwohl zum Gesamterfolg der Behandlung auch das Verschwinden der systemischen Anzeichen und Symptome einer Candida-Infektion sowie bei Vorliegen einer invasiven Candidiasis auch eine radiologische Heilung vorausgesetzt werden, hat das mykologische Ansprechen eine zentrale Bedeutung für die Therapiesteuerung, z. B. den Wechsel auf eine andere antimykotische Therapie und zur Beendigung der Behandlung. Allerdings ist nicht dargelegt, dass durch eine dokumentierte oder vermutete mykologische Eradikation ein belastbares Kriterium für einen langfristigen und anhaltenden Therapieeffekt vorliegt.

Die Patientenrelevanz wird als unklar bewertet.

Die Erhebung dieses Endpunkts erfolgt anhand objektiver, standardisierter Bestimmung von *Candida* spp. in einem Zentrallabor. Allerdings war die Bestimmung der mykologischen Eradikation zu den Erhebungszeitpunkten ab Tag 4 in beiden Studien nur notwendig, falls keine vorherige mykologische Eradikation gezeigt worden war oder falls eine klinische Indikation vorlag; diese Indikation ist nicht weiter spezifiziert. Ferner ist unklar, wie stabil eine einmalig dokumentierte mykologische Eradikation ist. In der Studie STRIVE mussten – abweichend von der Studie ReSTORE – zwei negative Kulturen im Abstand von 12 Stunden ohne zwischenzeitlich positive Kultur für eine Eradikation vorliegen. Allerdings ist auch hier unklar, inwieweit diese Operationalisierung eine stabile, anhaltende Eradikation anzeigt. Der pU macht dazu keine weiteren Angaben, sodass die Validität der Bestimmung des Endpunkts „Dokumentierte mykologische Eradikation“ unklar bleibt. Ebenso ist die Validität der „Vermuteten mykologischen Eradikation“ nicht belegt.

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Komponenten „Candida-negative Blutkultur / Candida-negative Kultur von normalerweise sterilen Körperstellen“, „Notwendigkeit der Behandlung mit weiteren Antimykotika“ und „Überleben“.

Für den Endpunkt ergeben sich zudem Überschneidungen mit der Operationalisierung der Endpunkte „Globale Heilung“ (Studie ReSTORE) und „Gesamtansprechen“ (Studie STRIVE). Die Ergebnisse des Endpunkts werden als Einzelkomponente der kombinierten Endpunkte ergänzend dargestellt.

### **Klinisches Ansprechen**

Der Endpunkt „Klinisches Ansprechen“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund unklarer Patientenrelevanz einzelner systemischer Anzeichen und Unsicherheiten bei der Validität der Erhebung der Symptome ergänzend dargestellt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Das „Klinische Ansprechen“ ist ein kombinierter Endpunkt aus den Komponenten „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“, „Notwendigkeit der Behandlung mit weiteren Antimykotika“ und „Überleben“. Die Beurteilung erfolgte anhand der prüfärztlichen Einschätzung zu allen Erhebungszeitpunkten (siehe Tabelle 9).

„Klinisches Ansprechen“ war definiert als:

- Die zurechenbaren systemischen Anzeichen und Symptome einer Candidämie und/oder invasiven Candidiasis, die zu Beginn der Behandlung vorhanden waren, waren abgeklungen und keine neuen systemischen Anzeichen oder Symptome, die auf Candidämie und/oder invasive Candidiasis zurückzuführen sind, waren aufgetreten.

UND

- Es wurde keine neue systemische antimykotische Therapie zur Behandlung von Candidämie und/oder invasiver Candidiasis eingesetzt.

UND

- Der Patient / Die Patientin war am Leben.

Falls eine dieser Bedingungen nicht erfüllt war, wurde „Klinisches Ansprechen“ als nicht erfüllt („Misserfolg“) klassifiziert. Auch der Abbruch der Therapie aufgrund eines UE wurde als Misserfolg gewertet sowie eine Verlängerung der Therapie über die vorgesehene Maximaldauer von 28 Tage hinaus. Falls der Endpunkt „Klinische Ansprechen“ nicht bewertet werden konnte (z. B. Person war „Lost to Follow-up“ oder zog ihre Einverständniserklärung zurück) wurde der Endpunkt als „unbestimmt“ klassifiziert. Der Endpunkt wurde binär ausgewertet („Ansprechen“ vs. „Misserfolg / Unbestimmtes Ansprechen“).

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist überwiegend nachvollziehbar beschrieben. Für die Teilkomponente „Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome“ ist die Operationalisierung nicht ausreichend beschrieben (s. o.).

#### Patientenrelevanz

Die Bedeutung einer neuen systemischen antimykotischen Therapie für die Patientinnen und Patienten ist im vorliegenden Anwendungsgebiet als relevant anzusehen. Die Patientenrelevanz der Teilkomponente „Abklingen systemischer Anzeichen und Symptome“ allerdings wurde als unklar eingestuft (s. o.). Daher wird die Patientenrelevanz des vorliegenden Endpunkts ebenfalls als unklar eingestuft.

#### Validität

Es handelt sich um einen kombinierten Endpunkt aus den Komponenten „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“, „Notwendigkeit der Behandlung mit weiteren Antimykotika“ und „Überleben“. Weitere Komponenten, welche nicht explizit als Erfolgskriterien genannt werden, aber in die Kriterien für „Misserfolg“ eingehen, sind „Dauer der Therapie“ sowie „Therapieabbruch aufgrund eines UE“.

Die Validität der Teilkomponente „Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“ kann aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Operationalisierung der Symptome nicht beurteilt werden (s. o.). Die Operationalisierung der anderen Teilkomponenten wird als valide eingestuft.

Für den Endpunkt ergeben sich Überschneidungen mit der Operationalisierung des Endpunkts „Globale Heilung“ (Studie ReSTORE). Die Ergebnisse des Endpunkts werden als Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts ergänzend dargestellt.

#### **Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation**

Der Endpunkt „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ wird in der Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Für diesen Endpunkt wurden zwei Indikatoren ausgewertet: Die Gesamtzahl der Aufenthaltstage im Krankenhaus und die Gesamtzahl der Aufenthaltstage auf der Intensivstation ab Gabe des Studienmedikaments (Tag 1) bis zur letzten Nachbeobachtung. Dabei wurde jeweils die Anzahl der Tage in einem Krankenhaus und die Anzahl der Tage auf einer Intensivstation über alle Aufenthalte hinweg während des o. g. Zeitraums aufsummiert.

Alle Personen sollten initial im stationären Setting rekrutiert werden, eine Weiterbehandlung im ambulanten Setting konnte nach prüfärztlichem Ermessen erfolgen.

Wenn eine Person einen fortwährenden Krankenhausaufenthalt / Aufenthalt auf einer Intensivstation hatte, welcher vor der ersten Studiendosis begann, wurde die Dauer des Aufenthalts ab dem Tag der ersten Studiendosis gezählt (d. h.: Datum der Entlassung – Datum der ersten Studiendosis + 1). Auch hier wurden die Aufenthaltstage bis zur letzten Nachbeobachtung gezählt.

Personen, die während des Krankenhausaufenthalts starben, wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Personen, die während des Aufenthalts auf der Intensivstation starben, wurden ebenfalls nicht berücksichtigt.

Der Endpunkt war für die Studie ReSTORE im Studienprotokoll präspezifiziert, in der Studie STRIVE wurde er post hoc berechnet. Im Dossier des pU wird dieser Endpunkt für beide Studien und über beide Studien hinweg gepoolt dargestellt.

#### *Bewertung*

Es handelt sich um objektiv erfassbare Indikatoren. Es ist allerdings nicht beschrieben, wie die Erfassung von Re-Hospitalisierungen bei Studienteilnehmenden erfolgte, die während der Studiedauer von einem Aufenthalt entlassen wurden. Unklar ist auch die Erfassung von Hospitalisierungen, welche nicht im Zusammenhang mit der Studienbehandlung erfolgten, sowie die Erfassung von Hospitalisierungen bei Personen, welche die Studienteilnahme vorzeitig beendeten.

#### Patientenrelevanz

Der Endpunkt „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ wird als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

Die Validität der Erhebung dieses Endpunkts ist eingeschränkt, aufgrund folgender Limitationen und Unklarheiten: Es ist nicht beschrieben, wie die Erhebung von Re-Hospitalisierungen nach einer Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte. Es ist unklar, ob bei Personen, die die Studie vor dem finalen Follow-up abbrachen, die Erhebung für diesen Endpunkt weiter erfolgte. Ferner sind mögliche länderspezifische Besonderheiten bezüglich der Dauer von Aufenthalten in Krankenhäusern und auf Intensivstationen nicht adressiert. Darüber hinaus wurden Personen, welche vor Entlassung im Krankenhaus / auf einer Intensivstation verstarben, nicht in die Analyse miteinbezogen, was zu einer Selektion der ausgewerteten Stichprobe führt.

### **2.3.3 Lebensqualität**

Daten zur Lebensqualität wurden in den Studien ReSTORE und STRIVE nicht erhoben.

### **2.3.4 Sicherheit**

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) sollten von dem Tag des Studieneinschlusses (Unterzeichnung der Einverständniserklärung) bis zur letzten Follow-up-Visite erfasst werden. Sie wurden von den Prüferärztinnen und Prüferärzten auf einem standardisierten Erhebungsbogen festgehalten.

##### *Definitionen*

#### Unerwünschte Ereignisse

Ein UE war definiert als jegliches neues ungünstiges/unbeabsichtigtes Anzeichen/Symptom/Krankheit (einschl. klinisch signifikanter, abnormaler Laborbefunde), das zeitlich im Zusammenhang mit der Verabreichung des Studienmedikaments stand. Ereignisse, die mit der untersuchten Krankheit, der Candidämie und/oder invasiven Candidiasis, in Zusammenhang stehen, sollten nicht als UE betrachtet oder erfasst werden, es sei denn, das Ereignis entsprach der Definition für ein SUE. Eine genaue Definition dieser krankheitsbezogenen Ereignisse lässt sich den Studienunterlagen nicht entnehmen.

### Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

- Tödlich oder lebensbedrohlich.
- Erfordert eine Hospitalisierung oder verlängert einen Krankenhausaufenthalt.
- Führt zu einer anhaltenden oder in erheblichem Maße zu einer Behinderung oder Unfähigkeit.
- Angeborene Anomalie / Geburtsfehler.
- Medizinisch bedeutsames Ereignis, das nach angemessener medizinischer Bewertung den Patienten / die Patientin gefährdet haben könnte und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht haben könnte, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. Beispiele hierfür sind:
  - Intensive Behandlung in einer Notaufnahme oder zu Hause wegen allergischer Bronchospasmen;
  - Blutdyskrasien, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen;
  - Krampfanfälle, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen.

Nicht als SUE betrachtet wurden Hospitalisierungen für geplante oder elektive Prozeduren oder Operationen für bestehende Erkrankungen, welche sich seit Einschluss in die Studie nicht verschlechtert hatten.

### Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

UE von besonderem Interesse wurden definiert als Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer Unverträglichkeit gegenüber der Infusion des Studienmedikaments, Phototoxizität, Neuropathien und Tremor stehen. Neuropathien umfassen Ataxie, axonale Neuropathie, Hypoästhesie, Parästhesie, periphere motorische Neuropathie, periphere Neuropathie, periphere sensorische Neuropathie, periphere sensomotorische Neuropathie, Polyneuropathie, toxische Neuropathie und Tremor.

### *Kategorisierung und Schweregradeinteilung*

UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0 (Studie ReSTORE) bzw. Version 19.0 (Studie STRIVE) nach „Systemorganklassen“ und „Preferred Terms“ klassifiziert.

In der Studie ReSTORE erfolgte die Schweregradeinteilung der UE unter Verwendung der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) des National Cancer Institute, Version 5.0.

In der Studie STRIVE wurde die Schwere der UE durch die Prüfärztinnen und Prüfärzte eingeteilt in:

- mild (asymptomatische oder milde Symptome; lediglich klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Interventionen indiziert)
- moderat (minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention indiziert; limitierte altersgerechte Alltagsaktivitäten)
- schwer (Behinderung infolge des UE; Kapazität zur Selbstpflege stark eingeschränkt; Notfallintervention indiziert; Tod infolge eines UE)

In der gepoolten Analyse wurden die UE-Schweregrade wie folgt zusammengefasst:

- leicht (mild oder Grad 1 nach CTCAE)
- moderat (moderat oder Grad 2 nach CTCAE)
- schwer (schwer oder Grad  $\geq 3$  nach CTCAE)

### *Erfassung*

UE wurden ab dem Zeitpunkt des Studieneinschlusses regelhaft im Rahmen der vorgesehenen Studienvisiten bis zur letzten Follow-up-Visite erfasst (siehe Tabelle 9).

### *Auswertung*

Für die Analysen wurden alle UE während der Behandlung und bis zur letzten Follow-up-Visite betrachtet. Traten bei einer Person mehrere UE der gleichen Systemorganklasse bzw. des gleichen Preferred Terms auf, wurde das UE mit dem höchsten Schweregrad angegeben.

*Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar beschrieben. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingehen.

Patientenrelevanz

Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

Validität

Die Erhebung der UE wird als valide angesehen. Es ist unklar, ob alle Ereignisse, die der Grunderkrankung zugeordnet werden können, herausgerechnet wurden. Es fehlen genaue Angaben aller erkrankungsbezogenen Anzeichen und Symptome.

### 2.3.5 Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 9. Vorgesehene Erhebungszeitpunkte in den Studien waren Tag 5, Tag 14, nach Behandlungsende sowie zwei Follow-up-Erhebungen. Aufgrund der kurzen Studiendauer wird der finale Follow-up als zentraler, patientenrelevanter Erhebungszeitpunkt angesehen, ein zusätzlicher Nutzen der früheren Erhebungszeitpunkte für Patientinnen und Patienten ist nicht ersichtlich. Diese werden nur dargestellt, sofern sie als primäre Endpunkte präspezifiziert waren.

*Tabelle 9: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in den Studien ReSTORE und STRIVE*

Endpunkt	Visite	SCR <sup>1)</sup>	Behandlungsphase (Tage)				EoT <sup>4)</sup>	FU1 <sup>5)</sup>	FU2 <sup>6)</sup>
			Obligatorisch			Optional			
			1 <sup>2)</sup>	5	14 (± 1) <sup>3)</sup>	15–28			
Gesamtmortalität			Fortlaufend						
30-Tage-Gesamtmortalität <sup>7)</sup>			Fortlaufend <sup>8)</sup>						
Globale Heilung <sup>7)</sup> (nur Studie ReSTORE)				x	x <sup>9)</sup>		x	x	x
Gesamtansprechen <sup>7)</sup> (nur Studie STRIVE)				x	x <sup>10)</sup>			x	x
Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome <sup>7)11)</sup>				x	x			x	x
Mykologische Eradikation <sup>7)12)</sup>				x	x		x	x	x
Klinisches Ansprechen <sup>7)</sup>					x		x <sup>13)</sup>	x	x
Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation <sup>7)</sup>			Fortlaufend						
Unerwünschte Ereignisse		x	Fortlaufend					x	x

<sup>1)</sup> ≤ 4 Tage (96 Stunden) vor Randomisierung.

<sup>2)</sup> Tag der ersten Dosis der Studienmedikation. Folgende Tage sind Kalendertage.

<sup>3)</sup> Zeitfenster für ambulante oder hospitalisierte Personen, die am folgenden Tag entlassen werden sollten.

<sup>4)</sup> ≤ 2 Tage nach Behandlungsende (i. v. oder oral).

<sup>5)</sup> Studie ReSTORE: Tag 30 (- 2); Studie STRIVE: Tag 28 (± 2).

<sup>6)</sup> Studie ReSTORE: Tag 52–59. Personen, deren Behandlung vor Tag 22 endete, und deren Behandlung als klinischer Misserfolg eingestuft wurde, konnten Ihre letzte Follow-up-Visite früher haben. Dabei mussten mind. ≥ 30 Tage seit der letzten intravenösen Gabe von Rezafungin oder Placebo vergangen sein. Studie STRIVE: Tag 45–52 für Personen mit ausschl. Candidämie und Tag 52–59 für Personen mit invasiver Candidiasis mit oder ohne Candidämie.

<sup>7)</sup> Endpunkt wird ergänzend dargestellt.

<sup>8)</sup> Primärer Endpunkt für die FDA in der Studie ReSTORE.

<sup>9)</sup> Primärer Endpunkt für die EMA in der Studie ReSTORE.

<sup>10)</sup> Primärer Endpunkt in der Studie STRIVE.

<sup>11)</sup> Systemische Anzeichen und Symptome wurden während des Screenings, zu Baseline (Tag 1) und nachfolgend während der gesamten Behandlungsphase im Rahmen körperlicher Untersuchungen, die klinisch indiziert durchgeführt wurden, erhoben.

<sup>12)</sup> Kulturen sollten zum Screening und danach täglich oder alle 2 Tage erhoben werden, bis zur ersten negativen Kultur, sofern ggf. nachfolgend erhobene Kulturen ebenfalls negativ waren (Studie ReSTORE) bzw. bis 2 Blutkulturen in ≥ 12 Stunden Abstand negativ waren, ohne zwischenzeitlich positive Kultur (Studie STRIVE). Zum finalen Follow-up in der Studie ReSTORE sollten Kulturen nur angelegt werden, wenn eine klinische Indikation vorlag. In der Studie STRIVE hingegen sollte zum finalen Follow-up bei allen Personen eine Kultur aus dem Blut angelegt werden, und bei vorheriger positiver Kultur auch von Gewebe/Flüssigkeit aus normalerweise sterilen Körperstellen.

<sup>13)</sup> Erhebung nur in Studie ReSTORE.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; EoT: Behandlungsende; FDA: U. S. Food and Drug Administration; FU: Follow-up; SCR: Screening.

## 2.4 Statistische Methoden

Der ursprüngliche SAP (Version 1.0) der Studie ReSTORE wurde am 15.03.2019 erstellt. Die Finalisierung des SAP (Version 4.0) erfolgte am 22.11.2021.

Der ursprüngliche SAP (Version 1.0) der Studie STRIVE wurde am 02.08.2017 erstellt. Die Finalisierung des SAP (Version 4.0) erfolgte am 17.05.2019.

### Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Personen, die randomisiert wurden.
- Modified Intention-to-Treat (mITT)-Population: Personen, die mindestens eine Dosis des Studienmedikaments erhalten haben und die eine dokumentierte Candida-Infektion aufwiesen, welche auf der Zentrallaborauswertung einer Kultur aus Blut oder einer anderen normalerweise sterilen Körperstelle basierte, die  $\leq 4$  Tage (96 Stunden) vor der Randomisierung entnommen wurde.
- Sicherheitspopulation: Alle randomisierten Personen, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Personen, die die falsche Studienmedikation über die gesamte Dauer der Studienbehandlung erhalten haben, wurden in der Behandlungsgruppe basierend auf der erhaltenen Behandlung analysiert. Personen, welche einen Teil der Studie die falsche Studienmedikation erhalten haben, wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, in der sie die häufigsten Dosen erhalten hatten.

Die prädefinierten Wirksamkeitsanalysen für die primären, sekundären und explorativen Endpunkte wurden in der mITT-Population durchgeführt. Alle Sicherheitsanalysen wurden in der Sicherheitspopulation durchgeführt.

### Datenschnitte

In der Studie ReSTORE wurden keine Interimsanalysen durchgeführt.

In der Studie STRIVE wurden zwei unverblindete Interimsanalysen durch einen Statistiker durchgeführt. Die Analysen zu diesen Interim-Datenschnitten dienten der Auswahl der optimalen Dosierung von Rezafungin für Teil B der Studie und für die Studie ReSTORE und werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt.

Die Studie ReSTORE und die Studie STRIVE sind abgeschlossen. Es werden jeweils die Ergebnisse der finalen Datenschnitte dargestellt. In der Studie ReSTORE ist das genaue Datum des finalen Datenschnitts nicht benannt. Als „Datenextraktionsdatum“ ist der 01.12.2021 benannt, die letzte Visite der letzten Person war am 07.10.2021. In der Studie STRIVE war das Datum der letzten Visite der letzten Person der 18.04.2019, der finale Datenschnitt war am 16.07.2019.

