



(20846/21917) CRESEMBA, Basilea Pharmaceutica International AG (vertreten durch Pfizer AG)

Vergütung einer neuen Indikation von CRESEMBA per 1. Juli 2025

1 Zulassung Swissmedic

Für CRESEMBA wurde von Swissmedic zusätzlich zu den bereits zugelassenen Indikationen per 17. April 2025 die folgenden Indikationen zugelassen:

„Pädiatrische Patienten ab dem Alter von 6 Jahren und mit einem Körpergewicht (KG) von mindestens 16 kg:

- *Invasive Aspergillose*
- *Mukormykose*

Die Datenlage für pädiatrische Patienten ist limitiert und erlaubt keine Aussage über die Wirksamkeit von Isavuconazol bei einzelnen Manifestationsformen oder Erregerspecies. Bei pädiatrischen Patienten mit chronischer Aspergillose oder mit Aspergillom wurde Isavuconazol nicht untersucht.“

2 Beurteilung der Wirksamkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Wirkmechanismus¹

Aktiver Wirkstoff von CRESEMBA ist Isavuconazol, das sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Anwendung aus Isavuconazoniumsulfat gebildet wird (siehe «Pharmakokinetik»). Isavuconazol hemmt das Cytochrom-P450-abhängige Enzym Lanosterol-14-alpha-Demethylase, welches für die Umwandlung von Lanosterol zu Ergosterol verantwortlich ist. Dies führt zur Blockade der Synthese von Ergosterol, einem essenziellen Bestandteil der Zellmembran von Pilzen. Dadurch kommt es zu einer Anreicherung von methylierten Sterolvorstufen und zu einem Mangel an Ergosterol in der Zellmembran, wodurch Struktur und Funktion der Zellmembran der Pilze geschwächt werden. Isavuconazol besitzt eine fungizide Wirkung.

Krankheitsbild^{2,3}

Invasive Aspergillose (IA), verursacht durch den hyalinen Schimmelpilz Aspergillus, ist die häufigste Schimmelpilzinfektion bei immungeschwächten Wirten. Die häufigste klinische Manifestation ist eine Lungenerkrankung, aber auch Infektionen des zentralen Nervensystems, Rhinosinusitis, Endokarditis, gastrointestinale Erkrankungen und andere können auftreten. Eine Exposition gegenüber Aspergillus-

¹ vorläufige Fachinformation CRESEMBA Hartkaps (Stand: 10.2024) und vorläufige Fachinformation CRESEMBA Inf. Lös. (Stand: 10.2024).

² UpToDate, 11.05.2023 *Treatment and prevention of invasive aspergillosis*. www.uptodate.com (Stand: 01.2025, Zugriffsdatum: 05.02.2025).

³ UpToDate, 25.08.2023 *Mucormycosis (zygomycosis)*. www.uptodate.com (Stand: 01.2025, Zugriffsdatum: 05.02.2025).

Konidien ist häufig, aber eine invasive Erkrankung ist selten, da sie bei nicht immunsupprimierten Wirten durch die Immunität des Wirts kontrolliert wird. Die häufigste infizierende Art ist der *Aspergillus fumigatus*-Komplex. Zu den weiteren Artenkomplexen, die häufig Krankheiten verursachen, gehören *A. flavus*, *A. terreus* und *A. niger*. Bei stark immungeschwächten Patienten sind auch weniger häufige Arten (*A. nidulans*, *A. calidoustus*, *A. lentulus* etc.) klinisch relevant, da diese oft schwer zu identifizieren sind und eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Antimykotika aufweisen.

Die Mukormykose (IM) ist eine häufig fulminant verlaufende Pilzinfektion, die durch Pilze der Ordnung Mucorales hervorgerufen wird. Diese Organismen sind in der Natur allgegenwärtig und kommen auf verwesender Vegetation und im Boden vor. Diese Pilze wachsen schnell und setzen grosse Mengen an Sporen frei, die in die Luft gelangen können. IM äussert sich beim Menschen in einer Vielzahl unterschiedlicher Syndrome, insbesondere bei immungeschwächten Patienten und solchen mit Diabetes mellitus. Starke Infektionen des Nasen-Augen-Hirn-Bereichs und der Lunge sind die häufigsten Syndrome, die durch diese Pilze verursacht werden.

Zu den häufigsten Risikofaktoren für eine Infektion mit IA oder IM gehören Neutropenie und die Einnahme von Glukokortikoiden. Weitere Risikofaktoren sind die Transplantation hämatopoetischer Zellen, die Transplantation solider Organe (insbesondere der Lunge), die Einnahme biologischer Wirkstoffe, Lungenerkrankungen und weitere schwere Erkrankungen. Eine zunehmende Anzahl von Fällen invasiver Aspergillose wurde auch als Komplikation einer Infektion mit dem Coronavirus 2019 gemeldet.

Trotz der verfügbaren Antimykotika liegt die Mortalitätsrate für IA bei 30-40 % (unbehandelt 95 %) und für IM bei 50-85 %.

Standard of Care

Für die Behandlung der IA stehen drei Klassen von Antimykotika zur Verfügung: Polyene, Azole und Echinocandine. Für IM werden ebenfalls Polyene und Azole eingesetzt (Tabelle 1). Die geeignete Therapie hängt vom Immunstatus des Wirts, der Organfunktion (Niere und Leber), vorherigen Therapien und dem Risiko eines resistenten Erregers ab.

Tabelle 1: Übersicht über die bei IA und IM eingesetzten Antimykotika und deren Zulassung und Vergütung in der Schweiz:

	Name	Wirkstoff	Einsatz nach Guidelines	Zulassung bezüglich IA/IM	Vergütung bezügl. IA/IM
Polyene	AmBisome	Amphotericin B (AmB)	IA: 1L IM: 1L	IA: 1L (ab 2 J) IM: 1L (ab 2 J)	Ja (1L ab 2 J)
Azole	Vfend	Voriconazol (VCZ)	IA: 1L	IA: 1L (ab 2 J)	Ja (keine Lim)
	Noxafil	Posaconazol (PCZ)	IA: 2L, wenn VCZ keine Option IM: 2L Step-Down oder Salvage Therapie	IA: Prophylaxe (ab 2 J) IM: Prophylaxe (ab 2 J)	Ja (Prophylaxe; Inf. Lös nur bei Erw, Susp/Tbl nicht Alterslim.)
	Cresemba	Isavuconazol (IVZ)	IA: 2L, wenn VCZ keine Option IM: 2L Step-Down oder Salvage Therapie	IA: 1L (ab 18 J)* IM: 2L nach AmB (ab 18 J)	Ja (keine Lim)
	Sporanox	Itraconazol (ICZ)	IA: 2L	IA: 2L (Jugend/Erw)	Ja (keine Lim)
Echinocandine	Cancidas	Caspofungin (CAS)	IA: 2L, meistens in Kombination	IA: 2L (ab 3 Mte)	Ja (2L ab 3 Mte)
	Mycamine	Micafungin (MIC)	IA: 2L, meistens in Kombination	Nein (nur Candidosen ab Geburt)	Nein (Nur Candidosen ab 1 Mt)
	Ecalta	Anidulafungin (ANI)	IA: 2L, meistens in Kombination	Nein (nur Candidosen ab 1 Mt)	Nein (Nur Candidämien ab 1 Mt)

