

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Rezafungin (Rezzayo[®])

Mundipharma GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 31.01.2024

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|----------|
| Tabellenverzeichnis | 2 |
| Abbildungsverzeichnis | 3 |
| Abkürzungsverzeichnis | 4 |
| 2 Modul 2 – allgemeine Informationen..... | 5 |
| 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel | 5 |
| 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel..... | 5 |
| 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels | 6 |
| 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 10 |
| 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht..... | 10 |
| 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete..... | 10 |
| 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2..... | 11 |
| 2.4 Referenzliste für Modul 2 | 11 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel | 5 |
| Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel | 6 |
| Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht | 10 |
| Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels..... | 11 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Rezapungin | 7 |
| Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Rezapungin | 8 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|---|
| ATC-Code | Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code |
| C. | Candida |
| PZN | Pharmazentralnummer |
| spp. | Species pluralis (lateinisch für mehrere Arten einer Gattung) |
| UDP | Uridindiphosphat |

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

| | |
|---------------------|------------|
| Wirkstoff: | Rezafungin |
| Handelsname: | Rezzayo® |
| ATC-Code: | J02AX08 |

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

| Pharmazentralnummer (PZN) | Zulassungsnummer | Wirkstärke | Packungsgröße |
|---------------------------|------------------|---|---------------------|
| 18818244 | EU/1/23/1775/001 | 200 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellen einer Infusionslösung / Durchstechflasche | 1 Durchstechflasche |

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Rezzayo® (Wirkstoff Rezafungin) ist ein Antimykotikum aus der Klasse der Echinocandine, das zur Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen eingesetzt wird [1]. Es ist hochwirksam gegen Pilzinfektionen, die durch Candida- und Aspergillus-Arten ausgelöst werden [2, 3].

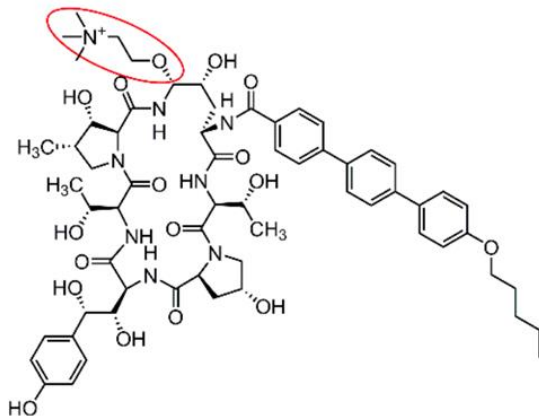
Echinocandine werden sowohl von nationalen als auch von internationalen Leitlinien als Mittel der ersten Wahl zur Behandlung invasiver Candidainfektionen, inklusive Candidämie und invasiver Candidiasis, empfohlen [4-7]. Die invasive Candidainfektion ist eine schwere, mykotische Infektion, ausgelöst durch 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 [5].

Rezafungin zeichnet sich durch ein breites Wirkspektrum gegenüber verschiedenen Arten von Candida-Pilzen aus, welches die Spezies Candida (C.) albicans, C. glabrata, C. krusei, C. tropicalis, C. auris, C. parapsilosis und weitere umfasst [2, 8, 9]. Weiterhin eignet sich Rezafungin für den Einsatz gegen multiresistente C. auris-Isolate und ist auch wirksam gegen andere Spezies, wie Aspergillus spp., Pneumocystis spp., Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton rubrum and Microsporum gypseum [10, 11].

Rezzayo® zeigt ein niedriges Potenzial für Interaktionen mit anderen Medikamenten in einer Phase-1-Studie [12]; die klinische Wirksamkeit und Sicherheit wurden in randomisierten, kontrollierten Phase-2- (STRIVE) und Phase-3- (ReSTORE) Studien untersucht [13, 14].