### Präspezifizierte Subgruppenanalysen

#### Studie ReSTORE

Subgruppenanalysen waren laut finalelem SAP geplant für den jeweiligen primären Endpunkt der Studie für die FDA und die EMA. Folgende Gruppen wurden dabei berücksichtigt:

- Geschlecht (männlich vs. weiblich)
- Alterskategorie (< 65 Jahre vs.  $\geq 65$  Jahre)
- Geographische Region (USA/Südamerika, Europa/Israel/Türkei, Asien-Pazifik (ohne China/Taiwan), China/Taiwan)
- Finale Diagnose (nur Candidämie vs. invasive Candidiasis: Fortschreiten von nur Candidämie zu invasiver Candidiasis wurde bestimmt auf Basis von radiologischen und/oder Flüssigkeits-/Gewebekulturen bis Tag 14)
- APACHE-II-Score/ANC bei Screening (APACHE-II-Score  $\geq 20$  ODER ANC < 500 Zellen/ $\mu\text{l}$  vs. APACHE-II-Score < 20 UND ANC  $\geq 500$  Zellen/ $\mu\text{l}$ )

### Studie STRIVE

Für die Wirksamkeitsendpunkte „Gesamtansprechen“, „Mykologische Eradikation“ und „Klinisches Ansprechen“ sollten laut SAP folgende Subgruppenanalysen zu allen Erhebungszeitpunkten durchgeführt werden:

- Diagnose (nur Candidämie vs. invasive Candidiasis)
- Geographische Region (Nordamerika vs. Europa)
- APACHE-II-Score (< 10 vs. 10–19 vs. ≥ 20)

### **Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen**

#### Studie ReSTORE

Die Studie war als Nicht-Unterlegenheitsstudie geplant, welche die Nicht-Unterlegenheit von Rezafungin bezüglich des primären Endpunkts „30-Tage-Gesamtmortalität“ (FDA) und des primären Endpunkts „Globale Heilung zu Tag 14“ (EMA) gegenüber Caspofungin in der mITT-Population analysieren sollte. Für die vorliegende Nutzenbewertung relevant sind alleine die Analysen, welche auf eine Analyse der Überlegenheit abzielten. Dabei wurde in der primären Analyse für die 30-Tage-Gesamtmortalität nicht für die beiden Randomisierungsstrata (siehe Tabelle 2) adjustiert, die primäre Analyse für den Endpunkt „Globale Heilung“ hingegen sollte adjustiert erfolgen.

Die Auswertungen erfolgten basierend auf der mITT-Population.

Folgende Sensitivitätsanalysen wurden präspezifiziert durchgeführt:

- Primärer Endpunkt „30-Tage-Gesamtmortalität“
  - Ausschluss von Teilnehmenden mit unbekanntem Vitalstatus (in der primären Analyse als „verstorben“ klassifiziert).
  - Für Randomisierungsstrata adjustierte Analyse.
  - Multiple Imputation für fehlende Werte.
- Primärer Endpunkt „Globale Heilung zu Tag 14“
  - Klassifizierung von „Unbestimmter Erfolg“ als „Erfolg“.
  - Berechnung eines unadjustierten 2-seitigen Konfidenzintervalls (KI) für den beobachteten Unterschied in der Endpunkte-Rate.
  - Analyse des Endpunkts in der klinisch evaluierbaren Population.

Für alle sekundären und explorativen Endpunkte sollte das 2-seitige 95%-KI für die beobachteten Differenzen zwischen den Gruppen anhand der Methode von Miettinen und Nurminen ohne Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren berechnet werden. Die 95%-KI sollten lediglich zur deskriptiven Betrachtung dienen.

#### Studie STRIVE

Die Studie STRIVE war eine explorative Studie ohne Fallzahlberechnung für inferenzstatistische Analysen. Die Auswertungen wurden über beide Studienteile (Teil A und Teil B, siehe Tabelle 2) gepoolt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden nur die Analysen mit den Studienarmen, in denen fachinformationskonforme Dosierungen der Studienmedikation eingesetzt wurden, berücksichtigt. Sensitivitätsanalysen waren nicht präspezifiziert.

#### Gepoolte Analysen aus den Studien ReSTORE und STRIVE

Für die Zulassungsbehörde EMA und das Dossier hat der pU gepoolte Analysen anhand der patientenindividuellen Daten aus den beiden Studien ReSTORE und STRIVE durchgeführt. In der vorliegenden Nutzenbewertung wurden gepoolte Analysen für die Endpunkte berücksichtigt, für die eine vergleichbare Operationalisierung in beiden Studien vorlag.

## Fehlende Werte und Daten-Imputation

Für einige Endpunkte wurden fehlende Werte als „unbestimmt“ klassifiziert und in den dichotomen Auswertungen („Erfolg“ vs. „Misserfolg“) als „Misserfolg“ klassifiziert (siehe Kapitel 2.3). Für den Endpunkt „30-Tage-Gesamtmortalität“ wurden Personen, deren Vitalstatus nicht bekannt war, in der primären Analyse als „verstorben“ klassifiziert. UE mit fehlender Schweregradeinteilung wurden als schwere UE klassifiziert.

## Einschätzung der statistischen Auswertungen

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden primär die Ergebnisse der a priori geplanten Analyse berücksichtigt. Alle Post-hoc-Analysen wurden als solche gekennzeichnet.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

Tabelle 10: Verzerrungspotential der Studien ReSTORE und STRIVE

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung Patientin/Patient	Verblindung Behandlungsperson	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential auf Studienebene
ReSTORE	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein <sup>1)</sup>	Niedrig
STRIVE	Ja	Ja	Ja	Ja <sup>2)</sup>	Nein	Nein <sup>1)</sup>	Niedrig

<sup>1)</sup> Anstelle der ITT-Population wurde die mITT-Population analysiert. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte in der mITT-Population anstelle der ITT-Population wird in dieser Studie als angemessen bewertet.

<sup>2)</sup> Es wurden 2 Interimsanalysen durchgeführt, eine vor und eine nach Beendigung von Studienteil A. Es wurden nur Daten von Studienteilnehmenden analysiert, welche die Studie bereits abgeschlossen hatten. Zum Zweck dieser Analysen wurde ein Statistiker vollständig entblindet. Die Ergebnisse wurden dem pU auf aggregierter Gruppenebene berichtet. Laut SAP konnte der Sponsor der Studie in Einzelfällen zur genaueren Prüfung der Wirksamkeit und Sicherheit des Wirkstoffs entblindete Daten zu einzelnen Personen einsehen.

Abkürzungen: (m)ITT: (modified) Intention-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SAP: Statistischer Analyseplan.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird für beide Studien als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 11 dargestellt.

**Tabelle 11: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studien ReSTORE und STRIVE**

Endpunkt	Verblindung adäquat	ITT adäquat	Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung	Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte	Verzerrungspotential
Gesamtmortalität	Ja	Unklar <sup>1)2)</sup>	Nein	Nein <sup>3)</sup>	Unklar
30-Tage-Gesamtmortalität <sup>4)</sup>	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein	Niedrig
Globale Heilung <sup>4)</sup> (nur Studie ReSTORE)	Ja	Nein <sup>1)5)</sup>	Nein	Nein <sup>6)7)</sup>	Hoch
Gesamtansprechen <sup>4)</sup> (nur Studie STRIVE)	Ja	Nein <sup>1)8)</sup>	Nein	Nein <sup>6)7)</sup>	Hoch
Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome <sup>4)</sup>	Ja	Nein <sup>1)9)</sup>	Nein	Nein <sup>10)</sup>	Hoch
Mykologische Eradikation <sup>4)</sup>	Ja	Ja <sup>1)</sup>	Nein	Nein <sup>11)</sup>	Niedrig
Klinisches Ansprechen <sup>4)</sup>	Ja	Nein <sup>1)12)</sup>	Nein	Nein <sup>10)</sup>	Hoch
Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation <sup>4)</sup>	Ja	Nein <sup>1)13)14)</sup>	Nein	Nein	Hoch
Unerwünschte Ereignisse	Ja	Nein <sup>15)</sup>	Nein	Nein <sup>10)</sup>	Hoch

<sup>1)</sup> Anstelle der ITT-Population wurde die mITT-Population analysiert. Die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte in der mITT-Population anstelle der ITT-Population wird in dieser Studie als angemessen bewertet.

<sup>2)</sup> Der Anteil an Zensurierungen liegt in allen Studienarmen > 70 %. Es wurden keine Angaben zur Verteilung der Zensurierungsgründe (als überlebend bekannt oder Überlebensstatus unbekannt) gemacht. Da für die Studienarme keine ungleiche Anzahl an Zensurierungen vorliegt, wird von einem unklaren Verzerrungspotential ausgegangen.

<sup>3)</sup> Es wurden keine Effektschätzer berichtet.

<sup>4)</sup> Der Endpunkt wird in der vorliegenden Nutzenbewertung ergänzend dargestellt.

<sup>5)</sup> Fehlende Daten wurden als „unbestimmte“ globale Heilung klassifiziert. Der Anteil fehlender Daten betrug im Rezafungin-Arm vs. Caspofungin-Arm 11 % vs. 9 % an Tag 14 und 14 % vs. 14 % zum finalen Follow-up.

<sup>6)</sup> Das RR an Tag 14 wurde post hoc für das Dossier berechnet. Es ist unklar, ob das RR adjustiert oder unadjustiert (für die Randomisierungsstrata) berechnet wurde. Dennoch wird nicht von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

<sup>7)</sup> Zum finalen Follow-up wurde kein Effektschätzer berichtet.

<sup>8)</sup> Fehlende Daten wurden als „unbestimmtes“ Ansprechen klassifiziert. Der Anteil fehlender Daten betrug im Rezafungin-Arm vs. Caspofungin-Arm 7 % vs. 5 % an Tag 14 und 9 % vs. 3 % zum finalen Follow-up.

<sup>9)</sup> Der Anteil fehlender Daten aufgrund von Lost-to-Follow-up / Rücknahme der Einverständniserklärung zum finalen Follow-up betrug in der Studie ReSTORE im Rezafungin-Arm vs. Caspofungin-Arm 15 % vs. 17 % und in der Studie STRIVE 9 % vs. 2 %. Darüber hinaus waren in der Studie ReSTORE zum finalen Follow-up 27 % vs. 23 % der Patientinnen und Patienten verstorben und in der Studie STRIVE 11 % vs. 18 %, sodass insgesamt der Anteil fehlender Daten in der Studie ReSTORE bei 42 % vs. 41 % liegt und in der Studie STRIVE bei 20 % vs. 21 %.

<sup>10)</sup> Die Effektschätzer (RR) wurden post hoc für das Dossier berechnet. Es ist unklar, ob die RR adjustiert oder unadjustiert (für die Randomisierungsstrata) berechnet wurden. Dennoch wird nicht von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

<sup>11)</sup> Deskriptive Auswertungen für diesen Endpunkt zum finalen Follow-up liegen nur für die Studie ReSTORE vor. Es wurden keine Effektschätzer berichtet.

<sup>12)</sup> Fehlende Daten („unbestimmtes“ Ansprechen) in der Rezafungin-Gruppe vs. Caspofungin-Gruppe bei 10 % vs. 11 % in der Studie ReSTORE und bei 9 % vs. 3 % in der Studie STRIVE.

<sup>13)</sup> Zu Baseline waren alle Personen in jeder Behandlungsgruppe hospitalisiert. Personen, die während des Aufenthalts im Krankenhaus verstarben, sind in der Auswertung nicht enthalten. Der Anteil fehlender Werte in der Auswertung für die Krankenhaustage über alle Krankenhausaufenthalte hinweg beträgt in den Studienarmen der beiden Studien zwischen 9 und 25 %. Allerdings sind die Angaben nicht konsistent mit den Ergebnissen zur Gesamtmortalität zum finalen Follow-

up (vgl. Tabelle 15). Die Anzahl der verstorbenen Personen aus den Auswertungen zur Gesamtmortalität ist in allen Gruppen höher, als die Anzahl der nicht berücksichtigten Personen in der Auswertung der Krankenhaustage.

- <sup>14)</sup> Für die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation liegt der Anteil der in der Auswertung berücksichtigten Personen (alle mit mind. einem Aufenthalt auf der Intensivstation, die nicht während eines Aufenthalts verstorben waren) in der Studie ReSTORE bei 18 % im Rezafungin-Arm und bei 30 % im Caspofungin-Arm, in der Studie STRIVE bei 39 % und bei 41 %. Angaben zur Vollständigkeit der Erhebung bei Personen, die zum finalen Follow-up als überlebend bekannt sind, sind nicht verfügbar.

Personen, die die falsche Studienmedikation über die gesamte Dauer der Studienbehandlung erhalten hatten, wurden in der Behandlungsgruppe basierend auf der erhaltenen Behandlung analysiert. Personen, welche einen Teil der Studie die falsche Studienmedikation erhalten hatten, wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, in der sie die häufigsten Dosen erhalten hatten. Das Dossier enthält keine Angaben zu der Anzahl an Personen, die eine falsche Studienmedikation erhalten haben. Für die Studie STRIVE kann aus den Angaben zur Sicherheitspopulation angenommen werden, dass mind. 2 Personen aus der Rezafungin-Gruppe fälschlicherweise Caspofungin erhalten hatten.

- <sup>15)</sup> Studie ReSTORE: Im Rezafungin-Arm brachen von der ITT-Population 19 % der Personen, die nicht verstorben waren, die Studie vorzeitig ab, im Caspofungin-Arm waren dies 19 %. Studie STRIVE: Im Rezafungin-Arm brachen von der ITT-Population 14 % der Personen, die nicht verstorben waren, die Studie vorzeitig ab, im Caspofungin-Arm waren dies 12 %. Angaben zum Anteil der Studienabbrecher und zur Beobachtungsdauer in der Sicherheitspopulation wurden nicht gemacht.

Abkürzungen: (m)ITT: (modified) Intention-to-Treat; RR: Relatives Risiko.

### **3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien**

#### **3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation**

##### Studie ReSTORE

Es wurden insgesamt 222 Personen gescreent, von denen 199 in die Studie eingeschlossen wurden.

##### Studie STRIVE

Es wurden insgesamt 219 Personen gescreent (115 in Teil A, 104 in Teil B; vgl. Tabelle 2), von denen 207 in die Studie eingeschlossen wurden. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die gepoolten Auswertungen von Teil A und Teil B berücksichtigt, welche die Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe (Caspofungin) beinhalten (N = 69) sowie die der Interventionsgruppe, welche Rezafungin in der fachinformationskonformen Dosierung von anfänglich 400 mg und nachfolgend 200 mg erhalten hatten (N = 57).

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Ausschlussgründe aus den mITT-Populationen sowie die Studienabbrecher aus den ITT-Populationen.

In Tabelle 13 sind Studienabbrecher, Behandlungs- und Beobachtungsdauer für die mITT-Populationen aufgeführt und Tabelle 14 beinhaltet die wesentlichen Charakteristika der mITT-Populationen.

Tabelle 12: Allgemeine Angaben; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, ITT-Population

Allgemeine Angaben – ITT-Population	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 100	Caspofungin N = 99	Rezafungin N = 57	Caspofungin N = 69	Rezafungin N = 157	Caspofungin N = 168
Analysepopulation, n (%)						
mITT-Population <sup>1)</sup>	93 (93,0)	94 (95,0)	46 (80,7)	61 (88,4)	139 (88,5)	155 (92,3)
Ausschluss von der mITT-Population aufgrund von <sup>2)</sup>						
Keine Blutkultur innerhalb von 96 Stunden vor Randomisierung	0	0	10 (17,5)	6 (8,7)	10 (6,4)	6 (3,6)
Keine dokumentierte Candida-Infektion	6 (6,0)	4 (4,0)	10 (17,5)	6 (8,7)	16 (10,2)	10 (6,0)
Keine Dosis der Studienmedikation	2 (2,0)	1 (1,0)	2 (3,5)	3 (4,4)	4 (2,6)	4 (2,4)
Sicherheitspopulation <sup>3)</sup>	98 (98,0)	98 (99,0)	53 (93,0)	68 (98,6)	151 (96,2)	166 (98,8)
Abbruch der Teilnahme an der Studie, n (%)						
Aufgrund von:						
UE	0	3 (3,0)	0	1 (1,5)	0	4 (2,4)
Tod	22 (22,0)	21 (21,2)	7 (12,3)	11 (15,9)	29 (18,5)	32 (19,1)
Lost to Follow-up	4 (4,0)	5 (5,1)	3 (5,3)	1 (1,5)	7 (4,5)	6 (3,6)
Entzug der Einverständniserklärung	7 (7,0)	8 (8,1)	2 (3,5)	2 (2,9)	9 (5,7)	10 (6,0)
Andere Gründe	8 (8,0)	3 (3,0)	3 (5,3)	4 (5,8)	11 (7,0)	7 (4,2)

<sup>1)</sup> Die mITT-Population war in beiden Studien die präspezifizierte Analysenpopulation.

<sup>2)</sup> Mehrfachnennungen möglich.

<sup>3)</sup> Die Sicherheitspopulation enthält alle randomisierten Personen, die mind. eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Personen, die die falsche Studienmedikation über die gesamte Dauer der Studienbehandlung erhalten haben, wurden in der Behandlungsgruppe basierend auf der erhaltenen Behandlung analysiert. Personen, welche einen Teil der Studie die falsche Studienmedikation erhalten haben, wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, in der sie die häufigsten Dosen erhalten hatten. Das Dossier enthält für beide Studien keine Angaben zu der Anzahl an Personen, die eine falsche Studienmedikation erhalten haben. Für die Studie STRIVE kann aus den Angaben zur Sicherheitspopulation angenommen werden, dass mind. 2 Personen aus der Rezafungin-Gruppe fälschlicherweise Caspofungin erhalten haben (die Sicherheitspopulation enthält 53 von 57 initial randomisierten Personen in dieser Studiengruppe, allerdings hatten nur 2 von den initial randomisierten Personen keine Studienmedikation erhalten; entsprechend enthält die Sicherheitspopulation in der Caspofungin-Gruppe 68 Personen bei 69 randomisierten und 3 Personen, die die Studienmedikation nicht erhalten hatten).

