

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rezafungin (Rezzayo[®])

Mundipharma GmbH

Modul 3A

*Zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei
Erwachsenen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 31.01.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	6
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	7
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	9
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	9
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	25
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	38
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	38
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	39
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	51
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	51
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	54
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	58
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	59
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	61
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	62
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	64
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	64
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	70
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	72
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	72
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	72
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	73
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	74

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1 Erregerstatistik des ARS für das Jahr 2022 im stationären Bereich (Nachweis von Pilzen in der Blutkultur).....	13
Tabelle 3-2: Übersicht der identifizierten epidemiologischen Studien zu invasiver Candidainfektionen in Europa.....	29
Tabelle 3-3: Übersicht der diagnostizierten invasiven Candidainfektionen in den Jahren 2019 bis 2022 in Deutschland (aufgeteilt nach Einzeldiagnosen).	33
Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der invasiven Candidainfektionen in Deutschland 2023–2028.....	34
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	36
Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten mit invasiver Candidainfektion in Deutschland, die für eine Behandlung mit Rezzayo® in Frage kommen.....	37
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	38
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	52
Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	53
Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	54
Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	57
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit.....	58
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	58
Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	59
Tabelle 3-16: Versorgungsanteile der Echinocandine im Jahr 2022 in Deutschland bei Patienten mit invasiver Candidainfektion getrennt nach Diagnosekode.....	60
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken.....	71
Tabelle 3-18: Beschreibung der routinemäßigen Risikominderungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken.....	71
Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind.....	73

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Die am häufigsten isolierten Candida-Arten bei Patienten mit invasiver Candidainfektion im Rahmen der SENTRY-Studie.	12
Abbildung 3-2: Pathogenese der invasiven Candidainfektion	15
Abbildung 3-3: Mortalitätsrate auf der Intensivstation in Deutschland durch Infektionen mit unterschiedlichen Erregern im Blut	19
Abbildung 3-4: Mortalitätsrate der Candidämie abhängig vom Zeitpunkt des antimykotischen Behandlungsbeginns	25
Abbildung 3-5: Entwicklung der Anzahl der Patienten mit invasiver Candidainfektion in den Jahren 2019-2022	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AM-NutzenV	Arzneimittelnutzenverordnung
AMNOG	Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz
ARS	Antibiotika-Resistenz-Surveillance
C.	Candida
CT	Computertomographie
DAV	Deutscher Apothekerverband
Destatis	Deutsches Statistik Informationssystem
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V
DKR	Deutsche Kodierrichtlinien
DMykG	Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft
EMA	Europäische Arzneimittel Agentur (European Medicines Agency)
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
ESCMID	European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10	Internationale Klassifikation für Krankheiten, Revision 10 (International Classification of Diseases 10th Revision)
ICD-10-GM	Internationale Klassifikation für Krankheiten, Revision 10, deutsche Modifikation (International Classification of Diseases 10th Revision, German Modification)
IDSA	Infectious Diseases Society of America
Inz.	Inzidenz
IU	International Unit
IQR	Interquartilsabstand (Interquartile Range)
KI	Konfidenzintervall
L-AmB	Liposomales Amphotericin B
MAH	Zulassungsinhaber (Marketing Authorisation Holder)

Abkürzung	Bedeutung
MALDI-TOF	Matrix-unterstützte Laser-Desorptions-Ionisations-Flugzeit (Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time Of Flight)
mg	Milligramm
MHK	Minimale Hemmkonzentration
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
Pat.	Patienten
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction)
PEG	Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie
PNA	Peptid-Nukleinsäure (Peptide Nucleic Acid)
PSUR	Periodic Safety Update Reports
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
UV	Ultraviolett
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RKI	Robert-Koch-Institut
RMP	Risikomanagement Plan
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
spp.	Species pluralis (lateinisch für mehrere Arten einer Gattung)
VerfO	Verfahrensordnung
z.B.	Zum Beispiel
ZNS	Zentrales Nervensystem
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

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

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Basierend auf der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlamentes und des Rats vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden (Orphan Drug) hat Rezafungin am 03.12.2020 durch die Europäische Arzneimittel Agentur (EMA) für die Indikation Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen die „Orphan Drug Designation“

erhalten [1]. Der Orphan Drug Status wurde durch die Europäische Kommission mit der Zulassung am 22.12.2023 erteilt [2-4]. Nach § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt, ausgenommen bei Arzneimitteln bei denen der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt [5]. Für Rezafungin ist daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie zu benennen und der Zusatznutzen gilt als belegt. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens wird basierend auf der für die Zulassung relevanten Zulassungsstudien festgestellt.

Für Rezafungin liegen im relevanten Anwendungsgebiet die Zulassungsstudien STRIVE und ReSTORE vor. Bei diesen Phase II- und III-Studien handelt es sich um doppelblinde, randomisierte, aktiv-kontrollierte Studien (RCT, Randomized Controlled Trial), die die Wirksamkeit und Sicherheit des Orphan Drugs Rezafungin gegenüber Caspofungin bei Erwachsenen mit einer invasiven Candidainfektion untersuchen [6, 7]. Da diese als gepoolte Analyse zusammengefasst werden können, liegt für Rezafungin somit im relevanten Anwendungsgebiet Evidenz der höchsten Klasse (Ia - Evidenz durch die gepoolte Analyse von mehreren RCTs) vor (siehe Modul 4A).

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Aufgrund des Orphan Drug Status gilt der medizinische Zusatznutzen nach § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V durch die Zulassung als belegt; Nachweise gemäß § 35a Absatz 1 Satz 3 Nummer 2 und 3 SGB V müssen nicht vorgelegt werden. § 5 Absatz 7 AM-NutzenV bleibt hiervon unberührt; das Ausmaß des Zusatznutzens ist unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, nachzuweisen. Zu Rezafungin fand am 14. Mai 2020 ein Beratungsgespräch mit dem G-BA gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV und nach dem 5. Kapitel § 7 VerfO statt (2020-B-054) [8]. In der Indikation Candidämie und invasive Candidiasis wurde vorsorglich folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

„Echinocandine (Caspofungin oder Anidulafungin oder Micafungin)“ [8]

Im klinischen Studienprogramm von Rezafungin wurde die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Rezafungin gegenüber Caspofungin bei zuvor unbehandelten Erwachsenen mit einer Candidämie und/oder einer invasiven Candidiasis anhand von zwei randomisierten, aktiv

kontrollierten, doppelblinden Studien untersucht [6, 7]. Obwohl kein Vergleich gegenüber einer zVT erforderlich ist, entsprechen die für die Zulassung eingereichten Studien der vom G-BA bestimmten potenziellen zVT.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Dokumente der Behörden (EMA, Europäische Kommission, Bundesministerium der Justiz) wurden von offiziellen Online-Quellen bezogen [1-5, 9].

Die Informationen zu den Zulassungsstudien wurden aus den jeweiligen Publikationen entnommen [6, 7].

Zur vollständigen Darstellung wurde das Ergebnis des Beratungsgesprächs (2022-B-054) mit dem G-BA aus der finalen Fassung der Niederschrift aufgenommen [8].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA), Public summary of opinion on orphan designation. Rezafungin acetate for the treatment of invasive candidiasis. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu3202385-public-summary-opinion-orphan-designation-rezafungin-acetate-treatment-invasive-candidiasis_en.pdf, [Aufgerufen am: 06.12.2023]. 2021

2. European Medicines Agency (EMA), Summary of opinion: Rezzayo (Rezafungin). URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-rezzayo_en.pdf, [Aufgerufen am: 06.12.2023]. 2023
3. Europäische Kommission, Durchführungsbeschluss der Kommission vom 22.12.2023 - über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Rezzayo-Rezafungin" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20231222160936/dec_160936_de.pdf, [Aufgerufen am: 18.01.2024]. 2023
4. European Medicines Agency (EMA) - Committee for Orphan Medicinal Products., Orphan Maintenance Assessment Report - Rezzayo (rezafungin acetate); Treatment of invasive candidiasis; EU/3/20/2385. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-maintenance-report/rezzayo-orphan-maintenance-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 25.01.2024]. 2023
5. Bundesministerium für Justiz, Sozialgesetzbuch (SGB) Fünftes Buch (V) - Gesetzliche Krankenversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes v. 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477). § 35a Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen, Verordnungsermächtigung. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35a.html, [Aufgerufen am: 06.12.2023]. 2023
6. Thompson, G. R., Soriano, A., Skoutelis, A., Vazquez, J. A., Honore, P. M. et al. Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial. Clin Infect Dis 2021; 73(11): e3647-e3655.
7. Thompson, G. R., 3rd, Soriano, A., Cornely, O. A., Kullberg, B. J., Kollef, M. et al. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. Lancet 2023; 401(10370): 49-59.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2020-B-054; 2020.
9. European Medicines Agency (EMA), Rezzayo: EPAR - Public Assessment Report. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 24.01.2024]. 2023

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick

Die invasive Candidainfektion ist eine schwere, mykotische Infektion, ausgelöst durch einzelne *Candida* spp., welche sich über den Blutkreislauf ausbreiten und lebenswichtige Organe, wie Gehirn, Nieren, Herz, Lunge oder Leber befallen können. Dadurch können sich unterschiedliche, schwerwiegende Erkrankungen, wie zum Beispiel Sepsis, Peritonitis, Endokarditis oder Meningitis entwickeln [1]. Klinisch gibt es drei Ausprägungen der invasiven Candidainfektion: Candidämie (*Candida* spp. im Blut nachweisbar), invasive Candidiasis (Organbefall) und invasive Candidiasis mit Candidämie. Die Candidämie ist die häufigste klinische Manifestation [2-4].

Es handelt sich bei der invasiven Candidainfektion um eine Infektion, welche Patienten meist in Zusammenhang mit einer medizinischen Maßnahme erwerben (nosokomiale Infektion) [5]. Die meisten humanpathogenen Erreger der Gattung *Candida* sind nicht ubiquitär in der Umwelt vorhanden, wie es zum Beispiel bei *Aspergillus*- oder *Cryptococcus*-Arten der Fall ist, sondern werden mit Tieren und Menschen assoziiert. Die invasive Candidainfektion geht von *Candida* spp. aus, welche unter physiologischen Bedingungen in bestimmten Körperregionen leben, ohne diese zu schädigen oder eine Erkrankung auszulösen (Kommensale) [5, 6]. *Candida* spp. liegt bei einem Großteil der gesunden Bevölkerung als Kommensale im Magen-Darm-Trakt, auf der Haut oder im Urogenitaltrakt vor [6]. Ausgehend von der kommensalen Besiedelung ist eine invasive Candidainfektion die Folge von erhöhter Pilzbelastung, einer Schädigung der Haut oder den Schleimhäuten und /oder einer Beeinträchtigung der Abwehrkräfte des Patienten [5].

Etwa 50 % der invasiven Candidainfektionen treten bei Patienten auf, die auf der Intensivstation behandelt werden, weil hier verschiedene Risikofaktoren zusammentreffen, die die Wahrscheinlichkeit deutlich erhöhen, eine invasive Candidainfektion zu entwickeln [7]. Betroffen sind häufig Patienten mit Störungen des Immunsystems, wie Patienten mit hämatologischen Tumorerkrankungen oder Neutropenie, Patienten nach Transplantationen oder Chemotherapie, sowie Diabetes-Patienten. Außerdem kann eine invasive Candidainfektion über Störungen in den natürlichen Körperbarrieren, wie nach chirurgischen

Interventionen, ausgelöst werden und implantierte medizinische Geräte oder eine Therapie mit Breitspektrumantibiotika können einen Einfluss auf die Ausbildung der Infektion haben [7, 8]. Im Median erkranken die Patienten in einem Alter von 63–69 Jahren und Männer sind etwas häufiger betroffen als Frauen (etwa 58 %; etwa 42 %) [9-14].

Die invasive Candidainfektion macht etwa 70 % der invasiven Pilzinfektionen aus und geht mit einer hohen Mortalitätsrate einher. Von täglich etwa 79 Fällen in Europa enden etwa 29 (37 %) innerhalb eines Monats tödlich [15, 16]. Ein kritischer Faktor dabei ist die Zeit. Da es keine spezifischen Symptome für eine invasive Candidainfektion gibt, und die Diagnose mit der „Gold-Standard“-Methode der kulturellen Anzucht mehrere Tage in Anspruch nimmt, wird die Therapie oft zeitlich verzögert begonnen. Die frühzeitige Einleitung einer antimykotischen Therapie senkt nachweislich die Mortalitätsrate [16, 17].

Die Häufigkeit der Erkrankung hat in den letzten Jahrzehnten weltweit zugenommen. Dies hängt mit der gestiegenen Anzahl immungeschwächter Patienten und der sich verändernden Altersstruktur zusammen [5, 16, 17]. Außerdem führte die Covid-19-Pandemie zu einem deutlichen Anstieg der invasiven Pilzinfektionen im Krankenhaus [18].

Die Erreger

Generell können mindestens 17 verschiedene Candida-Spezies Krankheiten in Menschen auslösen. Die invasive Candidainfektion wird aber in über 95 % der Fälle durch fünf Spezies ausgelöst: *Candida (C.) albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, and *C. krusei*. Im Rahmen des globalen Beobachtungsprogramms für Antimykotika (SENTRY) werden seit 1997 an 135 Zentren in 39 Ländern Candida-Isolate gesammelt und untersucht. *C. albicans* ist nach wie vor der häufigste Erreger. Während früher fast 60 % der Infektionen von *C. albicans* ausgelöst wurden, gab es in den letzten zehn Jahren einen Wandel dahingehend, dass die anderen Arten inzwischen zusammen mehr als 50 % der Fälle ausmachen (siehe Abbildung 3-1) [5, 7, 19].

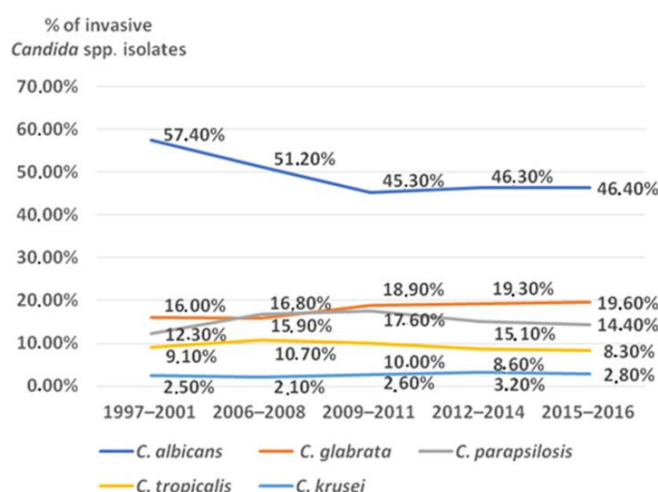


Abbildung 3-1: Die am häufigsten isolierten Candida-Arten bei Patienten mit invasiver Candidainfektion im Rahmen der SENTRY-Studie.

Quelle: Barantsevich, Barantsevich 2022 [19].

In der aktuellen Auswertung der SENTRY-Studie wurde im Zeitraum von 2017 bis 2019 anhand von fast 4.500 Patienten folgende Verteilung festgestellt: *C. albicans* (45,0 %), *C. glabrata* (19,6 %), *C. parapsilosis* (15,2 %), *C. tropicalis* (9,0 %), *C. dubliniensis* (2,8 %) und *C. krusei* (2,4 %) [20]. Neben den klassischen Erregern wurde außerdem *C. dubliniensis* als häufiger Erreger für invasive Candidainfektionen festgestellt, welcher bisher hauptsächlich als Auslöser von Candida-Infektionen im Mundraum von Patienten mit einer Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) eine Rolle spielte. Außerdem ist ein globaler Trend für das Auftreten von *C. auris* zu beobachten, bisher allerdings eher in Einzelfällen (< 0,1 %). *C. auris* hat eine geringe Empfindlichkeit gegenüber mehreren Antimykotika-Klassen und ist für nosokomiale Ausbrüche mit schneller Ausbreitung und hoher Sterblichkeit verantwortlich [1, 4, 21].

Im Rahmen der Antibiotika-Resistenz-Surveillance (ARS) veröffentlicht das Robert-Koch-Institut (RKI) Informationen über den Erregernachweis im Blut. Die Daten basieren auf freiwilligen Angaben von 724 stationären Einrichtungen in Deutschland (Stand 2022). Insgesamt gab es 2022 4.141 Nachweise von Pilzen im Blut. Die zehn am häufigsten nachgewiesenen Erreger gehören dabei alle zur Gattung *Candida* und sind ähnlich verteilt wie die Ergebnisse der weltweiten Erhebungen (siehe Tabelle 3-1)[22].