* Primär für pulmonale Aspergillose und Befall der Nasennebenhöhlen. Für tiefere Gewebe liegen keine ausreichenden Daten vor.
Abkürzungen: IA: Invasive Aspergillose; IM: Mukormykose

Daneben umfasst eine wirksame Behandlung Strategien zur Optimierung der Prävention, zur schnellen Diagnose, zur frühzeitigen Antimykotika-Behandlung und in einigen Fällen zur Immunmodulation und Operation.

Studienlage

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Isavuconazol bei Erwachsenen für die Indikationen invasive Aspergillose oder Mukormykose wurde in der SECURE⁴ respektive in der VITAL⁵ Studie untersucht und

⁴ Maertens, Johan A. et al. *Isavuconazole versus voriconazole for primary treatment of invasive mould disease caused by Aspergillus and other filamentous fungi (SECURE): a phase 3, randomised-controlled, non-inferiority trial*. Lancet (London, England) 2016.

⁵ Marty, Francisco M. et al. *Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis*. The Lancet. Infectious diseases 2016.

belegt und im Rahmen der Aufnahme von CRESEMBA 2018 beurteilt. Neuere Real-World Evidenz (RWE)⁶ bestätigt diese Resultate.

Die primäre Evidenz für die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten wird aus den Studien an Erwachsenen extrapoliert. Zusätzlich wurde eine deskriptive Phase 1-Studie⁷ und eine deskriptive Phase 2-Studie⁸ eingereicht, welche im Folgenden zusammengefasst sind.

Studie 1 – Arrieta, Antonio C. et al. Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients. Antimicrobial agents and chemotherapy 2021; 65 (8): e0029021

Study-IDs: NCT03241550; 9766-CL-0046

Übersicht

Abgeschlossene multizentrische (USA), nicht-komparative Phase I-Studie mit mehreren Alterskohorten zur Bestimmung der Pharmakokinetik (PK), Sicherheit und Verträglichkeit von IVZ, welches zur Prophylaxe bei insgesamt 46 immungeschwächten Patienten im Alter von 1 bis 17 Jahren, während 28 Tagen angewendet wurde.

					Studienstart:	02.10.2017
					Studienende:	05.07.2019
Design	Offene, multizentrische Phase I-Studie mit mehreren Alterskohorten					
Hypothese	Deskriptiv → Evaluation der PK, Sicherheit und Verträglichkeit mehrerer Dosen IVZ (i.v. und oral)					
Population	Immungeschwächte Patienten zwischen 1 und 17 Jahren					
						N = 46
Kohorte 1	1 – 5 J	i.v. IVZ	Tag 1-2: 1x /8h, Tag 3-28: 1x /T	10 mg/kg ≤ 37 kg, dann max. 372 mg*	9	
Kohorte 2	6 – 11 J				8	
Kohorte 3	12 – 18 J				10	
Kohorte 4	6 – 11 J	Oral IVZ°		10 mg/kg ≤ 32 kg, dann max. 372 mg*	9	
Kohorte 5	12 – 18 J				10	
Dosisanpassungen	Keine					
Stratifizierung	Keine					
Resultate	PK, TEAE					

* 200mg IVZ entspricht 372.6 mg Isavuconazoniumsulfat. Die Dosisangaben beziehen sich auf Isavuconazoniumsulfat.

° Die Therapie wurde mit den 40 mg Kapseln durchgeführt.

Abkürzungen: i.v.: Intravenös; IVZ: Isavuconazol; PK: Pharmakokinetik; TEAE: Treatment Emergent Adverse Events

Resultate Wirksamkeit

IVZ-Exposition (PK-Analysesatz)

In den intravenösen und oralen Kohorten stellten 26 bzw. 19 Patienten mindestens eine Blutprobe für insgesamt 551 Plasmaproben (333 aus den intravenösen Kohorten, 218 aus den oralen Kohorten) für die PK-Analyse zur Verfügung.

Nicht-kompartimentelle PK-Analyse

In den i.v.-Kohorten waren die maximale Plasmakonzentration (C_{max}) und die Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve bis zur letzten messbaren Konzentration (AUC_{tau}) in der 12-17 J-Kohorte 30-35 % niedriger als in den beiden jüngeren Kohorten. Die Bereiche der einzelnen Werte überschnitten sich jedoch. Die mediane Zeit bis C_{max} (T_{max}) war in allen Alterskohorten ähnlich.

In den oralen Kohorten gab es eine Tendenz, dass die C_{max} - und AUC_{tau} -Werte am Tag 7 in der 12-17 J-Kohorte etwas niedriger waren als in der 6-11 J-Kohorte, die Bereiche der einzelnen Werte überschnitten sich jedoch ebenfalls. Die mediane T_{max} war in beiden Alterskohorten ähnlich.

Populations-PK-Modell Analyse

Das beste Modell war ein 3-Kompartiment-Modell mit kombiniertem Nullter- und Erster-Ordnung-Input und linearer Elimination. Keine der untersuchten Kovariablen (Alter, Geschlecht, Rasse, Body-Mass-Index [BMI], Serumkreatinin, Alanin-Aminotransferase, Aspartat-Aminotransferase, Gesamtbilirubin,

⁶ Neofytos, Dionysios et al. *Effectiveness, Safety, and Patterns of Real-World Isavuconazole Use in Europe (2015-2019)*. Infectious diseases and therapy 2024.

⁷ Arrieta, Antonio C. et al. *Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients*. Antimicrobial agents and chemotherapy 2021.

⁸ Segers, Heidi et al. *Safety, outcomes, and pharmacokinetics of isavuconazole as a treatment for invasive fungal diseases in pediatric patients: a non-comparative phase 2 trial*. Antimicrobial agents and chemotherapy 2024.

Albumin oder alkalische Phosphatase) war für einen der PK-Parameter im besten Modell statistisch signifikant.

