

DGHO e.V. • Bauhofstraße 12 • 10117 Berlin

## **Gemeinsamer Bundesausschuss**

Gutenbergstr. 13

10623 Berlin

23. Mai 2024

### **Stellungnahme zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V eines Arzneimittels für seltene Leiden (Orphan Drug)**

## **Rezafungin**

**veröffentlicht am 2. Mai 2024**  
**Vorgangsnummer 2024-2-01-D-1046**  
**IQWiG Bericht Nr. 1776**

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Rezafungin (Rezzayo®)
  4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
  4. 2. Studien
  4. 3. Endpunkte
    4. 3. 1. Mortalität
    4. 3. 2. Morbidität
      4. 3. 2. 1. Globale Heilung
      4. 3. 2. 3. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome
    4. 3. 3. Nebenwirkungen
  4. 4. Bericht des G-BA
5. Kombinationstherapie
6. Diskussion
7. Literatur

## 1. Zusammenfassung

Mit Rezafungin (Rezzayo®) wird das erste Arzneimittel für invasive Candida-Infektionen bewertet. Rezafungin ist zugelassen zur Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit invasiver Candida-Infektion. Rezafungin hat einen Orphan-Drug-Status, eine zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA nicht festgelegt. Einen Überblick über Vergleichstherapie und Bewertungsvorschläge gibt Tabelle 1.

**Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG**

Subgruppen / Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		G-BA	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
keine	Rezafungin	beträchtlich	Hinweis	-	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Invasive Candida-Infektionen sind eine kritische Komplikation, u. a. bei immunsupprimierten Pat. und bei kritisch kranken Pat. auf Intensivstationen.
- Zweckmäßige Vergleichstherapie für die Erstlinientherapie von Pat. mit invasiven Candida-Infektionen sind andere Echinocandine. Diese Vergleichstherapie wurde in den Zulassungsstudien zu Rezafungin angemessen umgesetzt.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Rezafungin sind die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie STRIVE und die randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie ReSTORE bei Pat. mit Candidämie oder Candidiasis. Aufgenommen wurden Pat. mit unterschiedlichen Candida-Erregern (*C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis* u. a.). Im Dossier fehlt eine differenzierte Aufstellung der Grundkrankheiten der eingeschlossenen Pat.
- Rezafungin war gegenüber Caspofungin gleichwertig in der Rate „globaler Heilungen“ und in der Sterblichkeitsrate.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse war zwischen den beiden Studienarmen nicht unterschiedlich.
- Daten zum Patient-Reported-Outcome und zur Lebensqualität werden im Dossier nicht präsentiert.
- Eine klinisch sinnvolle, separate Auswertung der Wirksamkeit und der Nebenwirkungen von Rezafungin in klinisch relevanten Subpopulationen, z. B. neutropene Pat. fehlt im Dossier.

Mit Rezafungin steht ein weiteres, wirksames und gut verträgliches Echinocandin für die Therapie invasiver Candida-Infektionen zur Verfügung. Eine Überlegenheit gegenüber zugelassenen Echinocandinen ist nicht belegt. Attraktiv in der Versorgung ist die einmal wöchentliche Applikation.

## 2. Einleitung

Invasive Candida-Infektionen gehören zu den lebensgefährlichen Komplikationen bei kritisch Kranken. Hierzu gehören insbesondere Pat. nach allogener Stammzelltransplantation und nach myelosuppressiver Systemtherapie, aber auch insgesamt bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen und längeren Behandlungen auf Intensivstationen. In der Vergangenheit waren Hefepilze, insbesondere *Candida albicans*, die häufigste Ursache von invasiven Pilzinfektionen bei Krebspatienten, gefolgt von Nicht-*albicans* *Candida* (NAC)-Spezies wie *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*