Wirkmechanismus von Rezafungin

Rezafungin stellt eine chemische Modifikation des Echinocandins Anidulafungin dar. Durch das Zufügen eines Cholinaminalethers am C5-Ornithin-Rest des zyklischen Kerns ergeben sich für Rezafungin spezifische pharmakologische Eigenschaften (Abbildung 2-1) [15]. Im Vergleich zu anderen Echinocandinen weist Rezafungin eine verbesserte Stabilität, eine längere Halbwertszeit, bessere Gewebepenetration und eine bessere Löslichkeit auf [2, 16].



rezafungin

Abbildung 2-1: Chemische Struktur von Rezafungin

Der Cholinaminalether am C5-Ornithin-Rest von Rezafungin ist rot eingekreist. Quelle: Zhao et al. 2020 [3]

Rezafungin wirkt antimykotisch, indem es die Zellwandsynthese der Pilzzellen stört [17]. Pilzzellwände bestehen je nach Gattung aus unterschiedlichen Glucanen (β -(1,3)-D-Glucane, β -(1,4)-D-Glucane, β -(1,6)-D-Glucane, α -Glucane), Chitin, Mannan und einer Vielzahl von Glykoproteinen (Abbildung 2-2) [18]. Glucane machen etwa 50–60 % der Zellwandbestandteile von Pilzen aus und fungieren als wichtigster Strukturgeber [2, 19]. Da der β -(1,3)-D-Glucan-Synthase-Komplex unerlässlich für die Überlebensfähigkeit der Pilzzelle ist und zudem nicht in humanen und tierischen Zellen vorkommt, stellt er ein optimales Ziel für Antimykotika dar [2, 17].

Rezafungin hemmt den β -(1,3)-D-Glucan-Synthase-Komplex, wodurch die Synthese von β -(1,3)-D-Glucan verhindert wird (Abbildung 2-2) [17]. Die Synthese von β -(1,3)-D-Glucan wird durch das Enzym Uridindiphosphat (UDP)-Glucose-(1,3)-D-Glucan- β -(3)-D-Glucosyltransferase katalysiert, welches auch als β -(1,3)-D-Glucan-Synthase bezeichnet wird. Dabei handelt es sich um eine heteromere Glykosyltransferase, welche UDP-Glucose als Reaktionssubstrat nutzt, um β -(1,3)-D-glykosidische Bindungen zu bilden [16]. Das transmembranständige Enzym besteht aus mindestens zwei Untereinheiten: Rho1p und Fks1p. Während Rho1p hauptsächlich regulatorisch wirkt, fungiert die Fks1p-Untereinheit als Katalysator. Rezafungin bindet nicht-kompetitiv an die Fks1p-Untereinheit und hemmt so die Aktivität des Enzyms [2, 17].

Da β -(1,3)-D-Glucane als Strukturgeber fungieren, kommt es durch die Blockierung der Synthese zu Veränderungen in der Zellmorphologie, was eine Destabilisierung der Zellwand (vorwiegend bei *Candida* spp.) und/oder eine Hemmung des Zellwachstums (vorwiegend bei *Aspergillus* spp.) bewirkt [16]. Rezafungin wirkt fungizid auf Pilze der Gattung *Candida*. Die Zellwand dient zur Aufrechterhaltung des osmotischen Gleichgewichts und deren Destabilisierung führt zu einem Verlust dieser osmotischen Stabilität [11]. Als Folge der Instabilität kann die geschädigte Zellwand dem inneren osmotischen Druck nicht standhalten, was schließlich zur Lyse oder zum Zerfall der betroffenen Pilzzelle und damit zum Zelltod führt [17].

Ähnlich wirkt Rezafungin auch auf *Candida*-Biofilme. Einige Pilzgattungen können kohlenhydratreiche Biofilme bilden und erschweren so, dass Antimykotika an ihrem Ziel wirken, wodurch sie höheren Antimykotika-Konzentrationen standhalten können. Da die Ausbildung der *Candida*-Biofilme auch abhängig von β -(1,3)-D-Glucanen sind, ist Rezafungin sowohl in der Prävention als auch in der Behandlung von Biofilmen wirksam [20]. Gegen *Aspergillus*-Arten wirkt Rezafungin fungistatisch, indem es ein unregelmäßiges Wachstum der Hyphen verursacht und so verhindert, dass sich der Erreger über den ursprünglichen Infektionsherd hinaus ausbreitet [16].