Nach der Verabreichung von IVZ waren die vorhergesagten IVZ-Plasma-Wirkstoffexpositionen (AUC im Steady-State [AUC_{ss}]) bei simulierten pädiatrischen Patienten ähnlich wie die AUC_{ss} bei Erwachsenen, die in den Phase-3-Studien SECURE und VITAL behandelt wurden. Die vorhergesagten IVZ-AUC_{ss}-Werte für simulierte pädiatrische Patienten lagen bei 80 % der simulierten Patienten innerhalb des angestrebten Expositionsbereichs von 60 bis 233 µg*h/ml⁹, wenn IVZ i.v. verabreicht wurde, und bei 76 % der simulierten Patienten, wenn es oral verabreicht wurde. Bei intravenöser oder oraler Verabreichung wurde bei einem höheren Anteil simulierter pädiatrischer Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren eine höhere IVZ- AUC_{ss} vorhergesagt als bei jüngeren Kohorten (Abbildung 1).

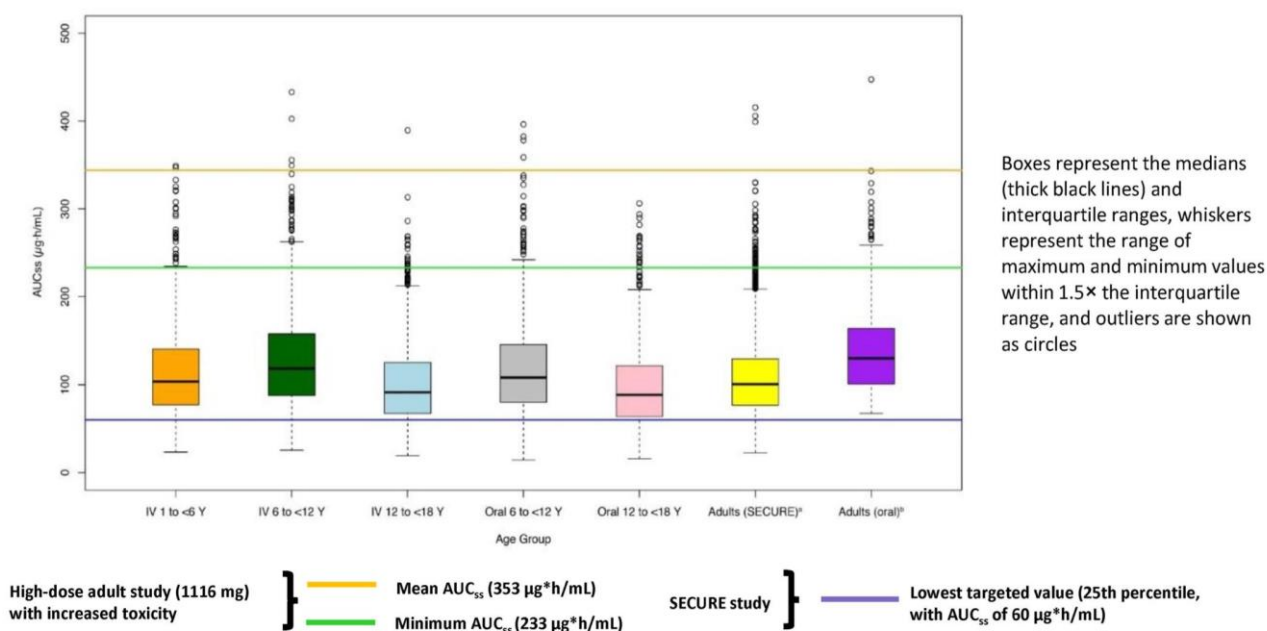


Abbildung 1: Vergleich der vorhergesagten stationären IVZ-Plasma-Wirkstoffkonzentrationen bei simulierten pädiatrischen Patienten mit beobachteten Wirkstoffkonzentrationen bei Erwachsenen.⁹

Resultate Sicherheit

Nebenwirkungen, die während der Behandlung auftraten (TEAEs), waren sowohl in der i.v. (25/27; 92.6 %) als auch in der oralen (18/19; 94.7 %) Kohorte häufig. Die häufigsten TEAEs in beiden Kohorten waren Fieber und gastrointestinale Störungen, hauptsächlich Durchfall in der i.v.-Kohorte (33.3 %) und Erbrechen in der oralen Kohorte (7/19; 36.8 %).

Während der Studie wurden keine invasiven Pilzinfektionen beobachtet. Es wurden zwei nicht-invasive Pilzinfektionen beobachtet (orale Candidiasis). In den i.v.- und oralen Kohorten traten vier Fälle von schweren bakteriellen Infektionen auf.

⁹ Der untere Schwellenwert des Ziel-AUC-Bereichs wurde aus dem 25. Perzentil (60 mg*h/L) des Wirkstoff-Expositionsbereichs in der SECURE-Studie mit erwachsenen Patienten, die die empfohlene klinische Dosis erhielten, abgeleitet. Der obere Schwellenwert (233 mg*h/L) wurde aus dem unteren Ende des Wirkstoff-Expositionsbereichs aus einer früheren klinischen Phase-1-Studie mit hoher Dosis abgeleitet, bei der Toxizität beobachtet wurde (Keirns, J. et al. 2017). Da in der SECURE-Studie keine formale Expositions-Wirkungs-Analyse in der erwachsenen Bevölkerung durchgeführt wurde, die eine Plasmakonzentration des Medikaments in Verbindung mit dem Behandlungserfolg feststellte, wurde die untere Grenze des Zielbereichs für die Plasmakonzentration des Medikaments bei pädiatrischen Patienten willkürlich auf den 25. Perzentilwert für die AUC aus der SECURE-Studie festgelegt.

Tabelle 2: Zusammenfassung der behandlungsbedingten unerwünschten Ereignisse (Sicherheitsanalyseset)