Tabelle 3-1 Erregerstatistik des ARS für das Jahr 2022 im stationären Bereich (Nachweis von Pilzen in der Blutkultur)

Rang	Erreger	Anzahl der Nachweise	Anteil an Gesamt
1	<i>Candida albicans</i>	1.861	44,9 %
2	<i>Candida glabrata</i>	1.319	31,9 %
3	<i>Candida parapsilosis</i>	318	7,7 %
4	<i>Candida tropicalis</i>	196	4,7 %
5	<i>Candida krusei</i>	131	3,2 %
6	<i>Candida dubliniensis</i>	100	2,4 %
7	<i>Candida lusitanae</i>	38	0,9 %
8	<i>Candida spp.*</i>	30	0,7 %
9	<i>Candida kefyr</i>	28	0,7 %
10	<i>Candida guilliermondii</i>	23	0,6 %

*In der Routinediagnostik wird – abhängig von der Anforderung des Einsenders, des Probenmaterials und weiterer Faktoren - nicht immer bis auf Speziesebene differenziert. Die Berichte können daher neben Spezies sowohl Angaben auf Genus-Ebene wie auch anderer Gruppierungen enthalten (z.B. *Candida spp.*)
ARS = Antibiotika-Resistenz-Surveillance
Quelle: modifiziert nach RKI (ARS) 2022 [22]

Es gibt unterschiedliche Faktoren die einen Einfluss darauf haben, durch welchen Erreger die invasive Candidainfektion auslöst wird. Dabei spielen das Alter, die Grunderkrankung, die geographische Lage, der Einsatz einer Prophylaxe mit Fluconazol und der Einsatz von Antibiotika eine Rolle [4]. Insgesamt unterscheidet sich die Prävalenz der unterschiedlichen Candida-Spezies weltweit. So tritt *C. glabrata* im Allgemeinen häufiger in den USA und Europa und vor allem bei älteren Menschen oder nach einer Organtransplantation auf. Wohingegen *C. parapsilosis* vor allem bei Neugeborenen in Südamerika, Südeuropa und Asien vorkommt und besonders mit intravenösen Kathetern und nosokomialen Ausbrüchen in Verbindung gebracht wird. In Lateinamerika, Südeuropa, Indien und Pakistan sind *C. parapsilosis* und/oder *C. tropicalis* deutlich häufiger vertreten als *C. glabrata*. *C. krusei* wird von den häufigsten Spezies am seltensten isoliert und mit schwerer Immunschwäche in Verbindung gebracht, häufig nach einer Prophylaxe mit Fluconazol, da *C. krusei* intrinsisch resistent gegenüber diesem Antimykotikum ist [1, 4].

Pathogenese

Etwa 30–70 % der gesunden Bevölkerung sind von verschiedenen Candida spp. als Teil der normalen Flora der Haut, des Darms und des Urogenitaltrakts besiedelt, ohne dass dadurch Krankheiten ausgelöst werden. *C. albicans* und *C. glabrata* kommen vor allem im Darm vor, während *C. parapsilosis* die Haut besiedelt [5-7, 23]. Ausgehend von der kommensalen Besiedelung ist eine invasive Candidainfektion die Folge von erhöhter Pilzbelastung, einer Schädigung der Haut oder den Schleimhäuten und/oder einer Beeinträchtigung der Abwehrkräfte des Patienten. Die invasive Candidainfektion wird häufig durch *C. albicans* aus dem Magen-Darm-Trakt ausgelöst, von wo aus der Erreger über unterschiedliche Wege in die Blutbahn gelangen kann [5].

Nach abdominalen Operationen können sich Candida spp. direkt über Wunden ausbreiten (siehe Abbildung 3-2, a) [6]. Unabhängig von Operationen ist ein entscheidender Schritt in der Pathogenese die Fähigkeit von Candida spp. die Morphologie zwischen einzelligen Hefezellen und mehrzelligen, filamentösen Hyphen zu verändern, da Hyphen tiefer in das Gewebe eindringen können. Unter physiologischen Bedingungen liegen Candida spp. in Form von Hefezellen an der Epitheloberfläche der Schleimhäute vor. Übermäßiges Wachstum und die Bildung von Hyphen werden durch die Bakterien der Darmflora gehemmt (siehe Abbildung 3-2, b) [1, 24]. Verändert sich die Zusammensetzung der konkurrierenden Bakterien auf den Schleimhäuten, zum Beispiel durch den langfristigen oder wiederholten Einsatz von Breitspektrumantibiotika, verschafft dies Candida spp. einen Selektionsvorteil und führt zu übermäßigem Wachstum und der Ausbildung von Hyphen. Zu einer invasiven Infektion kommt es, wenn der Pilz nicht mehr nur die Schleimhautoberfläche besiedelt, sondern überwindet (Invasion). Die Pilzzellen können das Gewebe direkt penetrieren und so das Epithel schädigen und in die Blutbahn gelangen (siehe Abbildung 3-2, c). Außerdem können sie das Epithel auch durch Endozytose überwinden, welche unter anderem durch Moleküle auf der Zelloberfläche der Hyphen ausgelöst wird [25].

Andere Möglichkeiten, die gastrointestinalen und kutanen Barrieren zu durchbrechen, sind Perforationen, zentrale Venenkatheter oder zytotoxische Chemotherapie-induzierte Mukositis

(Entzündung der Schleimhaut), wodurch kommensale *Candida* spp. in den Blutkreislauf gelangen. Durch kontaminiertes Material, wie zentrale Venenkatheter oder Urinkatheter, können *Candida*-Zellen, insbesondere *C. parapsilosis*, von der Haut direkt in die Blutbahn gelangen. Oft bilden *Candida* spp. dabei Biofilme auf dem Material, welche schwieriger zu behandeln sind und zur Resistenzentwicklung beitragen (siehe Abbildung 3-2, d) [1, 5].

Sobald sich *Candida* spp. in der Blutbahn befindet, können sie sich ausbreiten. Man spricht von einer Candidämie, wenn die Erreger im Blut mittels Blutkultur nachgewiesen werden können [3, 7]. Aus der Candidämie kann sich eine Sepsis entwickeln und es kann zur hämatogenen Dissemination des Erregers in Haut, Nieren, Herz, Leber, Milz, Lunge, Knochen, Augen oder in das zentrale Nervensystem (ZNS) kommen. In den Organen bilden sich Abszesse oder Nekrosen, was in einem Funktionsausfall des befallenen Organs resultieren kann (Abbildung 3-2).

Candida spp. bilden im Zusammenhang mit invasiven Infektionen Aspartylproteasen, Phospholipasen und Candidalysin, welche die Schleimhäute und Organe schädigen. Die Reaktion des Gewebes ist abhängig vom jeweiligen Organ. Durch Störungen im Immunsystem oder iatrogene Immunsuppression, wie Chemotherapie-induzierte Neutropenie oder Kortikosteroidtherapie, wird die Immunabwehr im Gewebe beeinträchtigt und die Invasion von *Candida* spp. aus dem Blutkreislauf in die Organe erleichtert [1, 26].

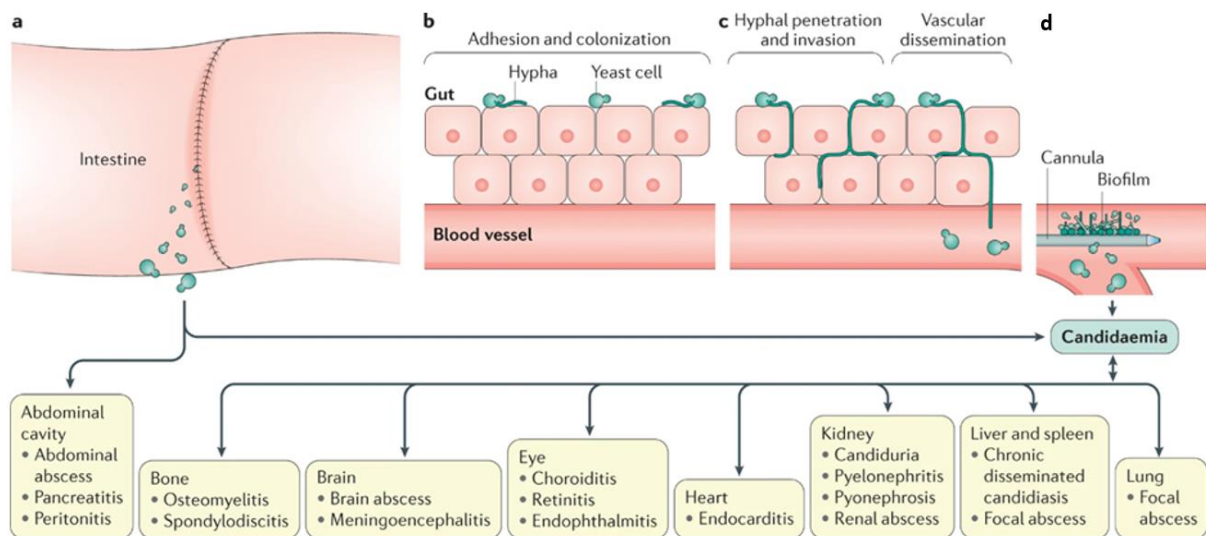


Abbildung 3-2: Pathogenese der invasiven Candidainfektion

a) Wenn die Darmbarriere durchbrochen wird, z. B. nach einer intra-abdominalen Operation, können sich *Candida* spp. direkt in die Bauchhöhle ausbreiten und in die Blutbahn eindringen (Candidämie). b) Unter physiologischen Bedingungen liegt *Candida* spp. als Kommensale auf der Schleimhaut vor, ohne Krankheiten auszulösen. c) Durch verschiedene Faktoren, wie Beeinträchtigung des Immunsystems oder der Einsatz von Breitspektrumantibiotika kommt es zu übermäßigem Wachstum der Pilze und zur Ausbildung von Hyphen, welche die Schleimhaut überwinden können und so in die Blutbahn gelangen. d) Kanülen oder Katheter können von Kommensalen der Haut bewachsen werden. Es bilden sich häufig Biofilme und *Candida* spp. gelangt in die Blutbahn. Aus dem Blut können sich die Erreger in unterschiedliche Organe ausbreiten und dort Krankheiten auslösen.

Quelle: Pappas et al. 2018 [1]

Klinik

Die invasive Candidainfektion ist eine Erkrankung mit unterschiedlichen klinischen Manifestationen (siehe Abbildung 3-2). Es gibt keine spezifischen klinischen Anzeichen oder Symptome für eine invasive Candidiasis, da die Symptome durch die anatomische Lokalisation und das Ausmaß der Infektion bestimmt werden. Es zeigen sich systemische Entzündungsreaktionen, welche von minimalem Fieber bis zum septischen Schock mit Multiorganversagen reichen können und schwer von einer bakteriellen Infektion zu unterscheiden sind [1, 5, 26]. In den Zulassungsstudien zu Rezafungin (STRIVE und ReSTORE hatten die Patienten mit invasiver Candidainfektion Symptome wie Fieber, Hypothermie, Hypotonie, Tachykardie, Tachypnoe und lokale Anzeichen einer Entzündung. Weiterhin zählten zu der Symptomatik Müdigkeit, Schmerzen und Myalgie [27, 28].

Candidämie

Die Candidämie ist mit über 50 % die häufigste klinische Erscheinung der invasiven Candidainfektionen und wird durch den Nachweis von *Candida* spp. in mindestens einer Blutkulturflasche (mikrobiologische Methode zur Diagnostik von Erregern im Blut) definiert. Die Candidämie wird meist mit zentralen Venenkathetern oder anderen intravaskulären Anwendungen assoziiert, bei neutropenischen Patienten sollte aber auch der Magen-Darm-Trakt als Ursache in Betracht gezogen werden. Außerdem kann sich eine Candidämie auch sekundär zu einer invasiven Candidiasis im Gewebe entwickeln [3, 4, 7]. Häufig kommt es zur Ausbildung einer Candidämie-assoziierten Sepsis und bei etwa einem Viertel der Patienten resultiert die Candidämie in einem septischen Schock, welcher mit einer hohen Sterblichkeitsrate einhergeht [29, 30].

Ausgehend von der Candidämie oder auch direkt durch den Magen-Darm-Trakt können unterschiedlichste Organe mit *Candida* spp. infiziert werden und es entwickeln sich verschiedene Manifestationen der invasiven Candidainfektion. Etwa 50 % der primären Candidämien führen durch hämatogene Streuung der Erreger zu einer invasiven Candidiasis in unterschiedlichen Geweben. Daher ist die frühe Eradikation der Erreger aus dem Blut wichtig, um die Ausbreitung der Erreger in andere Organe zu vermeiden. Auf einer Intensivstation haben etwa 40 % der Patienten mit invasiven Candidainfektionen eine isolierte Candidämie, während die restlichen 60 % eine invasive Candidiasis mit oder ohne Candidämie aufweisen [1, 3, 31].

Intra-Abdominelle Candidiasis

Die intra-abdominelle Candidiasis ist nach der Candidämie die zweithäufigste Ausprägung der invasiven Candidainfektionen. Sie ist ein Überbegriff verschiedener Erkrankungen im Bauchraum, wie Peritonitis, Pankreatitis und Abszessen in Pankreas oder Leber, es gibt aber keine standardisierte Definition, welche Erkrankungen genau umfasst sind [1, 32]. Derzeit gibt es keine strengen Kriterien zur Unterscheidung zwischen abdominaler *Candida*-Besiedlung und *Candida*-Infektion, weshalb allgemeine Kriterien für Sepsis und septischen Schock verwendet werden, um zwischen abdominaler Besiedlung und Infektion zu unterscheiden [17].

Seltenere Komplikationen

Herz

Wenn ein Patient mit Candidämie trotz Behandlung weiter anhaltendes Fieber hat oder ein neues Herzgeräusch, Herzinsuffizienz oder Embolien auftreten, sollte eine endovaskuläre Infektion in Betracht gezogen werden. Diese Ausprägung der invasiven Candidämie war früher eher selten, steigt aber seit Anfang der 2000er Jahre durch den vermehrten Einsatz intravaskulärer Anwendungen und den häufigeren Einsatz neuer chirurgischer Techniken an [7, 33]. Die häufigsten endovaskulären Infektionen im Zusammenhang mit der invasiven Candidainfektion sind die infektiöse Endokarditis und Infektionen an implantierten intrakardialen Geräten. Sie treten meistens nach einer kürzlich erfolgten Herzklappenoperation auf. Dabei kommt es häufig zu großen Embolien in den Hauptgefäßen, ansonsten ist der Verlauf einer Candida-Endokarditis dem einer bakteriellen Endokarditis sehr ähnlich [7].

Knochen

Infolge einer unerkannten oder unzureichend behandelten Candidämie kann es zu einer vertebrealen Osteomyelitis (Infektion der Wirbelknochen) kommen. Diese tritt in der Regel mehrere Wochen und Monate nach der Candidämie-Episode auf und geht mit starken lokalen Rückenschmerzen einher. Mit fortschreitender Erkrankung kann es zu Nervenwurzelkompressionssyndromen bis hin zum vollständigen Funktionsverlust kommen. Es können auch andere Knochen von Candida spp. befallen werden, was man als osteoartikuläre Candidiasis bezeichnet. Hierbei machen das Brustbein und die Rippen den größten Anteil aus. Die Patienten leiden unter lokalen Schmerzen, Erythemen und Schwellungen. Selten kommt es außerdem auch zu Candida-Infektionen an Gelenkprothesen [7, 33].

Augen

Als Konsequenz einer Candidämie kann es auch zu Candida-Endophthalmitis (Infektion im Inneren des Auges) kommen. Sie manifestiert sich in der Regel als Entzündung der Choroidea mit einer Beteiligung der Retina (Chorioretinitis), was eine schwerwiegende Komplikation darstellt, welche die Sehkraft einschränkt und langfristig bedroht [7]. Klinisch ist die Einschränkung in der Regel schmerzlos und kann sich auch zeitlich verzögert zur Candidämie entwickeln. In älteren Berichten wurde eine begleitende Endophthalmitis bei Candidämie bei mehr als 13 % der Patienten beschrieben, in jüngeren Studien ist ihre Häufigkeit allerdings deutlich geringer (1,6–2,9%) [26, 29].

Multiple Organe

Bei onkologischen Patienten mit Neutropenie kann sich eine lebensbedrohliche, akute disseminierte Candidiasis entwickeln. Dabei disseminieren die Pilze aus dem Blut als septische Metastasen in mehrere Organe, vor allem in die Lunge, den Magen-Darm-Trakt, die Nieren, die Leber und in die Milz, was mit einer sehr hohen Letalität einhergeht. Klinisch zeigen sich Symptome einer Sepsis, ein diskreter hämorrhagischer und papulöser Ausschlag und hämodynamische Instabilität. Bei Patienten mit einer akuten Leukämie und Neutropenie kann sich auch eine chronische disseminierte Candidiasis entwickeln, welche mit multiplen Anomalien in der Leber, der Milz, den Nieren und selten der Lunge, sowie parenchymalen

Läsionen einhergeht. Die Patienten zeigen persistierendes Fieber, Schmerzen im rechten oberen Quadranten, oft in Verbindung mit einer tastbaren und empfindlichen Leber und Splenomegalie [7, 26].

Weitere

Andere Formen invasiver Candidiasis treten eher selten auf. Pyelonephritis, Pyonephrosis und renale Abszesse können als Infektionen in den Nieren auftreten. Außerdem können *Candida* spp. im Gehirn zu Abszessen, Meningitis und Meningoenzephalitis führen. Die Prognose einer invasiven Candidiasis im Gehirn ist schlecht und die Diagnose schwierig, da die mentalen Veränderungen in der Regel der Candidämie-assoziierten Sepsis zugeschrieben werden. [1, 7, 26, 33]. Außerdem kann es zu Abszessen in der Lunge und Lungenentzündungen bei schwer immungeschwächten Patienten kommen. Während die *Candida*-Infektion der Lunge selten vorkommt, ist die Besiedelung der Atemwege durch *Candida* spp. bei Patienten mit automatischer Beatmung auf Intensivstationen weit verbreitet, so dass hier auch eine Behandlung von *Candida* angezeigt erscheint. Um eine invasive Candidiasis der Lunge von der kommensalen Besiedelung zu unterscheiden, ist eine Biopsie des Gewebes nötig, welche jedoch durch den klinisch schlechten Zustand der Patienten häufig nicht möglich ist [26, 34, 35].