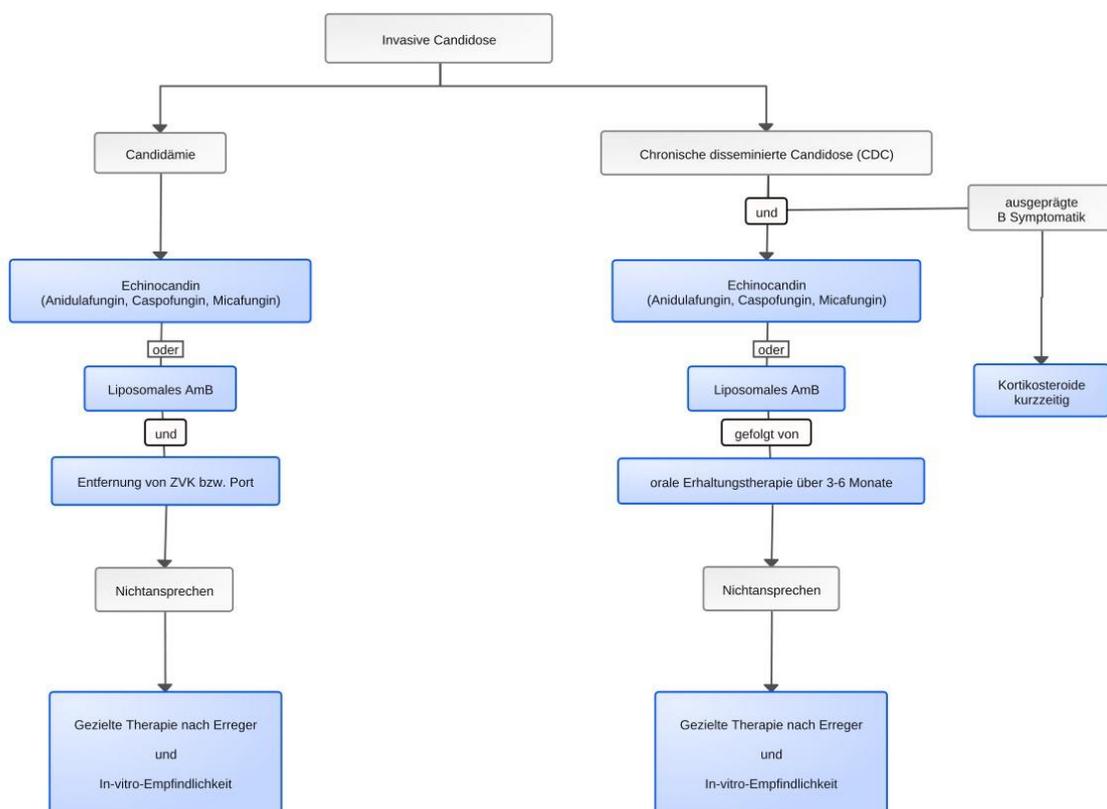
*Candida auris* oder *Candida kefyr*. Das Verteilungsmuster hat sich in den letzten Jahren geändert, auch in Abhängigkeit von der Grundkrankheit. Die korrekte Identifizierung von *Candida* spp. ist entscheidend für die Auswahl der antimykotischen Therapie.

### 3. Stand des Wissens

Der bisher gültige Therapiealgorithmus für die invasiven Candidosen ist in der Abbildung dargestellt.

Abbildung 1: Therapie der invasiven Candidose [1]

## Therapie der invasiven Candidose



Aktuelle Empfehlungen für Pat mit hämatologischen und onkologischen Erkrankungen sind [1, 2]:

- Die Primärtherapie der invasiven Candidose bzw. Candidämie sollte bei allen Patienten mit Tumorerkrankungen mit einem Echinocandin oder liposomalem Amphotericin B erfolgen.
- Zusätzlich sollen, insofern vorhanden, der zentrale Venenkatheter (inkl. PICC; ZVK, Port) und ggf. auch Schrittmachersonden entfernt werden.
- Der Wechsel von parenteraler auf orale Therapie ist mit einem Azol (z. B. Fluconazol mit 800 mg/d als "loading dose" an Tag +1, gefolgt von 400mg/d ab Tag +2) oder Voriconazol (6mg/kg 2xtgl als "loading dose", gefolgt von 4mg/kg 2xtgl.) möglich, wenn:
  - eine Azol-empfindliche *Candida* Spezies identifiziert wurde
  - die Pat. sich in klinisch stabilem Zustand befinden