Event	Data for i.v. cohort:				Data for oral cohort:		
	1 to <6 yrs (n = 9)	6 to <12 yrs (n = 8)	12 to <18 yrs (n = 10)	Total (n = 27)	6 to <12 yrs (n = 9)	12 to <18 yrs (n = 10)	Total (n = 19)
Any TEAE (n [%])	7 (77.8)	8 (100.0)	10 (100.0)	25 (92.6)	9 (100.0)	9 (90.0)	18 (94.7)
Any serious TEAE (n [%]) ^b	3 (33.3)	4 (50.0)	5 (50.0)	12 (44.4)	5 (55.6)	3 (30.0)	8 (42.1)
Any TEAE leading to discontinuation of study drug	0	1 (12.5)	1 (10.0)	2 (7.4)	3 (33.3)	1 (10.0)	4 (21.1)
Any drug-related TEAE (n [%]) ^c	3 (33.3)	3 (37.5)	4 (40.0)	10 (37.0)	4 (44.4)	6 (60.0)	10 (52.6)
Any drug-related serious TEAE (n [%]) ^{b,c}	0	0	1 (10.0) ^d	1 (3.7)	1 (11.1) ^e	0	1 (5.3)
Any drug-related TEAE leading to discontinuation of study drug (n [%]) ^c	0	1 (12.5) ^f	1 (10.0) ^d	2 (7.4)	3 (33.3) ^{e,g,h}	0	3 (15.8)
TEAEs occurring in ≥35% of patients in any treatment cohort (n [%])							
Pyrexia	4 (44.4)	5 (62.5)	5 (50.0)	14 (51.9)	5 (55.6)	2 (20.0)	7 (36.8)
Mucosal inflammation	5 (55.6)	4 (50.0)	3 (30.0)	12 (44.4)	0	1 (10.0)	1 (5.3)
Diarrhea	2 (22.2)	4 (50.0)	3 (30.0)	9 (33.3)	2 (22.2)	1 (10.0)	3 (15.8)
Vomiting	2 (22.2)	0	0	2 (7.4)	3 (33.3)	4 (40.0)	7 (36.8)
Pain in extremity	1 (11.1)	1 (12.5)	4 (40.0)	6 (22.2)	1 (11.1)	1 (10.0)	2 (10.5)
Dysuria	0	3 (37.5)	1 (10.0)	4 (14.8)	0	0	0

^d Verlängertes QT-Intervall bei einem 16-jährigen Mädchen (Tag -3 [Ausgangswert], QTc = 479 ms; Tag 7, QTc = 484 ms).

^e Bei einem einzelnen Patienten traten vier schwerwiegende TEAEs (Tachykardie, Übelkeit, Erbrechen und Fieber) auf, drei davon (Übelkeit, Erbrechen und Fieber) führten zum Abbruch der Studie mit dem Prüfpräparat.

^f Erhöhte Leberenzymen (als schwerwiegend eingestuft).

^g Erhöhte Transaminasen

^h Schmerzen im Oberbauch.

Zusätzliche Daten zur Studie

Wichtigste Einschlusskriterien

- Patienten verfügen über einen ausreichenden venösen Zugang, um die Verabreichung des Studienmedikaments (für die IV-Kohorten), die Entnahme pharmakokinetischer Proben und die Überwachung der Sicherheitslabors zu ermöglichen.
- Für die orale Kohorte: Patienten müssen die oralen Kapseln schlucken können.

Wichtigste Ausschlusskriterien

- Frühere Therapie mit Isavuconazoniumsulfat.
- Die gleichzeitige Behandlung mit Medikamenten, die starke CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind (z. B. Ketoconazol)
- Anzeichen für hepatische Dysfunktion.
- Erwartete Überlebensdauer <30 Tage

Patientenfluss

Von 49 Patienten, die sowohl in der i.v.- als auch in der oralen Kohorte aufgenommen wurden, erhielten zwei Patienten in der i.v.-Gruppe und ein Patient in der oralen Gruppe das Studienmedikament nicht; 46 Patienten wurden daher in den Sicherheitsanalysesatz aufgenommen. Von diesen lieferten 45 mindestens eine gültige Plasmakonzentrationsmessung und wurden in den PK-Analysesatz aufgenommen, und 38 schlossen die Studie ab. Dabei brachen 1 Person der i.v.- und 4 der oralen Kohorte die Behandlung aufgrund von unerwünschten Ereignissen (AE) ab.

Baseline-Werte der Studienpopulation

Die Patienten in der i.v.-Gruppe (n=27) waren überwiegend männlich (74.1 %) und weiss (66.7 %), mit einem Alter zwischen 1 und 17 Jahren. In der oralen Gruppe (n=19) war etwas mehr als die Hälfte der Patienten weiblich (52.6 %) und die Mehrheit war weiss (78.9 %), mit einem Alter zwischen 6 und 17 Jahren. Die häufigsten Grunderkrankungen waren akute Leukämie, Neuroblastom und aplastische Anämie. Vier (14.8 %) Patienten in der i.v.-Kohorte und drei (15.8 %) Patienten in der oralen Kohorte hatten zuvor eine hämatopoetische Stammzelltransplantation erhalten. Die Mehrheit (42/46, 91.3 %) der Patienten hatte eine Chemotherapie erhalten oder erhielt diese.

67.4 % der Patienten hatten zuvor systemische Antimykotika erhalten, und 32.6 % der Patienten erhielten während des Behandlungszeitraums gleichzeitig systemische Antimykotika (hauptsächlich Micafungin, Amphotericin B oder Fluconazol; alle Triazole waren nicht schimmelpilzaktiv).

Studie 2 – Segers, Heidi et al. Safety, outcomes, and pharmacokinetics of isavuconazole as a treatment for invasive fungal diseases in pediatric patients: a non-comparative phase 2 trial. Antimicrobial agents and chemotherapy 2024; 68 (12): e0048424

Übersicht

Abgeschlossene multizentrische, nicht-komparative (USA, EU) Phase II-Studie zur Bestimmung der Sicherheit, Verträglichkeit, Wirksamkeit und PK von IVZ zur Therapie bei 31 Patienten mit bestätigter, wahrscheinlicher oder möglicher IA oder IM im Alter von 1 bis 17 Jahren während max. 84 (IA) oder 180 (IM) Tagen.

		Studienstart:	22.08.2019
		Studienende:	14.12.2022
Design	Offene, multizentrische Phase II-Studie		
Hypothese	Deskriptiv → Evaluation der PK, Sicherheit und Verträglichkeit mehrerer Dosen IVZ (i.v. und oral*)		
Population	Immungeschwächte Patienten zwischen 1 und 17 Jahren		
			N = 31
Intervention	Tag 1-2: 1x /8h, Tag 3-84 (IA) oder Tag 3-180 (IM)*: 1x /T	10 mg/kg, max. 372 mg (oral oder i.v.) *	31
Dosisanpassungen	Keine		
Stratifizierung	Keine		
Resultate	Gesamtmortalität Tag 42, Gesamtmortalität Tag 84 /EOT, ORR, TEAE, PK		

* Die Behandlung wurde bei vollständigem Ansprechen beendet

* 200mg IVZ entspricht 372.6 mg Isavuconazoniumsulfat. Die Dosisangaben beziehen sich auf Isavuconazoniumsulfat. Dosierung nach KG siehe unter Abschnitt «Zusätzliche Daten zur Studie». Die orale Therapie wurde mit den 40 mg Kapseln durchgeführt.

* Eine orale Verabreichung war nur für Patienten im Alter von 6-17 Jahren mit einem Körpergewicht von ≥12 kg möglich, die in der Lage waren, Kapseln zu schlucken.