Die klinischen Manifestationen der invasiven Candidainfektion sind zahlreich und praktisch kann es in fast allen Organen und Körperhöhlen zu Infektionen kommen. Je nach befallenem Organsystem und Ausmaß der Infektion sind die Symptome unterschiedlich stark ausgeprägt. Es handelt sich bei einer invasiven Candidainfektion aber immer um eine schwerwiegende und lebensbedrohliche Erkrankung, die schnellstmöglich behandelt werden muss. Die meisten invasiven Manifestationen gehen auf eine frühere, nicht diagnostizierte Candidämie zurück, weshalb sich die frühzeitige Eradikation des Erregers aus dem Blut, durch die Verminderung von weiteren Infektionen im Gewebe positiv auf den Patienten auswirkt. Aus diesem Grund stellt die frühzeitige Eradikation eines der Hauptziele bei der Behandlung der invasiven Candidainfektion dar [3, 26, 36].

Mortalität

Unter den im Krankenhaus erworbenen Infektionen hat die invasive Candidainfektion die höchste Mortalitätsrate, wobei sich die klinische Abgrenzung zur Grunderkrankung schwierig gestaltet, da es sich in der Regel um schwerkranke Patienten handelt [17, 37]. Unbehandelt endet die invasive Candidainfektion in etwa 90 % der Fälle tödlich [38]. Unter Behandlung werden, je nach klinischer Ausprägung der invasiven Candidainfektion und Zeitpunkt des Therapiebeginns, zurechenbare Mortalitätsraten von 40–55 % oder sogar breitere Spannen beschrieben [2, 17, 24, 30, 38, 39]. Wenn sich durch die Candidämie ein septischer Schock entwickelt (bei etwa einem Viertel der Patienten mit Candidämie), endet dies bei 60–90 % der Patienten tödlich [29, 30, 40].

Eine Studie in Deutschland aus dem Jahr 2017 mit 77 Candidämie-Patienten stellte eine Mortalitätsrate von 45,5 % fest, wobei der Tod laut den Klinikern bei 10,9 % der Patienten in der Candidämie begründet war [41].

Schwab et al. (2018) [37] beobachten zwischen 2006 und 2015 937 Intensivstationen in Deutschland hinsichtlich der Mortalität aufgrund von Infektionen im Blutkreislauf. In diesem Zeitraum erkrankten 912 Patienten an Candidämie, wovon 230 Patienten verstarben, was einer Mortalität von 25,2 % entspricht. Die Candidämie gehört demnach zu den Infektionen des Blutkreislaufs mit der höchsten Mortalitätsrate. In der Studie lag die Mortalitätsrate auf den deutschen Intensivstationen durch eine Infektion mit non-albicans *Candida* spp., nach der Infektion mit *Stenotrophomonas maltophilia*, mit 27,1 % am zweithöchsten (siehe Abbildung 3-3) [37].

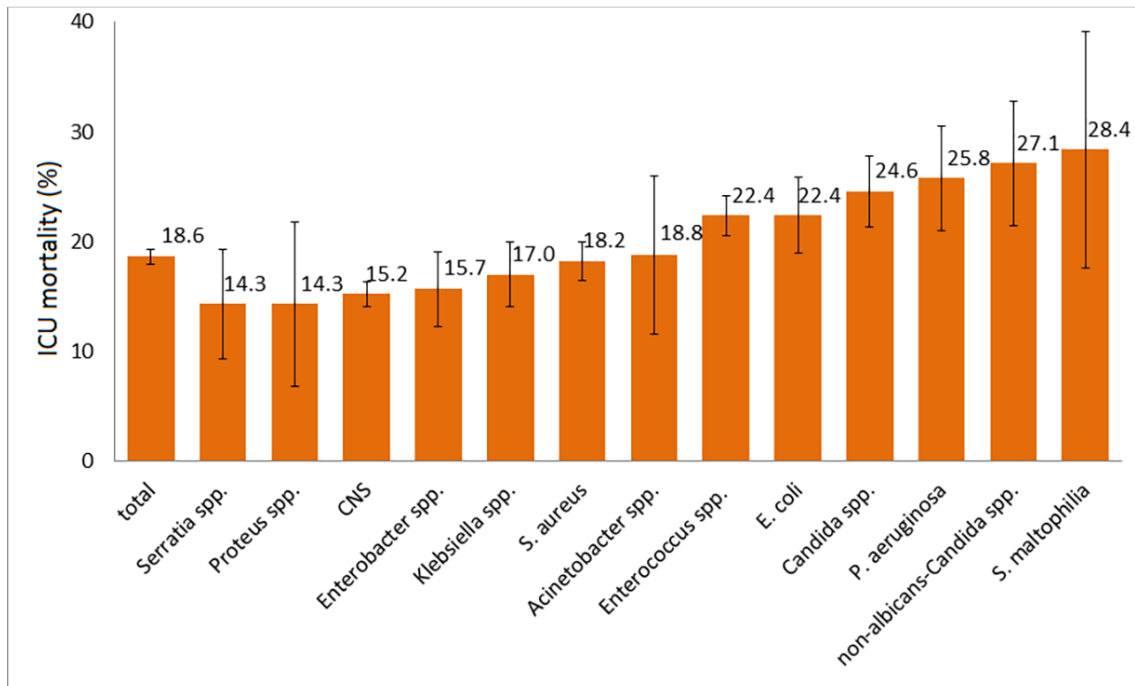


Abbildung 3-3: Mortalitätsrate auf der Intensivstation in Deutschland durch Infektionen mit unterschiedlichen Erregern im Blut

Quelle: Schwab et. al 2018 [37]

Mit steigendem Alter, der Einnahme von Immunsuppressiva und dem Vorliegen schwerwiegender Begleiterkrankungen erhöht sich das Risiko eines letalen Ausgangs der invasiven Candidainfektion. Wenn die invasive Candidainfektion durch seltenere *Candida* spp., wie *C. tropicalis*, *C. auris*, *C. kefyr* oder *C. guilliermondii* ausgelöst wird, ist dies ebenfalls mit einer höheren Mortalität assoziiert. Die Mortalitätsrate im Zusammenhang mit einer invasiven Candidainfektion hat sich in den letzten Jahrzehnten kaum verändert, obwohl neue Antimykotika mit erhöhter Sicherheit und Wirksamkeit zum Einsatz kommen. Es wurde allerdings in mehreren Studien gezeigt, dass der Anteil der letalen Verläufe einer invasiven Candidainfektion durch eine frühzeitige Einleitung der antimykotischen Therapie und einer schnellen Eradikation reduziert werden kann [15, 17].

Diagnostik

In der S1-Leitlinie „Diagnose und Therapie von Candida Infektionen“ geben die Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMyKG) und die Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG) gemeinsame Empfehlungen für die Diagnose und die Therapie einer invasiven Candidainfektion ab. Die Leitlinie wurde zuletzt im Jahr 2020 aktualisiert [26].

Zur Diagnose einer invasiven Candidainfektion können unterschiedliche Verfahren für den Erregernachweis angewendet werden:

- Kulturelle Anzucht aus Körperflüssigkeiten oder Gewebe
- Histologischer oder zytopathologischer Nachweis in Gewebe oder sterilen Materialien
- Serologische Verfahren
- Molekularbiologische Verfahren

Grundsätzlich muss der Erreger nachgewiesen und die Spezies identifiziert werden. Zusätzlich ist eine in vitro Empfindlichkeitstestung gegen gängige Antimykotika notwendig [26].

Kultureller Nachweis

Um eine vorläufige Identifizierung zu ermöglichen und Mischkulturen zu erkennen, sollten die relevanten Materialien auf chromogene, feste Nährböden aufgebracht und nach 24–48 Stunden beurteilt werden. Zum Nachweis einer Candidämie werden Blutkulturflaschen angelegt mit denen, laut der Leitlinie, etwa 90 % der Candidämien nachgewiesen werden können. Obwohl andere Quellen eine Detektionsrate von 50–80 % beschreiben, ist die Blutkultur nach wie vor der Goldstandard zur Diagnostik einer invasiven Candidainfektion. Die Problematik der Methode liegt in der langen Turnaround-Time, welche meist 48–72 Stunden beträgt. Bis zu einem negativen Befund müssen die Flaschen mindestens fünf Tage bebrütet werden, da *C. glabrata* längere Zeit benötigt, um in Blutkulturflaschen nachgewiesen werden zu können. Mit dem kulturellen Nachweis ist eine frühzeitige Diagnose der invasiven Candidainfektion folglich nicht möglich. Eine Früherkennung kann die Mortalitätsrate aber deutlich absenken, weshalb ein deutlicher Bedarf an schnelleren, empfindlichen und präzisen Diagnoseinstrumenten besteht [16, 19, 26, 36].

Sobald eine positive Kultur vorliegt, kann die *Candida* spp. mittels der MALDI-TOF-Massenspektrometrie (matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry) oder der PNA-Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (peptide nucleic acid fluorescent in situ hybridization) innerhalb von wenigen Stunden identifiziert werden. Daraufhin wird die minimale Hemmkonzentration (MHK) des Erregers in vitro gegenüber den wichtigsten Antimykotika bestimmt und es erfolgt eine Einteilung in „sensibel“, „intermediär“ und „resistent“, wonach schließlich eine Therapieentscheidung getroffen werden kann [26, 36].

Gewebeuntersuchungen

Wenn klinisch vertretbar, sollen Biopsien von verdächtigen Läsionen bei Gewebeeinfektionen entnommen werden, häufig ist dies aber aufgrund des Zustands des Patienten nicht möglich. Um eine invasive Candidiasis im Gewebe zu bestätigen, wird eine Biopsie mit kulturellem und histologischem Nachweis inklusive mikroskopischer Beurteilung empfohlen. Der Nachweis der Erreger gelingt dabei allerdings nur in etwa 50 % der Fälle, weshalb zusätzlich molekulare Nachweismethoden am Biopsie-Material durchgeführt werden [26, 42].

Nicht-kulturelle Verfahren

Serologische Tests können als diagnostische Hilfe eingesetzt werden, haben generell aber nur eine mittlere bis gute Sensitivität und Spezifität. Mit ihnen werden hauptsächlich Bestandteile der Zellwand der Pilze, wie (1,3)- β -D-Glucane oder Mannan, im Blut des Patienten nachgewiesen [2, 16, 26]. Eine routinemäßige Untersuchung auf Candida-Antikörper oder Candida-Antigene wird bei onkologischen Patienten generell nicht empfohlen, ein Screening auf (1,3)- β -D-Glucane kann aber bei Hochrisiko-Patienten mit einer malignen hämatologischen Erkrankung empfohlen werden [42]. Eine weitere Möglichkeit zum Nachweis der invasiven Candidainfektion ist die PCR-Diagnostik (Polymerase chain reaction; Polymerase-Kettenreaktion), welche Candida spp. mit einer guten Sensitivität und Spezifität innerhalb einiger Stunden direkt aus dem Blut identifizieren können. Bisher wird die PCR allerdings eher als Ergänzung zur Blutkultur angesehen, da diese nach wie vor zur Resistenzbestimmung erforderlich ist. Der Einsatz der molekulardiagnostischen Methoden wird in Kombination mit anderen nicht-kulturbasierten Verfahren, wie serologischen Tests, empfohlen und gewinnt aufgrund der schnelleren Diagnosestellung an Bedeutung [26, 42].

Auch bildgebende Verfahren, wie Sonographie, Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) kommen zur Diagnostik, sowie zum Monitoring der invasiven Candidiasis zum Einsatz [26]. Dabei kann eine CT des Thorax bei Hochrisikopatienten mit persistierender Neutropenie und Fieber zur Erstdiagnose einer invasiven Candidiasis und die MRT zum Nachweis von Infektionen im ZNS, den Nasennebenhöhlen, sowie in Augen und Leber eingesetzt werden. Auch intra-abdominelle Candidiasis können mit CT oder MRT dargestellt werden [42].

Es gibt viele neue Techniken, wie neuartige PCR-Tests, serologische Tests oder das T2 Candida Panel, welche einfacher und schneller durchzuführen sind als die aktuellen Standardmethoden. Es sind aber noch weitere Studien zur Vertiefung der Kenntnisse und Standardisierung der Methoden nötig, um diese im Klinikalltag einzusetzen. Eine verzögerte Diagnose und damit verzögerte Therapie wurden in mehreren Studien mit einer erhöhten Sterblichkeit in Verbindung gebracht [16, 36, 43]. Durch das Fehlen spezifischer klinischer Befunde stellt die Diagnose der invasiven Candidainfektion auch heute noch eine Herausforderung dar, welche die Früherkennung und Behandlung der Infektion behindert und so zu der hohen Mortalitätsrate beiträgt [44].

Behandlung

Empfehlungen der Leitlinien

Mit der S1 Leitlinie „Diagnose und Therapie von Candida Infektionen“ geben DMykG und PEG Empfehlungen für die Therapie einer invasiven Candidainfektion in Deutschland [26].

Das Mittel der Wahl zur Behandlung einer Candidämie stellen die Echinocandine, Caspofungin, Anidulafungin oder Micafungin, dar. Sie werden täglich intravenös verabreicht. Die Behandlung sollte mindestens 14 Tage über den Zeitpunkt der negativen Blutkultur hinaus fortgeführt werden. Je nach Organmanifestation kann dieser Zeitraum auf bis zu sechs Wochen ausgeweitet werden [26, 45]. Ab Tag +5 kann, bei negativen Blutkulturkontrollen und einer positiven Empfindlichkeit, ein Wechsel auf ein Azol (häufig Fluconazol) und damit eine Umstellung auf ein oral verabreichtes Präparat erwogen werden. Eine Initialtherapie mit Fluconazol wird in der Regel nicht empfohlen, Fluconazol wird aber häufig als empirische Therapie bei kreislaufstabilen Patienten eingesetzt. Bei persistierendem Erregernachweis über Tag +5 hinaus und/oder fehlender klinischer Besserung oder Verschlechterung der Symptome muss die Therapie angepasst werden. Dies kann durch einen Wechsel der Substanzklasse, einen Wechsel innerhalb einer Substanzklasse oder mit einer Dosissteigerung umgesetzt werden. Bei einer Candidämie mit *C. parapsilosis* wird der Einsatz von Echinocandinen aufgrund höherer MHK-Werte kritisch gesehen, so dass Fluconazol zum Einsatz kommen sollte [26].

Laut der Leitlinie, können liposomales Amphotericin B (L-AmB) oder Voriconazol als Alternativen zur Initialtherapie mit Echinocandinen eingesetzt werden, wenn eine Kontraindikation oder Resistenzen vorliegen. Echinocandine werden allerdings bevorzugt, da L-AmB eine höhere Nephrotoxizität als Echinocandine und Azole aufweist und Voriconazol ein höheres Potential an Arzneimittelinteraktionen als die anderen Antimykotika hat. Zu bedenken ist, dass *C. krusei* resistent gegenüber Fluconazol ist, jedoch nicht gegenüber Voriconazol. Etwa ein Drittel aller *C. glabrata*-Isolate hat eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Fluconazol und anderen Azolen, ein weiteres Drittel ist resistent gegenüber anderen Triazolen. *C. auris* ist in der Regel resistent gegenüber Fluconazolen und kann multiple Resistenzen gegen alle relevanten Antimykotikaklassen aufweisen [26].

Candidämien wurden deutlich häufiger untersucht als invasive Candidiasis mit Organmanifestation. Da insbesondere die selteneren Formen der invasiven Candidiasis nur selten in prospektiven Studien untersucht wurden, beruhen die folgenden Behandlungsempfehlungen hauptsächlich auf Erfahrungen und retrospektiven Fallserien [17].

Die Behandlung der invasiven Candidiasis entspricht der Behandlung einer Candidämie, welche in den meisten Fällen durch chirurgische Herdsanierung ergänzt wird. Als potenzielle Herde für eine persistierende oder rezidivierende invasive Candidiasis kommen Katheter oder Implantate, Endokarditis, tertiäre Peritonitis, Osteomyelitis/Spondylodiscitis und Abszesse in Frage, nach denen, mit dem Ziel einer Fokussanierung, intensiv gesucht werden muss [26].

Analog zu der Behandlung einer Candidämie wird auch bei der Behandlung der invasiven Candidiasis eine Initialtherapie mit Echinocandinen empfohlen. In einzelnen Indikationen gibt es jedoch Abweichungen, da bei seltenen Manifestationen Studiendaten in der Therapie mit Echinocandinen fehlen und Echinocandine aufgrund ihrer Molekülgröße einzelne Gewebe schlechter penetrieren können. So können Echinocandine den Glaskörper und Knochen schlecht penetrieren, weshalb zur Behandlung der Chorioretinitis/Endophthalmitis, sowie der vertebrealen Osteomyelitis initial eine Therapie mit Azolen empfohlen wird. Aufgrund des Fehlens von Studiendaten zu Echinocandinen bei Candidainfektionen im ZNS wird dort als Erstlinie der Einsatz von L-AmB und 5-Flucytosin empfohlen. Aus dem gleichen Grund wird zur Behandlung einer Candida-Endokarditis eine Kombination von L-AmB mit einem Echinocandin oder mit 5-Flucytosin oder alternativ die Kombination eines Echinocandins mit einem Azol oder 5-Flucytosin empfohlen [26].

International liegen zwei wichtige Leitlinien zur Behandlung einer invasiven Candidainfektion vor [15]: Die „Leitlinie für die Diagnose und die Behandlung von Candida-Infektionen bei nicht-neutropenischen, erwachsenen Patienten“ der European Society for Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) aus dem Jahr 2012 [46] und die „Leitlinie für die klinische Praxis für die Behandlung von Candidiasis“ der Infectious Diseases Society of America (IDSA) aus dem Jahr 2016 [47].