Abkürzungen: (m)ITT: (modified) Intention-to-Treat; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 13: Allgemeine Angaben; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population

Allgemeine Angaben – mITT-Population <sup>1)</sup>	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61	Rezafungin N = 139	Caspofungin N = 155
<i>Abbruch der Teilnahme an der Studie</i>						
UE	2 (2,2)	2 (2,1)				
Tod	19 (20,4)	21 (22,3)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Lost to Follow-up	4 (4,3)	5 (5,3)				
Entzug der Einverständniserklärung	6 (6,5)	7 (7,4)				
Andere Gründe	6 (6,5)	2 (2,1)				
<i>Abbruch der Studienmedikation vor Tag 14, n (%)</i>	29 (31,2)	26 (27,7)	13 (28,3)	16 (26,2)	42 (30,2)	42 (27,1)
<i>Aufgrund von:</i>						
UE	7 (7,5)	6 (6,4)	1 (2,2)	4 (6,6)	8 (5,8)	10 (6,5)
Anderer IC-Typ diagnostiziert	1 (1,1)	1 (1,1)	1 (2,2)	3 (4,9)	2 (1,4)	4 (2,6)
Tod	8 (8,6)	8 (8,5)	1 (2,2)	3 (4,9)	9 (6,5)	11 (7,1)
Mangelnde Wirksamkeit	2 (2,2)	3 (3,2)	1 (2,2)	3 (4,9)	3 (2,2)	6 (3,9)
Lost to Follow-up	2 (2,2)	1 (1,1)	1 (2,2)	0 (0,0)	3 (2,2)	1 (0,7)
Nichteinhaltung der Vorschriften	0 (0,0)	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (1,6)	0 (0,0)	2 (1,3)
Entscheidung Ärztin/Arzt	0 (0,0)	2 (2,1)	3 (6,5)	1 (1,6)	3 (2,2)	3 (1,9)
Rücktritt der teilnehmenden Person	2 (2,2)	3 (3,2)	1 (2,2)	1 (1,6)	3 (2,2)	4 (2,6)
Andere Gründe	7 (7,5)	1 (1,1)	4 (8,7)	0 (0,0)	11 (7,9)	1 (0,7)
<i>Behandlungsdauer (Gesamt), in Tagen</i>						
Mittelwert (SD)	12,5 (6,14)	13,9 (6,25)	13,4 (5,77)	14,3 (6,75)	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)
<i>Behandlungsdauer (IV-Therapie), in Tagen</i>						
Mittelwert (SD)	11,3 (5,89)	12,3 (5,83)	12,0 (5,06)	12,3 (6,69)	11,5 (5,62)	12,3 (6,16)
Median (min; max)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 22,0)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 28,0)	14,0 (1,0; 28,0)
<i>Behandlungsdauer (orale Therapie)<sup>2)</sup>, in Tagen</i>						
Orale Step-down-Therapie, n (%)	23 (24,7)	33 (35,1)	14 (30,4)	22 (36,1)	37 (26,6)	55 (35,5)
Mittelwert (SD)	9,8 (4,34)	9,3 (5,16)	8,9 (6,06)	8,5 (3,47)	9,4 (5,00)	8,9 (4,54)
Median (min; max)	10,0 (1,0; 24,0)	10,0 (2,0; 21,0)	8,0 (2,0; 22,0)	9,0 (2,0; 18,0)	10,0 (1,0; 24,0)	9,0 (2,0; 21,0)

Allgemeine Angaben – mITT-Population <sup>1)</sup>	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61	Rezafungin N = 139	Caspofungin N = 155
<i>Beobachtungsdauer, in Tagen</i>						
Mittelwert (SD)	44,9 (19,35)	45,1 (20,46)	48,0 (15,87)	46,0 (15,56)	45,9 (18,27)	45,4 (18,64)
Median (min; max <sup>3)</sup> )	54,0 (3,0; 77,0)	53,0 (2,0; 115,0)	50,0 (3,0; 85,0)	48,0 (3,0; 86,0)	52,0 (3,0; 85,0)	51,0 (2,0; 115,0)

<sup>1)</sup> Die mITT-Population war in beiden Studien die präspezifizierte Analysenpopulation. Angaben zu den Gründen für einen Abbruch der Studie liegen nur für die ITT-Population vor (siehe Tabelle 12).

<sup>2)</sup> In beiden Behandlungsgruppen war bei Erfüllung von prädefinierten Kriterien (siehe Tabelle 6) eine orale Step-down-Therapie möglich: Die Rezafungin-Gruppe erhielt orales Placebo und die Caspofungin-Gruppe orales Fluconazol. Das n (%) bezieht sich auf die Anzahl der Personen, welche diese orale Therapie erhalten hatten.

<sup>3)</sup> Der finale Follow-up sollte nach maximal 59 Tagen erfolgt sein. Es ist unklar, warum die maximale Beobachtungszeit in allen Gruppen über 59 Tagen liegt.

Abkürzungen: IC: Invasive Candidiasis; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; mITT: modified Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 14: Charakterisierung der Studienpopulation; Studien STRIVE, ReSTORE und gepoolte Population, mITT-Population

Charakterisierung der Studienpopulation	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61	Rezafungin N = 139	Caspofungin N = 155
<b>Demographische Charakteristika</b>						
<i>Alter (Jahre)</i>						
Mittelwert (SD)	59,5 (15,8)	61,9 (14,6)	60,3 (15,7)	59,2 (15,5)	59,8 (15,7)	60,8 (15,0)
Median (min; max)	59,0 (19,0; 89,0)	62,0 (20,0; 91,0)	62,0 (26,0; 91,0)	63,0 (24,0; 93,0)	60,0 (19,0; 91,0)	62,0 (20,0; 93,0)
<i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i>						
18 bis < 65	55 (59,1)	56 (59,6)	27 (58,7)	36 (59,0)	82 (59,0)	92 (59,4)
≥ 65	38 (40,9)	38 (40,4)	19 (41,3)	25 (41,0)	57 (41,0)	63 (40,6)
65–75	21 (22,6)	15 (16,0)	11 (23,9)	17 (27,9)	32 (23,0)	32 (20,6)
≥ 75	17 (18,3)	23 (24,5)	8 (17,4)	8 (13,1)	25 (18,0)	31 (20,0)
<i>Geschlecht, n (%)</i>						
männlich	62 (66,7)	56 (59,6)	28 (60,9)	34 (55,7)	90 (64,7)	90 (58,1)
weiblich	31 (33,3)	38 (40,4)	18 (39,1)	27 (44,3)	49 (35,3)	65 (41,9)

Charakterisierung der Studienpopulation	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61	Rezafungin N = 139	Caspofungin N = 155
<i>Abstammung (genetisch), n (%)</i>						
asiatisch	23 (24,7)	31 (33,0)	1 (2,2)	3 (4,9)	24 (17,3)	34 (21,9)
schwarz/afroamerikanisch	5 (5,4)	4 (4,3)	6 (13,0)	4 (6,6)	11 (7,9)	8 (5,2)
kaukasisch	59 (63,4)	55 (58,5)	36 (78,3)	51 (83,6)	95 (68,3)	106 (68,4)
andere	2 (2,2)	3 (3,2)	2 (4,3)	0 (0,0)	4 (2,9)	3 (1,9)
nicht berichtet	4 (4,3)	1 (1,1)	1 (2,2)	3 (4,9)	5 (3,6)	4 (2,6)
<i>Region, n (%)</i>						
Nord-/Südamerika	26 (28,0)	24 (25,5)	17 (37,0)	22 (36,1)	43 (30,9)	46 (29,7)
Europa/Israel	38 (40,9)	37 (39,4)	29 (63,0)	39 (63,9)	67 (48,2)	76 (49,0)
Asien-Pazifikraum (ohne China/Taiwan)	21 (22,6)	27 (28,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	21 (15,1)	27 (17,4)
China/Taiwan	8 (8,6)	6 (6,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	8 (5,8)	6 (3,9)
<i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>						
Mittelwert (SD)	25,50 (7,19)	24,34 (6,22)	26,32 (8,94)	26,19 (5,61)	25,78 (7,80)	25,12 (6,02)
Median (min; max)	23,63 (13,7; 51,9)	24,11 (12,9; 47,6)	24,97 (14,7; 64,4)	25,91 (15,9; 44,8)	24,10 (13,7; 64,4)	24,34 (12,9; 47,6)
Fehlende Daten, n (%)	5 (5,4)	11 (11,7)	1 (2,2)	0 (0,0)	6 (4,3)	11 (7,1)
<b>Krankheitsspezifische Charakteristika</b>						
<i>Diagnose bei Randomisierung, n (%)</i>						
Nur Candidämie	67 (72,0)	67 (71,3)	36 (78,3)	48 (78,7)	103 (74,1)	115 (74,2)
Invasive Candidiasis (mit oder ohne Candidämie)	26 (28,0)	27 (28,7)	10 (21,7)	13 (21,3)	36 (25,9)	40 (25,8)
<i>Finale Diagnose<sup>1)</sup>, n (%)</i>						
Nur Candidämie	64 (68,8)	67 (71,3)	36 (78,3)	48 (78,7)	100 (71,9)	115 (74,2)
Invasive Candidiasis (mit oder ohne Candidämie)	29 (31,2)	27 (28,7)	10 (21,7)	13 (21,3)	39 (28,1)	40 (25,8)
<i>Positive Candida-Kultur kurz vor Randomisierung<sup>2)</sup>, n (%)</i>						
Ja	38 (40,9)	46 (48,9)	15 (32,6)	25 (41,0)	53 (38,1)	71 (45,8)
Nein	55 (59,1)	48 (51,1)	31 (67,4)	36 (59,0)	86 (61,9)	84 (54,2)

Charakterisierung der Studienpopulation	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61	Rezafungin N = 139	Caspofungin N = 155
<i>APACHE-II-Score<sup>3)</sup>, n (%)</i>						
≥ 20	12 (12,9)	17 (18,1)	9 (19,6)	9 (14,8)	21 (15,1)	26 (16,8)
< 20	80 (86,0)	77 (81,9)	36 (78,3)	49 (80,3)	116 (83,5)	126 (81,3)
10–19	42 (45,2)	40 (42,6)	23 (50,0)	33 (54,1)	65 (46,8)	73 (47,1)
< 10	38 (40,9)	37 (39,4)	13 (28,3)	16 (26,2)	51 (36,7)	53 (34,2)
fehlende Daten	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,2)	3 (4,9)	2 (1,4)	3 (1,9)
<i>ANC (µl) bei Randomisierung<sup>4)</sup>, n (%)</i>						
< 500 Zellen/µl (Neutropenie)	7 (7,5)	5 (5,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	7 (5,0)	5 (3,2)
≥ 500 Zellen/µl	83 (89,2)	89 (94,7)	45 (97,8)	57 (93,4)	128 (92,1)	146 (94,2)
fehlende Daten	3 (3,2)	0 (0,0)	1 (2,2)	4 (6,6)	4 (2,9)	4 (2,6)
<b>Randomisierungsstrata, n (%)</b>						
<u>Studie ReSTORE<sup>5)</sup></u>						
Candidämie, APACHE-II-Score ≥ 20 <i>oder</i> ANC < 500 Zellen/µl	17 (18,3)	17 (18,1)	8 (17,4)	8 (13,1)	25 (18,0)	25 (16,1)
Candidämie, APACHE-II-Score < 20 <i>und</i> ANC ≥ 500 Zellen/µl	47 (50,5)	52 (55,3)	27 (58,7)	37 (60,7)	74 (53,2)	89 (57,4)
Invasive Candidiasis, APACHE-II-Score ≥ 20 <i>oder</i> ANC < 500 Zellen/µl	5 (5,4)	4 (4,3)	1 (2,2)	1 (1,6)	6 (4,3)	5 (3,2)
Invasive Candidiasis, APACHE-II-Score < 20 <i>und</i> ANC ≥ 500 Zellen/µl	24 (25,8)	21 (22,3)	8 (17,4)	10 (16,4)	32 (23,0)	31 (20,0)
fehlende Daten	0	0	2 (4,4)	5 (8,2)	2 (1,4)	5 (3,2)
<u>Studie STRIVE<sup>6)</sup></u>						
Blutkultur / Schnelle IVD	-	-	k. A. <sup>7)</sup>	k. A. <sup>7)</sup>	-	-
Positive Gram-Färbung / Kultur aus einer Probe, die an einer normalerweise sterilen Stelle entnommen wurde	-	-	k. A. <sup>7)</sup>	k. A. <sup>7)</sup>	-	-

Charakterisierung der Studienpopulation	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61	Rezafungin N = 139	Caspofungin N = 155
<b>Antifungale Vortherapien</b>						
Anzahl Personen mit $\geq 1$ Vortherapie, n (%)	77 (82,8)	67 (71,3)	32 (69,6)	45 (73,8)	109 (78,4)	112 (72,3)
Systemische Antimykotika <sup>8)</sup> , n (%)	77 (82,8)	66 (70,2)	20 (43,5)	28 (45,9)	97 (69,8)	94 (60,7)
Fluconazol	21 (22,6)	24 (25,5)	15 (32,6)	20 (32,8)	36 (25,9)	44 (28,4)
Caspofungin / Caspofunginacetat	20 (21,5)	11 (11,7)	3 (6,5)	9 (14,8)	23 (16,6)	20 (12,9)
Micafungin / Micafungin sodium	19 (20,4)	20 (21,3)	11 (23,9)	15 (24,6)	30 (21,6)	35 (22,6)
Anidulafungin	14 (15,1)	5 (5,3)	6 (13,0)	4 (6,6)	20 (14,4)	9 (5,8)
Amphotericin B	5 (5,4)	10 (10,6)	0	0	5 (3,6)	10 (6,5)
Posaconazol	3 (3,2)	1 (1,1)	0	0	3 (2,2)	1 (0,7)
Voriconazol	3 (3,2)	1 (1,1)	0	0	3 (2,2)	1 (0,7)
Fluconazol; Natriumchlorid	1 (1,1)	0	0	0	1 (0,7)	0
Amphotericin B, Liposome	0	1 (1,1)	0	0	0	1 (0,7)
Isavuconazol	0	1 (1,1)	0	0	0	1 (0,7)
<b>Am häufigsten identifizierte Candida-Erreger aus Blut- und Sterilstellen-Kulturen zu Baseline, n (%)</b>						
Candida albicans	39 (41,9)	39 (41,5)	19 (41,3)	30 (49,2)	58 (41,7)	69 (44,5)
Candida glabrata	24 (25,8)	25 (26,6)	14 (30,4)	10 (16,4)	38 (27,3)	35 (22,6)
Candida parapsilosis	8 (8,6)	16 (17,0)	6 (13,0)	11 (18,0)	14 (10,1)	27 (17,4)
Candida tropicalis	20 (21,5)	16 (17,0)	7 (15,2)	6 (9,8)	27 (19,4)	22 (14,2)

<sup>1)</sup> In der Studie ReSTORE wurde die endgültige Diagnose einer invasiven Candidiasis (bzw. das potentielle Fortschreiten einer Candidämie zu einer invasiven Candidiasis) mittels radiologischer und/oder Gewebe-/Flüssigkeitskultur-Bewertung bis zu Tag 14 der Behandlungsphase ermittelt. In der Studie STRIVE entspricht die endgültige Diagnose der ursprünglichen Diagnose.

<sup>2)</sup> „Ja“ entspricht dem Anteil der Personen mit einer positiven Blutkultur innerhalb von 12 Stunden vor der Randomisierung oder innerhalb von 72 Stunden nach der Randomisierung ODER einer positiven 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. Der Einschluss in die Studie erforderte eine positive Candida-Kultur bis 96 Stunden vor der Randomisierung. Wenn die für den Studieneinschluss qualifizierende positive Blutkultur > 12 Stunden vor der Randomisierung gewonnen wurde, sollte  $\leq 12$  Stunden vor der Randomisierung erneut eine Blutkultur entnommen werden, um festzustellen, ob die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Randomisierung noch eine positive Candida-Kultur aufwiesen. Die Ergebnisse der Blutkulturen, die  $\leq 12$  Stunden vor der Randomisierung gewonnen wurden, waren nicht erforderlich für den Einschluss in die Studie.

- <sup>3)</sup> Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung in der Studie ReSTORE (zusammen mit ANC-Wert, siehe Tabelle 2). Der APACHE-II-Score dient zur Bewertung der Krankheitsschwere und des Sterberisikos in der Intensivmedizin. Er berücksichtigt den aktuellen Gesundheitszustand der Patientin / des Patienten, ihr/sein Alter sowie Begleiterkrankungen. Erhöhte Werte gehen einher mit einem erhöhten Risiko, im Krankenhaus zu versterben [8].
- <sup>4)</sup> Stratifizierungsfaktor für die Randomisierung in der Studie ReSTORE (zusammen mit APACHE-II-Score), siehe Tabelle 2.
- <sup>5)</sup> Diese Randomisierungsstrata galten nur für die Studie ReSTORE. Die entsprechend gruppierte Auswertung der Fallzahlen erfolgte für die Studie STRIVE post hoc deskriptiv.
- <sup>6)</sup> In der Studie STRIVE erfolgte die Randomisierung stratifiziert auf der Grundlage der Methode zur Feststellung der Diagnose (Blutkultur / Schnelle IVD oder positive Gram-Färbung / Kultur aus einer Probe, die von einer normalerweise sterilen Stelle entnommen wurde). Hatte eine Person sowohl eine positive Blutkultur / schnelle IVD als auch eine positive Gram-Färbung / Kultur aus einer Probe, die an einer normalerweise sterilen Stelle gewonnen wurde, wurde die Person in dem Stratum der positiven Gram-Färbung / Kultur aus einer Probe, die von einer normalerweise sterilen Stelle entnommen wurde, randomisiert.
- <sup>7)</sup> Die Studienunterlagen enthalten keine Angaben zu der Verteilung der Strata in der mITT-Population. In der ITT-Population der Studie STRIVE waren in Stratum 1 51 Personen (87,9 %) aus der Rezafungin- und 58 (84,1 %) aus der Caspofungin Gruppe. In Stratum 2 waren 7 Personen (12,1 %) aus der Rezafungin- und 11 (15,9 %) aus der Caspofungin-Gruppe. Allerdings summieren sich diese Angaben für die Rezafungin-Gruppe auf 58 Teilnehmende. Im Studienbericht sind für die mit der fachinformationskonformen Dosierung behandelte Rezafungin-Gruppe nur 57 Teilnehmende in der ITT-Population aufgeführt (36 aus Studienteil A und 21 aus Studienteil B). Es ist unklar, warum hier eine Person weniger aufgeführt wurde als in der Randomisierungsliste.
- <sup>8)</sup> Personen, die mehrmals eine systemische Vortherapie erhalten haben, werden für jedes Medikament nur einmal gezählt. Als Vortherapie wird eine Medikamentengabe gewertet, die vor der ersten Studienmedikation stattfand oder deren Startzeitpunkt unbekannt war. Mehrfachnennungen möglich.

Abkürzungen: ANC: Absolute Neutrophilenzahl; APACHE-II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ITT: Intention-to-Treat; IVD: In-vitro-Diagnostik; mITT: modified Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung.

### Protokollverletzungen

Anhand der in der Studien ReSTORE und STRIVE dokumentierten Protokollverletzungen ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

### Begleitmedikation

Anhand der in den Studien ReSTORE und STRIVE dokumentierten Begleitmedikation ergeben sich keine verzerrenden Aspekte für die Bewertung des Zusatznutzens.

## 3.2 Mortalität

### Gesamtmortalität

Da in beiden Behandlungsarmen weniger als 50 % innerhalb des Beobachtungszeitraums verstarben, wurde die mediane Überlebenszeit nicht bestimmt. Die Analysen für die Gesamtmortalität bis zur finalen Follow-up-Visite wurden über Kaplan-Meier-Kurven abgebildet (siehe Abbildung 1–3). Die Kaplan-Meier-Kurven deuten auf keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Rezafungin-Arm und dem Caspofungin-Arm für die Gesamtmortalität bis zur Follow-up-Visite hin.

Hazard-Ratios wurden nicht berechnet.

*Tabelle 15: Gesamtmortalität; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population (mITT-Population)*

Gesamtmortalität	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61	Rezafungin N = 139	Caspofungin N = 155
Verstorben, n (%)	25 (26,9)	22 (23,4)	5 (10,9)	12 (19,7)	30 (21,6)	34 (21,9)
Mediane Beobachtungsdauer (Tage) (min; max) <sup>1)</sup>	54,0 (3,0; 77,0)	53,0 (2,0; 115,0)	50,0 (3,0; 85,0)	48,0 (3,0; 86,0)	52,0 (3,0; 85,0)	51,0 (2,0; 115,0)
Medianes Überleben in Tagen [95%-KI]	n a.	n a.	n a.	n a.	n a.	n a.
Zensierungen <sup>2)</sup> , n (%)	68 (73,1)	72 (76,6)	41 (89,1)	49 (80,3)	109 (78,4)	121 (78,1)
HR [95%-KI]; p-Wert	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Es ist unklar, warum die maximale Beobachtungsdauer in allen Gruppen mit > 59 Tage angegeben ist. Der finale Follow-up sollte spätestens an Tag 59 erfolgt sein.

<sup>2)</sup> Personen, die zum Zeitpunkt der Follow-up-Visite (Tag 59) noch am Leben waren oder für die eine Nachbeobachtung nicht möglich war, wurden zum letzten bekannten Kontaktdaten oder zu Tag 59 zensiert. Es wurden keine Angaben zu der Verteilung der Zensierungsgründe gemacht.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n a.: nicht anwendbar.