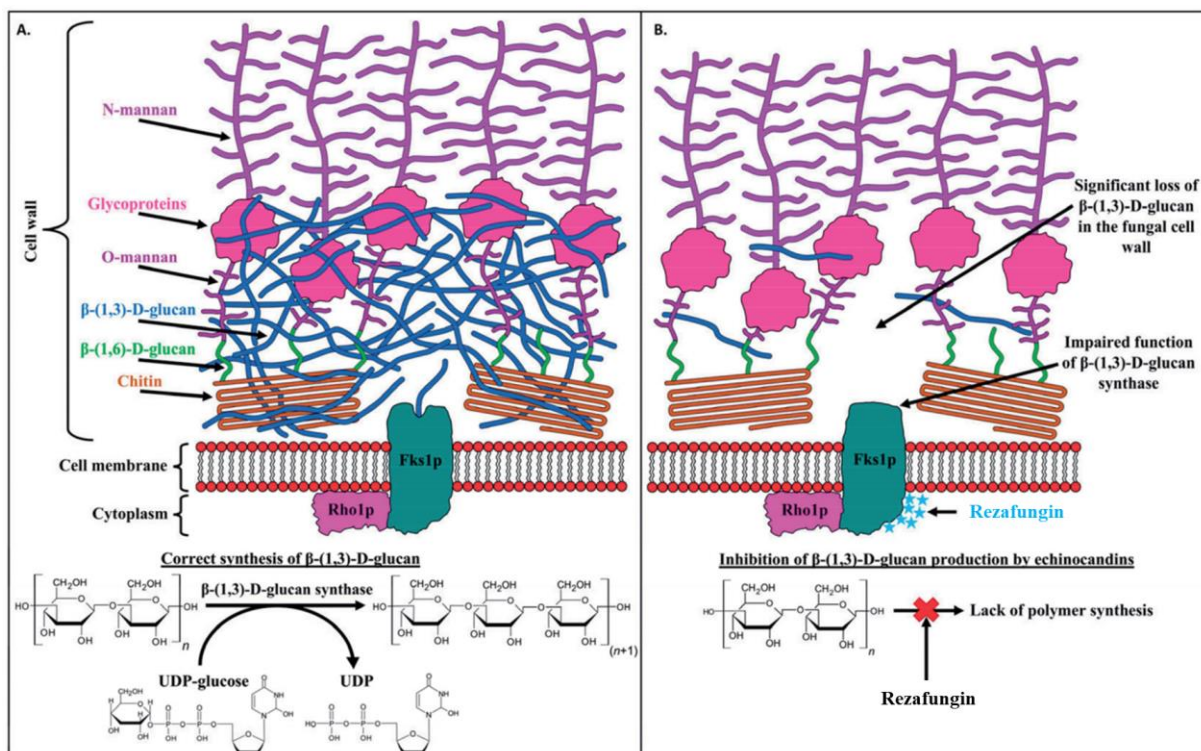


Abbildung 2-2: Wirkmechanismus von Rezafungin

(A) normale Produktion von β -(1,3)-D-Glucan, (B) Rezafungin, welches auf die FKS1p-Untereinheit einwirkt, hemmt nicht-kompetitiv die Glucan-Synthase-Aktivität und stört die β -(1,3)-D-Glucan-Synthese, was zum Absterben der Pilzzellen aufgrund von Zellwandinstabilität führt.

Quelle: modifiziert nach Szymański et al., 2022 [16]

Aufgrund der verminderten Toxizität und der langen Halbwertszeit kann Rezafungin hoch dosiert werden. Dadurch wird eine einmal wöchentliche Gabe ermöglicht [2, 21]. Die verlängerte Wirkdauer wird mit einer erhöhten Abtötungsrate der Erreger und geringeren spontanen Mutationen in Verbindung gebracht und eliminiert dadurch bereits vorhandene arzneimittelresistente Subpopulationen [11]. Durch die höhere Dosierung hat Rezafungin das Potenzial, die Resistenzentwicklung von Candida-Pilzen zu überwinden oder zu begrenzen, die durch eine unzureichende Wirkstoffpenetration verursacht werden können [22].