Abkürzungen: EOT: End of Treatment; i.v.: Intravenös; IVZ: Isavuconazol; ORR: Gesamtansprechrate; PK: Pharmakokinetik; TEAE: Treatment Emergent Adverse Events

Studiendesign:

Wenn es klinisch angemessen war, wurden die Patienten bis ein Ansprechen erzielt wurde, oder bis die maximale Therapiedauer erreicht war (84 Tage für IA / 180 Tage für IM) behandelt. (je nachdem, was zuerst eintrat). Die Patienten wurden bis zu 60 Tagen nachbeobachtet (Abbildung 2). Wenn eine andere IFI als eine nachgewiesene oder wahrscheinliche IA oder IM diagnostiziert wurde, wurde die Behandlung auf ein entsprechendes Antimykotikum umgestellt. Die Behandlung konnte nach Ermessen des Prüfers abgebrochen werden, wenn festgestellt wurde, dass eine Fortsetzung der Behandlung nicht im besten Interesse des Patienten wäre, u.A. auch aufgrund von unerwünschten Ereignissen (AE).

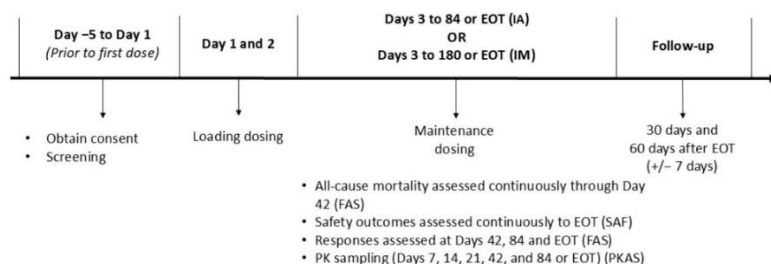


Abbildung 2: Studiendesign mit Auflistung der verschiedenen Analysensets

Abkürzungen: EOT: End of Treatment; FAS: Full Analysis Set; PKAS: Pharmacokinetic Analysis Set; SAF: Safety Analysis Set

Resultate Wirksamkeit

Gesamtsterblichkeitsrate (Tabelle 3):

Das primäre klinische Ergebnis der Gesamtmortalität bis zum 42. Tag lag bei 6.5 % (2/31). Die Todesursachen standen im Zusammenhang mit dem Fortschreiten der IFI und septischen Schock; die Zeitspanne zwischen dem Absetzen von IVZ und dem Tod betrug 5 Tage für den Patienten mit fortschreitender IFD und 20 Tage für den Patienten mit septischem Schock. Ein weiterer Todesfall aufgrund eines Herz-Kreislauf-Kollapses trat 23 Tage nach Absetzen der IVZ-Therapie auf. Alle Todesfälle traten nach Beendigung der Behandlung mit dem Studienmedikament auf, und der Prüfarzt betrachtete die Todesfälle nicht als behandlungsbedingt.

Tabelle 3: Gesamtsterblichkeitsrate nach 42 und 84 Tagen IVZ-Therapie

		IA n=12	IM n=1	Mögliche IFI n=16	Andere IFI n=2	Total n=31
Tag 42	Gesamtmortalität [n, (%)]	1 (8.3)	0	1 (6.3)	0	2 (6.5)
	(95 %-KI) [%]	(0.21; 38.48)	(0.00; 97.50)	(0.16; 30.23)	(0.00; 84.19)	(0.79; 21.42)
	Bekannte Todesfälle [n, (%)]	1 (8.3)	0	1 (6.3)	0	2 (6.5)

Tag 84	Gesamtmortalität [n, (%)] (95 %-KI) [%]	2 (16.7) (2.09; 48.41)	0 (0.00; 97.50)	1 (6.3) (0.16; 30.23)	0 (0.00; 84.19)	3 (9.7) (2.04; 25.75)
	Bekannte Todesfälle [n, (%)]	2 (16.7)	0	1 (6.3)	0	3 (9.7)

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall;

Gesamtansprechrates (ORR):

Die Gesamtansprechrates basierte auf einer Bewertung der Kombination aus klinischen, mykologischen und radiologischen Reaktionen¹⁰. Bei EOT wurde der einzige Patient in der IM-Untergruppe als erfolglos (aufgrund von Progression) eingestuft und beide Patienten in der anderen IFI-Untergruppe wurden als „nicht auswertbar“ für die Gesamtansprechrates eingestuft (Abbildung 3).

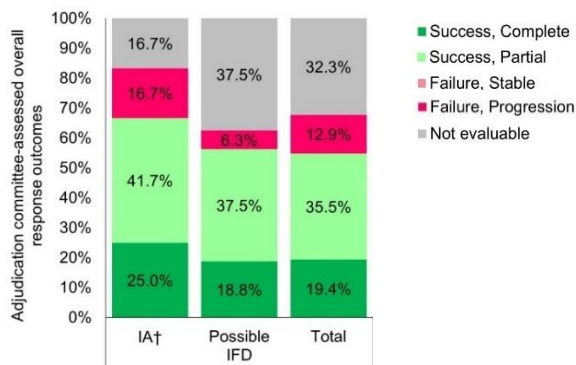
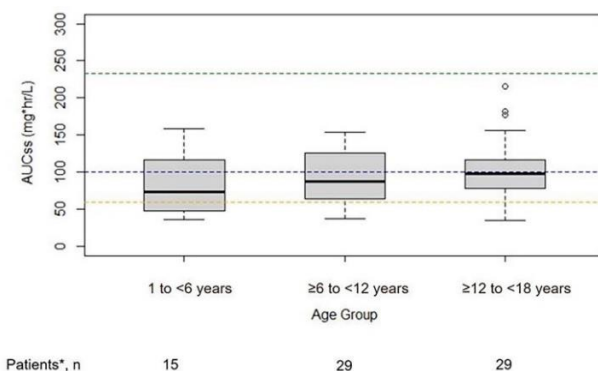


Abbildung 3: Gesamtansprechrates bei EOT (adaptiert von Segers, Heidi et al. 2024)

Pharmakokinetik:

Die PK-Daten von 28 Teilnehmern wurden nach den gleichen Kriterien der Phase I-Studie¹¹ bewertet und mit den bereits vorhandenen Daten der 45 Teilnehmer dieser Studie ergänzt. Der median Wert der AUC_{ss} für alle Altersgruppen lag über dem Zielwert für die Exposition, wobei ca. 80 % eine Exposition von über 60 mg*h/L aufwies. Die Altersgruppe 1-3 J (n=5) wies eine höhere Variabilität in den AUC_{ss}-Werten auf (35.8-103.5 mg*h/L).