Die Empfehlungen decken sich mit der deutschen Leitlinie. Die ESCMID empfiehlt bei einer Candidämie eine Behandlung mit Echinocandinen. Die Empfehlung für L-AmB oder Voriconazol ist weniger eindeutig, und Fluconazol wird nur bei *C. parapsilosis* empfohlen [46]. Die IDSA empfiehlt ebenso Echinocandine als Erstlinie bei Candidämie. Fluconazol wird als alternative Erstlinie akzeptiert, wenn der Patient nicht kritisch krank und der Erreger nicht Fluconazol-resistent ist. Als Zweitlinie wird bei Patienten ohne Neutropenie Fluconazol vor dem Einsatz von L-AmB empfohlen [47]. Bei neutropenischen Patienten decken sich die Empfehlungen mit den anderen Leitlinien. Auch die Therapieempfehlungen von ESCMID und IDSA bei den einzelnen Organmanifestationen sind den deutschen Empfehlungen sehr ähnlich [46, 47].

Zusammenfassend empfehlen alle Leitlinien Echinocandine als Initialtherapie bei invasiver Candidainfektion. Sie sind wirksam und gut verträglich, müssen aber täglich intravenös verabreicht werden, weshalb 5 Tage nach der negativen Blutkultur ein Wechsel auf ein Azol erwogen werden kann. Azole haben ein hohes Potenzial für Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten, was insbesondere bei schwerkranken Patienten ein Problem darstellen kann. Trotzdem werden sie eingesetzt, da sie oral verabreicht werden können, wodurch die Patienten und das Krankenhauspersonal entlastet werden können [26, 48]. Durch das verlängerte Dosierungsintervall von Rezafungin, das nur noch einmal pro Woche statt einmal täglich, wie die anderen Echinocandine, verabreicht werden muss, bietet Rezafungin die Möglichkeit, die Patienten über die komplette Dauer der Antimykotika-Therapie mit der empfohlenen Initialtherapie zu behandeln [49].

Therapie im klinischen Alltag

Durch die hohe Mortalität und die schwierige Diagnostik in Zusammenhang mit der invasiven Candidainfektion werden Antimykotika im klinischen Alltag bei Verdacht auf eine Candidainfektion häufig empirisch eingesetzt [50]. Es wurde in mehreren Studien gezeigt, dass die Mortalität der invasiven Candidainfektionen, insbesondere bei Candidämie-Patienten auf der Intensivstation, durch eine empirische Therapie mit Antimykotika reduziert wird [44, 51-53]. Ein Verdacht auf eine invasive Candidainfektion kann bestehen, wenn die Patienten trotz Antibiotikatherapie (Richtwert 96 Stunden nach Beginn der Therapie) weiterhin Fieber haben oder serologische Hinweise auf eine Pilzinfektion (z.B. durch den Nachweis von 1,3- β -D-Glucan im Blut) vorliegen [50, 54]. Eine empirische Therapie wird in der Regel bei schwer erkrankten Intensivpatienten eingeleitet. Der Hauptgrund dabei ist eine schwere Sepsis oder ein septischer Schock [55].

Es gibt drei wichtige Punkte, die Prognose und Verlauf einer invasiven Candidainfektion beeinflussen. Der erste ist die frühzeitige Diagnose der Infektion. Dies erfordert die Analyse von Risikofaktoren sowie die unverzügliche Anwendung aller verfügbaren anerkannten kulturellen und nicht-kulturellen diagnostischen Methoden. Der zweite Punkt ist die Suche nach der möglichen Infektionsquelle und deren Beseitigung. Es ist sehr wichtig, alle Blut- und Urinkatheter zu entfernen, da diese häufig Infektionsquellen darstellen. Gleiches gilt für prothetische Implantate, sofern möglich. Alle Katheter und Implantate sollten bei der Entfernung auf Vorliegen des Erregers untersucht werden. Drittens muss eine frühe wirksame systemische antimykotische Therapie verabreicht werden. Die Verzögerung bei der Verabreichung einer antimykotischen Therapie, ungeeignete Formulierungen und unzureichende Dosierungen führen zu einer höheren Mortalitätsrate [19].

Diese Punkte unterstreichen die klinische Bedeutung einer frühzeitigen und richtigen Behandlung von Patienten mit invasiver Candidainfektion. Um eine frühzeitige, spezifische Behandlung zu ermöglichen, sollten schnellere diagnostische Verfahren im Klinikalltag etabliert werden. Bis dahin kann die empirische Antimykotika-Therapie eine Möglichkeit darstellen, die Mortalitätsrate zu verbessern, da so der Behandlungsbeginn vorgezogen werden kann. Im Idealfall sollten nicht-kulturelle Tests als Hinweis auf eine mögliche Candida-Infektion eingesetzt werden, um eine Antimykotikatherapie frühzeitig einleiten zu können [44, 50, 51].

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die invasive Candidainfektion stellt trotz der existierenden Behandlungsoptionen nach wie vor immer eine lebensbedrohliche Erkrankung dar [17, 26, 39]. Auf 937 Intensivstationen in Deutschland wurden zwischen 2006 und 2015 in Deutschland 912 Patienten mit Candidämie identifiziert, wovon 230 Patienten (25,2 %) verstarben [37].

Eine Möglichkeit, die Anzahl letaler Ausgänge invasiver Candidainfektionen zu verringern, besteht in der frühzeitigen Einleitung der antimykotischen Behandlung. Die besten Ergebnisse werden erzielt, wenn mit der antimykotischen Therapie innerhalb der ersten 12–24 Stunden nach Entnahme der Blutkultur begonnen wird (siehe Abbildung 3-4) [53, 56-58].

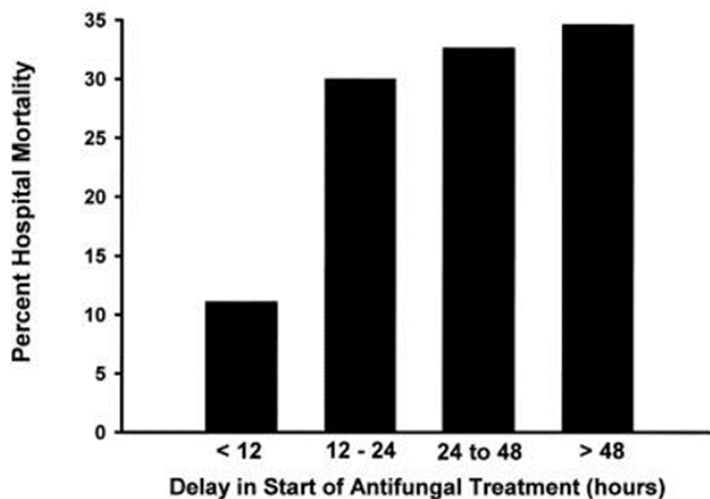


Abbildung 3-4: Mortalitätsrate der Candidämie abhängig vom Zeitpunkt des antimykotischen Behandlungsbeginns

Die Zeit bis zur antimykotischen Therapie wird ab dem Zeitpunkt der Entnahme der ersten positiven Blutkultur gemessen. Quelle: Morell et al. 2005 [53].

Der frühzeitigen Behandlung steht entgegen, dass die Diagnose der invasiven Candidainfektion schwierig ist, da es keine spezifischen klinischen Symptome gibt und Kolonisation und Infektion schwer zu unterscheiden sind. Die Blutkultur ist nach wie vor der Goldstandard und verzögert eine mögliche therapeutische Intervention. Aufgrund dieser Limitationen besteht ein großes Interesse an der Entwicklung zuverlässiger nicht-kulturspezifischer diagnostischer Tests, von denen jedoch noch keiner eine breite klinische Anwendung gefunden hat [59].

Ohne eine Behandlung mit dem richtigen Antimykotikum steigt bei Patienten mit invasiver Candidainfektion das Risiko eines letalen Ausgangs. Das Mittel der Wahl sind dabei die Echinocandine, die von allen aktuellen Leitlinien empfohlen werden. Hoenigl et al. (2023) [15] zeigten in einer europäischen, multizentrischen Studie mit 632 Candidämie-Patienten, dass die Mortalitätsrate bei Patienten mit invasiver Candidainfektion ohne initiale Echinocandin-Therapie bei 53 % lag, während die Mortalitätsrate bei Patienten mit initialer Echinocandin-Therapie bei 42 % lag [15]. Diese Ergebnisse werden durch die Meta-Analysen von Tashiro et al. (2020) [60] und Kato et al. (2021) [61] unterstützt. Tashiro et al. (2020) stellten anhand von fünf RCT fest, dass der Therapieerfolg bei invasiven Candidainfektionen durch eine Therapie mit Echinocandinen signifikant besser ist als ohne Echinocandine (RR = 1.14, 95 % KI 1.06–1.22, $p = 0.0003$) [60]. Kato et al. (2021) zeigten anhand von 15 Studien, dass die Mortalitätsrate bei Patienten mit Candidämie, die mit Polyenen therapiert wurden bei 53,1 % (144/271) lag, während 35,3 % der Patienten mit Echinocandin-Therapie (206/583) verstarben. Anhand von neun Studien wurde bei Patienten mit L-AmB-Therapie eine Mortalitätsrate von 44 % (33/75) ermittelt, während die Rate bei Patienten mit Echinocandin-Therapie bei 35,7 % (135/378) lag [61].

Obwohl Echinocandine von allen Leitlinien als Erstlinien-Therapie bei invasiven Candidainfektionen empfohlen wird stellt sich die Behandlungsrealität anders dar. An 64 Institutionen in unterschiedlichen Ländern in Europa erhielten nur 56 % der 632 beobachteten Candidämie-Patienten eine Initialtherapie mit Echinocandinen [15]. Eine Studie aus dem Jahr 2017 an sechs Krankenhäusern in Köln beobachtete, dass 72 % der 77 Patienten mit Candidämie, entgegen den Empfehlungen der deutschen Leitlinie, mit Fluconazol statt Echinocandinen behandelt wurden [41]. Im Unterschied dazu wurden am Uniklinikum Köln 96 von 100 Candidämie-Patienten in den Jahren 2014-2017 mit Echinocandinen behandelt [62]. Insgesamt gibt es also unterschiedliche Vorgehensweisen beim Einsatz einer antimykotischen Therapie mit Echinocandinen in Deutschland.

Die Mortalitätsrate bei invasiven Candidainfektionen ist nach wie vor sehr hoch und kann nur durch einen frühen Behandlungsbeginn und einer damit verbundenen frühen Eradikation weiter reduziert werden. Neben der Bedeutung des frühen und adäquaten Therapiebeginns ist der Therapieerfolg und damit die Prognose der Patienten zusätzlich abhängig von einer schnellen Bekämpfung des Infektionsherdes [16, 17, 26, 63]. Es wurde gezeigt, dass etwa 50 % der Candidämien durch hämatogene Streuung invasive Candidiasis im Gewebe auslösen. Die frühzeitige Eradikation der Erreger aus dem Blut kann also invasive Gewebeeinfektionen reduzieren [31]. Darüber hinaus ist für den therapeutischen Erfolg der Behandlung einer invasiven Candidainfektion laut einem internationalem Expertengremium, bestehend aus der ‚Mycoses Study Group‘ und der ‚Europäischen Organisation für Forschung und Behandlung von Krebs‘ die Heilung in Form von dokumentierter Eradikation der zugrunde liegenden Pilzinfektion in Blutkulturen und/ oder infizierten Organen entscheidend [64].

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Rezafungin

Rezafungin gehört zu der Klasse der Echinocandine, weist aber durch eine chemische Modifikation verbesserte pharmakologischen Eigenschaften auf. Zwar kann die Problematik des verzögerten Therapiebeginns durch die schwierige Diagnosestellung nicht durch den Einsatz von Rezafungin gelöst werden. Dennoch ergibt sich durch die verminderte Toxizität und die verlängerte Halbwertszeit von Rezafungin die Möglichkeit, höhere Dosen zu verabreichen, was Vorteile in der Behandlung der invasiven Candidainfektion bringt [49].

Die fungizide Wirkung der Echinocandine ist konzentrationsabhängig. Die höhere Dosierung von Rezafungin ermöglicht eine schnelle, umfangreiche Abtötung der Erreger zu Beginn der Behandlung, wenn die Pilzbelastung am größten ist und die Prognose positiv beeinflusst werden kann [26, 65]. In den Phase 2 und 3 Studien STRIVE und ReSTORE wurde die mykologische Eradikation am Tag 5 bei signifikant mehr Candidämie-Patienten erreicht, welche mit Rezafungin (80,0 %), statt mit Caspofungin (67,8 %) behandelt wurden. Der gewichtete Unterschied lag im Durchschnitt (95 % KI) bei 12,9 % (1,5; 24,3) . In den Studien lag bereits 24 Stunden nach der Behandlung mit Rezafungin bei 60 % der Patienten eine negative Blutkultur vor, während es bei Caspofungin nur 49 % der Patienten waren. Nach 48 Stunden lag die Rate bei Rezafungin bei 78 % und bei Caspofungin bei 64 % [66-69]. Da der Therapieerfolg in der Behandlung einer invasiven Candidainfektion vom frühen Beginn der Therapie, sowie von einer schnellen Sanierung des Infektionsherdes abhängig ist, veranschaulichen die Ergebnisse der Studien den klinischen Nutzen der hohen Rezafungin-Konzentrationen im Plasma [26, 67].

Insgesamt ermöglicht Rezafungin eine schnellere Eradikation als die anderen Echinocandine, welche bereits die Standardtherapie für invasive Candidainfektionen darstellen [26, 68, 69]. Der Zeitfaktor spielt in der Behandlung einer invasiven Candidiasis eine kritische Rolle. In zahlreichen Studien wurde gezeigt, dass sich eine frühe und wirksame Therapie positiv auf die Mortalitätsrate auswirkt [16, 17, 26, 63]. Folglich ermöglicht Rezafungin aktuelle Grenzen in der Behandlung von invasiven Candidainfektion zu überwinden [49, 70-72].

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Rezafungin wird zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen angewendet [73].

Mit der Prävalenz wird abgebildet, wie viele Patienten in einem bestimmten Zeitraum (häufig innerhalb eines Jahres) insgesamt erkrankt sind, während die Inzidenz die Anzahl der Neuerkrankungen innerhalb eines Jahres wiedergibt. Da es sich bei der invasiven Candidainfektion nicht um eine chronische Erkrankung, sondern um eine kurzfristige Infektion mit hoher Mortalitätsrate handelt, kann davon ausgegangen werden, dass die Patienten innerhalb eines Jahres entweder versterben oder von der invasiven Candidainfektion geheilt werden. Folglich wird zur Betrachtung der Epidemiologie die Inzidenz der Erkrankung dargestellt.

Für die Schätzung der Anzahl der Patienten mit invasiver Candidainfektion in Deutschland wurde die Fachliteratur nach relevanten nationalen und internationalen epidemiologischen Studien orientierend durchsucht. Dabei wurden Studien aus Europa herangezogen.

Insgesamt wurden 17 epidemiologische Studien für invasive Candidainfektionen im europäischen Raum identifiziert, eine Übersicht aller Studien ist in Tabelle 3-2 dargestellt. Der Großteil der Studien betrachtet die Inzidenz der Candidämie ohne Berücksichtigung der invasiven Candidiasis. Zusätzlich wird in einigen Studien die Candida-Peritonitis (Teil der intra-abdominellen Candidiasis) betrachtet. Bei den meisten angegebenen Inzidenzen handelt es sich um Schätzungen und Hochrechnungen anhand von anderen epidemiologischen Studien. Dies ist insbesondere bei der Inzidenz der Candida-Peritonitis der Fall, welche in den meisten Fällen anhand der Inzidenz der Candidämie hochgerechnet wurde.

Die **Häufigkeit der Candidämie** wird in Europa im Durchschnitt mit einer Inzidenz von **5,0 (Spanne 2,3–11,0) von 100.000 Personen** angegeben. Die Inzidenz der Candida-Peritonitis liegt im Durchschnitt bei **1,1 (0,4–1,9) von 100.000 Personen** (siehe Tabelle 3-2). Eine Studie gibt Schätzungen für die Inzidenz der invasiven Candidainfektionen an, hier wird die Inzidenz in Norwegen mit 7,7 von 100.000 Personen angegeben [74]. Es fehlen also epidemiologische Studien zu der Häufigkeit der invasiven Candidainfektionen im Gesamten.

In allen Studien, die Informationen über die untersuchten Populationen angeben, gibt es eine ähnliche Geschlechts- und Altersverteilung der Patienten. Betroffen sind mit 56–60 % etwas mehr Männer als Frauen (40–44 %). Die Patienten erkranken im Median in einem Alter von 63–69 Jahren [9-14].

Neben den identifizierten europäischen Studien untersuchte Denning (2024) [38] über 85 epidemiologische Studien, welche zwischen 2010 und 2023 veröffentlicht wurden, um eine aktuelle Einschätzung über die Häufigkeit von schweren Pilzkrankungen weltweit treffen zu können. Für Candidämie wurde so eine Inzidenz von 8,05 (Spanne 1,87–21,80) von 100.000 Personen ermittelt. Denning (2024) gibt außerdem an, dass die Inzidenz der invasiven Candidiasis ohne Candidämie etwa 150 % höher, also bei 12,10 von 100.000 Personen liegt [38].