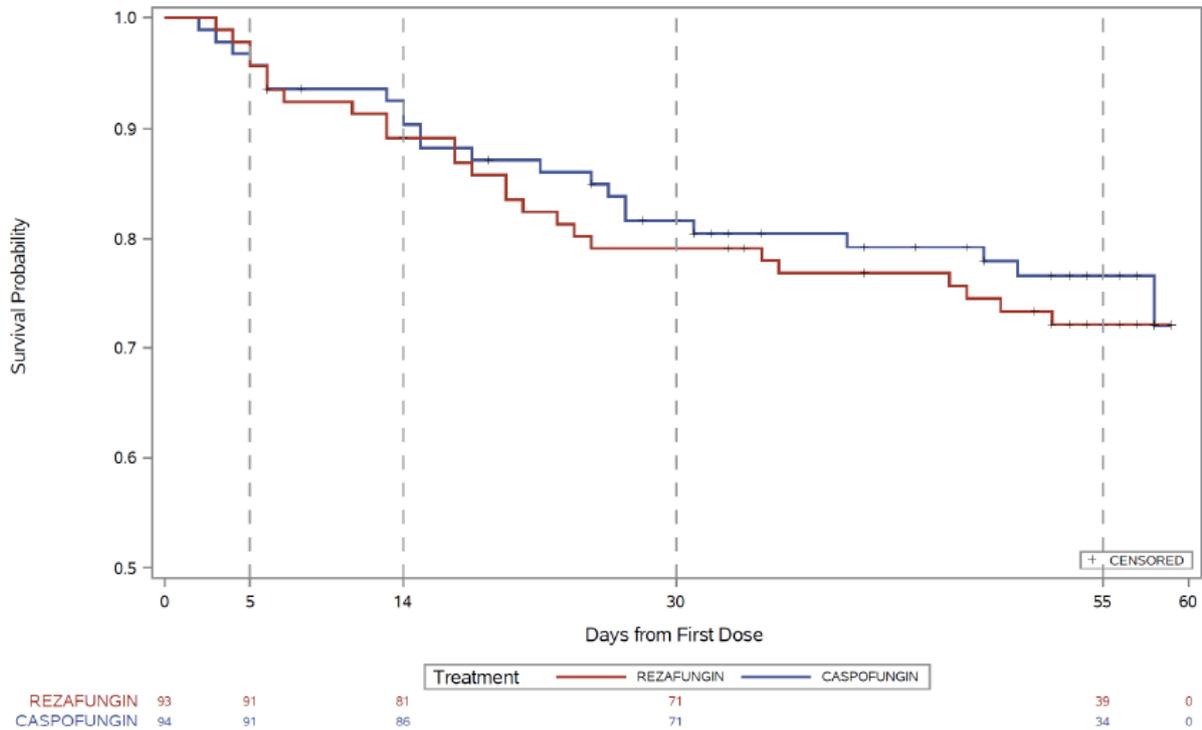


Abbildung 1: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben bis zur Follow-up-Visite; Studie ReSTORE, mITT-Population (Quelle: Studienbericht [4])

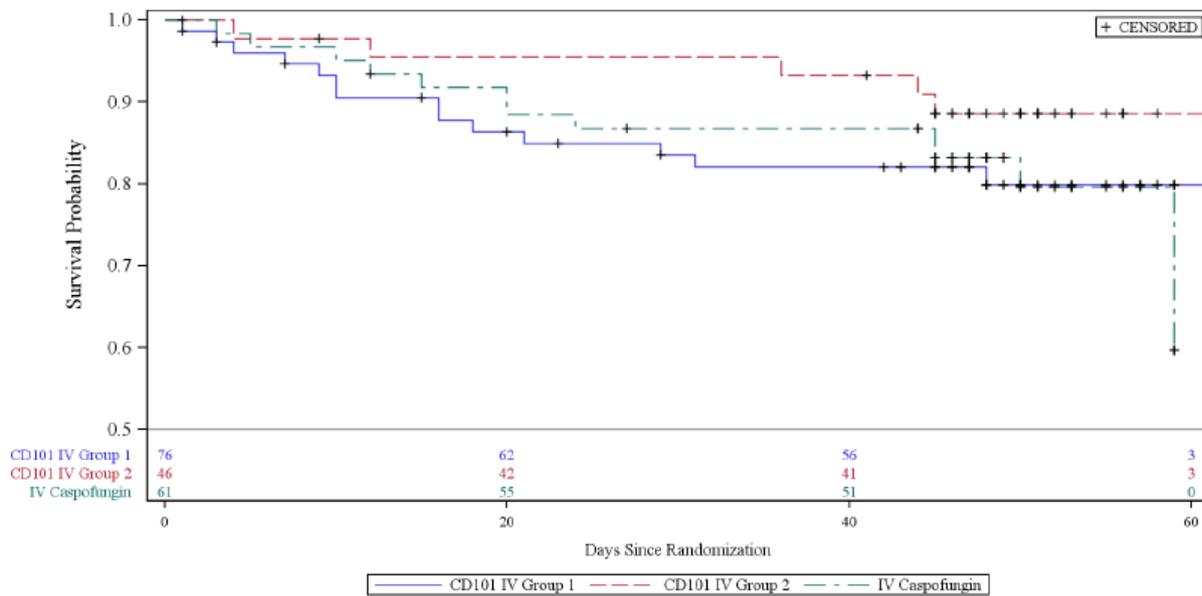


Abbildung 2: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben bis zur Follow-up-Visite; Studie STRIVE, mITT-Population (Quelle: Studienbericht [1])<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Gruppe 2 (in rot) wurde mit einer fachinformationskonformen Dosierung von Rezafungin behandelt. Gruppe 1 (blau) erhielt eine nicht-fachinformationskonforme Dosierung und wird für die Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

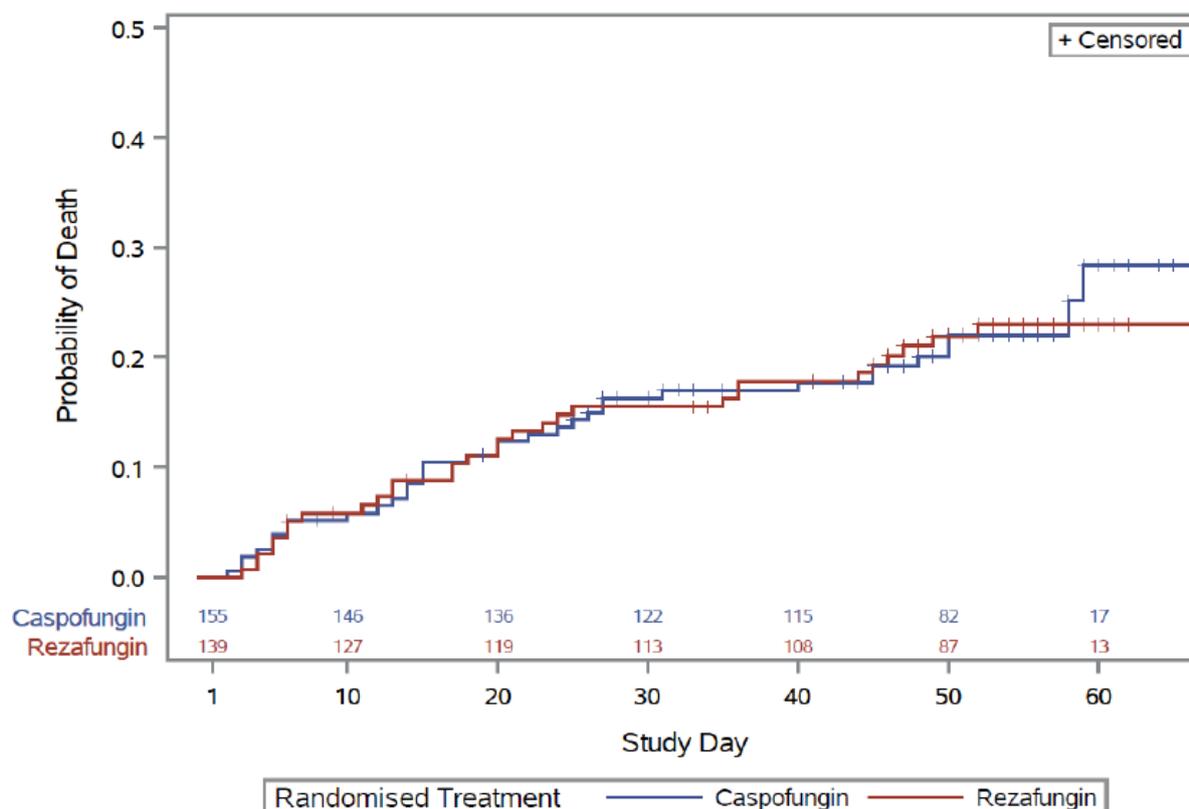


Abbildung 3: Kaplan-Meier Kurve für das Gesamtüberleben bis zur Follow-up-Visite; Gepoolte Analyse Studien ReSTORE und STRIVE, mITT-Population (Quelle: Dossier des pU [9])

### 30-Tage-Gesamtmortalität (ergänzend dargestellt)

Tabelle 16 stellt die Ergebnisse zum Endpunkt „30-Tage-Gesamtmortalität“ dar. Für den Endpunkt „30-Tage-Gesamtmortalität“ ergab sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Tabelle 16: 30-Tage-Gesamtmortalität; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population (ergänzend dargestellt)

30-Tage-Gesamtmortalität <sup>1)</sup>	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61	Rezafungin N = 139	Caspofungin N = 155
Verstorben <sup>2)</sup> , n (%)	22 (23,7)	20 (21,3)	4 (8,7)	10 (16,4)	26 (18,7)	30 (19,4)
dokumentiert	19 (20,4)	17 (18,1)	2 (4,3)	8 (13,1)	21 (15,1)	25 (16,1)
unbekannt	3 (3,2)	3 (3,2)	2 (4,3)	2 (3,3)	5 (3,6)	5 (3,2)
Lebend, n (%)	71 (76,3)	74 (78,7)	42 (91,3)	51 (83,6)	113 (81,3)	125 (80,6)
RR [95%-KI] <sup>3)</sup>	1,11 [0,65; 1,90]		0,53 [0,18; 1,59]		0,97 [0,60; 1,55]	
p-Wert <sup>4)</sup>	0,73		0,39		1,00	

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt für die FDA in der Studie ReSTORE.

<sup>2)</sup> Personen, bei denen die geplante 30-Tage-Visite zu Tag 28 oder 29 stattfand, wurden für den Endpunkt als „überlebend“ klassifiziert, sofern sie nicht später zu Tag 29 oder 30 als verstorben bekannt wurden. Personen, deren Überlebensstatus zu Tag 30 nicht bekannt war, wurden für diese Analyse als „verstorben“ klassifiziert.

<sup>3)</sup> In beiden Studien war das RR nicht adjustiert für die Randomisierungsstrata.

<sup>4)</sup> Der p-Wert wurde auf Basis des RR mittels Fisher's Exact Test berechnet.

Abkürzungen: FDA: U. S. Food and Drug Administration; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; RR: Relatives Risiko.

### 3.3 Morbidität

#### 3.3.1 Globale Heilung (ergänzend dargestellt)

Der Endpunkt wurde ausschließlich in der Studie ReSTORE erhoben. Zu Tag 14 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Zum finalen Follow-up war die Rate der Personen, deren Zustand als „geheilt“ klassifiziert wurde, in beiden Studienarmen geringer als zu Tag 14 und die Rate der Personen, deren Zustand als „Misserfolg“ klassifiziert wurde, war um mehr als 10 % höher als zu Tag 14.

*Tabelle 17: Globale Heilung zu Tag 14 und zum finalen Follow-up;  
Studie ReSTORE, mITT-Population (ergänzend dargestellt)*

Globale Heilung	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94
<b>Tag 14<sup>1)</sup></b>		
<i>Globale Heilung, n (%)</i>		
Heilung	55 (59,1)	57 (60,6)
Misserfolg oder unbestimmte Heilung	38 (40,9)	37 (39,4)
Misserfolg <sup>2)</sup>	28 (30,1)	29 (30,9)
Unbestimmt <sup>3)</sup>	10 (10,8)	8 (8,5)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup>	0,98 [0,77; 1,23]	
p-Wert <sup>5)</sup>	0,88	
<b>Finaler Follow-up<sup>6)</sup></b>		
<i>Globale Heilung, n (%)</i>		
Heilung	42 (45,2)	39 (41,5)
Misserfolg oder unbestimmte Heilung	51 (54,8)	55 (58,5)
Misserfolg <sup>7)</sup>	38 (40,9)	42 (44,7)
Unbestimmt <sup>8)</sup>	13 (14,0)	13 (13,8)
RR [95%-KI]	k. A.	
p-Wert	k. A.	

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt für die EMA in der Studie ReSTORE.

<sup>2)</sup> Die häufigsten Gründe für „Misserfolg“ waren Tod (10,8 % vs. 9,6 %) und eine neue oder verlängerte Therapie (12,9 % vs. 9,6 %); mehrere Gründe konnten vorliegen.

<sup>3)</sup> Die häufigsten Gründe für „Unbestimmte Heilung“ waren „Lost to Follow-up“ (2,2 % vs. 2,1 %) und Rücknahme der Einwilligungserklärung (3,2 % vs. 3,2 %); mehrere Gründe konnten vorliegen.

<sup>4)</sup> Die Angabe beruht auf den Daten zu Heilung. Das RR wurde post hoc für das Dossier berechnet. Es ist unklar, ob das RR adjustiert oder unadjustiert (für die Randomisierungsstrata) berechnet wurde.

<sup>5)</sup> Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test erhoben.

<sup>6)</sup> In der Studie ReSTORE war der finale Follow-up an Tag 52–59. Personen, deren Behandlung vor Tag 22 endete und deren Behandlung als klinischer Misserfolg eingestuft wurde, konnten Ihre letzte Follow-up-Visite früher haben. Dabei mussten mind. ≥ 30 Tage seit der letzten intravenösen Gabe von Rezafungin oder Placebo vergangen sein.

<sup>7)</sup> Es wurden keine Angaben zu den Gründen für „Misserfolg“ zu diesem Erhebungszeitpunkt gemacht.

<sup>8)</sup> Es wurden keine Angaben zu den Gründen für „Unbestimmte Heilung“ zu diesem Erhebungszeitpunkt gemacht.

Abkürzungen: EMA: European Medicines Agency; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; RR: Relatives Risiko.

### 3.3.2 Gesamtansprechen (ergänzend dargestellt)

Der Endpunkt wurde ausschließlich in der Studie STRIVE erhoben. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied in der Gesamtansprechrate zu Tag 14. Auch in dieser Studie war die Erfolgsrate zum finalen Follow-up geringer als zu Tag 14 und die Rate der Personen, deren Zustand als „Misserfolg“ klassifiziert wurde, in beiden Studienarmen um fast 10 % höher.

*Tabelle 18: Gesamtansprechen zu Tag 14 und zum finalen Follow-up;  
Studie STRIVE, mITT-Population (ergänzend dargestellt)*

Gesamtansprechen	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61
<b>Tag 14<sup>1)</sup></b>		
<i>Gesamtansprechen, n (%)</i>		
Vollständige Ansprechen	35 (76,1)	41 (67,2)
Misserfolg oder unbestimmtes Ansprechen	11 (23,9)	20 (32,8)
Misserfolg <sup>2)</sup>	8 (17,4)	17 (27,9)
Unbestimmt <sup>3)</sup>	3 (6,5)	3 (4,9)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup>	1,13 [0,89; 1,44]	
p-Wert <sup>5)</sup>	0,39	
<b>Finaler Follow-up<sup>6)</sup></b>		
<i>Gesamtansprechen, n (%)</i>		
Vollständige Ansprechen	30 (65,2)	36 (59,0)
Misserfolg oder unbestimmtes Ansprechen	16 (34,8)	25 (41,0)
Misserfolg <sup>7)</sup>	12 (26,1)	23 (37,7)
Unbestimmt <sup>8)</sup>	4 (8,7)	2 (3,3)
RR [95%-KI]	k. A.	
p-Wert	k. A.	

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt der Studie STRIVE.

<sup>2)</sup> Die häufigsten Gründe für „Misserfolg“ waren fehlende mykologische Eradikation (13,0 % vs. 21,3 %), und Tod (4,3 % vs. 6,6 %); mehrere Gründe konnten vorliegen.

<sup>3)</sup> Die häufigsten Gründe für unbestimmtes Ansprechen waren inadäquate Anzahl an mykologischen Kulturen (6,5 % vs. 3,3 %) und fehlende Erhebung systemischer Anzeichen und Symptome (4,3 % vs. 1,6 %); mehrere Gründe konnten vorliegen.

<sup>4)</sup> Die Angabe beruht auf den Daten zu „Heilung“. Das RR wurde post hoc für das Dossier berechnet. Es ist unklar, ob das RR adjustiert oder unadjustiert (für die Randomisierungsstrata) berechnet wurde.

<sup>5)</sup> Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test erhoben.

<sup>6)</sup> In der Studie STRIVE war der finale Follow-up an Tag 45–52 für Personen mit ausschl. Candidämie und Tag 52–59 für Personen mit invasiver Candidiasis mit oder ohne Candidämie.

<sup>7)</sup> Es wurden keine Angaben zu den Gründen für „Misserfolg“ zu diesem Erhebungszeitpunkt gemacht.

<sup>8)</sup> Es wurden keine Angaben zu den Gründen für „Unbestimmtes Ansprechen“ zu diesem Erhebungszeitpunkt gemacht.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; RR: Relatives Risiko.

### 3.3.3 Einzelkomponenten der kombinierten Endpunkte „Globale Heilung“ und „Gesamtansprechen“ (ergänzend dargestellt)

Im Folgenden werden die Ergebnisse zu den Einzelkomponenten der beiden kombinierten Endpunkte „Globale Heilung“ und „Gesamtansprechen“ ergänzend dargestellt.

#### Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome einer Candida-Infektion (ergänzend dargestellt)

Tabelle 19: Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome einer Candida-Infektion zum finalen Follow-up; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population (ergänzend dargestellt)

Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61	Rezafungin N = 139	Caspofungin N = 155
<b>Screening</b>						
Mind. 1 zurechenbares Anzeichen oder Symptom beim Screening, n (%)	93 (100)	94 (100)	46 (100)	61 (100)	139 (100)	155 (100)
<b>Finaler Follow-up<sup>1)</sup></b>						
Fehlende Werte, n (%) <sup>2)</sup>	39 (41,9)	38 (40,4%)	9 (19,6)	13 (21,3)	48 (34,5)	51 <sup>3)</sup> (32,9)
Verstorben	25 (26,9)	22 (23,4)	5 (10,9)	12 (19,7)	30 (21,6)	34 (21,9)
Keine FU-Erhebung	14 (15,1)	16 (17,0)	4 (8,7)	1 (1,6)	18 (12,9)	17 (11,0)
Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome, n (%) <sup>4)</sup>	53 (57,0)	52 (55,3)	37 (80,4)	48 (78,7)	90 (64,8)	100 (64,5)
RR [95%-KI] <sup>5)</sup>	1,06 [0,97; 1,15]		1,02 [0,98; 1,06]		1,04 [0,99; 1,09]	
p-Wert <sup>6)</sup>	0,36		1,00		0,22	

<sup>1)</sup> In der Studie ReSTORE war der finale Follow-up an Tag 52–59. Personen, deren Behandlung vor Tag 22 endete, und deren Behandlung als klinischer Misserfolg eingestuft wurde, konnten Ihre letzte Follow-up-Visite früher haben. Dabei mussten mindestens  $\geq 30$  Tage seit der letzten intravenösen Gabe von Rezafungin oder Placebo vergangen sein. In der Studie STRIVE war der finale Follow-up an Tag 45–52 für Personen mit ausschl. Candidämie und Tag 52–59 für Personen mit invasiver Candidiasis mit oder ohne Candidämie.

<sup>2)</sup> Im Dossier des pU wurde der Anteil der Personen mit erhobenen Daten für diesen Endpunkt bei der finalen Follow-up-Erhebung angegeben. Für die vorliegende Darstellung wurde der Anteil der verstorbenen Personen zum finalen Follow-up aus den Angaben in Tabelle 15 entnommen und darauf basierend den Anteil der überlebenden Personen ohne Erhebung zum finalen Follow-up berechnet.

<sup>3)</sup> Abweichend von dieser Berechnung sind im Dossier des pU 105 Personen mit erhobenen Daten für diesen Studienarm in der gepoolten Population angegeben, was einer Gesamtzahl von 50 Personen mit fehlenden Daten entsprechen würde.