- keine Prophylaxe mit Azolen erfolgt und die orale Resorption nicht beeinträchtigt ist.
- Die Salvage-Therapie ist nicht ausreichend untersucht, deshalb sollte sich die Behandlung nach der *in-vitro*-Empfindlichkeit des Erregers richten (MHK).
- Eine spezielle Situation bei Patienten mit hämatologischen Neoplasien und Regeneration aus der Granulozytopenie ist die chronische disseminierte Candidose (hepatolienale Candidose), welche eine längerdauernde antimykotische Therapie erfordert. Initial kommt entweder liposomales Amphotericin B oder ein Echinocandin zum Einsatz, dem eine orale Erhaltungstherapie (abhängig von der *Candida*-Spezies) mit Fluconazol, Isavuconazol, Posaconazol oder Voriconazol folgt. Der zusätzliche, kurz dauernde Einsatz von Kortikosteroiden kann helfen, die initialen Symptome des Immunrekonstitutionssyndroms (IRIS) zu lindern (Fieber, Nachtschweiß).
- Die Datenlage zum Einsatz einer antimykotischen Kombinationstherapie ist bei der Candidose spärlich und wird daher nicht im Regelfall empfohlen.
- Die Behandlungsdauer sollte grundsätzlich mindestens 14 Tage über den Zeitpunkt der letzten negativen Blutkultur hinweg betragen.

Rezafungin gehört zur Klasse der Echinocandine. Es basiert auf einer chemischen Modifikation des Echinocandins Anidulafungin. Durch das Zufügen eines Cholinaminaethers am C5-Ornithin-Rest des zyklischen Kerns weist Rezafungin eine verbesserte Stabilität, eine längere Halbwertszeit, bessere Gewebepenetration und eine bessere Löslichkeit auf. Rezafungin zeigt ein niedriges Potenzial für Interaktionen mit anderen Medikamenten. Es wird intravenös appliziert. Die Therapie erfolgt wöchentlich, initial mit 400 mg an Tag 1, gefolgt von 200 mg an Tag 8 und weiterhin wöchentlich für eine Gesamtdauer von 2-4 Wochen.

Daten der Zulassungsstudien sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

**Tabelle 2: Rezafungin zur Therapie invasiver Candida-Infektionen**

Studie / Jahr	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	Mykologische Eradikation <sup>2</sup> (RR <sup>4</sup> )	Abklingen der Symptome <sup>3</sup> (RR <sup>4</sup> )	Mortalität <sup>5</sup> (RR <sup>4</sup> )
STRIVE, 2022 [3]	Candidämie, Candidiasis	Caspofungin	Rezafungin	107	72,1 vs 80,4 <sup>6</sup> 1,115 <sup>7</sup> n. s. <sup>8</sup>	95,7 vs 100 1,00 n. s.	16,4 vs 8,7 0,53 n. s.
ReSTORE, 2023 [4]	Candidämie, Candidiasis	Caspofungin	Rezafungin	187	61,7 vs 88,8 1,027 n. s.	88,8 vs 98,6 1,120 p = 0,0184	21,3 vs 23,7 1,112 n. s.

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>2</sup> an Tag 14, in %; <sup>3</sup> Abklingen von Symptomen der Candida-Infektion an Tag 14, in %; <sup>4</sup> RR – Risk Ratio; <sup>5</sup> Gesamtsterblichkeit an Tag 30, in %; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>7</sup> Hazard Ratio in grüner Farbe - Vorteil für Neue Therapie; <sup>8</sup> n. s. – nicht signifikant;

Rezafungin wurde im März 2023 von der FDA für die USA und im Dezember 2023 von der EMA für die EU zugelassen.

#### 4. Dossier und Bewertung von Rezafungin

#### 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aufgrund des Orphan-Drug-Status wurde keine zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Standard ist die Therapie mit einem Echinocandin. Die Therapie im Kontrollarm mit Caspofungin setzt das adäquat um.

#### 4. 2. Studien

Grundlage der jetzigen Nutzenbewertung sind zwei, doppelblinde, Placebo-kontrollierte, multizentrische, randomisierte Studien:

- STRIVE: Phase-II-Studie mit Teil A und Teil B; Rezafungin wurde in Gruppe 1 mit jeweils 400 mg an Tag 1 und 8 appliziert, in Gruppe 2 mit einer Reduktion ab der zweiten Gabe auf 200 mg. Die Studie wurde von 2016 – 2019 durchgeführt, in Deutschland wurden keine Pat. eingeschlossen [3].
- ReSTORE : Phase-III-Studie mit 400 mg an Tag 1, anschließend 200 mg wöchentlich über 2-4 Wochen; die Studie wurde von 2018 – 2021 durchgeführt, in Deutschland wurden keine Pat. eingeschlossen [4].