Tabelle 3-2: Übersicht der identifizierten epidemiologischen Studien zu invasiver Candidainfektionen in Europa

Quelle	Zeit und Land	Erfassung der Patienten	Population und Alter der Patienten	Typ der invasiven Candidainfektion	Inzidenz
Poikonen 2010 [9]	2004–2007 Finnland	Isolation von Candida spp. aus dem Blut wurde von allen mikrobiologischen Laboren in Finnland an das nationale Infektionskrankheiten-Register gemeldet	603 Patienten; Alter im Median 64 Jahre (Range 0-94) 56 % männlich, 44 % weiblich	Candidämie	2,86 (2,59–3,09)/ 100.000
Asmundsdottir 2013 [10]	2000-2011 Island	Daten aus einem landesweiten Register zur Identifizierung aller Fälle von Candida-Infektionen der Blutbahn in Island während des 12-Jahres-Zeitraums	199 Patienten; Alter im Median 64 Jahre (IQR 48–74) 57 % männlich, 43 % weiblich	Candidämie	5,7/ 100.000
Bitar 2014 [12]	2001-2010 Frankreich	Daten aus der nationalen Datenbank für Krankenhausentlassungen wurden ausgewertet	15.559 Alter im Median 64 (IQR 51–75) 59 % männlich, 41 % weiblich	Candidämie	2,5 (2,1–2,9)/ 100.000
Puig-Asensio 2014 [11] Rodrigues-Tudela 2014 [75]	2010-2011 Spanien	Sammlung der Candidämie-Fälle an 29 Krankenhäusern in Spanien Schätzung der Häufigkeit anhand der Candida-Peritonitis-Fälle anhand der Candidämie-Fälle und der Zahlen aus Frankreich	729 Patienten; Alter im Median 63 Jahre (43-75) 59 % männlich, 41 % weiblich	Candidämie Peritonitis	8,1/ 100.000 1,42/ 100.000
Sinko 2015 [76]	2013 Ungarn	Review ungarischer Publikationen zur Epidemiologie. Schätzungen der Inzidenz wurden aus einschlägigen Studien aus anderen Ländern abgeleitet.	1.110 Patienten; 185 Patienten	Candidämie Peritonitis	11/ 100.000 1,9/ 100.000

Quelle	Zeit und Land	Erfassung der Patienten	Population und Alter der Patienten	Typ der invasiven Candidainfektion	Inzidenz
Ruhnke 2015 [77]	2008 Deutschland	Auswertung der Diagnosedaten des InEK. Candidämie = B37.7; invasive Candidiasis = B37.8	3.712 Patienten -	Candidämie Invasive Candidiasis (ohne Candidämie, auch Peritonitis)	4,6/ 100.000 4,6/ 100.000
Dorgan 2015 [78]	2010 Irland	Auswertung der Daten des Statistik- und Forschungsbüros für freiwillige Laborberichte zu Candidämie, Schätzung der Anzahl der Peritonitis-Fälle anhand der Candidämie-Fälle	403 64	Candidämie Peritonitis	6,3/ 100.000 1/ 100.000
Hesstvedt 2015 [13] Nordoy 2018 [74]	2004-2012 Norwegen	Auswertung der Candida spp. Isolate aus der Blutkultur von allen 22 mikrobiologischen Laboren in Norwegen. Hochrechnung der invasiven Candidainfektionen anhand der Candidämie-Fälle.	1.653 Patienten; Alter im Median 67 Jahre (Range 0–102) 58 % männlich, 42 % weiblich	Candidämie Invasive Candida-infektion	3,9/ 100.000 7,7/ 100.000
Gamaletsou 2016 [79]	2007-2014 Griechenland	Schätzung anhand einer Literaturrecherche mit epidemiologischen Studien aus Griechenland	541 81	Candidämie Peritonitis	5,0/ 100.000 0,8/ 100.000
Lass-Flörl 2016 [80]	2012 Österreich	Auswertung von Registerdaten (Statistik Austria, AURES Berichte, internationale statistische Klassifikation der Krankheiten)	-	Candidämie	2,6/ 100.00
Sabino 2017 [81]	2011 Portugal	Abschätzung der Fälle anhand von relevanter Literatur	231	Candidämie Peritonitis	2,3/ 100.000 0,37/ 100.000

Quelle	Zeit und Land	Erfassung der Patienten	Population und Alter der Patienten	Typ der invasiven Candidainfektion	Inzidenz
Astvad 2018 [14]	2012-2015 Dänemark	Auswertung der Daten der Danish Health Data Authority anhand von 13 Zentren in Dänemark	1.813 Alter im Median 69 Jahre (IQR 58–77) 60 % männlich, 40 % weiblich	Candidämie	8,4/ 100.000
Özenci 2019 [82]	2016 Schweden	Schätzung anhand von epidemiologischen Studien	500	Candidämie	4,7/ 100.000
Buil 2020 [83]	2017 Niederlande	Schätzung anhand von epidemiologischen Studien	684	Candidämie Peritonitis	2,6/ 100.000 0,9/ 100.000
UK Health Security Agency 2023 [84]	2022 UK	Auswertung freiwillig gemeldeter Candidämie-Fälle (UK Health Security Agency)	2.265 Patienten	Candidämie	4,0/ 100.000
ICD10 = Internationale Klassifikation für Krankheiten, Revision 10 (International classification of diseases 10th revision); InEK = Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus; IQR = Interquartilsabstand (interquartile range); spp. = Species pluralis; UK = Vereinigtes Königreich					

Es gibt eine epidemiologische Studie, welche die Häufigkeit der invasiven Candiainfektionen in Deutschland untersucht. Ruhnke et. al (2015) [77] werteten die Krankenhausabrechnungsdaten des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) anhand der Diagnosen aus. Dabei identifizierten sie Patienten mit invasiver Candidainfektion anhand der entsprechenden Codes der internationalen Klassifikation für Krankheiten, Revision 10 (ICD-10, International classification of diseases 10th revision). Im Jahr 2008 wurden 3.712 Patienten mit Candidämie (ICD-10 B37.7) diagnostiziert, was einer Inzidenz von 4,6 pro 100.000 Personen entspricht. Die Inzidenz der Candidämie war also im Jahr 2008 in Deutschland vergleichbar mit dem dargestellten europäischen Durchschnitt von 5,0 pro 100.000 Personen. Außerdem identifizierten Ruhnke et al. (2015) ebenfalls Patienten mit invasiver Candidiasis ohne Candidämie (ICD-10 B37.8) und gaben eine Inzidenz von ebenfalls 4,6 von 100.000 Patienten an [77].

Da anhand der identifizierten epidemiologischen Studien aufgrund der Beschränkung auf Candidämie nur ungenaue Aussagen zur Häufigkeit der invasiven Candidainfektionen in Deutschland getroffen werden können, werden im Folgenden die aktuellen Abrechnungs- und Diagnosedaten des InEK-Datenbrowsers für die Jahre 2019 bis 2022 zur Bestimmung der Inzidenz ausgewertet.

Über den Einfluss der Covid-19-Pandemie ab dem Jahr 2020 auf die Inzidenz der invasiven Candidainfektionen können nur Mutmaßungen getroffen werden. Da keine starken Schwankungen in den Patientenzahlen (siehe Tabelle 3-3) vorliegen werden die Jahre 2019-2022 gleichermaßen einbezogen, Verzerrungen durch die Covid-19-Pandemie können jedoch nicht ausgeschlossen werden. Zum Zeitpunkt der Abgabe des Nutzendossiers handelt es sich um die aktuellen Daten, da noch keine vollständigen Zahlen für das Jahr 2023 veröffentlicht wurden [85-92].

Bei den veröffentlichten Daten des InEK handelt es sich um eine Vollerhebung der stationären Fälle in Deutschland. Die stationären Daten können zur Bestimmung der Inzidenz herangezogen werden, da es sich bei Candidainfektionen meist um nosokomiale Erkrankungen handelt. Bei ambulanten Behandlungen der Erkrankung wird davon ausgegangen, dass es sich um prophylaktische Behandlungen oder Anschlussbehandlungen an einen Krankenhausaufenthalt handelt, so dass diese die Inzidenz der invasiven Candidainfektionen nicht beeinflussen.

Die unterschiedlichen Manifestationen der invasiven Candidainfektionen werden durch die ICD-10-GM Codes (ICD-10 German Modification) B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88 abgebildet (siehe Tabelle 3-3). Die Kodierung ist dabei für die ICD-10-GM Versionen der Jahre 2019–2024 identisch [93-98]. Im Unterschied zu Ruhnke et al. (2015) werden zusätzlich die Diagnosen Candidose der Lunge (B37.1), Candida-Meningitis (B37.5) und Candida-Endokarditis (B37.6) eingeschlossen. Außerdem wird statt der Diagnose B37.8 (Candidose an sonstigen Lokalisationen), nur die Diagnose B37.88 eingeschlossen, da B37.8 zusätzlich noch die Candida-Ösophagitis (B37.81) einschließt, welche keine invasive Infektion darstellt. Die Auswahl der eingeschlossenen Diagnosen wurde anhand der deutschen S1-Leitlinie vorgenommen [26, 93-98].

Um die korrekte Anzahl zu bestimmen, wurden Patienten mit invasiver Candidainfektion als Haupt- oder Nebendiagnose aufaddiert. Der Einbezug der Nebendiagnose in die Berechnung der Inzidenz der invasiven Candidainfektion ist wichtig, da es sich bei der Erkrankung um eine Erkrankung handelt, die im Krankenhaus erworben wird. Die invasive Candidainfektion tritt häufig als Begleiterkrankung auf. Etwa die Hälfte der Patienten wird intensivmedizinisch behandelt und in den Jahren 2019-2022 wurden im Durchschnitt 96,5 % der Fälle über die Nebendiagnose kodiert [7, 85-92].

Durch den Einbezug von Haupt- und Nebendiagnose ergibt sich eine Gesamtzahl von 39.805 Patienten mit invasiver Candidainfektion im Jahr 2019, 37.821 Patienten im Jahr 2020, 40.632 Patienten im Jahr 2021 und 36.789 Patienten im Jahr 2022 in Deutschland (siehe Tabelle 3-3). Es handelt sich dabei nicht um die Summe der Einzeldiagnosen, sondern um die tatsächliche Anzahl der diagnostizierten Patienten. Beispielsweise wurde ein Patient mit Candidämie und gleichzeitiger Candida-Endokarditis zur Bestimmung der Inzidenz beider Einzeldiagnosen einbezogen, allerdings nur einmal in die Berechnung der Gesamt-Inzidenz der invasiven Candidainfektionen. Zur Bestimmung der Inzidenz wurde analog zu den epidemiologischen Studien die Anzahl der Gesamtbevölkerung des entsprechenden Jahres herangezogen [99].

Tabelle 3-3: Übersicht der diagnostizierten invasiven Candidainfektionen in den Jahren 2019 bis 2022 in Deutschland (aufgeteilt nach Einzeldiagnosen).

Betrachtet werden die veröffentlichten Daten des InEK aus den Jahren 2019 bis 2022. Die kodierten Haupt- und Nebendiagnosen ergeben in Summe die gesamte Anzahl der Patienten mit invasiver Candidainfektion in Deutschland. Die Inzidenz wurde anhand der Gesamtbevölkerung des jeweiligen Jahres in Deutschland berechnet. Bei der Summe der Patienten mit invasiver Candidainfektion handelt es sich nicht um die Aufsummierung der Einzeldiagnosen, sondern um die tatsächliche Anzahl an Fällen. Es ergibt sich ein Unterschied, da ein Patient mehrere Diagnosen als Nebendiagnose erhalten kann (z.B. Candidämie und Endokarditis).

		2019		2020		2021		2022	
ICD-10 Kode	Bezeichnung	Anzahl der Pat.	Inz. / 100.000	Anzahl der Pat.	Inz. / 100.000	Anzahl der Pat.	Inz. / 100.000	Anzahl der Pat.	Inz. / 100.000
B37.1	Candidose der Lunge	13.233	15,9	12.789	15,2	14.719	17,7	12.108	14,4
B37.5	Candida-Meningitis	44	0,1	46	0,1	42	0,1	36	0,0
B37.6	Candida-Endokarditis	92	0,1	99	0,1	95	0,1	100	0,1
B37.7	Candida-Sepsis	5.230	6,3	4.378	5,3	4.696	5,6	4.423	5,2
B37.88	Candidose an sonstigen Lokalisationen	23.559	28,3	22.825	27,4	23.567	28,3	22.450	26,6
Invasive Candidainfektion (gesamt)		39.805	47,9	37.821	45,5	40.632	48,8	36.798	43,6
Mittelwert (SD)		46,4 (2,0)							
Inz. = Inzidenz, ICD10 = internationalen Klassifikation für Krankheiten, Revision 10 (International classification of diseases 10th revision), Pat. = Patienten, SD = Standardabweichung (Standard Deviation) Quelle: ICD-10 GM Versionen 2019–2022 [93-96] ; InEK-Datenbrowser [85-92]; Statistisches Bundesamt [99]									

Anhand der Anzahl der Patienten mit invasiver Candidainfektion ergibt sich im Durchschnitt (Standardabweichung [SD]) eine **Inzidenz von 46,4 (2,0) Patienten mit invasiver Candidainfektion pro 100.000 Personen in Deutschland**. Die ermittelte Inzidenz liegt demnach deutlich höher als in europäischen Studien beschrieben, wobei sich die Unterschiede sowohl aufgrund der vollständigen Analyse der Diagnosen als auch aufgrund der Auswertung der Haupt- und Nebendiagnosen ergeben könnten. Zudem könnten auch die Kodierung von Verdachtsdiagnosen bzw. die Kodierregeln eine Rolle spielen. So beschreibt z. B. der Kode B37.1 der Deutschen Kodierrichtlinien (DKR) die invasive Candidiasis der Lunge, kann aber entsprechend der Kodierregel DKR 008b auch als Verdachtsdiagnose kodiert werden, wenn die Diagnose nicht sicher getroffen werden kann [100].

Vergleicht man die Inzidenz der Candidämie gemäß der Literatur (5,0 [Spanne 2,3–11,0], siehe Tabelle 3-2) mit der ermittelten durchschnittlichen Inzidenz auf Basis der IneK-Daten (5,6 [SD 0,4], kodiert unter B37.7 Candida-Sepsis), so sind diese vergleichbar. Da die invasive Candidainfektion aber nicht nur Candidämie umfasst, sondern außerdem tiefsitzende Organinfektionen, wie Candida-Meningitis, Candida-Endokarditis, Candidosen der Lunge und an sonstigen Lokalisationen, müssen auch diese Patienten in die Berechnung der Inzidenz einbezogen werden. Weitere Anhaltspunkte für die Vergleichbarkeit der Daten mit den Patientenpopulationen der epidemiologischen Studien sind die ähnlichen Geschlechts- und Altersverteilungen. In allen vier Jahren waren jeweils etwas über 60 % (Spanne 60,1–62,1 %) der Patienten mit invasiver Candidainfektion männlich und etwas über 70 % (Spanne 71,7–72,1 %) der Patienten über 60 Jahre alt [85-92].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Demographische Bevölkerungsentwicklung

Um die Entwicklung der Inzidenz der invasiven Candidainfektion in den nächsten fünf Jahren abzuschätzen, wird der vorausberechnete Bevölkerungsstand (nach Modell BEV VARIANTE 01 [G2 L2 W1]) des Statistischen Bundesamtes (Destatis, Deutsches Statistik Informationssystem) zugrunde gelegt [101]. Auf Grundlage der dargestellten demographischen Abschätzung ist nicht von einer signifikanten Änderung der Einwohnerzahl auszugehen, die Einfluss auf die Inzidenz der invasiven Candidainfektion in Deutschland haben könnte (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Geschätzte Entwicklung der Inzidenz der invasiven Candidainfektionen in Deutschland 2023–2028

Jahr	2023	2024	2025	2026	2027	2028
Angenommener Bevölkerungsstand	84.028.600	84.018.600	84.000.900	83.969.100	83.917.100	83.845.100
Inzidenz pro 100.000	46,4	46,4	46,4	46,4	46,4	46,4
Anzahl der Patienten mit invasiver Candidiasis	38.989	38.985	38.976	38.962	38.938	38.904
a: Herangezogenes Modell zur Bevölkerungsvorausberechnung BEV-VARIANTE-01 (G2 L2 W1). Dieses Modell beruht auf der Annahme einer moderaten Steigerung der Geburtenzahl und Lebenserwartung und einem niedrigen Wanderungssaldo. Quelle: Statistisches Bundesamt 2024 [101]						

Entwicklung der stationären Diagnosen im Zeitverlauf

Die invasive Candidainfektion wird anhand der verschiedenen ICD-10-Diagnose-Kodierungen verschlüsselt (B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88) [93-96]. Durch die Betrachtung der stationären Diagnosedaten der Jahre 2019 bis 2022 [85-92], können Aussagen über die Entwicklung stationärer Diagnosen, sowie Alter und Geschlecht der Patienten getroffen werden.

Im Zeitraum von 2019 bis 2022 zeigen sich leichte Schwankungen, sowie eine leichte Abnahme der stationär diagnostizierten Fälle der invasiven Candidainfektion als Haupt- oder Nebendiagnose (Jahr 2019: insgesamt 39.805 Fälle vs. Jahr 2022: insgesamt 36.798 Fälle) (siehe Abbildung 3-5) [85-92].

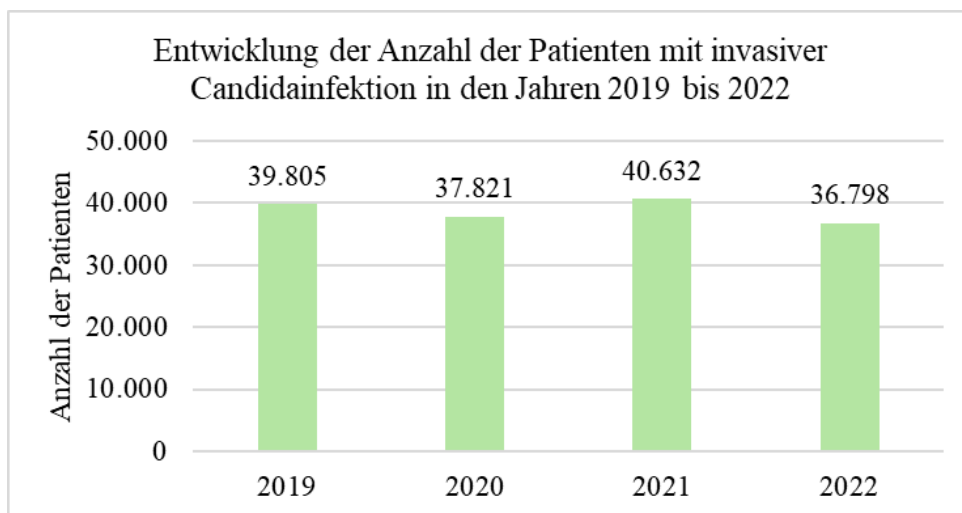


Abbildung 3-5: Entwicklung der Anzahl der Patienten mit invasiver Candidainfektion in den Jahren 2019-2022

Quelle: InEK-Datenbrowser [85-92]

Der Anteil der erwachsenen Patienten (>18 Jahren), die für eine Therapie mit Rezapungin in Frage kommen, hat sich in den letzten vier Jahren nicht verändert (Spanne 97,3–97,6 % der Fälle). Beim Großteil der Patienten mit invasiver Candidainfektion handelt es sich um Patienten über 55 Jahre (Spanne 80,0–81,3 % der Fälle). Das Verhältnis in der Geschlechtsverteilung blieb im Verlauf der Jahre stabil (männlich: 60,1–62,1 %; weiblich: 37,9–39,9 %) [85-92]. Diese Beobachtungen decken sich mit den identifizierten epidemiologischen Studien [9-14].