<sup>4)</sup> Fehlende Werte wurden nicht ersetzt/imputiert. Patientinnen und Patienten, deren Bewertung der systemischen Anzeichen aus irgendeinem Grund (einschl. Tod) bei einem Besuch oder zu Beginn der Studie nicht abgeschlossen wurde, wurden nicht in die Analyse einbezogen. Die Prozentsätze wurden unter Verwendung der Gesamtzahl der Personen in jeder Behandlungsgruppe (N) als Nenner berechnet.

<sup>5)</sup> Die RR wurden post hoc für das Dossier berechnet. Aus dem Dossier ist nicht ersichtlich, ob die Berechnung der RR für die Randomisierungsstrata adjustiert war. Laut Studienprotokoll sollte die Berechnung der Konfidenzintervalle für die beobachteten Gruppenunterschiede ohne Adjustierung und lediglich zu deskriptiven Zwecken erfolgen.

<sup>6)</sup> Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test erhoben.

Abkürzungen: FU: Follow-up; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.

### Mykologische Eradikation (ergänzend dargestellt)

Tabelle 20: Mykologische Eradikation zum finalen Follow-up<sup>1)</sup>; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population (ergänzend dargestellt)

Mykologische Eradikation	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61	Rezafungin N = 139	Caspofungin N = 155
<i>Mykologische Eradikation, n (%)</i>						
Erreicht	48 (51,6)	49 (52,1)	k. A.	k. A.	n a.	n a.
Misserfolg <sup>2)</sup>	41 (44,1)	43 (45,7)	k. A.	k. A.	n a.	n a.
Unbestimmt <sup>3)</sup>	4 (4,3)	2 (2,1)	k. A.	k. A.	n a.	n a.
RR [95%-KI]	k. A.		k. A.		n a.	
p-Wert	k. A.		k. A.		n a.	

<sup>1)</sup> In der Studie ReSTORE war der finale Follow-up an Tag 52–59. Personen, deren Behandlung vor Tag 22 endete, und deren Behandlung als klinischer Misserfolg eingestuft wurde, konnten Ihre letzte Follow-up-Visite früher haben. Dabei mussten mindestens  $\geq 30$  Tage seit der letzten intravenösen Gabe von Rezafungin oder Placebo vergangen sein. In der Studie STRIVE war der finale Follow-up an Tag 45–52 für Personen mit ausschl. Candidämie und Tag 52–59 für Personen mit invasiver Candidiasis mit oder ohne Candidämie.

<sup>2)</sup> Ein Misserfolg lag vor, wenn die mykologische Eradikation nicht erreicht wurde oder die Person vor dem Messzeitpunkt verstarb.

<sup>3)</sup> Eine unbestimmte Eradikation lag vor bei fehlenden Daten.

Abkürzungen: k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n. a.: nicht anwendbar; RR: Relatives Risiko.

### Klinisches Ansprechen (ergänzend dargestellt)

Tabelle 21: Klinisches Ansprechen zum finalen Follow-up<sup>1)</sup>; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, mITT-Population (ergänzend dargestellt)

Klinisches Ansprechen	ReSTORE		STRIVE		Gepoolte Population	
	Rezafungin (N = 93)	Caspofungin (N = 94)	Rezafungin (N = 46)	Caspofungin (N = 61)	Rezafungin (N = 139)	Caspofungin (N = 155)
<i>Klinisches Ansprechen, n (%)</i>						
Erreicht	46 (49,5)	44 (46,8)	32 (69,6)	38 (62,3)	78 (56,1)	82 (52,9)
Misserfolg <sup>2)</sup>	38 (40,9)	40 (42,6)	10 (21,7)	21 (34,4)	48 (34,5)	61 (39,4)
Unbestimmt <sup>3)</sup>	9 (9,7)	10 (10,6)	4 (8,7)	2 (3,3)	13 (9,4)	12 (7,7)
RR [95%-KI] <sup>4)</sup>	1,06 [0,79; 1,42]		1,12 [0,85; 1,47]		1,06 [0,86; 1,31]	
p-Wert <sup>5)</sup>	0,77		0,54		0,64	

<sup>1)</sup> In der Studie ReSTORE war der finale Follow-up an Tag 52–59. Personen, deren Behandlung vor Tag 22 endete, und deren Behandlung als klinischer Misserfolg eingestuft wurde, konnten Ihre letzte Follow-up-Visite früher haben. Dabei mussten mindestens  $\geq 30$  Tage seit der letzten intravenösen Gabe von Rezafungin oder Placebo vergangen sein. In der Studie STRIVE war der finale Follow-up an Tag 45–52 für Personen mit ausschl. Candidämie und Tag 52–59 für Personen mit invasiver Candidiasis mit oder ohne Candidämie.

<sup>2)</sup> Ein Misserfolg lag vor, wenn die Kriterien für das klinische Ansprechen nicht erreicht wurden, die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen wurde oder die Therapie über die vorgesehene Maximaldauer von 28 Tage hinausging.

<sup>3)</sup> Ein unbestimmtes Ansprechen lag vor bei fehlenden Daten.

<sup>4)</sup> Die RR wurden post hoc für das Dossier berechnet. Die Berechnung beruht auf dem Vergleich „Klinisches Ansprechen vs. Misserfolg / Unbestimmtes Ansprechen“. Aus dem Dossier ist nicht ersichtlich, ob die Berechnung für die Randomisierungsstrata adjustiert war. Laut Studienprotokoll sollte die Berechnung der Konfidenzintervalle für die beobachteten Gruppenunterschiede ohne Adjustierung und lediglich zu deskriptiven Zwecken erfolgen.

<sup>5)</sup> Der p-Wert wurde mittels Fisher's Exact Test erhoben.

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

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

Tabelle 22 stellt die Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ aus den Studien ReSTORE und STRIVE ergänzend dar. Aufgrund der unterschiedlichen Zeitpunkte für den finalen Follow-up zwischen den beiden Studien (siehe Kapitel 2.3.2) lag die mediane Beobachtungszeit in der Studie ReSTORE im Rezafungin-Arm bei 54 Tagen und in der Studie STRIVE bei 50 Tagen. Im Caspofungin-Arm waren dies in der Studie ReSTORE 53 Tage und in der Studie STRIVE 48 Tage. Aufgrund dieser Unterschiede, die sich direkt in der Erhebung der Krankenhaustage widerspiegelt, werden die Ergebnisse der Einzelstudien, jedoch nicht die gepoolten Ergebnisse dargestellt.

Tabelle 22: Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation;  
Studien ReSTORE und STRIVE, mITT-Population (ergänzend dargestellt)

Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation	ReSTORE		STRIVE	
	Rezafungin N = 93	Caspofungin N = 94	Rezafungin N = 46	Caspofungin N = 61
<b>Gesamtzahl der Tage im Krankenhaus über alle Einweisungen hinweg</b>				
Personen, die für die Auswertung berücksichtigt wurden, n (%) <sup>1)</sup>	70 (75,3)	75 (79,8)	42 (91,3)	50 (82,0)
Mediane Aufenthaltslänge in Tagen (min; max)	21,0 (2,0; 59,0)	24,0 (1,0; 59,0)	18,5 (3,0; 56,0)	29,0 (5,0; 61,0)
Mittlere Aufenthaltslänge in Tagen (SD)	25,8 (19,44)	27,1 (17,61)	25,4 (16,65)	31,2 (18,29)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]	-1,24 [-7,32; 4,84]		-5,73 [-13,03; 1,57]	
p-Wert <sup>2)</sup>	0,69		0,12	
<b>Gesamtzahl der Tage auf der Intensivstation über alle Einweisungen hinweg</b>				
Personen, die für die Auswertung berücksichtigt wurden, n (%) <sup>3)</sup>	17 (18,3)	28 (29,8)	18 (39,1)	25 (41,0)
Mediane Aufenthaltslänge in Tagen (min; max)	5,0 (1,0; 58,0)	14,5 (2,0; 57,0)	13,0 (2,0; 48,0)	17,0 (1,0; 61,0)
Mittlere Aufenthaltslänge in Tagen (SD)	13,9 (18,3)	23,1 (19,9)	17,7 (14,6)	22,8 (19,5)
Mittelwertdifferenz [95%-KI]	-9,13 [-21,12; 2,86]		-5,12 [-16,13; 5,89]	
p-Wert <sup>2)</sup>	0,13		0,35	

<sup>1)</sup> Prozentsätze werden unter Verwendung der Gesamtzahl der Personen in jeder Behandlungsgruppe (N) als Nenner berechnet. Zu Baseline waren alle Personen in jeder Behandlungsgruppe hospitalisiert. Personen, die während des Aufenthalts im Krankenhaus verstarben, sind in der Auswertung nicht enthalten. Allerdings sind die Angaben nicht konsistent mit den Ergebnissen zur Gesamt mortalität zum finalen Follow-up (vgl. Tabelle 15). Die Anzahl der verstorbenen Personen aus den Auswertungen zur Gesamt mortalität ist in allen Gruppen höher, als die Anzahl der nicht berücksichtigten Personen in der Auswertung der Krankenhaustage: In der Studie ReSTORE waren in der Rezafungin-Gruppe 25 Personen als verstorben aufgeführt, jedoch nur 23 aus der Analyse für die Hospitalisierungsdauer ausgeschlossen; in der Caspofungin-Gruppe waren es 22 verstorbene und 19 ausgeschlossene Personen. In der Studie STRIVE waren es 5 verstorbene und 4 ausgeschlossene Personen in der Rezafungin-Gruppe und 12 verstorbene und 11 ausgeschlossene Personen in der Caspofungin-Gruppe. Es bleibt unklar, warum in der vorliegenden Auswertung in allen Gruppen einige Personen berücksichtigt wurden, die in der Auswertung zur Gesamt mortalität als verstorben bekannt wurden.

<sup>2)</sup> p-Wert zur Differenz der Mittelwerte, geschätzt durch lineare Regression.

<sup>3)</sup> Prozentsätze werden unter Verwendung der Gesamtzahl der Personen in jeder Behandlungsgruppe (N) als Nenner berechnet. Personen, die während des Aufenthalts auf der Intensivstation starben, sind in der Auswertung nicht enthalten. Angaben, wie viele Personen mind. einen Aufenthalt auf einer Intensivstation hatten und wie viele Personen dort verstarben, sind nicht im Dossier aufgeführt.

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; SD: Standardabweichung.

### **3.4 Lebensqualität**

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

### **3.5 Sicherheit**

Angaben zur Beobachtungsdauer in den Studienarmen in der Sicherheitspopulation sind im Dossier nicht enthalten.

Der pU legte keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

Tabelle 23: Ergebnisse der Nebenwirkungen – Zusammenfassung der UE; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, Sicherheitspopulation<sup>1)</sup>

Zusammenfassung der UE <i>Personen mit mind. einem ...</i>	ReSTORE			STRIVE			Gepoolte Population		
	Rezafungin N = 98 <i>n (%)</i>	Caspofungin N = 98 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Rezafungin N = 53 <i>n (%)</i>	Caspofungin N = 68 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Rezafungin N = 151 <i>n (%)</i>	Caspofungin N = 166 <i>n (%)</i>	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>
UE (ergänzend dargestellt)	89 (90,8)	83 (84,7)	-	49 (92,5)	55 (80,9)	-	138 (91,4)	138 (83,1)	-
Schweren UE <sup>3)</sup>	57 (58,2)	59 (60,2)	0,97 [0,77; 1,22]; 0,89	17 (32,1)	26 (38,2)	0,84 [0,51; 1,38]; 0,57	74 (49,0)	85 (51,2)	0,96 [0,77; 1,19]; 0,74
SUE <sup>4)</sup>	55 (56,1)	52 (53,1)	1,06 [0,82; 1,37]; 0,77	28 (52,8)	29 (42,6)	1,24 [0,85; 1,80]; 0,28	83 (55,0)	81 (48,8)	1,13 [0,91; 1,39]; 0,31
UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>5)</sup>	13 (13,3)	11 (11,2)	1,18 [0,56; 2,51]; 0,83	1 (1,9)	4 (5,9)	0,32 [0,04; 2,79]; 0,38	14 (9,3)	15 (9,0)	1,03 [0,51; 2,05]; 1,00

<sup>1)</sup> Personen, die die falsche Studienmedikation über die gesamte Dauer der Studienbehandlung erhalten hatten, wurden in der Behandlungsgruppe basierend auf der erhaltenen Behandlung analysiert. Personen, welche einen Teil der Studie die falsche Studienmedikation erhalten hatten, wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, in der sie die häufigsten Dosen erhalten hatten. Das Dossier enthält keine Angaben zu der Anzahl an Personen, die eine falsche Studienmedikation erhalten hatten. Für die Studie STRIVE kann aus den Angaben zur Sicherheitspopulation angenommen werden, dass mind. 2 Personen aus der Rezafungin-Gruppe fälschlicherweise Caspofungin erhalten haben (die Sicherheitspopulation enthält 53 von 57 initial randomisierten Personen in dieser Studiengruppe, 2 Personen hatten keine Studienmedikation erhalten; entsprechend enthält die Sicherheitspopulation in der Caspofungin-Gruppe 68 Personen bei 69 randomisierten und 3 Personen, die die Studienmedikation nicht erhalten hatten).

<sup>2)</sup> Der p-Wert wurde auf Basis von Fisher's Exact Test berechnet. Es ist unklar, ob die RR-Berechnung für Randomisierungsstrata adjustiert erfolgte.

<sup>3)</sup> In der Studie ReSTORE erfolgte die Einteilung des UE-Schweregrads anhand der CTCAE-Klassifizierung, mit schweren UE ab einem CTCAE-Grad  $\geq 3$ . In der Studie STRIVE erfolgte die Schweregrad-Einordnung präferenziell anhand der prädefinierten Kategorien „mild“, „moderat“ oder „schwer“ (siehe Kapitel 2.3.4). Für die gepoolte Population wurden schwere UE ab einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Studie ReSTORE) und „schwere“ UE (Studie STRIVE) ausgewertet.

<sup>4)</sup> SUE waren definiert als: UE, die fatal waren; eine Hospitalisierung erforderten oder verlängerten; zu einer anhaltenden/erheblichen Behinderung oder Unfähigkeit führten; auf eine angeborene Anomalie / einen Geburtsfehler zurückgeführt werden konnten; oder als ein medizinisch bedeutsames Ereignis, das nach medizinischer Bewertung eine Gefährdung dargestellt oder einen chirurgischen Eingriff erforderlich gemacht haben könnte, um eines der zuvor genannten Ereignisse zu verhindern.

<sup>5)</sup> Die Behandlung wurde regelhaft nach 21 Tagen (Teilnehmende der Studie STRIVE mit ausschließlich Candidämie) bzw. 28 Tagen abgeschlossen. Ein vorzeitiger Abbruch war möglich bei Erfüllung von Erfolgskriterien (siehe Tabelle 5), bei präferenziell bestimmtem Nichtansprechen (siehe Tabelle 5), nach positiven Blutkulturen an höchstens 7 Tagen oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten konnten, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; - : nicht berechenbar.

## Unerwünschte Ereignisse

Tabelle 24: UE mit Inzidenz  $\geq 10\%$ ; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, Sicherheitspopulation

UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	ReSTORE			STRIVE			Gepoolte Population		
	Rezafungin N = 98 n (%)	Caspofungin N = 98 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 53 n (%)	Caspofungin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 151 n (%)	Caspofungin N = 166 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Infektionen u. parasitäre Erkrankungen</b>	50 (51,0)	48 (49,0)	1,04 [0,79; 1,38]; 0,89	29 (54,7)	32 (47,1)	1,16 [0,82; 1,65]; 0,47	79 (52,3)	80 (48,2)	1,09 [0,87; 1,35]; 0,50
Pneumonie	10 (10,2)	3 (3,1)	3,33 [0,95; 11,75]; 0,08	2 (3,8)	4 (5,9)	0,64 [0,12; 3,37]; 0,70	12 (7,9)	7 (4,2)	1,89 [0,76; 4,66] 0,24
Septischer Schock	10 (10,2)	9 (9,2)	1,11 [0,47; 2,62]; 1,00	1 (1,9)	3 (4,4)	0,43 [0,05; 4,00]; 0,63	11 (7,3)	12 (7,2)	1,01 [0,46; 2,22]; 1,00
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	36 (36,7)	29 (29,6)	1,24 [0,83; 1,85]; 0,36	21 (39,6)	30 (44,1)	0,90 [0,59; 1,38]; 0,71	57 (37,7)	59 (35,5)	1,06 [0,80; 1,42]; 0,73
Abdominale Schmerzen	5 (5,1)	4 (4,1)	1,25 [0,35; 4,52]; 1,00	6 (11,3)	5 (7,4)	1,54 [0,50; 4,77]; 0,53	11 (7,3)	9 (5,4)	1,34 [0,57; 3,15]; 0,65
Diarrhö	6 (6,1)	7 (7,1)	0,86 [0,30; 2,46]; 1,00	11 (20,8)	10 (14,7)	1,41 [0,65; 3,07]; 0,47	17 (11,3)	17 (10,2)	1,10 [0,58; 2,08]; 0,86
Übelkeit	5 (5,1)	2 (2)	2,50 [0,50; 12,58]; 0,45	8 (15,1)	6 (8,8)	1,71 [0,63; 4,63]; 0,39	13 (8,6)	8 (4,8)	1,79 [0,76; 4,19]; 0,19
Erbrechen	6 (6,1)	2 (2)	3,00 [0,62; 14,50]; 0,28	8 (15,1)	5 (7,4)	2,05 [0,71; 5,91]; 0,24	14 (9,3)	7 (4,2)	2,20 [0,91; 5,30]; 0,11
<b>Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen</b>	32 (32,7)	31 (31,6)	1,03 [0,69; 1,55]; 1,00	20 (37,7)	20 (29,4)	1,28 [0,77; 2,13]; 0,44	52 (34,4)	51 (30,7)	1,12 [0,82; 1,54]; 0,55
Flüssigkeitseinlagerung	1 (1)	2 (2)	0,50 [0,05; 5,42]; 1,00	6 (11,3)	1 (1,5)	7,70 [0,96; 62,01]; 0,04	7 (4,6)	3 (1,8)	2,57 [0,68; 9,74]; 0,20
Hypokaliämie	13 (13,3)	9 (9,2)	1,44 [0,65; 3,22]; 0,50	9 (17,0)	8 (11,8)	1,44 [0,60; 3,49]; 0,44	22 (14,6)	17 (10,2)	1,42 [0,79; 2,58]; 0,30

UE mit Inzidenz $\geq$ 10 % <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	ReSTORE			STRIVE			Gepoolte Population		
	Rezafungin N = 98 n (%)	Caspofungin N = 98 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 53 n (%)	Caspofungin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 151 n (%)	Caspofungin N = 166 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Allgemeine Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort</b>	29 (29,6)	24 (24,5)	1,21 (0,76; 1,92); 0,52	11 (20,8)	19 (27,9)	0,74 (0,39; 1,42); 0,40	40 (26,5)	43 (25,9)	1,02 (0,71; 1,48); 1,00
Fieber	14 (14,3)	5 (5,1)	2,80 [1,05; 7,48]; 0,05	4 (7,5)	6 (8,8)	0,86 [0,25; 2,88]; 1,00	18 (11,9)	11 (6,6)	1,80 [0,88; 3,69]; 0,12
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums u. Mediastinums</b>	22 (22,4)	16 (16,3)	1,38 [0,77; 2,46]; 0,37	14 (26,4)	26 (38,2)	0,69 [0,40; 1,19]; 0,18	36 (23,8)	42 (25,3)	0,94 [0,64; 1,39]; 0,80
<b>Kardiologische Erkrankungen</b>	16 (16,3)	10 (10,2)	1,60 [0,76; 3,35]; 0,29	10 (18,9)	15 (22,1)	0,86 [0,42; 1,75]; 0,82	26 (17,2)	25 (15,1)	1,14 [0,69; 1,89]; 0,65
<b>Erkrankungen des Blutes u. des lymphatischen Systems</b>	15 (15,3)	22 (22,4)	0,68 [0,38; 1,23]; 0,27	10 (18,9)	7 (10,3)	1,83 [0,75; 4,49]; 0,20	25 (16,6)	29 (17,5)	0,95 [0,58; 1,54]; 0,88
Anämie	9 (9,2)	9 (9,2)	1,00 [0,42; 2,41]; 1,00	6 (11,3)	4 (5,9)	1,93 [0,57; 6,47]; 0,33	15 (9,9)	13 (7,8)	1,27 [0,62; 2,58]; 0,56
<b>Augenerkrankungen</b>	5 (5,1)	1 (1)	5,00 [0,60; 42,02]; 0,21	2 (3,8)	8 (11,8)	0,32 [0,07; 1,45]; 0,18	7 (4,6)	9 (5,4)	0,86 [0,33; 2,24]; 0,80
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	15 (15,3)	16 (16,3)	0,94 [0,49; 1,79]; 1,00	9 (17,0)	13 (19,1)	0,89 [0,41; 1,92]; 0,82	24 (15,9)	29 (17,5)	0,91 [0,56; 1,49]; 0,76
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	12 (12,2)	11 (11,2)	1,09 [0,51; 2,35]; 1,00	10 (18,9)	9 (13,2)	1,43 [0,62; 3,26]; 0,46	22 (14,6)	20 (12,0)	1,21 [0,69; 2,13]; 0,51
<b>Nieren- u. Harnwegserkrankungen</b>	11 (11,2)	15 (15,3)	0,73 [0,36; 1,52]; 0,53	8 (15,1)	10 (14,7)	1,03 [0,44; 2,42]; 1,00	19 (12,6)	25 (15,1)	0,84 [0,48; 1,45]; 0,63
<b>Hepatobiliäre Erkrankungen</b>	9 (9,2)	10 (10,2)	0,90 [0,38; 2,12]; 1,00	3 (5,7)	3 (4,4)	1,28 [0,27; 6,10]; 1,00	12 (7,9)	13 (7,8)	1,02 [0,48; 2,16]; 1,00