Die Boxen stellen den Median und das 25. und 75. Perzentil dar, die Whiskers stellen den Bereich der Maximal- und Minimalwerte innerhalb des 1.5-fachen Interquartilabstands dar und die Ausreißer werden als Kreise dargestellt

Abbildung 4: Vergleich der AUC_{ss}-Werte nach Altersgruppe mit früheren Studien an Erwachsenen. Die gestrichelte blaue Linie ist der mittlere AUC_{ss} (101 mg*h/L) aus der SECURE-Studie. Die gestrichelte grüne Linie ist der minimale (233 mg*h/L) AUC₂₄-Wert in Keirns, J. et al. 2017 und stellt die Obergrenze des angestrebten Expositionsbereichs für pädiatrische Patienten dar. Die gestrichelte orangefarbene Linie ist die Untergrenze des angestrebten Expositionswerts (AUC_{ss}: 60 mg*h/L), der aus dem 25. Perzentil der beobachteten Expositionen bei Erwachsenen aus der Phase-3-Studie SECURE stammt.

Patientenfluss und Exposition

Bei EOT schlossen 61.3 % (19/31) der Patienten in der SAF die Behandlung ohne vorzeitigen Abbruch ab; 63.2 % (12/19) dieser Patienten erreichten die maximal zulässige Behandlungsdauer (IA, 84 Tage; IM, 180 Tage) und die restlichen sieben Teilnehmer beendeten die Behandlung früher (36.8 %, 7/19).

¹⁰ Definitionen; klinisches Ansprechen: Vollständiges oder teilweises Abklingen der zuordenbaren klinischen Symptome und körperlichen Befunde; mykologisches Ansprechen: Eradikation oder Vermutete Eradikation; radiologisches Ansprechen: Verbesserung ≥ 90 , ≥ 50 - < 90 oder ≥ 25 - < 50 % seit Screening

¹¹ Siehe Studie 1: Arrieta, Antonio C. et al. *Safety, Tolerability, and Population Pharmacokinetics of Intravenous and Oral Isavuconazonium Sulfate in Pediatric Patients*. Antimicrobial agents and chemotherapy 2021.

Bei den 12 Patienten, die die Studienbehandlung vor Abschluss oder erfolgreichem Ausgang abbrechen, waren die Gründe für den Abbruch der Behandlung, basierend auf der Kategorisierung des Prüfers, mangelnde klinische Verbesserung (n = 4), Nebenwirkungen (n = 3) und andere (n = 5).

Im Safety Analyseset (SAF) betrug die mittlere und mediane Dauer der IVZ-Behandlung 57.7 bzw. 55.0 (Bereich: 2–181) Tage, wobei 61.3 % (19/31) 42 Tage oder länger behandelt wurden.

Resultate Sicherheit

TEAEs (n = 415) wurden bei 93.5 % (29/31) der Patienten gemeldet, wobei die meisten als mild/moderat bewertet wurden. Bei 9.7 % aller Patienten mit TEAEs und bei 6.5 % mit arzneimittelbedingten TEAEs kam es zu Ereignissen, die zum Abbruch der Behandlung führten. Die häufigsten nicht schwerwiegenden TEAEs waren Fieber, Durchfall, Erbrechen, nicht kardiale Brustschmerzen, Stomatitis, Übelkeit und Aphten.

Insgesamt traten bei 58.1 % der Patienten behandlungsbedingte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) auf, von denen die häufigsten septischer Schock, febrile Neutropenie und Stomatitis waren. Insgesamt traten bei 3/31 (9.7 %) Patienten TEAEs auf, die zum Tod führten, wobei alle diese Todesfälle nach EOT auftraten (Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht über die TEAE des Safety Analysis Sets

Parameter	Subgroup				Total (N = 31)
	Proven/probable IA (n = 12)	Proven/probable IM (n = 1)	Possible IFD ^{b,c} (n = 16)	Other IFD ^d (n = 2)	
Overall TEAE, n (%) ^e	11 (91.7)	1 (100)	15 (93.8)	2 (100)	29 (93.5)
Drug-related	3 (25.0)	1 (100)	5 (31.3)	0	9 (29.0)
Serious TEAE	9 (75.0)	0	9 (56.3)	0	18 (58.1)
Drug-related	1 (8.3)	0	0	0	1 (3.2)
TEAE leading to death	2 (16.7)	0	1 (6.3)	0	3 (9.7)
Drug-related	0	0	0	0	0
TEAE leading to treatment withdrawal	2 (16.7)	0	1 (6.3)	0	3 (9.7)
Drug-related ^f	1 (8.3)	0	1 (6.3)	0	2 (6.5)

Zusätzliche Daten zur Studie

Wichtigste Einschlusskriterien

- Positive Diagnose mit IA oder IM:
 - Nachgewiesene, wahrscheinliche oder mögliche invasive Pilzinfektion (IFI) gemäss den Kriterien EORTC /MSG (2008)¹². Probanden mit „möglicher“ IFI wurden aufgenommen, jedoch mussten diagnostische Tests zur Bestätigung der Infektion als „wahrscheinlich“ oder „nachgewiesen“ innerhalb von 10 Kalendertagen nach der ersten Dosis des Studienmedikaments abgeschlossen sein.
 - Wenn die Testergebnisse nicht die Kriterien für eine nachgewiesene/wahrscheinliche IA oder IM erfüllten, konnten die Testpersonen gemäss den Einschlusskriterien in der Studie unter der Kategorie „mögliche IFD“ verbleiben.
- Die Testperson verfügt über einen ausreichenden venösen Zugang, um die intravenöse Verabreichung des Studienmedikaments zu ermöglichen, oder ist in der Lage, orale Kapseln zu schlucken.

Wichtigste Ausschlusskriterien

- Die Testperson leidet an chronischer Aspergillose, Aspergillom oder allergischer bronchopulmonaler Aspergillose
- Die Testperson hat in den sieben Tagen vor der ersten Dosis mehr als vier Tage lang eine schimmelpilzaktive systemische antimykotische Therapie erhalten, die gegen die primäre invasive Mykose wirksam ist. Die vorherige Anwendung einer prophylaktischen antimykotischen Therapie war zulässig.
- Die gleichzeitige Behandlung mit Medikamenten, die starke CYP3A4-Inhibitoren oder -Induktoren sind (z. B. Ketoconazol)
- Anzeichen für hepatische Dysfunktion.

¹² Pauw, Ben de et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clinical infectious diseases 2008.

- Erwartete Überlebensdauer <30 Tage

Dosierung IVZ

Tabelle 5: Angewendete IVZ-Dosierung nach Applikationsweg und Gewicht. Bei den Kapseln wurde die 40 mg – Dosisstärke verwendet.