Zusammenfassung der erwarteten Entwicklung der Inzidenz

Gesamthaft ist auf Grundlage der in Tabelle 3-4 dargestellten demographischen Bevölkerungsentwicklung in den nächsten fünf Jahren, sowie der Entwicklung der stationären Diagnosen der invasiven Candidainfektion (ICD-10 B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88) der letzten vier Jahre nicht von einer relevanten Änderung der Inzidenz der Patienten mit invasiver Candidainfektion in Deutschland in den nächsten Jahren auszugehen.

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Rezafungin (Rezzayo®)	37.795 (36.326-39.265)	33.196 (31.825-34.567)
GKV= Gesetzliche Krankenversicherung		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Berechnungen unter Berücksichtigung der Patienten mit invasiver Candidainfektion ab einem Alter von 18 Jahren aus den Daten der Jahre 2019–2022 des InEK-Datenbrowsers, sowie des Bevölkerungsstands und des GKV-Anteils der jeweiligen Jahre ergeben im Durchschnitt (SD) eine Anzahl von 37.795 (1.470) Patienten mit invasiver Candidainfektion, die für eine Behandlung mit Rezzayo® infrage kommen. Davon sind im Durchschnitt (SD) 33.196 (1.371) Patienten in der GKV versichert [101, 102].

Berechnung der Zielpopulation

Die folgenden Berechnungen (siehe Tabelle 3-6) beziehen sich auf die Fachinformation-konforme Population der Patienten mit invasiver Candidainfektion, für die eine Behandlung mit Rezzayo® infrage kommt. Gemäß der Zulassung kann Rezzayo® Erwachsenen mit invasiver Candidainfektion eingesetzt werden [73].

Tabelle 3-6: Anzahl der Patienten mit invasiver Candidainfektion in Deutschland, die für eine Behandlung mit Rezzayo® in Frage kommen.

	Beschreibung	2019	2020	2021	2022	MW	SD	MW-SD MW+SD
1	Gesamtbevölkerung ^a	83.166.711	83.155.031	83.237.124	84.358.845			
	Bevölkerung ≥ 18 Jahre ^a	69.488.809	69.411.087	69.373.865	70.107.122			
2	Zielpopulation: Anzahl der Patienten mit invasiver Candida-Infektion ≥ 18 Jahre^b	38.712	36.930	39.647	35.892	37.795	1.470	36.326 39.265
3	Gesamtzahl GKV-Patienten ^c	73.053.000	73.274.000	73.294.000	73.630.000			
	Anteil der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung	87,8%	88,1%	88,1%	87,3%			
	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34.004	32.541	34.911	31.328	33.196	1.371	31.825 34.567
a: Statistisches Bundesamt (2023) [99]; b: InEK-Datenbrowser (2019–2022) [85-92]; c: Bundesministerium für Gesundheit (2022) [102] GKV = Gesetzliche Krankenversicherung, MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung								

Für die Berechnung der Zielpopulation wurden in Schritt 1 die Daten zur deutschen Bevölkerung ≥18 Jahren aus den Jahren 2019–2022 zugrunde gelegt [99]. Anschließend wurde in Schritt 2 die Gesamtanzahl der Patienten mit invasiver Candidainfektion und einem Alter ≥ 18 Jahren aus den Daten des InEK-Datenbrowsers entnommen. Im letzten Schritt wurde der Anteil der GKV-Patienten in den entsprechenden Jahren anhand der Gesamtzahl der GKV-Patienten und der Gesamtbevölkerung berechnet [85-92]. Beispielsweise waren in Deutschland im Jahr 2022 laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) insgesamt 73.630.000 Personen in der GKV versichert [102]. Bei einer Gesamtbevölkerung von 84.358.845 im Jahr 2022 entspricht dies einem Anteil von 87,3 %. Im Durchschnitt (SD) ergibt sich ausgehend von der durchschnittlichen Patientenzahl in der Zielpopulation (37.795 [1.470]) eine Anzahl von **33.196 (1.371) GKV-Patienten in der Zielpopulation** (siehe Tabelle 3-6).

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Rezafungin (Rezzayo®)	Patienten mit invasiver Candidainfektion im Erwachsenenalter (≥ 18 Jahre)	Beträchtlicher Zusatznutzen	33.196
GKV = Gesetzliche Krankenkasse			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, entspricht der Anzahl der Patienten der genannten Zielpopulation. Insgesamt besteht für 33.196 GKV-Patienten ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen, der mit dem Ausmaß „beträchtlich“ zu bezeichnen ist.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für den Abschnitt 3.2 erfolgte anhand einer orientierenden Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE und Cochrane sowie einer Handrecherche nach relevanten Leitlinien und systematischen Übersichtsartikeln.

Zudem wurde für Abschnitt 3.2 auf öffentlich zugängliche Quellen zurückgegriffen. Diese umfassten Daten, die vom InEK und Statistischen Bundesamt zur Verfügung gestellt wurden (<https://datenbrowser.inek.org/>; www.destatis.de), sowie öffentliche Berichte des Bundesministeriums für Gesundheit (www.bundesgesundheitsministerium.de).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Pappas, P. G., Lionakis, M. S., Arendrup, M. C., Ostrosky-Zeichner, L., Kullberg, B. J. Invasive candidiasis. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4: 18026.
2. Logan, C., Martin-Loeches, I., Bicanic, T. Invasive candidiasis in critical care: challenges and future directions. *Intensive Care Med* 2020; 46(11): 2001-2014.
3. Bassetti, M., Azoulay, E., Kullberg, B. J., Ruhnke, M., Shoham, S. et al. EORTC/MSGERC Definitions of Invasive Fungal Diseases: Summary of Activities of the Intensive Care Unit Working Group. *Clin Infect Dis* 2021; 72(Suppl 2): S121-S127.
4. Antinori, S., Milazzo, L., Sollima, S., Galli, M., Corbellino, M. Candidemia and invasive candidiasis in adults: A narrative review. *Eur J Intern Med* 2016; 34: 21-28.

5. Gonzalez-Lara, M. F., Ostrosky-Zeichner, L. Invasive Candidiasis. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41(1): 3-12.
6. Kumamoto, C. A., Gresnigt, M. S., Hube, B. The gut, the bad and the harmless: *Candida albicans* as a commensal and opportunistic pathogen in the intestine. *Curr Opin Microbiol* 2020; 56: 7-15.
7. McCarty, T. P., White, C. M., Pappas, P. G. Candidemia and Invasive Candidiasis. *Infect Dis Clin North Am* 2021; 35(2): 389-413.
8. Thomas-Ruddel, D. O., Schlattmann, P., Pletz, M., Kurzai, O., Bloos, F. Risk Factors for Invasive *Candida* Infection in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 2022; 161(2): 345-355.
9. Poikonen, E., Lyytikäinen, O., Anttila, V. J., Koivula, I., Lumio, J. et al. Secular trend in candidemia and the use of fluconazole in Finland, 2004-2007. *BMC Infect Dis* 2010; 10: 312.
10. Asmundsdottir, L. R., Erlendsdottir, H., Gottfredsson, M. Nationwide study of candidemia, antifungal use, and antifungal drug resistance in Iceland, 2000 to 2011. *J Clin Microbiol* 2013; 51(3): 841-8.
11. Puig-Asensio, M., Padilla, B., Garnacho-Montero, J., Zaragoza, O., Aguado, J. M. et al. Epidemiology and predictive factors for early and late mortality in *Candida* bloodstream infections: a population-based surveillance in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20(4): O245-54.
12. Bitar, D., Lortholary, O., Le Strat, Y., Nicolau, J., Coignard, B. et al. Population-based analysis of invasive fungal infections, France, 2001-2010. *Emerg Infect Dis* 2014; 20(7): 1149-55.
13. Hesstvedt, L., Gaustad, P., Andersen, C. T., Haarr, E., Hannula, R. et al. Twenty-two years of candidaemia surveillance: results from a Norwegian national study. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(10): 938-45.
14. Astvad, K. M. T., Johansen, H. K., Roder, B. L., Rosenvinge, F. S., Knudsen, J. D. et al. Update from a 12-Year Nationwide Fungemia Surveillance: Increasing Intrinsic and Acquired Resistance Causes Concern. *J Clin Microbiol* 2018; 56(4).

15. Hoenigl, M., Salmanton-Garcia, J., Egger, M., Gangneux, J. P., Bicanic, T. et al. Guideline adherence and survival of patients with candidaemia in Europe: results from the ECMM Candida III multinational European observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 2023; 23(6): 751-761.
16. Fang, W., Wu, J., Cheng, M., Zhu, X., Du, M. et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *J Biomed Sci* 2023; 30(1): 42.
17. Soriano, A., Honore, P. M., Puerta-Alcalde, P., Garcia-Vidal, C., Pagotto, A. et al. Invasive candidiasis: current clinical challenges and unmet needs in adult populations. *J Antimicrob Chemother* 2023; 78(7): 1569-1585.
18. Lass-Flörl, C., Steixner, S. The changing epidemiology of fungal infections. *Mol Aspects Med* 2023; 94: 101215.
19. Barantsevich, N., Barantsevich, E. Diagnosis and Treatment of Invasive Candidiasis. *Antibiotics (Basel)* 2022; 11(6).
20. Pfaller, M. A., Carvalhaes, C. G., DeVries, S., Huband, M. D., Castanheira, M. Elderly versus nonelderly patients with invasive fungal infections: species distribution and antifungal resistance, SENTRY antifungal surveillance program 2017-2019. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2022; 102(4): 115627.
21. Gutierrez, J., Morales, P., Gonzalez, M. A., Quindos, G. *Candida dubliniensis*, a new fungal pathogen. *J Basic Microbiol* 2002; 42(3): 207-27.
22. Robert-Koch-Institut (RKI), Antibiotika Resistenz Surveillance. Erregerstatistik 2022 (Erregergruppe: Pilze; Material: Blutkultur; Versorgungsbereich: stationär). URL: <https://ars.rki.de/Content/Database/PathogenOverview.aspx>, [Aufgerufen am: 09.01.2024]. 2022
23. Zaborin, A., Smith, D., Garfield, K., Quensen, J., Shakhsher, B. et al. Membership and behavior of ultra-low-diversity pathogen communities present in the gut of humans during prolonged critical illness. *mBio* 2014; 5(5): e01361-14.
24. Lagunes, L., Rello, J. Invasive candidiasis: from mycobiome to infection, therapy, and prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35(8): 1221-6.

25. Gow, N. A., van de Veerdonk, F. L., Brown, A. J., Netea, M. G. *Candida albicans* morphogenesis and host defence: discriminating invasion from colonization. *Nat Rev Microbiol* 2011; 10(2): 112-22.
26. Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMyKG) und Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von Candida Infektionen. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-0051_S1_Diagnose-Therapie-Candida-Infektionen_2020-09.pdf, [Aufgerufen am: 27.10.2023]. 2020
27. Cidara Therapeutics, I. Clinical Study Report - 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. 2020.
28. Cidara Therapeutics, I. Clinical Study Report - A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind Study of the Efficacy and Safety of Rezafungin for Injection versus Intravenous Caspofungin Followed by Optional Oral Fluconazole Step-down in the Treatment of Subjects with Candidemia and/or Invasive Candidiasis (The ReSTORE Study). 2022.
29. Epelbaum, O., Chasan, R. Candidemia in the Intensive Care Unit. *Clin Chest Med* 2017; 38(3): 493-509.
30. Delaloye, J., Calandra, T. Invasive candidiasis as a cause of sepsis in the critically ill patient. *Virulence* 2014; 5(1): 161-9.
31. Clancy, C. J., Nguyen, M. H. Diagnosing Invasive Candidiasis. *J Clin Microbiol* 2018; 56(5).
32. Vergidis, P., Clancy, C. J., Shields, R. K., Park, S. Y., Wildfeuer, B. N. et al. Intra-Abdominal Candidiasis: The Importance of Early Source Control and Antifungal Treatment. *PLoS One* 2016; 11(4): e0153247.
33. Venditti, M. Clinical aspects of invasive candidiasis: endocarditis and other localized infections. *Drugs* 2009; 69 Suppl 1: 39-43.
34. Meena, D. S., Kumar, D. Candida Pneumonia: An Innocent Bystander or a Silent Killer? *Med Princ Pract* 2022; 31(1): 98-102.

35. Erami, M., Raiesi, O., Momen-Heravi, M., Getso, M. I., Fakhrehi, M. et al. Clinical impact of *Candida* respiratory tract colonization and acute lung infections in critically ill patients with COVID-19 pneumonia. *Microb Pathog* 2022; 166: 105520.
36. Bassetti, M., Giacobbe, D. R., Vena, A., Wolff, M. Diagnosis and Treatment of Candidemia in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med* 2019; 40(4): 524-539.
37. Schwab, F., Geffers, C., Behnke, M., Gastmeier, P. ICU mortality following ICU-acquired primary bloodstream infections according to the type of pathogen: A prospective cohort study in 937 Germany ICUs (2006-2015). *PLoS One* 2018; 13(3): e0194210.
38. Denning, D. W. Global incidence and mortality of severe fungal disease. *Lancet Infect Dis* 2024.
39. O'Leary, R. A., Einav, S., Leone, M., Madach, K., Martin, C. et al. Management of invasive candidiasis and candidaemia in critically ill adults: expert opinion of the European Society of Anaesthesia Intensive Care Scientific Subcommittee. *J Hosp Infect* 2018; 98(4): 382-390.
40. Leroy, O., Gangneux, J. P., Montravers, P., Mira, J. P., Gouin, F. et al. Epidemiology, management, and risk factors for death of invasive *Candida* infections in critical care: a multicenter, prospective, observational study in France (2005-2006). *Crit Care Med* 2009; 37(5): 1612-8.
41. Mellinghoff, S. C., Hartmann, P., Cornely, F. B., Knauth, L., Kohler, F. et al. Analyzing candidemia guideline adherence identifies opportunities for antifungal stewardship. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2018; 37(8): 1563-1571.
42. Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Invasive Pilzinfektionen – Diagnostik. URL: https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/invasive-pilzinfektionen-diagnostik/@_@guideline/html/index.html, [Aufgerufen am: 27.10.2023]. 2019
43. White, S. K., Schmidt, R. L., Walker, B. S., Hanson, K. E. (1→3)-β-D-glucan testing for the detection of invasive fungal infections in immunocompromised or critically ill people. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020(7).
44. Zhang, M. K., Rao, Z. G., Ma, T., Tang, M., Xu, T. Q. et al. Appropriate empirical antifungal therapy is associated with a reduced mortality rate in intensive care unit patients with invasive fungal infection: A real-world retrospective study based on the MIMIC-IV database. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 952611.

45. Arbeitsgemeinschaft Infektionen (AGIHO) der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), Invasive Pilzinfektionen - Therapie. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/invasive-pilzinfektionen-therapie/@@guideline/html/index.html>, [Aufgerufen am: 27.10.2023]. 2020
46. Cornely, O. A., Bassetti, M., Calandra, T., Garbino, J., Kullberg, B. J. et al. ESCMID* guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: non-neutropenic adult patients. *Clin Microbiol Infect* 2012; 18 Suppl 7: 19-37.
47. Pappas, P. G., Kauffman, C. A., Andes, D. R., Clancy, C. J., Marr, K. A. et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2016; 62(4): e1-50.
48. Nivoix, Y., Ledoux, M. P., Herbrecht, R. Antifungal Therapy: New and Evolving Therapies. *Semin Respir Crit Care Med* 2020; 41(1): 158-174.
49. Garcia-Effron, G. Rezafungin-Mechanisms of Action, Susceptibility and Resistance: Similarities and Differences with the Other Echinocandins. *J Fungi (Basel)* 2020; 6(4).
50. Ruhnke, M. Antifungal stewardship in invasive Candida infections. *Clin Microbiol Infect* 2014; 20 Suppl 6: 11-8.
51. Kollef, M., Micek, S., Hampton, N., Doherty, J. A., Kumar, A. Septic shock attributed to Candida infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 2012; 54(12): 1739-46.
52. Guery, B. P., Arendrup, M. C., Auzinger, G., Azoulay, E., Borges Sa, M. et al. Management of invasive candidiasis and candidemia in adult non-neutropenic intensive care unit patients: Part I. Epidemiology and diagnosis. *Intensive Care Med* 2009; 35(1): 55-62.
53. Morrell, M., Fraser, V. J., Kollef, M. H. Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49(9): 3640-5.
54. Giacobbe, D. R., Del Bono, V., Viscoli, C., Mikulska, M. Use of 1,3-beta-D-glucan in invasive fungal diseases in hematology patients. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(12): 1101-1112.