UE mit Inzidenz $\geq$ 10 % <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	ReSTORE			STRIVE			Gepoolte Population		
	Rezafungin N = 98 n (%)	Caspofungin N = 98 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 53 n (%)	Caspofungin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 151 n (%)	Caspofungin N = 166 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Untersuchungen</b>	14 (14,3)	13 (13,3)	1,08 [0,53; 2,17]; 1,00	4 (7,5)	13 (19,1)	0,40 [0,14; 1,14]; 1,00	18 (11,9)	26 (15,7)	0,76 [0,44; 1,33]; 0,42
<b>Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>	11 (11,2)	5 (5,1)	2,20 [0,79; 6,10]; 0,19	5 (9,4)	10 (14,7)	0,64 [0,23; 1,76]; 0,42	16 (10,6)	15 (9,0)	1,17 [0,60; 2,29]; 0,71
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	8 (8,2)	9 (9,2)	0,89 [0,36; 2,21]; 1,00	7 (13,2)	8 (11,8)	1,12 [0,44; 2,90]; 1,00	15 (9,9)	17 (10,2)	0,97 [0,50; 1,87]; 1,00
<b>Erkrankungen des Muskel- u. Skelettsystems u. des Bindegewebes</b>	3 (3,1)	7 (7,1)	0,43 [0,11; 1,61]; 0,33	8 (15,1)	4 (5,9)	2,57 [0,82; 8,07]; 0,13	11 (7,3)	11 (6,6)	1,10 [0,49; 2,46]; 0,83
<b>Erkrankungen der Haut u. des Unterhautgewebes</b>	7 (7,1)	11 (11,2)	0,64 [0,26; 1,57]; 0,46	7 (13,2)	7 (10,3)	1,28 [0,48; 3,43]; 0,78	14 (9,3)	18 (10,8)	0,86 [0,44; 1,66]; 0,71

<sup>1)</sup> Der p-Wert wurde auf Basis von Fisher's Exact Test berechnet.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

Tabelle 25: Schwere UE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, Sicherheitspopulation

Schwere UE <sup>1)</sup> <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	ReSTORE			STRIVE			Gepoolte Population		
	Rezafungin N = 98 n (%)	Caspofungin N = 98 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Rezafungin N = 53 n (%)	Caspofungin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Rezafungin N = 151 n (%)	Caspofungin N = 166 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>
<b>Infektionen u. parasitäre Erkrankungen</b>	26 (26,5)	31 (31,6)	0,84 [0,54; 1,30]; 0,53	6 (11,3)	11 (16,2)	0,70 [0,28; 1,77]; 0,60	32 (21,2)	42 (25,3)	0,84 [0,56; 1,25]; 0,43
Pneumonie	7 (7,1)	2 (2)	3,50 [0,75; 16,43]; 0,17	0 (0,0)	0 (0,0)	-	7 (4,6)	2 (1,2)	3,85 [0,81; 18,24]; 0,09
Septischer Schock	9 (9,2)	9 (9,2)	1,00 [0,42; 2,41]; 1,00	1 (1,9)	3 (4,4)	0,43 [0,05; 4,00]; 0,63	10 (6,6)	12 (7,2)	0,92 [0,41; 2,06]; 1,00
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	8 (8,2)	11 (11,2)	0,73 [0,31; 1,73]; 0,63	4 (7,5)	3 (4,4)	1,71 [0,40; 7,32]; 0,70	12 (7,9)	14 (8,4)	0,94 [0,45; 1,97]; 1,00
<b>Allgemeine Erkrankungen u. Beschwerden am Verabreichungsort</b>	8 (8,2)	8 (8,2)	1,00 [0,39; 2,56]; 1,00	0 (0,0)	3 (4,4)	0,00 [-; -]; 0,26	8 (5,3)	11 (6,6)	0,80 [0,33; 1,94]; 0,65
Syndrom der multiplen Organfunktionsstörung	5 (5,1)	2 (2)	2,50 [0,50; 12,58]; 0,45	0 (0,0)	2 (2,9)	0,00 [-; -]; 0,50	5 (3,3)	4 (2,4)	1,37 [0,38; 5,02]; 0,74
<b>Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums u. Mediastinums</b>	7 (7,1)	10 (10,2)	0,70 [0,28; 1,76]; 0,61	2 (3,8)	9 (13,2)	0,29 [0,06; 1,26]; 0,11	9 (6,0)	19 (11,4)	0,52 [0,24; 1,12]; 0,11
<b>Erkrankungen des Blutes u. des lymphatischen Systems</b>	4 (4,1)	7 (7,1)	0,57 [0,17; 1,89]; 0,54	0 (0,0)	1 (1,5)	0,00 [-; -]; 1,00	4 (2,6)	8 (4,8)	0,55 [0,17; 1,79]; 0,39
<b>Kardiologische Erkrankungen</b>	8 (8,2)	4 (4,1)	2,00 [0,62; 6,43]; 0,37	2 (3,8)	5 (7,4)	0,51 [0,10; 2,54]; 0,47	10 (6,6)	9 (5,4)	1,22 [0,51; 2,93]; 0,81

Schwere UE <sup>1)</sup> <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	ReSTORE			STRIVE			Gepoolte Population		
	Rezafungin N = 98 n (%)	Caspofungin N = 98 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Rezafungin N = 53 n (%)	Caspofungin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>	Rezafungin N = 151 n (%)	Caspofungin N = 166 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>2)</sup>
Vaskuläre Erkrankungen	7 (7,1)	3 (3,1)	2,33 [0,62; 8,76]; 0,33	2 (3,8)	1 (1,5)	2,57 [0,24; 27,54]; 0,58	9 (6,0)	4 (2,4)	2,47 [0,78; 7,87]; 0,16
Verletzung, Vergiftung u. durch Eingriffe bedingte Komplikationen	5 (5,1)	1 (1)	5,00 [0,60; 42,02]; 0,21	1 (1,9)	1 (1,5)	1,28 [0,08; 20,04]; 1,00	6 (4)	2 (1,2)	3,30 [0,68; 16,09]; 0,16
Untersuchungen	4 (4,1)	6 (6,1)	0,67 [0,19; 2,29]; 0,75	0 (0,0)	1 (1,5)	0,00 [-; -]; 1,00	4 (2,6)	7 (4,2)	0,63 [0,19; 2,10]; 0,55
Stoffwechsel- u. Ernährungsstörungen	5 (5,1)	7 (7,1)	0,71 [0,24; 2,17]; 0,77	1 (1,9)	0 (0,0)	-; 0,44	6 (4)	7 (4,2)	0,94 [0,32; 2,74]; 1,00
Gutartige, bösartige u. nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten u. Polypen)	5 (5,1)	3 (3,1)	1,67 [0,41; 6,78]; 0,72	1 (1,9)	1 (1,5)	1,28 [0,08; 20,04]; 1,00	6 (4)	4 (2,4)	1,65 [0,47; 5,73]; 0,53
Nieren- u. Harnwegserkrankungen	4 (4,1)	5 (5,1)	0,80 [0,22; 2,89]; 1,00	0 (0,0)	1 (1,5)	0,00 [-; -]; 1,00	4 (2,6)	6 (3,6)	0,73 [0,21; 2,55]; 0,75

<sup>1)</sup> In der Studie ReSTORE erfolgte die Einteilung des UE-Schweregrads anhand der CTCAE-Klassifizierung, mit schweren UE ab einem CTCAE-Grad  $\geq 3$ . In der Studie STRIVE erfolgte die Schweregrad-Einordnung prüfärztlich anhand der prädefinierten Kategorien „mild“, „moderat“ oder „schwer“ (siehe Kapitel 2.3.4). Für die gepoolte Population wurden schwere UE ab einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Studie ReSTORE) und „schwere“ UE (Studie STRIVE) ausgewertet.

<sup>2)</sup> Der p-Wert wurde auf Basis von Fisher's Exact Test berechnet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis; - : nicht berechenbar.

Tabelle 26: SUE, die bei  $\geq 5\%$  der Personen in mindestens einem Studienarm aufgetreten sind, nach Systemorganklasse und Preferred Term; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, Sicherheitspopulation

SUE <i>MedDRA-Systemorganklasse</i> <i>Preferred Term</i>	ReSTORE			STRIVE			Gepoolte Population		
	Rezafungin N = 98 n (%)	Caspofungin N = 98 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 53 n (%)	Caspofungin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 151 n (%)	Caspofungin N = 166 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Infektionen u. parasitäre Erkrankungen</b>	24 (24,5)	29 (29,6)	0,83 [0,52; 1,32]; 0,52	11 (20,8)	11 (16,2)	1,28 [0,60; 2,73]; 0,64	35 (23,2)	40 (24,1)	0,96 [0,65; 1,43]; 0,90
Septischer Schock	8 (8,2)	8 (8,2)	1,00 [0,39; 2,56]; 1,00	1 (1,9)	2 (2,9)	0,64 [0,06; 6,89]; 1,00	9 (6,0)	10 (6,0)	0,99 [0,41; 2,37]; 1,00
<b>Kardiologische Erkrankungen</b>	7 (7,1)	4 (4,1)	1,75 [0,53; 5,79]; 0,54	4 (7,5)	4 (5,9)	1,28 [0,34; 4,89]; 0,73	11 (7,3)	8 (4,8)	1,51 [0,63; 3,66]; 0,48
<b>Erkrankungen der Atem- wege, des Brustraums u. Mediastinums</b>	7 (7,1)	9 (9,2)	0,78 [0,30; 2,01]; 0,80	3 (5,7)	10 (14,7)	0,39 [0,11; 1,33]; 0,14	10 (6,6)	19 (11,4)	0,58 [0,28; 1,21]; 0,17
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	7 (7,1)	9 (9,2)	0,78 [0,30; 2,01]; 0,80	3 (5,7)	4 (5,9)	0,96 [0,23; 4,12]; 1,00	10 (6,6)	13 (7,8)	0,85 [0,38; 1,87]; 0,83
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verbreichungsort</b>	8 (8,2)	4 (4,1)	2,00 [0,62; 6,43]; 0,37	0 (0,0)	3 (4,4)	0,00 [-; -]; 0,26	8 (5,3)	7 (4,2)	1,26 [0,47; 3,38]; 0,79
Syndrom der multiplen Organfunktionsstörung	5 (5,1)	2 (2)	2,50 [0,50; 12,58]; 0,45	0 (0,0)	2 (2,9)	0,00 [-; -]; 0,50	5 (3,3)	4 (2,4)	1,37 [0,38; 5,02]; 0,74
<b>Gutartige, bösartige u. nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten u. Polypen)</b>	5 (5,1)	2 (2)	2,50 [0,50; 12,58]; 0,45	2 (3,8)	2 (2,9)	1,28 [0,19; 8,81]; 1,00	7 (4,6)	4 (2,4)	1,92 [0,58; 6,44]; 0,36
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	2 (2)	2 (2)	1,00 [0,14; 6,96]; 1,00	3 (5,7)	0 (0,0)	-; 0,08	5 (3,3)	2 (1,2)	2,75 [0,54; 13,96]; 0,26
<b>Vaskuläre Erkrankungen</b>	6 (6,1)	0 (0,0)	-; 0,03	1 (1,9)	1 (1,5)	1,28 [0,08; 20,04]; 1,00	7 (4,6)	1 (0,6)	7,70 [0,96; 61,82]; 0,03

<sup>1)</sup> Der p-Wert wurde auf Basis von Fisher's Exact Test berechnet.

Abkürzungen: MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; - : nicht berechenbar.

Tabelle 27: UE von besonderem Interesse; Studien ReSTORE, STRIVE und gepoolte Population, Sicherheitspopulation

UE von besonderem Interesse <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	ReSTORE			STRIVE			Gepoolte Population		
	Rezafungin N = 98 n (%)	Caspofungin N = 98 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 53 n (%)	Caspofungin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 151 n (%)	Caspofungin N = 166 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (2,0)	2 (2,0)	k. A.	4 (7,5)	2 (2,9)	k. A.	6 (4)	4 (2,4)	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SUE	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Tremor</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (2,0)	0	k. A.	2 (3,8)	0	k. A.	4 (2,6)	0	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	k. A.	0	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.	0	k. A.
SUE	k. A.	0	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.	0	k. A.
<b>Auf der Intensivstation erworbene Schwäche</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	0	-	1 (1,9)	1 (1,5)	k. A.	1 (0,7)	1 (0,6)	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	0	0	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SUE	0	0	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Lähmung des Peroneusnervs</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	0	-	1 (1,9)	0	k. A.	1 (0,7)	0	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	0	0	-	k. A.	0	k. A.	k. A.	0	k. A.
SUE	0	0	-	k. A.	0	k. A.	k. A.	0	k. A.
<b>Polyneuropathie</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	1 (1,0)	k. A.	0	1 (1,5)	k. A.	0	2 (1,2)	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	0	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.
SUE	0	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.	0	k. A.	k. A.

UE von besonderem Interesse <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	ReSTORE			STRIVE			Gepoolte Population		
	Rezafungin N = 98 n (%)	Caspofungin N = 98 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 53 n (%)	Caspofungin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 151 n (%)	Caspofungin N = 166 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Periphere Neuropathie</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	1 (1,0)	k. A.	0	0	-	0	1 (0,6)	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	0	k. A.	k. A.	0	0	-	0	k. A.	k. A.
SUE	0	k. A.	k. A.	0	0	-	0	k. A.	k. A.
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	3 (3,1)	0	k. A.	0	0	-	3 (2)	0	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	k. A.	0	k. A.	0	0	-	k. A.	0	k. A.
SUE	k. A.	0	k. A.	0	0	-	k. A.	0	k. A.
<b>Infusionsbedingte Reaktion</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	3 (3,1)	0	k. A.	0	0	-	3 (2)	0	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	k. A.	0	k. A.	0	0	-	k. A.	k. A.	k. A.
SUE	k. A.	0	k. A.	0	0	-	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Sonnenbrand</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	0	k. A.	0	0	-	0	0	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	0	0	k. A.	0	0	-	0	0	k. A.
SUE	0	0	k. A.	0	0	-	0	0	k. A.
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (1,0)	1 (1,0)	k. A.	0	0	-	1 (0,7)	1 (0,6)	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	0	0	-	k. A.	k. A.	k. A.
SUE	k. A.	k. A.	k. A.	0	0	-	k. A.	k. A.	k. A.

UE von besonderem Interesse <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	ReSTORE			STRIVE			Gepoolte Population		
	Rezafungin N = 98 n (%)	Caspofungin N = 98 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 53 n (%)	Caspofungin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 151 n (%)	Caspofungin N = 166 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Infusionsbedingte Überempfindlichkeitsreaktion</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (1,0)	0	k. A.	0	0	-	1 (0,7)	0	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	k. A.	0	k. A.	0	0	-	k. A.	0	k. A.
SUE	k. A.	0	k. A.	0	0	-	k. A.	0	k. A.
<b>Anaphylaktischer Schock</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	1 (1,0)	k. A.	0	0	-	0	1 (0,6)	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	0	k. A.	k. A.	0	0	-	0	k. A.	k. A.
SUE	0	k. A.	k. A.	0	0	-	0	k. A.	k. A.
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	2 (2)	0	k. A.	0	0	-	2 (1,3)	0	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	k. A.	0	k. A.	0	0	-	k. A.	0	k. A.
SUE	k. A.	0	k. A.	0	0	-	k. A.	0	k. A.
<b>Unerwünschte Arzneimittelreaktion</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (1,0)	0	k. A.	0	0	-	1 (0,7)	0	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	k. A.	0	k. A.	0	0	-	k. A.	0	k. A.
SUE	k. A.	0	k. A.	0	0	-	k. A.	0	k. A.
<b>Nicht-kardiale Brustschmerzen</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	1 (1,0)	0	k. A.	0	0	-	1 (0,7)	0	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	k. A.	0	k. A.	0	0	-	k. A.	0	k. A.
SUE	k. A.	0	k. A.	0	0	-	k. A.	0	k. A.

UE von besonderem Interesse <i>MedDRA-Systemorganklasse Preferred Term</i>	ReSTORE			STRIVE			Gepoolte Population		
	Rezafungin N = 98 n (%)	Caspofungin N = 98 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 53 n (%)	Caspofungin N = 68 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>	Rezafungin N = 151 n (%)	Caspofungin N = 166 n (%)	RR [95%-KI]; p-Wert <sup>1)</sup>
<b>Hepatobiliäre Erkrankungen</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	1 (1,0)	k. A.	0	0	-	0	1 (0,6)	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	0	k. A.	k. A.	0	0	-	0	k. A.	k. A.
SUE	0	k. A.	k. A.	0	0	-	0	k. A.	k. A.
<b>Abnormale Leberfunktion</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	1 (1,0)	k. A.	0	0	-	0	1 (0,6)	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	0	k. A.	k. A.	0	0	-	k. A.	k. A.	k. A.
SUE	0	k. A.	k. A.	0	0	-	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	1 (1,0)	k. A.	0	0	-	0	1 (0,6)	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	0	k. A.	k. A.	0	0	-	0	k. A.	k. A.
SUE	0	k. A.	k. A.	0	0	-	0	k. A.	k. A.
<b>Klebsiella Sepsis</b>									
UE (unabhängig vom Schweregrad)	0	1 (1,0)	k. A.	0	0	-	0	1 (0,6)	k. A.
Schwere UE <sup>2)</sup>	0	k. A.	k. A.	0	0	-	0	k. A.	k. A.
SUE	0	k. A.	k. A.	0	0	-	0	k. A.	k. A.

<sup>1)</sup> Der p-Wert wurde auf Basis von Fisher's Exact Test berechnet.

<sup>2)</sup> In der Studie ReSTORE erfolgte die Einteilung des UE-Schweregrads anhand der CTCAE-Klassifizierung, mit schweren UE ab einem CTCAE-Grad  $\geq 3$ . In der Studie STRIVE erfolgte die Schweregrad-Einordnung präferenziell anhand der prädefinierten Kategorien „mild“, „moderat“ oder „schwer“ (siehe Kapitel 2.3.4). Für die gepoolte Population wurden schwere UE ab einem CTCAE-Grad  $\geq 3$  (Studie ReSTORE) und „schwere“ UE (Studie STRIVE) ausgewertet.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; - : nicht berechenbar.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Rezufungin

Rezufungin ist zugelassen zur Behandlung der invasiven Candida-Infektion bei Erwachsenen [10]. Dabei beträgt die zugelassene Dosierung eine Initialdosis von 400 mg als Einzelgabe, gefolgt von 200 mg an Tag 8 und anschließend einmal wöchentlich. Die Dauer der Behandlung sollte sich nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen der Patientinnen und Patienten richten. Die Therapie sollte über mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturergebnis fortgesetzt werden. Eine Höchstdauer gibt die Fachinformation nicht vor, es wird auf eine maximale Behandlungsdauer in klinischen Studien von 28 Tagen verwiesen.