Eine Aufstellung der Grundkrankheit fehlt im Dossier für beide Zulassungsstudien.

Die Ergebnisse der Zulassungsstudien wurden in Peer-Review-Journals publiziert [3, 4].

#### 4. 3. Endpunkte

##### 4. 3. 1. Überlebenszeit

Die Gesamtmortalität war einer der koprimären Endpunkte in ReSTORE. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Die Mortalitätsrate an Tag 30 lag in STRIVE deutlich höher im Caspofungin- als im Rezafungin-Arm mit **16,4 vs 8,7%**, allerdings nicht statistisch signifikant.

##### 4. 3. 2. Morbidität / Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

###### 4. 3. 2. 1. Globale Heilung

Primärer Endpunkt der Zulassungsstudie ReSTORE war die globale Heilung, definiert als klinische Heilung nach Beurteilung durch den Prüfarzt, radiologische Heilung bei Patienten mit invasiver Candidiasis und die mykologische Eradikation. Im Dossier ist dieser Endpunkt differenziert aufgeführt. Hier zeigen sich in STRIVE keine signifikanten Unterschiede bei der mykologischen Eradikation und beim Abklingen der klinischen Symptomatik. In ReSTORE ist die Rate der Pat. mit Abklingen der Infektions-assoziierten Symptome an Tag 14 unter Rezafungin signifikant höher als unter Caspofungin.

###### 4. 3. 2. 2. Lebensqualität / Patient-Reported Outcome

Daten zur Lebensqualität und zum Patient-Reported-Outcome wurden nicht erhoben. Das frühere Abklingen der Symptome ist die Basis für eine frühe Verbesserung des Gesundheitszustands.

<b>4. 3. 3. Nebenwirkungen</b>
--------------------------------

Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse lag im Rezafungin-Arm bei <b>56 vs 53%</b> im Caspofungin-Arm. Häufiger unter Rezafungin traten Fieber, Hypokaliämie, Hypomagnesiämie, Pneumonie, multiples
--

Organversagen und Übelkeit auf. Eine übersichtliche Darstellung der unerwünschten Ereignisse findet sich in der Publikation von ReSTORE [4].

**Tabelle 3: Unerwünschte Ereignisse in ReSTORE [4]**

	<b>Rezafungin group (n=98)</b>	<b>Caspofungin group (n=98)</b>
Patients with ≥1 treatment-emergent adverse event	89 (91%)	83 (85%)
Treatment-emergent adverse events with incidence ≥5% in either treatment group		
Pyrexia	14 (14%)	5 (5%)
Hypokalaemia	13 (13%)	9 (9%)
Pneumonia	10 (10%)	3 (3%)
Septic shock	10 (10%)	9 (9%)
Anaemia	9 (9%)	9 (9%)
Hypomagnesaemia	7 (7%)	3 (3%)
Diarrhoea	6 (6%)	7 (7%)
Sepsis	6 (6%)	4 (4%)
Vomiting	6 (6%)	2 (2%)
Abdominal pain	5 (5%)	4 (4%)
Bacteraemia	5 (5%)	3 (3%)
Constipation	5 (5%)	3 (3%)
Hypophosphataemia	5 (5%)	4 (4%)
Hypotension	5 (5%)	6 (6%)
Multiple organ dysfunction syndrome	5 (5%)	2 (2%)
Nausea	5 (5%)	2 (2%)
Urinary tract infection	4 (4%)	6 (6%)
Acute kidney injury	3 (3%)	8 (8%)
Hyperkalaemia	2 (2%)	6 (6%)
Studienabbrüche aufgrund von therapiebedingten, unerwünschten Ereignissen traten in beiden Armen etwa gleich häufig auf: <b>13,2</b> vs <b>11,2</b> %.		

#### 4. 4. Bericht des G-BA

Der Bericht ist ausführlich. Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Studienarmen werden in den bewerteten Endpunkten nicht gesehen.

#### 5. Kombinationstherapie

Rezafungin wird nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln zur Therapie der invasiven Candida-Infektion gegeben.