	Body weight	Loading dose [†] (every 8±2 h over 48 hours)	Maintenance dose (every 24±2 h) [‡]
IV	≤37 kg	3 x 10 mg/kg	10 mg/kg
	>37 kg	3 x 372 mg	372 mg
Oral*	12 to <18 kg	3 x [149 mg (2 capsules)]	149 mg (2 capsules)
	18 to <25 kg	3 x [223.5 mg (3 capsules)]	223.5 mg (3 capsules)
	25 to <32 kg	3 x [298 mg (4 capsules)]	298 mg (4 capsules)
	≥32 kg	3 x [372.5 mg (5 capsules)]	372.5 mg (5 capsules)

Baseline-Werte der Studienpopulation

Tabelle 6: Baseline-Werte der Studienpopulation

	IA n=12	IM n=1	Mögliche IFI n=16	Andere IFI n=2	Total n=31
Medianes Alter [J]	10.0	14.0	9.0	12.0	10.0
1-11 J [%]	58.3	0	68.8	50	61.3
12-17 J [%]	41.7	100	31.3	50	38.7
Frauen [%]	83.3	0	81.3	100	80.6
Weiss [%]	33.3	100	81.3	50	61.3
Asiatisch [%]	33.3	0	6.3	0	16.1
Grunderkrankung [%]					
Malignität	50	100	68.8	50	61.3
Nicht-Malignität	50	0	31.3	50	38.7
Zuvor verwendete Antimykotika [%]:					
Amphotericin B	na	na	na	na	35.5
Voriconazol	na	na	na	na	16.1
Gleichzeitig verwendete Antimykotika:					
Amphotericin B	na	na	na	na	35.5
Voriconazol	na	na	na	na	35.5
Posaconazol	na	na	na	na	6.5

Antimykotika-Anwendung während der Studie

Laut Studienprotokoll sollte die gleichzeitige Einnahme anderer systemischer Antimykotika vermieden werden. Allerdings wurden bei einer signifikanten Anzahl von Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IA oder IM andere systemische Antimykotika wie PCZ, VCZ und AmB eingesetzt (61.5 %):

Tabelle 7: Gleichzeitige Antimykotika-Therapien während der Studie¹³

Therapeutic Subgroup [†] Chemical Subgroup [‡] Preferred WHO Name	Categorization of IFD [¶]				Total (N = 31)
	Proven or Probable IA (n = 12)	Proven or Probable IM (n = 1)	Possible IFD (n = 16)	Other IFD [§] (n = 2)	
Overall	7 (58.3%)	1 (100.0%)	10 (62.5%)	2 (100.0%)	20 (64.5%)
Antifungals for Dermatological Use	0	1 (100.0%)	2 (12.5%)	1 (50.0%)	4 (12.9%)
Antibiotics	0	0	2 (12.5%)	0	2 (6.5%)
Amphotericin B	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)
Nystatin	0	0	1 (6.3%)	0	1 (3.2%)
Antifungals for systemic use	0	0	0	1 (50.0%)	1 (3.2%)
Terbinafine	0	0	0	1 (50.0%)	1 (3.2%)
Imidazole and triazole derivatives	0	1 (100.0%)	0	0	1 (3.2%)
Clotrimazole	0	1 (100.0%)	0	0	1 (3.2%)
Antimycotics for Systemic Use	7 (58.3%)	1 (100.0%)	10 (62.5%)	2 (100.0%)	20 (64.5%)
Antibiotics	5 (41.7%)	1 (100.0%)	3 (18.8%)	1 (50.0%)	10 (32.3%)
Amphotericin B	1 (8.3%)	0	1 (6.3%)	0	2 (6.5%)
Amphotericin B, liposomal	5 (41.7%)	1 (100.0%)	2 (12.5%)	1 (50.0%)	9 (29.0%)
Other antimycotics for systemic use	2 (16.7%)	1 (100.0%)	5 (31.3%)	1 (50.0%)	9 (29.0%)
Caspofungin [¶]	0	0	3 (18.8%)	0	3 (9.7%)
Micafungin	2 (16.7%)	1 (100.0%)	2 (12.5%)	1 (50.0%)	6 (19.4%)
Triazole and tetrazole derivatives	6 (50.0%)	1 (100.0%)	6 (37.5%)	2 (100.0%)	15 (48.4%)
Fluconazole	0	0	0	1 (50.0%)	1 (3.2%)
Isavuconazonium sulfate [§]	0	1 (100.0%)	3 (18.8%)	1 (50.0%)	5 (16.1%)
Posaconazole	1 (8.3%)	0	0	1 (50.0%)	2 (6.5%)
Voriconazole	5 (41.7%)	1 (100.0%)	4 (25.0%)	1 (50.0%)	11 (35.5%)

Wirksamkeit in der Pädiatrischen Population

Eine Zusammenstellung der Expositionswerte nach i.v. oder oraler Gabe in pädiatrischen und erwachsenen Patienten aus den verschiedenen Studien wurde im EPAR zur pädiatrischen Indikationserweiterung von CRESEMBA¹⁴ erstellt:

Tabelle 8: Die Exposition nach i.v. und oraler Verabreichung nach empfohlener Dosierung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten. Adaptiert vom EPAR zur pädiatrischen Indikationserweiterung von CRESEMBA¹⁴

Alter (Dosis)	C _{max} (mg/L)	C _{min} (mg/L)	AUC (mg·h/L)
I.v. Applikation			
1-2 J (8.1 mg/kg)	12.0 (5.5-28.6)	5.4 (0.8-23.9)	163 (42-506)
3-17 J, <37 kg (5.4 mg/kg)	9.5 (3.9-22.7)	4.7 (0.6-18.5)	138 (31-602)
6-17 J, ≥37 kg (200 mg)	6.5 (1.9-21.9)	3.8 (0.5-17.6)	113 (27-488)
Erwachsene (200 mg)	7.5 (2.9-11.1)	3.6 (0.17-11.0)	101.2 (10-343)
Orale Applikation			
6-17 J, 16-17 kg (80 mg)	4.4 (1.5-18.5)	3.4 (0.5-17.6)	116 (31-539)
6-17 J, 18-24 kg (120 mg)	4.6 (1.3-15.8)	4.1 (0.8-15.2)	129 (33-474)
6-17 J, 25-31 kg (160 mg)	5.0 (1.4-14.4)	4.4 (0.4-13.9)	140 (36-442)
6-17 J, 32-36 kg (180 mg)	5.4 (1.3-24.6)	4.4 (0.5-26.6)	137 (27-677)
6-17 J, ≥37 kg (200 mg)	6.5 (1.9-21.9)	3.8 (0.5-17.6)	113 (27-488)
Erwachsene (200 mg)	7.5 (2.9-11.1)	3.6 (0.17-11.0)	101.2 (10-343)

Sicherheit / Verträglichkeit¹⁵

Sicherheit in der pädiatrischen Population

Die klinische Sicherheit von Isavuconazol wurde bei 77 pädiatrischen Patienten untersucht, die mindestens eine Dosis intravenöses oder orales Isavuconazol erhalten hatten. Dazu gehörten 46 pädiatrische Patienten, die Isavuconazol als Einzeldosis erhielten und die auch andere Antimykotika zur Prophylaxe erhielten, und 31 Patienten mit Verdacht auf oder Bestätigung einer invasiven Aspergillose oder Mukormykose, die Isavuconazol als Primärtherapie für bis zu 181 Tage erhielten. Insgesamt war

¹³ EMA, 12.10.2023 EPAR CRESEMBA Assessment report for paediatric studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006.