Rezafungin weist zudem eine tiefere Gewebepenetration auf. Im Tierexperiment konnte gezeigt werden, dass Rezafungin bereits drei Stunden nach der Verabreichung den nekrotischen Bereich in befallenen Leberzellen erreichte und nach sechs Stunden mit der Hauptpopulation der Pilze interagierte. Dabei wurden im Durchschnitt Konzentrationen von 31,6 µg/g Rezafungin in den Läsionen erreicht. Auch 72 Stunden nach der ersten Gabe lag die Konzentration noch fast bei 30 µg/g, was in der langen Halbwertszeit begründet ist [22]. Dadurch wird eine wirksame Behandlung von Tiefengewebisinfektionen, einschließlich intraabdominaler und peritonealer Candidiasis ermöglicht, die derzeit aufgrund des Toxizitätsrisikos nur schwer behandelbar sind [23]. Außerdem kann Rezafungin innerhalb des zugelassenen Anwendungsgebiets durch die starke Gewebepenetration sowohl bei der Prävention als auch bei der Behandlung von Candida-Biofilmen eingesetzt werden [20].

Durch die chemische Modifikation wird bei Rezafungin die Ringöffnung während des Abbaus verhindert, wodurch die Toxizität vermindert wird. Der chemische Abbau der Echinocandine, der durch die Spaltung des zyklischen Kerns gekennzeichnet ist, findet sowohl im Plasma als auch in gepufferten Lösungen statt und führt zu hochreaktiven Zwischenprodukten. Bei Rezafungin entfällt die Bildung dieser reaktiven Metaboliten im Körper, welche zur Toxizität beitragen [15, 24]. Zudem zeigt Rezafungin keine oder nur minimale Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten. Der Einsatz von Rezafungin erfordert also keine Anpassung von Begleitmedikamenten [23]. Da Rezafungin nur zu einem geringen Anteil über die Nieren ausgeschieden wird, kann es auch älteren Patienten mit Niereninsuffizienz und Dialysepatienten sicher verabreicht werden [16].

Die außergewöhnliche Stabilität und Löslichkeit von Rezafungin im Plasma, in wässrigen und gepufferten Lösungen, sowie als lyophilisiertes Pulver, bringen Vorteile bei der Herstellung und Lagerung sowie der Flexibilität bei der intravenösen Zubereitung in Apotheken [15]. Rezafungin wird intravenös verabreicht, bietet allerdings das Potential für andere Darreichungsformen. So werden topische und subkutane Anwendungen getestet, was eine Optimierung der Therapie für die Patienten darstellen würde [2].

Der Wirkmechanismus von Rezafungin zielt auf den β -(1,3)-D-Glucan-Synthase-Komplex, der unerlässlich für das Überleben der Pilze ist und der nicht im menschlichen Körper vorkommt. Dies macht Rezafungin zu einer wertvollen Option für Patienten mit Candidämie und/oder invasiver Candidiasis [2, 25]. Rezafungin zeichnet sich durch seine starke antimykotische Wirkung und seine besonderen pharmakologischen Eigenschaften aus [3].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | orphan (ja / nein) | Datum der Zulassungserteilung | Kodierung im Dossier ^a |
|--|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------|
| Behandlung der invasiven Candidainfektion bei Erwachsenen | ja | 22.12.2023 | A |
| a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. | | | |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben wurden der Fachinformation entnommen [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

| Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen) | Datum der Zulassungserteilung |
|---|-------------------------------|
| Entfällt | Entfällt |

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die allgemeinen Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel wurden der Fachinformation von Rezzayo[®] entnommen [1].

Die Beschreibungen zum Wirkmechanismus von Rezafungin entstammen neben der Fachinformation [1] einschlägigen Publikationen aus Fachzeitschriften. Die Quellen wurden durch eine unstrukturierte Handsuche in Medline (PubMed; letzter Zugriff: 25.01.2024) ermittelt.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten 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. Garcia-Effron, G. Rezafungin—Mechanisms of Action, Susceptibility and Resistance: Similarities and Differences with the Other Echinocandins. *Journal of Fungi* 2020; 6(4): 262.