Die invasive Candida-Infektion umfasst verschiedene Manifestationsformen. In den im Dossier des pU vorgelegten zulassungsrelevanten Studien wurden Patientinnen und Patienten mit der Diagnose „(isolierte) Candidämie“ oder der Diagnose „Invasive Candidiasis (mit oder ohne Candidämie)“ eingeschlossen. Beide Diagnosen werden zu den invasiven Candidosen (bzw. Candidiasis) gezählt [11].

Die Zulassung basierte auf der pivotalen Studie ReSTORE sowie der ergänzend berücksichtigten Studie STRIVE. Beide Studien beinhalteten als aktiven Komparator Caspofungin, einen Wirkstoff aus derselben Wirkstoffklasse wie Rezufungin (Echinocandine). In beiden Studien wurde Rezufungin (Echinocandine) in der fachinformationskonformen Dosierung verabreicht. Im Folgenden werden zur Charakterisierung der untersuchten Stichproben gepoolte Daten aus den beiden Studien ReSTORE und STRIVE berichtet, andernfalls werden die beiden Studien explizit benannt.

Insgesamt wurden in den beiden Studien 325 Patientinnen und Patienten eingeschlossen, von denen 294 mit einer bestätigten Diagnose „Invasive Candida-Infektion“ in den Auswertungen berücksichtigt wurden (mITT). Alle Patientinnen und Patienten waren bei Studieneinschluss hospitalisiert, was die Tatsache widerspiegelt, dass invasive Candida-Infektionen vor allem bei Patientinnen und Patienten mit Immunschwäche, schweren Grunderkrankungen oder nach größeren Operationen bzw. invasiven Eingriffen auftritt.

Weniger als ein Drittel der Teilnehmenden (27 %) hatte die Diagnose einer invasiven Candidiasis (Infektion mit Organbefall) und etwas mehr als zwei Drittel die Diagnose „(isolierte) Candidämie“ (Infektion in der Blutbahn, Candida spp. im Blut nachweisbar). Auch in der Versorgungspraxis gilt die Candidämie laut der aktuellen S1-Leitlinie „Diagnose und Therapie von Candida Infektionen“ der Deutschsprachigen Mykologischen Gesellschaft und der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie als die häufigste klinische Manifestation einer invasiven Candida-Infektion [11].

43 % der Candida-Infektionen in den beiden Studien waren auf den Erreger „Candida albicans“ zurückzuführen, weitere häufige Erreger waren „Candida glabrata“, „Candida parapsilosis“ und „Candida tropicalis“. Dies entspricht gemäß der deutschen S1-Leitlinie in etwa der Verteilung der häufigsten in der Versorgungspraxis nachgewiesenen Erreger, wonach „Candida albicans“ der am häufigsten nachgewiesene Erreger (45–65 %) ist, gefolgt von „Candida glabrata“ (15–30 %), „Candida tropicalis“ (10–30 %), „Candida parapsilosis“, „Candida krusei“, „Candida lusitanae“ und „Candida guilliermondii“. Allerdings seien hier laut Leitlinie Schwankungen zwischen einzelnen Risikogruppen, Kliniken und geographischen Regionen zu beobachten [11].

39 % der Patientinnen und Patienten waren weiblich. Ein Score von  $\geq 20$  in der Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II), ein Indikator für einen höheren Schweregrad der Erkrankung sowie ein erhöhtes prognostisches Risiko für das Versterben in der Intensivmedizin, lag bei 16 % der Patientinnen und Patienten vor. Lediglich 4 % der Patientinnen und Patienten, alle davon aus der Studie ReSTORE, hatten eine (schwere) Neutropenie nach der Studiendefinition ( $ANC < 500$  Zellen/ $\mu$ l). Als Stratifizierungsfaktor wurde in der Studie ReSTORE die Diagnose mit dem APACHE-II-Score und der Neutrophilenzahl kombiniert, die Verteilung der Strata in der

gepoolten Stichprobe ergab folgende Verteilung: 17 % hatten eine Candidämie mit einem APACHE-II-Score  $\geq 20$  oder ANC  $< 500$  Zellen/ $\mu\text{l}$  (hohes prognostisches Risiko oder schwere Neutropenie), 55 % hatten eine Candidämie mit APACHE-II-Score  $< 20$  und ANC  $\geq 500$  Zellen/ $\mu\text{l}$  (geringeres prognostisches Risiko und keine schwere Neutropenie), 4 % hatten eine invasive Candidiasis mit einem APACHE-II-Score  $\geq 20$  oder ANC  $< 500$  Zellen/ $\mu\text{l}$  (hohes prognostisches Risiko oder schwere Neutropenie) und 21 % hatten eine invasive Candidiasis mit einem APACHE-II-Score  $< 20$  und ANC  $\geq 500$  Zellen/ $\mu\text{l}$  (geringeres prognostisches Risiko und keine schwere Neutropenie). Die größte Gruppe mit 55 % waren demnach Patientinnen und Patienten mit isolierter Candidämie, ohne Neutropenie und vergleichsweise geringerem prognostischen Risiko, während Patientinnen und Patienten mit hohem prognostischen Risiko nur knapp ein Fünftel der gesamten Population ausmachten. Unter Umständen sind hier, wie in klinischen Studien häufig, Patientinnen und Patienten mit einer ungünstigeren Prognose unterrepräsentiert, was der in klinischen Studien üblichen Patientenselektion entspricht. Es ist allerdings unklar, inwieweit diese Verteilung die Grundgesamtheit der Patientinnen und Patienten in der Versorgungspraxis widerspiegelt.

Patientinnen und Patienten aus Deutschland nahmen nicht an der Studie teil. 68 % der Teilnehmenden waren kaukasischer Abstammung, 20 % hatten einen asiatischen Hintergrund.

Ein großer Anteil der Teilnehmenden beider Studien (ca. 40 % in der Studie ReSTORE und über 60 % in der Studie STRIVE) stammte aus Europa (inklusive Israel) und über 25 % (Studie ReSTORE) bzw. über 35 % (Studie STRIVE) aus Nord- oder Südamerika. Eine detaillierte Übersicht über den Anteil der Teilnehmenden nach Ländern ist den Studienunterlagen nicht zu entnehmen, somit ist auch der Anteil der Studienteilnehmenden aus den beteiligten westeuropäischen Ländern (Belgien und Frankreich) nicht ersichtlich.

Trotz der Unsicherheiten und teilweise limitierten Angaben, ist nicht davon auszugehen, dass die Daten nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden können.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

Beide Studien hatten ein doppelblindes, randomisiertes Studiendesign mit dem gleichen aktiven Komparator, Caspofungin, einem Wirkstoff aus derselben Wirkstoffklasse wie Rezafungin (Echinocandine). Caspofungin wurde in der Dosierung von 70 mg/Tag an Tag 1 und nachfolgend in der Dosierung 50 mg/Tag intravenös verabreicht.

Die Phase-II-Studie STRIVE hatte die Analyse von zwei verschiedenen Dosierungsschemata von Rezafungin im Vergleich zu Caspofungin zum Ziel; Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit sollten explorativ ausgewertet werden. Die Studie ReSTORE war als Phase-III-Studie konzipiert, in der die als optimal bestimmte Dosierung für Rezafungin aus der Studie STRIVE mit Caspofungin verglichen wurde und die Nicht-Unterlegenheit von Rezafungin gegenüber Caspofungin getestet werden sollte.

Das Dosierungsregime war in beiden Studien überwiegend vergleichbar. In beiden Studien gab es eine obligatorische Behandlungsphase von mindestens 14 Tagen. Rezafungin wurde wöchentlich intravenös verabreicht, Caspofungin täglich. Im Caspofungin-Arm konnte bei Erfüllung bestimmter Step-down-Kriterien nach  $\geq 3$  Tagen ein Wechsel zu einer oralen Therapie mit dem Wirkstoff Fluconazol erfolgen. In beiden Studien erfolgten zur Verblindung die Gabe von intravenösem Placebo und, bei Erfüllung der Step-down-Kriterien, die Gabe von oralem Placebo im Rezafungin-Arm (siehe Tabelle 5 und 6 sowie die Abbildungen im Anhang).

Die optionale Behandlungsphase war in der Studie ReSTORE bis  $\leq 28$  Tage. In der Studie STRIVE war die optionale Behandlungsphase von der Diagnose abhängig: Bei isolierter Candidämie bis  $\leq 21$  Tage und bei invasiver Candidiasis bis  $\leq 28$  Tage.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden die Ergebnisse aus beiden Studien sowie der patientenindividuell gepoolten Auswertungen mit Teilnehmenden beider Studien für Endpunkte gleicher Operationalisierung berücksichtigt. Aus der Studie STRIVE wurden lediglich Daten von den teilnehmenden Personen aus dem Rezufungin-Arm mit der fachinformatikskonformen Dosierung berücksichtigt (initial 400 mg, danach 200 mg Rezufungin).

Die Randomisierung erfolgte in beiden Studien stratifiziert, allerdings nach unterschiedlichen Variablen. In der Studie ReSTORE erfolgte die Stratifizierung der Randomisierung nach Diagnose (nur Candidämie; invasive Candidiasis) und APACHE-II-Score/ANC beim Screening. Wie zuvor ausgeführt, befanden sich 55 % der Personen der Studie ReSTORE im Stratum „Candidämie mit APACHE-II-Score  $< 20$  und ANC  $\geq 500$  Zellen/ $\mu\text{l}$ “ (Candidämie mit vergleichsweise geringerem prognostischem Risiko und ohne Neutropenie).

In der Studie STRIVE erfolgte die Stratifizierung nach der beim Screening verwendeten Methode zur Feststellung der Diagnose (Blutkultur / Schnelle In-vitro-Diagnostik oder Positive Gram-Färbung / Kultur aus einer Probe, die an einer normalerweise sterilen Stelle entnommen wurde). Über 80 % der ITT-Population der Studie STRIVE befanden sich in Stratum 1 (Feststellung der Diagnose anhand einer Blutkultur); für die Verteilung der Strata in der mITT-Population wurden keine Angaben gemacht.

Da die Diagnostik einer invasiven Candida-Infektion aufwendig ist und ein akuter Behandlungsbedarf besteht, konnte die Randomisierung in beiden Studien vor der Bestätigung einer endgültigen Diagnose erfolgen. Infolgedessen wurden von der ITT-Population post hoc Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, bei denen die Zentrallaborauswertung einer Kultur aus Blut oder einer anderen normalerweise sterilen Körperstelle, welche  $\leq 4$  Tage (96 Stunden) vor der Randomisierung entnommen wurde, keine Diagnose „Invasive Candida-Infektion“ ergab. Aufgrund des doppelblinden Studiendesigns wird hier nicht von einer Verzerrung ausgegangen.

Von den initial 199 randomisierten Personen der Studie ReSTORE wurden 93 im Rezufungin-Arm (93 %) und 94 im Caspofungin-Arm (95 %) in die mITT-Population eingeschlossen. In der Studie STRIVE waren dies von initial 126 randomisierten Personen 46 im Rezufungin-Arm (81 %) und 61 im Caspofungin-Arm (88 %). Somit umfasste die finale (mITT-)Analysepopulation 294 Personen, 89 % der randomisierten ITT-Population, mit einem vergleichbaren Anteil in den beiden gepoolten Studienarmen.

Die mediane Behandlungsdauer betrug in beiden Studien 14 Tage. Auch der Anteil der Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation für weniger als die obligatorische Behandlungsdauer von 14 Tagen erhielten, war in den beiden Studien vergleichbar (Studie ReSTORE 31 % und Studie STRIVE 28 % im Rezufungin-Arm; respektive 28 % und 26 % im Caspofungin-Arm). Entsprechend den graphisch-deskriptiven Ergebnissen aus Abbildung 3 zum Gesamtüberleben ergeben sich daraus keine differentiellen Aspekte für mögliche Unterschiede bei (verkürzten) Behandlungsdauern zwischen den Studienarmen.

In beiden Studien sollte neben mehreren Erhebungen im Verlauf der Studie eine Studiervisite zum Behandlungsende erfolgen. Ein finaler Follow-up sollte in der Studie ReSTORE bei allen Patientinnen und Patienten, unabhängig vom Behandlungsstatus, an Tag 52–59 erfolgen. In der Studie STRIVE war der finale Follow-up bei Patientinnen und Patienten mit Candidämie für Tag 45–52 vorgesehen und für Patientinnen und Patienten mit invasiver Candidiasis für Tag 52–59. Entsprechend war die Beobachtungsdauer in der Studie STRIVE aufgrund des hohen Anteils von Patientinnen und Patienten mit Candidämie kürzer als in der Studie ReSTORE, im Median um 4 (Rezufungin-Arm) bzw.

5 Tage (Caspofungin-Arm). Innerhalb der beiden Studien war die Beobachtungsdauer zwischen den Studienarmen vergleichbar. In der gepoolten Analyse betrug die mediane Beobachtungsdauer 52 Tage im Rezafungin-Arm und 41 Tage im Caspofungin-Arm.

Da keine inferenzstatistischen Überlegenheitsanalysen geplant waren, erfolgten die Auswertungen post hoc für die Zulassungsbehörden und/oder das eingereichte Dossier. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist nicht erkennbar und die Studien wurden doppelblind durchgeführt. Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als gering eingestuft.

### **4.3 Mortalität**

Bis zum finalen Follow-up waren in der Studie ReSTORE 26,9 % der Teilnehmenden im Rezafungin-Arm und 23,4 % im Caspofungin-Arm verstorben. In der Studie STRIVE war der Anteil mit 10,9 % und 19,7 % deutlich niedriger.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ wurden keine Effektschätzer vorgelegt.

Der Endpunkt „30-Tage-Gesamt mortalität“ wurde in der Nutzenbewertung ergänzend dargestellt, da die Relevanz des Endpunkts „Gesamt mortalität“ höher eingestuft wird.

### **4.4 Morbidität**

Die Endpunkte „Globale Heilung“ und „Gesamtansprechen“ wurden lediglich ergänzend dargestellt und werden nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, da die Patientenrelevanz fraglich ist (siehe Kapitel 3.3.1 und 3.3.2). Die Einzelkomponenten dieser kombinierten Endpunkte („Abklingen der systemischen Anzeichen und Symptome“, „Mykologische Eradikation“, „Klinisches Ansprechen“) wurden ebenfalls aufgrund unklarer Patientenrelevanz nur ergänzend dargestellt und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (siehe Kapitel 3.3.3).

Der Endpunkt „Dauer des Aufenthalts im Krankenhaus und auf der Intensivstation“ wurde aufgrund der Operationalisierung mit eingeschränkter Patientenrelevanz bewertet und nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Eine valide Erfassung der Krankheitssymptomatik ist von besonderer Relevanz. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass bei der hohen Mortalitätsrate infolge einer invasiven Candida-Infektion in dem vorliegenden Anwendungsgebiet der Endpunkt „Gesamt mortalität“ für die Patientinnen und Patienten die höchste Relevanz hat.

### **4.5 Lebensqualität**

Es wurden keine Daten zur Lebensqualität erhoben.

### **4.6 Sicherheit**

Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass möglicherweise UE und Symptome, die in Verbindung mit der Krankheitsprogression standen, als UE erfasst wurden. Der pU legt hier keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor.

Angaben zur Beobachtungsdauer in der Sicherheitspopulation in den Studienarmen der beiden Studien sowie den gepoolten Auswertungen sind im Dossier nicht enthalten.

Insgesamt brachen von der ITT-Population 54 Personen (17 %), die nicht verstorben waren, ihre Studienteilnahme vorzeitig ab oder waren „Lost to Follow-up“. In der Studie ReSTORE lag der

Anteil dieser Personen bei 19 % im Rezafungin-Arm und 17 % im Caspofungin-Arm (Angaben aus der mITT-Population). In der Studie STRIVE waren dies 16 % und 12 %; allerdings basierten diese Angaben aus der ITT-Population, entsprechende Angaben für die Sicherheitspopulation wurden nicht gemacht.

Das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in beiden Studien als hoch eingeschätzt.

Personen, die die falsche Studienmedikation über die gesamte Dauer der Studienbehandlung erhalten hatten, wurden in der Behandlungsgruppe basierend auf der erhaltenen Behandlung analysiert. Personen, welche einen Teil der Studie die falsche Studienmedikation erhalten hatten, wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, in der sie die häufigsten Dosen erhalten hatten. Das Dossier enthält keine Angaben zu der Anzahl an Personen, die eine falsche Studienmedikation erhalten haben. Für die Studie STRIVE kann aus den Angaben zur Sicherheitspopulation angenommen werden, dass mindestens 2 Personen aus der Rezafungin-Gruppe fälschlicherweise Caspofungin erhalten hatten.

Die Effektschätzer (Relatives Risiko (RR)) wurden post hoc für das Dossier berechnet. Aus dem Dossier ist nicht ersichtlich, ob die Berechnung der Effektschätzer für die Randomisierungsstrata adjustiert war. Laut Studienprotokoll sollte die Berechnung der Konfidenzintervalle für die beobachteten Gruppenunterschiede ohne Adjustierung und lediglich zu deskriptiven Zwecken erfolgen.

Insgesamt erlitten 91 % der mit Rezafungin behandelten Personen und 83 % der mit Caspofungin behandelten Person ein UE.

Schwere UE und SUE traten jeweils bei ungefähr der Hälfte der Patientinnen und Patienten auf und 9 % hatten ein UE, welches zum Therapieabbruch führte.

In den post hoc berechneten Analysen zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied bei den Gesamtraten der schweren UE und SUE sowie Therapieabbrüchen aufgrund von UE zwischen den beiden Studienarmen.

Lediglich bei den SUE zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Rezafungin gegenüber Caspofungin in der gepoolten Analyse für die Systemorganklasse „Vaskuläre Erkrankungen“ (RR: 7,70 (95%-KI: [0,96; 61,82]);  $p = 0,03$ ), dies trat bei 7 Personen (4,6 %) im Rezafungin-Arm auf und bei 1 Person (0,6 %) im Caspofungin-Arm.

UE von besonderem Interesse waren selten (unter 3 %); hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen.

Insgesamt schätzte die EMA das Sicherheitsprofil von Rezafungin als vergleichbar mit anderen Wirkstoffen aus der Wirkstoffklasse der Echinocandine ein. Gleichzeitig verweist der EPAR (European Public Assessment Report) darauf, dass mit den vorliegenden Daten das Risiko von Hepatotoxizität und Leberschädigungen nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wurde von der EMA die Aufnahme eines entsprechenden Warnhinweises in die Fachinformation veranlasst [7].

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Rezafungin ist zugelassen zur Behandlung der invasiven Candida-Infektion bei Erwachsenen. Die Nutzenbewertung von Rezafungin basiert auf der pivotalen Studie ReSTORE sowie der ergänzend berücksichtigten Studie STRIVE.

Es handelt sich bei der Studie ReSTORE um eine multinationale, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Rezafungin gegenüber Caspofungin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Candidämie und/oder invasiven Candida-Infektion. Die Studie STRIVE war eine multinationale, explorative, doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Phase-II-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit von Rezafungin gegenüber Caspofungin zur Behandlung von Erwachsenen mit einer Candidämie und/oder invasiven Candida-Infektion.