#### 6. Diskussion

In der randomisierten Studie waren Rezafungin und Caspofungin in der Therapie invasiver Candida-Infektionen in den primären Endpunkten gleichwertig. Die Zeit bis zum Erreichen der negativen Blutkultur war signifikant kürzer. In einer Analyse nach 14 Tagen zeigte sich ein rascheres Abklingen klinischer Infektionszeichen. Der pharmazeutische Unternehmer leitet daraus den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Im Kontext dieser frühen Nutzenbewertung sind vor allem diese Punkte zu diskutieren:

### **Studienpopulation**

Im Dossier fehlt eine differenzierte Beschreibung des Patientenkollektivs. Invasive Candida-Infektionen können in sehr unterschiedlichen Patientenpopulationen auftreten. Für uns besonders relevant sind immunsupprimierte Pat. nach allogener Stammzelltransplantation oder nach immunsuppressiver Therapie für andere Erkrankungen. Auch die Population von Pat. auf Intensivstationen ist von besonderem Interesse. Es ist unklar, warum diese Beschreibung des Patientenkollektivs sowohl in den Publikation als auch im Dossier fehlt.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Caspofungin ist ein gebräuchliches Echinocandin. Alternative Vergleichstherapien wäre Anidulafungin oder Micafungin.

### **Endpunkte**

Die primären Endpunkte der Gesamtmortalität und der „globale Heilung“ sind klinisch relevant. Letztere war definiert als klinische Heilung nach Beurteilung durch den Prüfarzt, radiologische Heilung bei Patienten mit invasiver Candidiasis und mykologische Eradikation. Die sich die erforderliche Therapiedauer der Candidämie als letzte positive Blutkultur plus 14 Tage berechnet, kann eine früheres Ende der Fungämie zu einer verkürzten Therapiedauer beitragen. Bei längerer Dauer der Blustrominfektion ist ein höheres Risiko der Absiedlung in Organe anzunehmen.

### **Patient-Reported Outcome**

Auch bei Pat. mit potenziell langwierigen, infektiösen Komplikationen ist die Wiedergewinnung und/oder der Erhalt der Lebensqualität relevant. Es ist unklar, warum die diesbezüglichen Parameter nicht erhoben wurden.

### **Nebenwirkungen**

Die große Mehrzahl der unerwünschten Ereignisse ist auf die Infektion zurückzuführen. Dies ist bei der Bewertung der Verträglichkeit zu berücksichtigen.

Mit Rezafungin steht ein weiteres, wirksames und gut verträgliches Echinocandin für die Therapie invasiver Candida-Infektionen zur Verfügung. Für Pat. ohne orale Therapiemöglichkeit, z. B. wegen Resistenz des Erregers, Leberfunktionsstörung oder Toxizität langdauernder Therapien bei Organbeteiligungen, kann mit dem wöchentlichen Therapieschema ggf. eine stationäre Aufnahme vermieden werden.

## **7. Literatur**

1. Ruhnke M et al.: Invasive Pilzinfektionen – Therapie. ONKOPEDIA 10/2020. [Invasive Pilzinfektionen - Therapie — Onkopedia](#)
2. Ruhnke M, Cornely OA, Schmidt-Hieber M et al.: Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients—Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). Mycoses 63:653-682, 2020. [DOI:10.1111/myc.13082](#)
3. Thompson GR, Soriano A, Skoutelis A et al.: Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial. Clin Infect Dis 73: e3647-e3655, 2021. DOI: [10.1093/cid/ciaa1380](#)
4. Thompson G R III, Soriano A, Cornely OA et al.: Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. The Lancet 40: 49-59, 2023. DOI: [10.1016/S0140-6736\(22\)02324-8](#)

*Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (DGHO, Charité Universitätsmedizin Berlin, Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie, Campus Virchow) in Kooperation mit Prof. Dr. Oliver A. Cornely (Universitätsklinikum Köln, Klinik I für Innere Medizin, Zentrum für Klinische Studien, Köln), Prof. Dr. Georg Maschmeyer (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Berlin), Prof. Dr. Markus Ruhnke (Klinik für Hämatologie/Onkologie und Palliativmedizin, Helios Klinikum Aue), PD Dr. med. Michael Sandherr (MVZ Penzberg, Schwerpunktpraxis für Hämatologie und Onkologie, Weilheim) und Prof. Dr. med. Martin Schmidt-Hieber (2. Med. Klinik, Carl-Thiem-Klinikum, Cottbus) erarbeitet.*