3. Zhao, Y., Perlin, D. S. Review of the Novel Echinocandin Antifungal Rezafungin: Animal Studies and Clinical Data. *J Fungi (Basel)* 2020; 6(4).
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. 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
8. Helleberg, M., Jørgensen Karin, M., Hare Rasmus, K., Datcu, R., Chowdhary, A. et al. Rezafungin In Vitro Activity against Contemporary Nordic Clinical *Candida* Isolates and *Candida auris* Determined by the EUCAST Reference Method. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2020; 64(4): 10.1128/aac.02438-19.
9. Arendrup, M. C., Meletiadis, J., Zaragoza, O., Jørgensen, K. M., Marcos-Zambrano, L. J. et al. Multicentre determination of rezafungin (CD101) susceptibility of *Candida* species by the EUCAST method. *Clinical Microbiology and Infection* 2018; 24(11): 1200-1204.
10. Perlin, D. S. Cell Wall-Modifying Antifungal Drugs. *Curr Top Microbiol Immunol* 2020; 425: 255-275.
11. Mroczynska, M., Brillowska-Dabrowska, A. Review on Current Status of Echinocandins Use. *Antibiotics (Basel)* 2020; 9(5).
12. Lakota, E. A., Ong, V., Flanagan, S., Rubino, C. M. Population Pharmacokinetic Analyses for Rezafungin (CD101) Efficacy Using Phase 1 Data. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(6).

13. 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.

14. Thompson, G. R., III, 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. *The Lancet* 2023; 401(10370): 49-59.

15. Krishnan, B. R., James, K. D., Polowy, K., Bryant, B. J., Vaidya, A. et al. CD101, a novel echinocandin with exceptional stability properties and enhanced aqueous solubility. *J Antibiot (Tokyo)* 2017; 70(2): 130-135.

16. Szymański, M., Chmielewska, S., Czyżewska, U., Malinowska, M., Tylicki, A. Echinocandins - structure, mechanism of action and use in antifungal therapy. *J Enzyme Inhib Med Chem* 2022; 37(1): 876-894.

17. Chen, S. C., Slavin, M. A., Sorrell, T. C. Echinocandin antifungal drugs in fungal infections: a comparison. *Drugs* 2011; 71(1): 11-41.

18. Gow, N. A. R., Latge, J. P., Munro, C. A. The Fungal Cell Wall: Structure, Biosynthesis, and Function. *Microbiol Spectr* 2017; 5(3).

19. Garcia-Rubio, R., de Oliveira, H. C., Rivera, J., Trevijano-Contador, N. The Fungal Cell Wall: Candida, Cryptococcus, and Aspergillus Species. *Front Microbiol* 2019; 10: 2993.

20. Chandra, J., Ghannoum, M. A. CD101, a Novel Echinocandin, Possesses Potent Antibiofilm Activity against Early and Mature Candida albicans Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 62(2).

21. Ordaya, E. E., Clement, J., Vergidis, P. The Role of Novel Antifungals in the Management of Candidiasis: A Clinical Perspective. *Mycopathologia* 2023.

22. Zhao, Y., Prideaux, B., Nagasaki, Y., Lee, M. H., Chen, P. Y. et al. Unraveling Drug Penetration of Echinocandin Antifungals at the Site of Infection in an Intra-abdominal Abscess Model. *Antimicrob Agents Chemother* 2017; 61(10).

23. 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.

24. Oliva, A., De Rosa, F. G., Mikulska, M., Pea, F., Sanguinetti, M. et al. Invasive Candida infection: epidemiology, clinical and therapeutic aspects of an evolving disease and the role of rezafungin. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2023; 21(9): 957-975.

25. Sofjan, A. K., Mitchell, A., Shah, D. N., Nguyen, T., Sim, M. et al. Rezafungin (CD101), a next-generation echinocandin: A systematic literature review and assessment of possible place in therapy. *J Glob Antimicrob Resist* 2018; 14: 58-64.