55. Leroy, O., Bailly, S., Gangneux, J. P., Mira, J. P., Devos, P. et al. Systemic antifungal therapy for proven or suspected invasive candidiasis: the AmarCAND 2 study. *Ann Intensive Care* 2016; 6(1): 2.
56. Ostrosky-Zeichner, L., Kullberg, B. J., Bow, E. J., Hadley, S., Leon, C. et al. Early treatment of candidemia in adults: a review. *Med Mycol* 2011; 49(2): 113-20.
57. Taur, Y., Cohen, N., Dubnow, S., Paskovaty, A., Seo, S. K. Effect of antifungal therapy timing on mortality in cancer patients with candidemia. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54(1): 184-90.
58. Garey, K. W., Rege, M., Pai, M. P., Mingo, D. E., Suda, K. J. et al. Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 2006; 43(1): 25-31.
59. Diez, A., Carrano, G., Bregon-Villahoz, M., Cuetara, M. S., Garcia-Ruiz, J. C. et al. Biomarkers for the diagnosis of invasive candidiasis in immunocompetent and immunocompromised patients. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2021; 101(3): 115509.
60. Tashiro, S., Osa, S., Igarashi, Y., Watabe, Y., Liu, X. et al. Echinocandins versus non-echinocandins for the treatment of invasive candidiasis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Infect Chemother* 2020; 26(11): 1164-1176.
61. Kato, H., Hagihara, M., Shibata, Y., Asai, N., Yamagishi, Y. et al. Comparison of mortality between echinocandins and polyenes for an initial treatment of candidemia: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Chemother* 2021; 27(11): 1562-1570.
62. Cornely, F. B., Cornely, O. A., Salmanton-Garcia, J., Koehler, F. C., Koehler, P. et al. Attributable mortality of candidemia after introduction of echinocandins. *Mycoses* 2020; 63(12): 1373-1381.
63. Koehler, P., Stecher, M., Cornely, O. A., Koehler, D., Vehreschild, M. et al. Morbidity and mortality of candidaemia in Europe: an epidemiologic meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2019; 25(10): 1200-1212.
64. Segal, B. H., Herbrecht, R., Stevens, D. A., Ostrosky-Zeichner, L., Sobel, J. et al. Defining responses to therapy and study outcomes in clinical trials of invasive fungal diseases: Mycoses Study Group and European Organization for Research and Treatment of Cancer consensus criteria. *Clin Infect Dis* 2008; 47(5): 674-83.

65. Miesel, L., Lin, K. Y., Ong, V. Rezafungin treatment in mouse models of invasive candidiasis and aspergillosis: Insights on the PK/PD pharmacometrics of rezafungin efficacy. *Pharmacol Res Perspect* 2019; 7(6): e00546.
66. Thompson, G. R., Soriano, A., Skoutelis, A., Vazquez, J. A., Honore, P. M. et al. Rezafungin Versus Caspofungin in a Phase 2, Randomized, Double-blind Study for the Treatment of Candidemia and Invasive Candidiasis: The STRIVE Trial. *Clin Infect Dis* 2021; 73(11): e3647-e3655.
67. Thompson, G. R., 3rd, Soriano, A., Cornely, O. A., Kullberg, B. J., Kollef, M. et al. Rezafungin versus caspofungin for treatment of candidaemia and invasive candidiasis (ReSTORE): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2023; 401(10370): 49-59.
68. Bielicka, I.; Dickerson, S.; Manamley, N.; Das, A. Sandison, T., Integrated Analysis of Efficacy and ICU Length of Stay Data from Phase 2 and Phase 3 Trials of Rezafungin for the Treatment of Invasive Candidiasis and/or Candidemia. URL: https://www.ispor.org/docs/default-source/euro2022/ispor-2022-co89-pdf.pdf?sfvrsn=d7277e3c_0, [Aufgerufen am: 27.10.2023]. 2021
69. Thompson, G. R., 3rd, Soriano, A., Honore, P. M., Bassetti, M., Cornely, O. A. et al. Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2023.
70. Hoenigl, M., Sprute, R., Arastehfar, A., Perfect, J. R., Lass-Flörl, C. et al. Invasive candidiasis: investigational drugs in the clinical development pipeline and mechanisms of action. *Expert Opin Investig Drugs* 2022; 31(8): 795-812.
71. Flanagan, S., Walker, H., Ong, V., Sandison, T. Absence of Clinically Meaningful Drug-Drug Interactions with Rezafungin: Outcome of Investigations. *Microbiol Spectr* 2023; 11(3): e0133923.
72. Ordaya, E. E., Clement, J., Vergidis, P. The Role of Novel Antifungals in the Management of Candidiasis: A Clinical Perspective. *Mycopathologia* 2023.
73. European Medicines Agency (EMA), Rezzayo: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rezzayo-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 25.01.2024]. 2023

74. Nordoy, I., Hesstvedt, L., Torp Andersen, C., Mylvaganam, H., Kols, N. I. et al. An Estimate of the Burden of Fungal Disease in Norway. *J Fungi (Basel)* 2018; 4(1).
75. Rodriguez-Tudela, J. L., Alastruey-Izquierdo, A., Gago, S., Cuenca-Estrella, M., Leon, C. et al. Burden of serious fungal infections in Spain. *Clin Microbiol Infect* 2015; 21(2): 183-9.
76. Sinko, J., Sulyok, M., Denning, D. W. Burden of serious fungal diseases in Hungary. *Mycoses* 2015; 58 Suppl 5: 29-33.
77. Ruhnke, M., Groll, A. H., Mayser, P., Ullmann, A. J., Mendling, W. et al. Estimated burden of fungal infections in Germany. *Mycoses* 2015; 58 Suppl 5: 22-8.
78. Dorgan, E., Denning, D. W., McMullan, R. Burden of fungal disease in Ireland. *J Med Microbiol* 2015; 64(Pt 4): 423-426.
79. Gamaletsou, M. N., Drogari-Apiranthitou, M., Denning, D. W., Sipsas, N. V. An estimate of the burden of serious fungal diseases in Greece. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35(7): 1115-20.
80. Lass-Flörl C, Denning DW, “Fungal Burden” weltweit und in Österreich—LIFE Project. URL: <https://www.gaffi.org/wp-content/uploads/Fungal-Burden.pdf>, [Aufgerufen am: 09.01.2024]. 2016
81. Sabino, R., Verissimo, C., Brandao, J., Martins, C., Alves, D. et al. Serious fungal infections in Portugal. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2017; 36(7): 1345-1352.
82. Ozenci, V., Klingspor, L., Ullberg, M., Chryssanthou, E., Denning, D. W. et al. Estimated burden of fungal infections in Sweden. *Mycoses* 2019; 62(11): 1043-1048.
83. Buil, J. B., Meijer, E. F. J., Denning, D. W., Verweij, P. E., Meis, J. F. Burden of serious fungal infections in the Netherlands. *Mycoses* 2020; 63(6): 625-631.
84. UK Health Security Agency, Bloodstream infection due to *Candida* (and species formerly part of the *Candida* genus) in England: 2022. URL: [https://www.gov.uk/government/publications/candidaemia-annual-data-from-voluntary-surveillance/bloodstream-infection-due-to-candida-and-species-formerly-part-of-the-candida-genus-in-england-2022#:~:text=The%20most%20frequently%20identified%20species,by%20Candida%20parapsilosis%20\(12%25\)](https://www.gov.uk/government/publications/candidaemia-annual-data-from-voluntary-surveillance/bloodstream-infection-due-to-candida-and-species-formerly-part-of-the-candida-genus-in-england-2022#:~:text=The%20most%20frequently%20identified%20species,by%20Candida%20parapsilosis%20(12%25).). [Aufgerufen am: 17.11.2022]. 2023

85. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020. Hauptdiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].

86. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2019 gruppiert nach 2020. Nebendiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].

87. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Hauptdiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].

88. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Nebendiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].

89. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021. Hauptdiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].

90. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2020 gruppiert nach 2021. Nebendiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].

91. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022. Hauptdiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].

92. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2021 gruppiert nach 2022. Nebendiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].

93. Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln, im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2019 Systematisches Verzeichnis. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html, [Aufgerufen am: 24.01.2024]. 2018

94. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln, im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2020 Systematisches Verzeichnis. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/node.html>, [Aufgerufen am: 24.01.2024]. 2019
95. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2021 Systematisches Verzeichnis. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/node.html>, [Aufgerufen am: 24.01.2024]. 2020
96. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2022 Systematisches Verzeichnis. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/node.html>, [Aufgerufen am: 24.01.2024]. 2021
97. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2023 Systematisches Verzeichnis. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/node.html>, [Aufgerufen am: 24.01.2024]. 2022
98. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2024 Systematisches Verzeichnis. URL: <https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/node.html>, [Aufgerufen am: 24.01.2024]. 2023
99. Statistisches Bundesamt, Bevölkerung nach Altersgruppen (ab 2011). Fortschreibung des Bevölkerungsstandes (Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011). URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-altersgruppen.html#474508>, [Aufgerufen am: 06.12.2023]. 2019-2022

100. Sozialgericht Nürnberg, Aktenzeichen S 21 KR 392/18: Medizinrecht - Kodierung von Nebendiagnosen nach DKR. URL: <https://www.lexika.de/medizinrecht/kodierung-von-nebendiagnosen-nach-dkr/>, [Aufgerufen am: 09.01.2024]. 2019

101. Statistisches Bundesamt, Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12421-0001&bypass=true&levelindex=0&levelid=1704804513401#abreadcrumb>, [Aufgerufen am: 09.01.2024]. 2022-2028

102. Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2023Bund_August_2023.pdf, [Aufgerufen am: 15.01.2024]. 2023

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rezafungin (Rezzayo®)	Erwachsene mit invasiver Candidainfektion	1x wöchentlich Intravenöse Anwendung	2	7
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Der Behandlungsmodus des zu bewertenden Arzneimittels wurde der aktuellen Fachinformation entnommen [1]. Die Dauer der Behandlung richtet sich nach dem klinischen und mikrobiologischen Ansprechen des Patienten. Allgemein sollte die Therapie mindestens 14 Tage nach dem letzten positiven Kulturegebnis fortgesetzt werden. Die Sicherheitsinformationen zu einer Behandlung mit Rezafungin über mehr als 4 Wochen sind begrenzt. In den klinischen Studien wurde eine durchschnittliche Behandlungsdauer von 14 Tagen beobachtet. Diese Behandlungsdauer resultiert auch aus der schnellen Eradikation, die bei Rezafungin bereits nach 48 Stunden bei ca. 78 % der Patienten zu beobachten ist [2].

Um eine genauere Einschätzung über die Behandlungsdauer zu treffen, wurden die Daten des InEK-Datenbrowsers für das Jahr 2022 ausgewertet. Patienten mit invasiver Candidainfektion wurden über die entsprechenden ICD-10-GM Codes identifiziert (ICD-10 B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88) [3]. Die Dauer der Behandlung mit Echinocandinen wurde anhand der einzelnen Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) analysiert. Die Therapie mit Caspofungin wird über OPS 6-002.p-, mit Anidulafungin über OPS 6-003.k- und Micafungin über OPS 6-004.5- abgebildet. Da die Endziffern oder -buchstaben Informationen zur Gesamtdosierung während des Krankenhausaufenthaltes enthalten, kann über die OPS-Kodes eine gewichtete durchschnittliche Dosierung ermittelt werden. Aus der durchschnittlichen Dosierung kann wiederum auf die Behandlungsdauer mit Echinocandinen rückgeschlossen werden. Dabei wird nicht berücksichtigt, ob die Patienten vor oder nach der Behandlung mit Echinocandinen mit anderen Antimykotika behandelt worden sind, da mit den InEK-Daten keine patientenindividuellen Behandlungsverläufe abgebildet werden können [4, 5].

Insgesamt wurden gemäß der Auswertung aus dem InEK-Datenbrowser im Jahr 2022 18.699 Patienten von 36.798 Patienten mit invasiver Candidainfektion mit Echinocandinen behandelt [4, 5]. Anhand der Gesamtdosierung der einzelnen Echinocandine sowie der empfohlenen

täglichen Dosierung nach Fachinformation wurde die durchschnittliche Behandlungsdauer berechnet [6-8]. Zur Berechnung wurden folgende Dosierungsschemata verwendet: Caspofungin = 70 mg Loading Dosis an Tag 1, danach 50 mg / Tag; Anidulafungin = 200 mg Loading Dosis (Tag 1), danach 100 mg / Tag; Micafungin = 100 mg / Tag. Es ist anzumerken, dass es je nach Ansprechen oder Gewicht des Patienten Anpassungen der empfohlenen Dosis geben kann, die in der Berechnung nicht berücksichtigt werden können. Zudem wird mit dem OPS-Kode eine Dosierungsspanne angegeben, sodass zur Berechnung das Mittel der angegebenen Dosierungsspanne benutzt wurde. Es handelt sich daher um eine Annäherung, um die durchschnittliche Behandlungsdauer berechnen zu können. Die Berechnung nach den einzelnen Echinocandinen ergibt, dass die Patienten im Durchschnitt 14,2 Tage mit Caspofungin, 12,5 Tage mit Anidulafungin und 11,9 Tage mit Micafungin behandelt wurden. Da mit 15.553 von 18.699 Patienten (etwa 83 %) der Großteil der Patienten mit Caspofungin behandelt wurde, ergibt sich eine gewichtete **durchschnittliche Behandlungsdauer von 13,9 Tagen** mit Echinocandinen bei invasiver Candidainfektion [4, 5].

Die ermittelte durchschnittliche Behandlungsdauer mit Echinocandinen von 13,9 Tagen deckt sich mit den Empfehlungen für die Behandlung mit Rezafungin in der Fachinformation, sowie den aktuellen Leitlinien, welche eine 14-tägige Behandlung empfehlen [1, 9]. Folglich wird auch für Rezafungin (Rezzayo®) ein durchschnittlicher Behandlungszeitraum von 14 Tagen angenommen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-8). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-9: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Rezafungin (Rezzayo®)	Erwachsene mit invasiver Candidainfektion	1x wöchentlich Intravenöse Anwendung	2
<i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Rezafungin (Rezzayo®)	Erwachsene mit invasiver Candida-Infektion	2	200–400 mg (1–2 Durchstechflaschen à 200 mg Rezzayo®) 400 mg Initialdosis (2 Durchstechflaschen à 200 mg Rezzayo®) 200 mg Erhaltungsdosis (1 Durchstechflasche à 200 mg Rezzayo®)	600 mg (3 Durchstechflaschen à 200 mg Rezzayo®)

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Anlehnend an die Behandlungsdauer der Echinocandine wurde eine Behandlungsdauer von 14 Tagen angenommen. Bei Rezzayo[®] handelt es sich um Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Dabei enthält jede Durchstechflasche 200 mg Rezafungin. Laut Fachinformation von Rezzayo[®] (Rezafungin) wird am Tag 1 eine Initialdosis von 400 mg angewendet, gefolgt von 200 mg an Tag 8 und anschließend einmal wöchentlich weitere 200 mg nach Bedarf. An Tag 1 müssen folglich zwei Durchstechflaschen verabreicht werden, um die Initialdosierung von 400 mg im Patienten zu erreichen. Als Erhaltungsdosis wird an Tag 8 eine Durchstechflasche mit 200 mg Rezafungin verabreicht. Durch die lange Wirksamkeit von Rezafungin ergibt sich mit den zwei Behandlungen eine Behandlungsdauer von 14 Tagen. Dies entspricht auch der durchschnittlichen Behandlungsdauer pro Patient pro Jahr [1].

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-11 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-11: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Rezafungin (Rezzayo [®])	Apothekenabgabepreis: 3.044,69 € Preis pro Packung (enthält eine Durchstechflasche mit 200 mg Rezafungin)	2.872,10 €

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-11 sind die Kosten für das zu bewertende Arzneimittel Rezzayo® auf Basis der im Jahr 2024 gültigen Arzneimittelpreisverordnung und der nach dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG) gültigen Großhandelszuschläge aufgeführt. Es wird erwartet, dass Rezafungin im ambulanten Bereich vornehmlich als Anschlusstherapie an eine stationäre Behandlung zum Einsatz kommt. Im stationären Bereich gilt die Arzneimittelpreisverordnung nicht. Die Herstellerabgabepreise im ambulanten und stationären Bereich werden als identisch angenommen. Für die Preisberechnung der Jahrestherapiekosten werden die Preisinformationen aus der Lauer-Taxe mit den entsprechenden Zuschlägen für den Großhandel und die Apotheken sowie die Mehrwertsteuer herangezogen.

Gemäß § 130 Abs. 1a SGB V wird mit einem Apothekenabschlag in Höhe von 2,00 € kalkuliert [10]. Der Herstellerrabatt beträgt nach § 130a Abs. 1 SGB V im Jahr 2024 7 % des Herstellerabgabepreises (netto) [10]. Der GKV-relevante Arzneimittelpreis wurde gemäß § 130 und § 130a SGB V [10] wie folgt berechnet:

GKV-relevanter Arzneimittelpreis = Apothekenabgabepreis abzüglich Herstellerrabatt und abzüglich Apothekenrabatt.

Die Kosten für 200 mg Rezafungin (eine Durchstechflasche) betragen als Apothekenabgabepreis 3.044,69 € gemäß Lauer-Taxe, Stand 30.01.2024 [11]. Somit ergeben sich für die GKV mit den gesetzlich vorgeschriebenen Rabatten folgende Kosten für Rezzayo®:

1 Durchstechflasche (200 mg Rezafungin): 3.044,69 € – 2,00 € – 170,59 € = 2.872,10 €

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf

einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Rezafungin (Rezzayo®)	Erwachsene mit invasiver Candida-Infektion	Es fallen keine zusätzlichen GKV-Leistungen an.	0	0

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Laut G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anzusetzen, wenn bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen. Dabei werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Dementsprechend werden ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen nicht abgebildet.