Die Ergebnisse der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der beiden Studien ReSTORE und STRIVE werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Rezafungin ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende, Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

*Tabelle 28: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studien ReSTORE und STRIVE sowie der gepoolten Population*

Darstellung der Ergebnisse	Rezafungin		Caspofungin		Rezafungin vs. Caspofungin	Effekt
<b>Mortalität</b>						
<b>Todesfälle</b>	<i>N</i> <sup>1)</sup>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N</i> <sup>1)</sup>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>HR [95%-KI]; p-Wert</i> <sup>2)</sup>	
Studie ReSTORE	93	25 (26,9)	94	22 (23,4)	k. A.	n. b.
Studie STRIVE	46	5 (10,9)	61	12 (19,7)	k. A.	n. b.
Gepoolte Population	139	30 (21,6)	155	34 (21,9)	k. A.	n. b.
<b>Sicherheit</b>						
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	<i>N</i> <sup>4)</sup>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>N</i> <sup>4)</sup>	<i>Personen mit Ereignis, n (%)</i>	<i>RR [95%-KI]; p-Wert</i> <sup>5)</sup>	
<b>UE (ergänzend dargestellt)</b>						
Studie ReSTORE	98	89 (90,8)	98	83 (84,7)	-	-
Studie STRIVE	53	49 (92,5)	68	55 (80,9)	-	-
Gepoolte Population	151	138 (91,4)	166	138 (83,1)	-	-
<b>Schwere UE</b>						
Studie ReSTORE	98	57 (58,2)	98	59 (60,2)	0,97 [0,77; 1,22]; 0,89	$\leftrightarrow$
Studie STRIVE	53	17 (32,1)	68	26 (38,2)	0,84 [0,51; 1,38]; 0,57	$\leftrightarrow$
Gepoolte Population	151	74 (49,0)	166	85 (51,2)	0,96 [0,77; 1,19]; 0,74	$\leftrightarrow$

Darstellung der Ergebnisse	Rezafungin		Caspofungin		Rezafungin vs. Caspofungin	Effekt
<b>SUE</b>						
Studie ReSTORE	98	55 (56,1)	98	52 (53,1)	1,06 [0,82; 1,37]; 0,77	↔
Studie STRIVE	53	28 (52,8)	68	29 (42,6)	1,24 [0,85; 1,80]; 0,28	↔
Gepoolte Population	151	83 (55,0)	166	81 (48,8)	1,13 [0,91; 1,39]; 0,31	↔
<b>UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte<sup>7)</sup></b>						
Studie ReSTORE	98	13 (13,3)	98	11 (11,2)	1,18 [0,56; 2,51]; 0,83	↔
Studie STRIVE	53	1 (1,9)	68	4 (5,9)	0,32 [0,04; 2,79]; 0,38	↔
Gepoolte Population	151	14 (9,3)	166	15 (9,0)	1,03 [0,51; 2,05]; 1,00	↔

<sup>1)</sup> mITT-Population.

<sup>2)</sup> Es wurden keine Effektschätzer (mit dazugehörigem p-Wert) vorgelegt. Aufgrund der visuellen Inspektion der Kaplan-Meier-Kurven wird von keinem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ausgegangen.

<sup>3)</sup> Weitere Ergebnisse zur Sicherheit (UE nach Organsystemen und Einzelereignisse) sind in Kapitel 3.5 dargestellt.

<sup>4)</sup> Sicherheitspopulation. Personen, die die falsche Studienmedikation über die gesamte Dauer der Studienbehandlung erhalten hatten, wurden in der Behandlungsgruppe basierend auf der erhaltenen Behandlung analysiert. Personen, welche einen Teil der Studie die falsche Studienmedikation erhalten hatten, wurden in der Behandlungsgruppe analysiert, in der sie die häufigsten Dosen erhalten hatten. Das Dossier enthält keine Angaben zu der Anzahl an Personen, die eine falsche Studienmedikation erhalten haben.

<sup>5)</sup> Der p-Wert wurde auf Basis von Fisher's Exact Test berechnet. Es ist unklar, ob die RR-Berechnung für die Randomisierungsstrata adjustiert erfolgte. Dennoch wird nicht von einer eingeschränkten Ergebnissicherheit ausgegangen.

<sup>6)</sup> Es wurden studieneigene Kriterien zur Schweregradeinteilung verwendet.

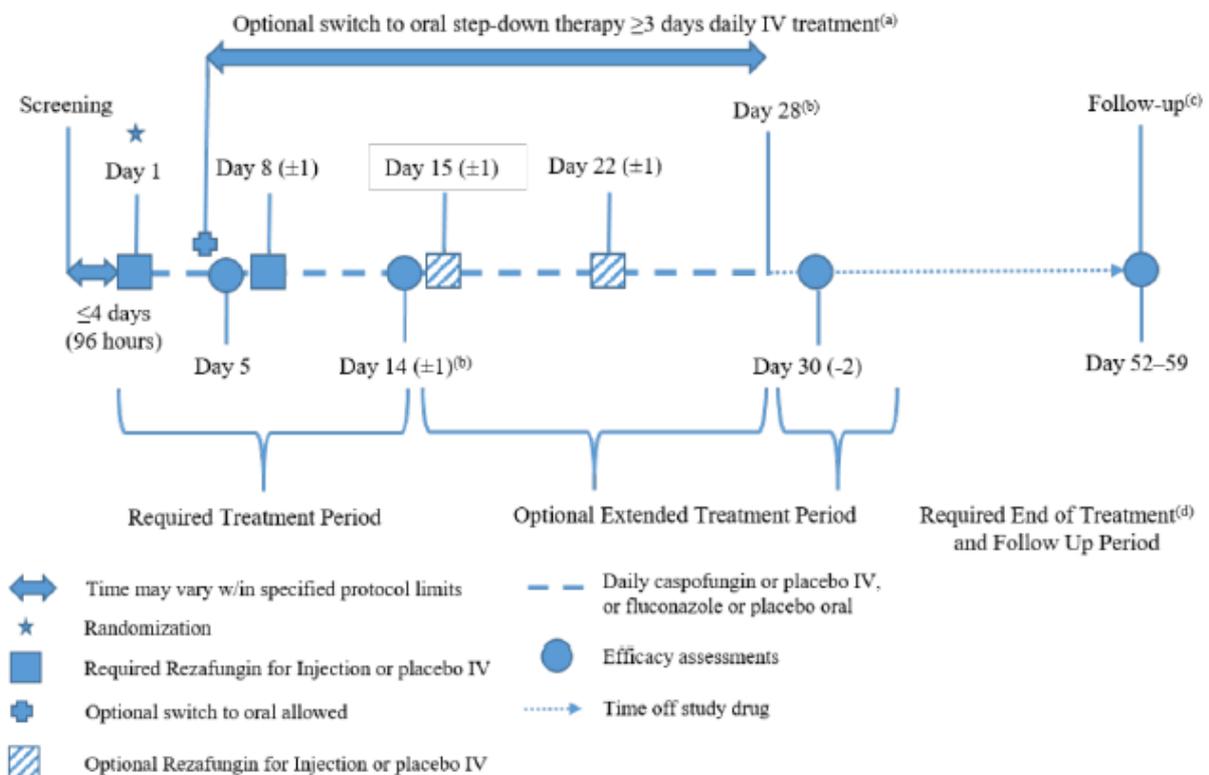
<sup>7)</sup> Ein vorzeitiger Abbruch der Studienbehandlung war möglich bei Erfüllung verschiedener Erfolgs- oder Misserfolgskriterien (siehe Tabelle 5) oder der Rücknahme der Einverständniserklärung, je nachdem was früher auftrat. Diese möglichen Therapieabbruchgründe, die vor einem potentiellen Abbruch aufgrund von UE auftreten konnten, stellen somit ein konkurrierendes Ereignis dar, weshalb die Ergebnissicherheit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse eingeschränkt ist.

Abkürzungen: HR: Hazard Ratio; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; n. b.: nicht bewertbar; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis; - : nicht berechenbar.

## Referenzen

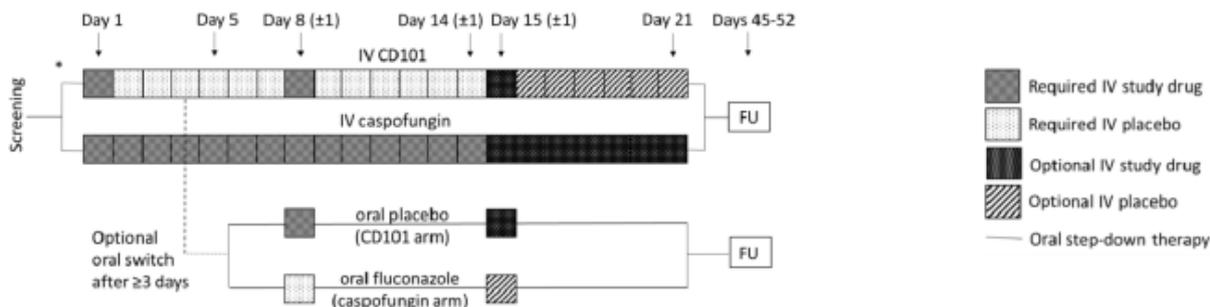
1. **Cidara Therapeutics.** A phase 2, multicenter, randomized, double-blind study of the safety, tolerability, and efficacy of intravenous CD101 vs intravenous caspofungin followed by oral fluconazole step-down in the treatment of subjects with candidemia and/or invasive candidiasis (STRIVE): clinical study report [unveröffentlicht]. 2020.
2. **Cidara Therapeutics.** A phase 2, multicenter, randomized, double-blind study of the safety, tolerability, and efficacy of intravenous CD101 vs intravenous caspofungin followed by oral fluconazole step-down in the treatment of subjects with candidemia and/or invasive candidiasis (STRIVE): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2019.
3. **Cidara Therapeutics.** A phase 2, multicenter, randomized, double-blind study of the safety, tolerability, and efficacy of intravenous CD101 vs intravenous caspofungin followed by oral fluconazole step-down in the treatment of subjects with candidemia and/or invasive candidiasis (STRIVE): study protocol [unveröffentlicht]. 2018.
4. **Cidara Therapeutics.** A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of rezafungin for injection versus intravenous caspofungin followed by optional oral fluconazole step-down in the treatment of subjects with candidemia and/or invasive candidiasis (ReSTORE): clinical study report [unveröffentlicht]. 2022.
5. **Cidara Therapeutics.** A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of rezafungin for injection versus intravenous caspofungin followed by optional oral fluconazole step-down in the treatment of subjects with candidemia and/or invasive candidiasis (ReSTORE): statistical analysis plan [unveröffentlicht]. 2021.
6. **Cidara Therapeutics.** A phase 3, multicenter, randomized, double-blind study of the efficacy and safety of rezafungin for injection versus intravenous caspofungin followed by optional oral fluconazole step-down in the treatment of subjects with candidemia and/or invasive candidiasis (ReSTORE): study protocol [unveröffentlicht]. 2020.
7. **European Medicines Agency (EMA).** Rezzayo (Rezafungin): European public assessment report EMEA/H/C/005900/0000 [online]. Amsterdam (NED): EMA; 2023. [Zugriff: 20.02.2024]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf).
8. **Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE.** APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985;13(10):818-829.
9. **Mundipharma.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4A Rezafungin (Rezzayo), Zur Behandlung der invasiven Candida-Infektion bei Erwachsenen; Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 31.01.2024.
10. **Mundipharma.** Rezzayo 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [Fachinformation] [online]. 12.2023. Berlin (GER). [Zugriff: 20.02.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
11. **Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Infektionstherapie (PEG), Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMyKG).** Diagnose und Therapie von Candida Infektionen, S1-Leitlinie, Langfassung; Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 082-005. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2020. [Zugriff: 20.02.2024]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-005|\\_S1\\_Diagnose-Therapie-Candida-Infektionen\\_2020-09.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-005|_S1_Diagnose-Therapie-Candida-Infektionen_2020-09.pdf).

## Anhang



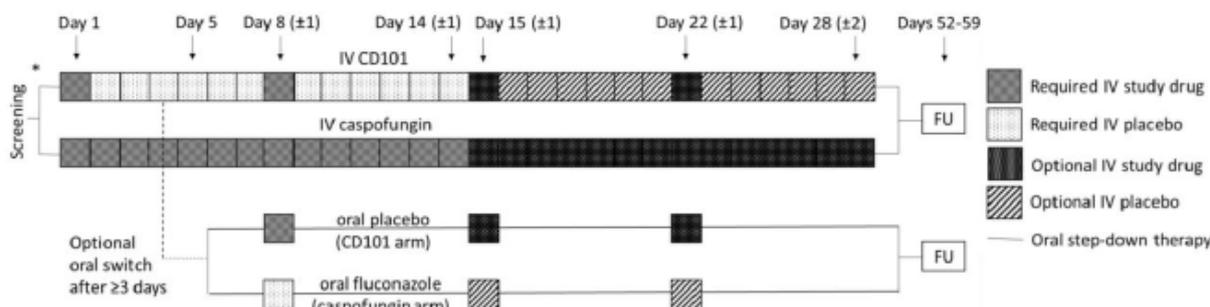
- (a) Nach  $\geq 3$  Tagen intravenöser Behandlung mit der Studienmedikation (oder der Mindestdauer der intravenösen Behandlung, die in den nationalen/regionalen/lokalen Richtlinien des Zentrums empfohlen wird, je nachdem welcher Wert größer ist). Patientinnen/Patienten dürfen auf eine orale Step-down-Therapie wechseln, solange alle im Protokoll präspezifizierten Kriterien erfüllt sind. Patientinnen/Patienten, die auf eine orale Step-down-Therapie gewechselt sind, können auf die intravenöse Behandlung mit der Studienmedikation zurückwechseln, wenn ein Ereignis auftritt, das die Patientin / den Patienten 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  $\leq 2$  Kalendertage nach letzter Dosis der Studienmedikation erforderlich.
- (c) Nachbeobachtung findet an den Tagen 52–59 statt. Patientinnen/Patienten, 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  $\geq 30$  Tage nach letzter wöchentlicher Dosis intravenösem Rezafungin oder Placebo haben.
- (d) Patientinnen/Patienten beenden eine End-of-Treatment-Visite  $\leq 2$  Kalendertage nach letzter Dosis der Studienmedikation. Alle Sicherheitsbewertungen müssen zur End-of-Treatment-Visite beendet werden. Dies gilt auch für die Wirksamkeitsbewertung.

Abbildung 4: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie ReSTORE  
(Quelle: Dossier des pU, S. 84 [9])



\* Für Rezafungin-Gruppe 1 (Teil A und B) und Gruppe 2 (nur Teil A); gesamt intravenöse plus orale Therapie  $\geq 14$  Tage und  $\leq 21$  Tage; intravenöse Gesamt-Behandlung  $\geq 3$  Tage und  $\leq 21$  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  $\geq 3$  Tagen 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).

Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie STRIVE für Patientinnen/ Patienten nur mit Candidämie (Quelle: Dossier des pU, S. 79 [9])



\* Für Rezafungin-Gruppe 1 (Teil A und B) und Gruppe 2 (nur Teil A); gesamt intravenöse plus orale Therapie  $\geq 14$  Tage und  $\leq 28$  Tage; intravenöse Gesamt-Behandlung  $\geq 3$  Tage und  $\leq 28$  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  $\geq 3$  Tagen 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).

Abbildung 6: Schematische Darstellung des Studienablaufs der Studie STRIVE für Patientinnen/ Patienten mit invasiver Candidiasis mit und ohne Candidämie (Quelle: Dossier des pU, S. 80 [9])

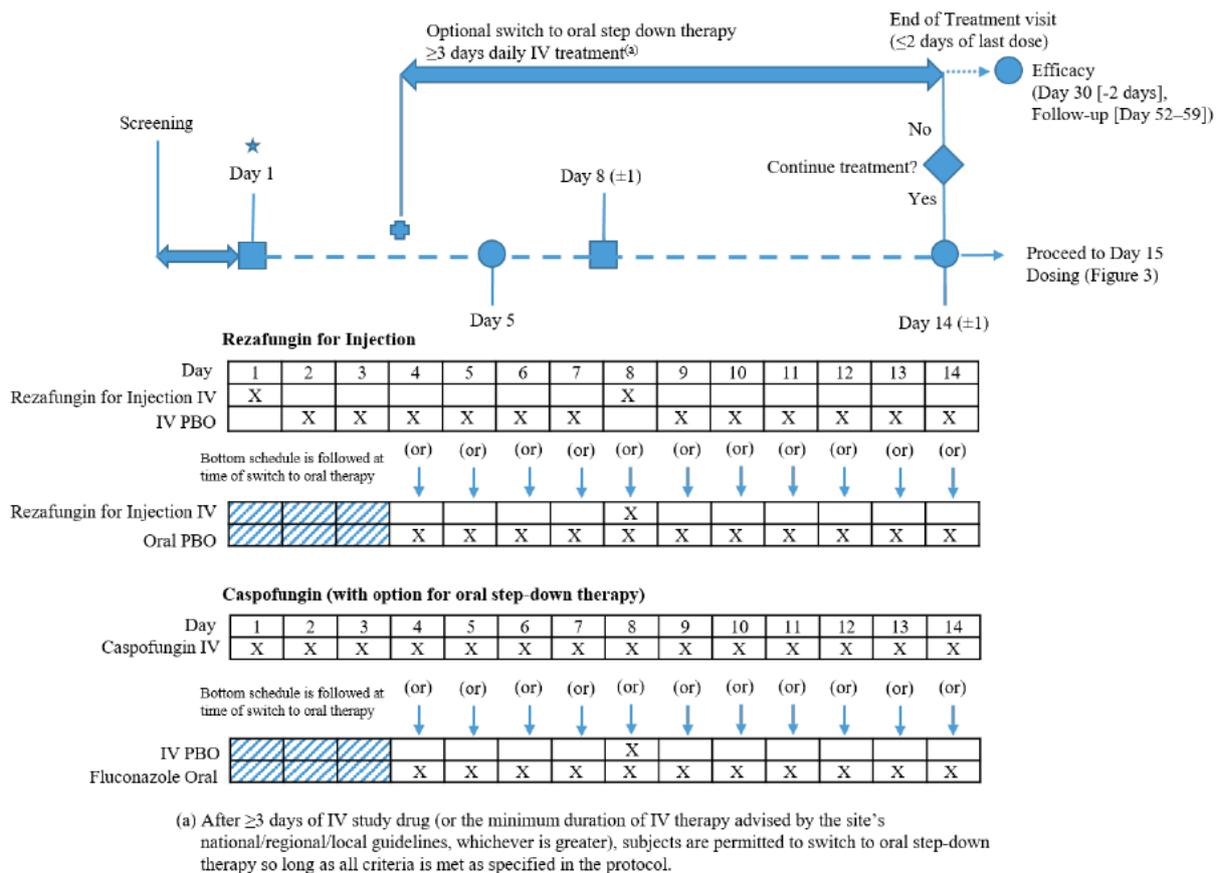
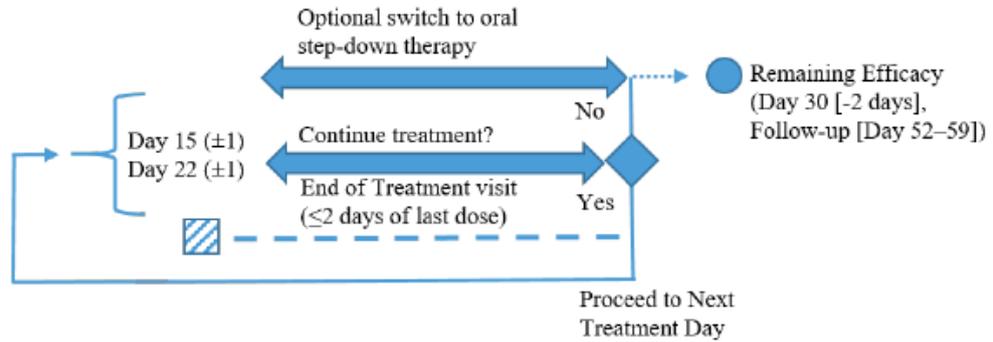


Abbildung 7: Dosierungsschema für die Studie ReSTORE – Obligatorische Behandlungsphase (Quelle: Studienprotokoll [6])



**Rezafungin for Injection**

	15	16	17	18	19	20	21
	22	23	24	25	26	27	28
Rezafungin for Injection IV	X						
IV PBO		X	X	X	X	X	X
	(or)						
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
Rezafungin for Injection IV	X						
Oral PBO	X	X	X	X	X	X	X

**Caspofungin (with option for oral step-down therapy)**

	15	16	17	18	19	20	21
	22	23	24	25	26	27	28
Caspofungin IV	X	X	X	X	X	X	X
	(or)						
	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
IV PBO	X						
Fluconazole Oral	X	X	X	X	X	X	X

Abbildung 8: Dosierungsschema für die Studie ReSTORE – Optionale Behandlungsphase (Quelle: Studienprotokoll [6])