Um festzustellen, ob zusätzliche Leistungen zu Lasten der GKV bei der Therapie mit Rezzayo® notwendig sind, wurde die Fachinformation geprüft. Die Auswertung ergab, dass für das zu bewertende Arzneimittel Rezafungin (Rezzayo®) keine zusätzlich notwendigen Leistungen entstehen [1].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-12 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Nicht zutreffend.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entfällt, da keine zusätzlichen GKV-Leistungen bei der Therapie mit Rezzayo® notwendig sind.

Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-12 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-13 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Nicht zutreffend.			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-15 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-15: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Rezafungin (Rezzayo®)	Erwachsene mit invasiver Candida-Infektion	8.616,29 €	0 €	108,00 €	8.724,29 €

Zur Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde der in Tabelle 3-10 dargestellte Jahresverbrauch pro Patient, sowie die in Tabelle 3-11 dargestellten Kosten pro Packung herangezogen.

Im Rahmen der Hilfstaxe treffen der GKV-Spitzenverband und der deutsche Apothekerverband (DAV) Vereinbarungen zu den Preisen für Zubereitungen aus Fertigarzneimitteln und Stoffen (§4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung). In Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen wird die Preisbildung parenteraler Lösungen verschiedener Art geregelt. Da keine spezifischen Regelungen für Antimykotika-Infusionen vorliegen, wie es zum Beispiel bei antibiotikahaltigen Infusionen der Fall ist, wird Teil 7 angewendet, in welchem die Preisbildung für sonstige parenterale Lösungen geregelt ist. Für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen ist pro applikationsfertiger Einheit ein Zuschlag von 54,00 € abrechnungsfähig. Dementsprechend wird für die Zubereitung einer Infusionslösung Rezafungin mit einem Zuschlag von 54,00 € kalkuliert, weshalb pro Jahr 108,00 € an Kosten für sonstige GKV-Leistungen anfallen [12].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Versorgungsanteile der Echinocandine

In Deutschland gab es im Jahr 2022 laut der Daten des InEK 36.798 Patienten mit einer invasiven Candidainfektion im Krankenhaus (siehe 3.2.3) [4, 5]. Bei den ambulant eingesetzten und verordneten Echinocandinen wird davon ausgegangen, dass es sich entweder um prophylaktische Behandlungen oder Anschlussbehandlungen an einen Krankenhausaufenthalt handelt, so dass diese Verordnungen nicht die Inzidenz der invasiven Candidainfektionen beeinflussen [13]. In Tabelle 3-16 ist dargestellt, wie viele der stationären Patienten mit einer invasiven Candidainfektion mit Echinocandinen (identifiziert anhand der OPS-Kodes 6-002.p-, 6-003.k-, 6-004.5-) behandelt wurden. Patienten mit Candidämie (kodiert unter B37.7 Candida-Sepsis) wurden mit einem Anteil von 77,9 % am häufigsten mit Echinocandinen therapiert. Insgesamt wurde im Jahr 2022 ein Anteil von 49,6 % der Patienten (18.250 von 36.789 Patienten) mit invasiver Candidainfektion mit Echinocandinen behandelt, obwohl Echinocandine in den aktuellen Leitlinien als Erstlinientherapie der invasiven Candidainfektion empfohlen werden [9, 14, 15].

Tabelle 3-16: Versorgungsanteile der Echinocandine im Jahr 2022 in Deutschland bei Patienten mit invasiver Candidainfektion getrennt nach Diagnosekode

Diagnose		Gesamtmenge der Patienten	Anzahl der Patienten mit Echinocandin-Therapie*	Anteil der Patienten mit Echinocandin-Therapie
B37.1	Candidose der Lunge	12.108	6.228	51,4 %
B37.5	Candida-Meningitis	36	1	2,8 %
B37.6	Candida-Endokarditis	100	60	60,0 %
B37.7	Candida-Sepsis	4.423	3.447	77,9 %
B37.88	Candidose, sonstige Lokalisation	22.450	10.448	46,5 %
Gesamt	Invasive Candidainfektion	36.798	18.250	49,6 %

*Die angegebene Gesamtmenge der Patienten mit Echinocandin-Therapie unterscheidet sich aufgrund von Doppelnennungen von der berechneten Gesamtmenge anhand der Prozedurenkodes (siehe 3.3.1).
Quelle: InEK-Datenbrowser 2022 [14, 15] [4, 5]

Kontraindikationen

Laut Fachinformation sollte Rezafungin nicht angewendet werden, wenn eine Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel aus der Klasse der Echinocandine oder gegen einen der sonstigen Bestandteile, Mannitol, Histidin, Polysorbat 80, Salzsäure oder Natriumhydroxid besteht [1].

Versorgungsanteile Rezafungin

Anhand der vorliegenden Daten können keine Aussagen über den zu erwartenden Versorgungsanteil von Rezafungin getroffen werden. In der Versorgungsrealität wird davon ausgegangen, dass die Anzahl der Patienten, die mit Rezafungin behandelt werden, unterhalb der Anzahl der Patienten der Zielpopulation bzw. unterhalb der mit Echinocandinen behandelten Patienten bleiben wird.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Angaben zur Dosierung und Anwendung von Rezzayo® und den anderen Echinocandinen wurde die aktuelle Version der jeweiligen Fachinformationen herangezogen [1, 6-8].

Die Preise des Arzneimittels wurden der Lauer-Taxe (Stand 30.01.2024) entnommen [11].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA), Rezzayo: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rezzayo-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 25.01.2024]. 2023

2. Thompson, G. R., 3rd, Soriano, A., Honore, P. M., Bassetti, M., Cornely, O. A. et al. Efficacy and safety of rezafungin and caspofungin in candidaemia and invasive candidiasis: pooled data from two prospective randomised controlled trials. *Lancet Infect Dis* 2023.

3. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG), ICD-10-GM Version 2022 Systematisches Verzeichnis. URL: https://www.bfarm.de/DE/Kodiersysteme/Services/Downloads/_node.html, [Aufgerufen am: 24.01.2024]. 2021

4. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Nebendiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].

5. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Hauptdiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88. URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].

6. Pfizer Pharma GmbH, Fachinformation Escalta (Anidulafungin). URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010608/ECALTA%C2%AE>, [Aufgerufen am: 09.01.2024]. Stand Juli 2021

7. Astellas Pharma Europe B.V., Fachinformation Mycamine (Micafungin). URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021022>, [Aufgerufen am: 09.01.2024]. Stand Februar 2023

8. MSD Sharp & Dohme GmbH, Fachinformation Cancidas (Caspofungin). URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/002136>, [Aufgerufen am: 09.01.2024]. Stand August 2020

9. Deutschsprachige Mykologische Gesellschaft (DMyKG) und Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie (PEG), S1 Leitlinie Diagnose und Therapie von Candida Infektionen. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/082-0051_S1_Diagnose-Therapie-Candida-Infektionen_2020-09.pdf, [Aufgerufen am: 27.10.2023]. 2020
10. Bundesministerium der Justiz, Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung – (Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 5b des Gesetzes vom 22. Dezember 2023 (BGBl. 2023 I Nr. 408) geändert worden ist. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/SGB_5.pdf, [Aufgerufen am: 09.01.2024]. 2023
11. CGM LAUER, Lauer-Taxe. URL: <http://www.lauer-fischer.de>, [Aufgerufen am: 30.01.2024]. 2024
12. GKV-Spitzenverband, Hilfstaxe: Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2022-02-15_Redaktionelle_Gesamtversion_Hilfstaxe_Anlage_3.pdf, [Aufgerufen am: 06.12.2023]. 2022
13. Thalhammer, F., Frank, W., Gattringer, R., Glehr, R., Janata, O. et al. APAT: Ambulante parenterale Antibiotikatherapie. *Intrinsic Activity* 2016; 4(1): e2.
14. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Nebendiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88; Einschränkung auf Echinocandin-Behandlung (OPS 6-002.p-, 6-003.k-, 6-004.5-). URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].
15. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK), Datenlieferung DRG 2022 gruppiert nach 2023. Hauptdiagnose B37.1, B37.5, B37.6, B37.7, B37.88; Einschränkung auf Echinocandin-Behandlung (OPS 6-002.p-, 6-003.k-, 6-004.5-). URL: <https://datenbrowser.inek.org/>, [Aufgerufen am: 06.12.2023].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgende Beschreibung wurde aus der aktuellen European Public Assessment Report (EPAR) Produktinformation (Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) zu Rezzayo[®] entnommen [1]. Es wurden die Abschnitte 4.1-4.7, 4.9, 6.2, 6.3, 6.4, und 6.6 berücksichtigt.

4.1 Anwendungsgebiet

Rezzayo[®] wird angewendet zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Rezzayo[®] sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung invasiver Pilzinfektionen eingeleitet werden.

Dosierung

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

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

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

- Wenn die ausgelassene Dosis innerhalb von 3 Tagen nach dem geplanten Tag angewendet wird, kann die nächste wöchentliche Dosis plangemäß gegeben werden.
- Wenn die ausgelassene Dosis mehr als 3 Tage nach dem geplanten Tag angewendet wird, ist der Dosierungsplan zu ändern, um zu gewährleisten, dass bis zur nächsten Dosis mindestens 4 Tage vergehen.

- Wenn die Anwendung mehr als 2 Wochen nach der ausgelassenen Dosis wiederaufgenommen wird, ist die Behandlung mit der Initialdosis von 400 mg wiederaufzunehmen.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ab einem Alter von 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Leberfunktion

Bei Patienten mit Beeinträchtigung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Beeinträchtigung der Nierenfunktion

Bei Patienten mit Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Dieses Arzneimittel kann unabhängig vom Zeitpunkt einer Hämodialyse gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2).

Sonstige Patientengruppen

Es ist keine Dosisanpassung abhängig vom Gewicht der Patienten erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Rezzayo® bei Kindern im Alter unter 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung.

Nach Rekonstitution und Verdünnung (siehe Abschnitt 6.6) sollte die Lösung mittels langsamer intravenöser Infusion über einen Zeitraum von ca. 1 Stunde angewendet werden. Die Infusionsdauer kann auf bis zu 180 Minuten verlängert werden, um etwaige auftretende Symptome einer infusionsbedingten Reaktion zu mildern (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Überempfindlichkeit gegen andere Arzneimittel der Klasse der Echinocandine.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Wirksamkeit von Rezafungin wurde nur an einer begrenzten Anzahl von Patienten mit Neutropenie untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Wirkungen auf die Leber

In klinischen Studien wurden bei einigen mit Rezafungin behandelten Patienten erhöhte Leberenzymwerte beobachtet. Bei manchen Patienten mit schwerwiegenden Grunderkrankungen, die gleichzeitig mit Rezafungin mehrere Begleitmedikationen erhielten, ist eine klinisch signifikante Leberfunktionsstörung aufgetreten. Ein Kausalzusammenhang mit Rezafungin wurde dabei nicht festgestellt. Patienten, bei denen während der Rezafungin-Therapie erhöhte Leberenzymwerte auftreten, sind zu überwachen, und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortführung der Rezafungin-Therapie ist erneut zu überprüfen.

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei der Anwendung von Rezafungin sind vorübergehende infusionsbedingte Reaktionen wie Rötung, Gefühl der Wärme, Übelkeit und Brustenge aufgetreten.

In klinischen Studien klangen Infusionsreaktionen innerhalb von Minuten ab, teilweise ohne Unterbrechung oder Abbruch der Infusion. Die Patienten sind während der Infusion zu überwachen. Wenn die Infusion aufgrund einer Reaktion unterbrochen wird, kann in Erwägung gezogen werden, die Infusion mit einer langsameren Infusionsrate wiederaufzunehmen, nachdem die Symptome abgeklungen sind.

Phototoxizität

Rezafungin kann zu einem erhöhten Phototoxizitätsrisiko führen. Die Patienten sind anzuweisen, während der Behandlung und während eines Zeitraums von 7 Tagen nach der letzten Anwendung von Rezafungin eine Exposition gegenüber Sonnenlicht und anderen Quellen von UV-Strahlung ohne angemessenen Schutz zu vermeiden.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Das Potenzial von Rezafungin für Arzneimittelwechselwirkungen wurde mit einer Reihe gleichzeitig angewandeter Arzneimittel ebenfalls klinisch untersucht. Es gilt als

unwahrscheinlich, dass die Dosis von Tacrolimus, Ciclosporin, Ibrutinib, Mycophenolatmofetil und Venetoclax, bei gleichzeitiger Anwendung mit Rezapungin, angepasst werden muss.

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Rezapungin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf eine Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). In tierexperimentellen Studien wurde gezeigt, dass Rezapungin plazentagängig ist. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Die Anwendung von Rezapungin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, der Nutzen überwiegt gegenüber dem potenziellen Risiko für den Fötus.

Stillzeit

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Rezapungin bei stillenden Frauen vor. Es ist nicht bekannt, ob Rezapungin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Bei Ratten wurde ein Übergang von Rezapungin in die Muttermilch beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder die Behandlung mit Rezapungin zu unterbrechen ist/auf die Behandlung mit Rezapungin verzichtet werden soll. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zu den Auswirkungen von Rezapungin auf die menschliche Fertilität vor. Rezapungin hatte keine Auswirkungen auf die Fertilität bei weiblichen Ratten und, trotz reversibler Auswirkungen auf die Hoden bei männlichen Ratten, auch keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsleistung bei männlichen Ratten (siehe Abschnitt 5.3).

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

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

4.9 Überdosierung

Im Falle einer Überdosierung werden unterstützende Therapiemaßnahmen und eine symptomatische Behandlung mit Aufrechterhaltung der Homöostase und der Vitalfunktionen empfohlen.

In einer klinischen Phase-I-Studie wurden Einzeldosen von 600 mg und 1 400 mg angewendet, ohne dass über eine dosislimitierende Toxizität berichtet wurde. In einer klinischen Phase-II-Studie wurden Rezafungin-Dosen von einmal wöchentlich 400 mg über einen Zeitraum von bis zu 4 Wochen angewendet, ohne dass über eine dosislimitierende Toxizität berichtet wurde.

Rezafungin ist in hohem Maße an Proteine gebunden und es wird davon ausgegangen, dass es nicht dialysierbar ist (siehe Abschnitt 5.2).

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Stabilität der rekonstituierten Lösung in der Durchstechflasche und der verdünnten Infusionslösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Rekonstitution mit Wasser für Injektionszwecke wurde für bis zu 24 Stunden bei 25 °C und 2 °C bis 8 °C gezeigt.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Infusionslösung (unmittelbar nach der Rekonstitution) wurde für 48 Stunden bei 25 °C und 2 °C bis 8 °C gezeigt.

Aus mikrobiologischer Sicht sollten die rekonstituierte Lösung und die verdünnte Infusionslösung sofort angewendet werden. Falls das Arzneimittel nicht sofort angewendet wird, liegen die Bedingungen der Aufbewahrung nach Anbruch und vor der Anwendung in der Verantwortung des Anwenders. Die Aufbewahrung sollte nach dem ersten Öffnen normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, es sei denn, Rekonstitution und Verdünnung sind unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 °C lagern.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Rezzayo® sollte 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.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Aus Anhang IIB der EPAR-Produktinformation ergibt sich die folgende Anforderung: Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2) [1].

Im Abschnitt 4.2 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ist dazu geschrieben [1]: „Die Behandlung mit Rezzayo® sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung invasiver Pilzinfektionen eingeleitet werden.“

Aus Anhang IIC der EPAR-Produktinformation ergeben sich folgende sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen [1]:

- Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Ein Annex IV wurde für Rezzayo® nicht erstellt. Folgende „Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels“ sind in Annex IID der EPAR-Produktinformation genannt [1]:

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Informationen des folgenden Abschnitts wurden dem EPAR Assessment Report [2], sowie dem RMP [3] von Rezzayo® entnommen.

Es gibt keine wichtigen identifizierten oder potenziellen Risiken im Zusammenhang mit der Anwendung von Rezzayo® in der vorgeschlagenen Indikation.

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Information	Keine

Routinemäßige Pharmakovigilanz-Aktivitäten, die über das Melden von unerwünschten Ereignissen und die Signalerfassung hinausgehen:

Follow-up-Fragebögen zur Nachverfolgung spezifischer unerwünschter Ereignisse: **Keine**

Andere Formen der routinemäßigen Pharmakovigilanz: **Keine**

Maßnahme zur Risikominimierung:

Tabelle 3-18: Beschreibung der routinemäßigen Risikominderungsmaßnahmen nach Sicherheitsbedenken

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Risikominderungsmaßnahmen
Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Keine
Fehlende Information	Keine

Zusätzliche Maßnahme zur Risikominimierung:

Es sind keine zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es bestehen keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Den Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 liegen folgende Quellen zugrunde: der EPAR (European Medicines Agency (EMA), 2023 #137}, die EPAR Produktinformation (Anhang I) [1] und die Zusammenfassung des Risk Management Plans (EU RMP) [3].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA), Rezzayo: EPAR Product Information; ANHANG I Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/rezzayo-epar-product-information_de.pdf, [Aufgerufen am: 25.01.2024]. 2023

2. European Medicines Agency (EMA), Rezzayo: EPAR - Public Assessment Report. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/rezzayo-epar-public-assessment-report_en.pdf, [Aufgerufen am: 24.01.2024]. 2023

3. European Medicines Agency (EMA), Risk Management Plan for Rezapfungin. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/rezzayo-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf, [Aufgerufen am: 25.01.2024]. 2023

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-19: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Nicht zutreffend.

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Nicht zutreffend.

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

Nicht zutreffend.