¹⁴ EMA, 27.06.2024 EPAR CRESEMBA Addition of a new therapeutic indication (Paed. IA, Paed. IM).

¹⁵ Gemäss vorläufige Fachinformation CRESEMBA Inf. Lös. (Stand: 10.2024); vorläufige Fachinformation CRESEMBA Hartkaps (Stand: 10.2024).

das Sicherheitsprofil von Isavuconazol bei Kindern und Jugendlichen ähnlich wie bei den Erwachsenen. Fieber wurde bei pädiatrischen Patienten häufiger beobachtet als bei Erwachsenen, wurde aber in den meisten Fällen auf die Grunderkrankung zurückgeführt.

Bei anderen Azol-Antimykotika ist eine Pankreatitis als Klasseneffekt bekannt. Unter Anwendung von Isavuconazol wurden bisher, bei noch beschränkter Zahl exponierter Patienten, keine entsprechenden Fälle beobachtet.

Resistenzen

Resistenzmechanismus¹⁶

Eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Triazol-Antimykotika trat bei Mutationen der cyp51A- und cyp51B-Gene von Pilzen auf, die für das Zielprotein Lanosterol-14-alpha-Demethylase codieren, welches an der Biosynthese von Ergosterol beteiligt ist. Es wurde über Pilzstämme mit reduzierter in vitro-Empfindlichkeit gegenüber Isavuconazol berichtet, und eine Kreuzresistenz mit anderen Triazol-Antimykotika kann nicht ausgeschlossen werden.

Gemäss UpToDate¹⁷ wurden in einigen Zentren in den Niederlanden und Westeuropa Triazol-Resistenzraten von über 25 % gemeldet, die mit einem erhöhten Behandlungsversagen und einer erhöhten Sterblichkeit in Verbindung gebracht werden. Diese Resistenzen scheinen mit dem weit verbreiteten Einsatz von Triazol-Fungiziden in Zusammenhang zu stehen.

Medizinische Leitlinien

Invasive Aspergillose

Es liegen diverse publizierte Guidelines^{17,18,19,20,21} zur Behandlung der IA vor, welche in den Grundzügen gleiche Empfehlungen zur medikamentösen Therapie abgeben. Die Wahl des Antimykotikums hängt von der Schwere der Erkrankung, dem Immunstatus des Patienten und dem Risiko für Resistenzen ab. Dabei ist Voriconazol das bevorzugte Medikament für die Erstlinienbehandlung. IVZ wird als gleichwertige Option bei Patienten mit Kontraindikationen oder Nebenwirkungen unter Voriconazol behandelt. Bei einer Azol-Resistenz wird liposomales Amphotericin B empfohlen. Kombinationstherapien können in schweren Fällen erwogen werden.

Posaconazol, IVZ oder Kombinationstherapien mit Echinocandinen werden bei 1L-Therapieversagen oder Unverträglichkeit als Salvage-Therapie eingesetzt. Posaconazol, Voriconazol oder IVZ werden ebenfalls zur Infekt-Prophylaxe bei Hochrisikopatienten empfohlen.

Die Therapiedauer ist je nach Schweregrad der Infektion und zugrundeliegender Erkrankung unterschiedlich, liegt jedoch im Schnitt bei 6-12 Wochen.

Die Therapieansätze für Kinder orientieren sich weitgehend an den Empfehlungen für Erwachsene, da wenig klinische Studien für die pädiatrische Population vorhanden sind. In den spezifisch für die Pädiatrie publizierten Guidelines^{22,23}, wovon die neuste aus dem Jahr 2019 ist, findet IVZ keine Erwähnung, da zu diesem Zeitpunkt keine Zulassung für die Pädiatrie vorlag und wenig Daten einen entsprechenden Einsatz belegten.

Invasive Mukormykose

Dem BAG liegen keine spezifischen Guidelines zur Behandlung der Mukormykose in Kindern vor. Die Empfehlungen zur Behandlung in der Pädiatrie wird von denjenigen für Erwachsene abgeleitet. Dabei

¹⁶ Fachinformation CRESEMBA (Stand: 05.2024).

¹⁷ UpToDate, 11.05.2023 *Treatment and prevention of invasive aspergillosis*. www.uptodate.com (Stand: 01.2025, Zugriffsdatum: 05.02.2025).

¹⁸ Ruhnke, Markus et al. *Treatment of invasive fungal diseases in cancer patients-Revised 2019 Recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO)*. Mycoses 2020.

¹⁹ Ullmann, A. J. et al. *Diagnosis and management of Aspergillus diseases: executive summary of the 2017 ESCMID-ECMM-ERS guideline*. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2018.

²⁰ Patterson, Thomas F. et al. *Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2016.

²¹ Deutsche Gesellschaft fuer Haematologie und medizinische Onkologie *Invasive Pilzinfektionen - Therapie*.

²² Apseimidou, Athanasia et al. *Invasive Aspergillosis in Children: Update on Current Guidelines*. Mediterranean journal of hematology and infectious diseases 2018.

²³ Warris, A. et al. *ESCMID-ECMM guideline: diagnosis and management of invasive aspergillosis in neonates and children*. Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2019.

wird von UpToDate²⁴, Onkopedia²¹ und einer globalen Leitlinie aus dem Jahr 2019²⁵ neben einer chirurgischen Sanierung in erster Linie die Therapie mit liposomalem Amphotericin B empfohlen. IVZ und Posaconazol können als Alternativen eingesetzt werden, teilweise auch als Erhaltungstherapie nach anfänglicher AmB-Therapie. In schweren Fällen kann auch eine Kombination von AmB + PCZ erwogen werden (Abbildung 5).

PCZ oder IVZ können als Prophylaxe für stark immunsupprimierte Kinder erwogen werden.

Die Therapiedauer ist je nach Schweregrad der Infektion und zugrundeliegender Erkrankung unterschiedlich, liegt jedoch im Schnitt bei min. 6 Monaten.

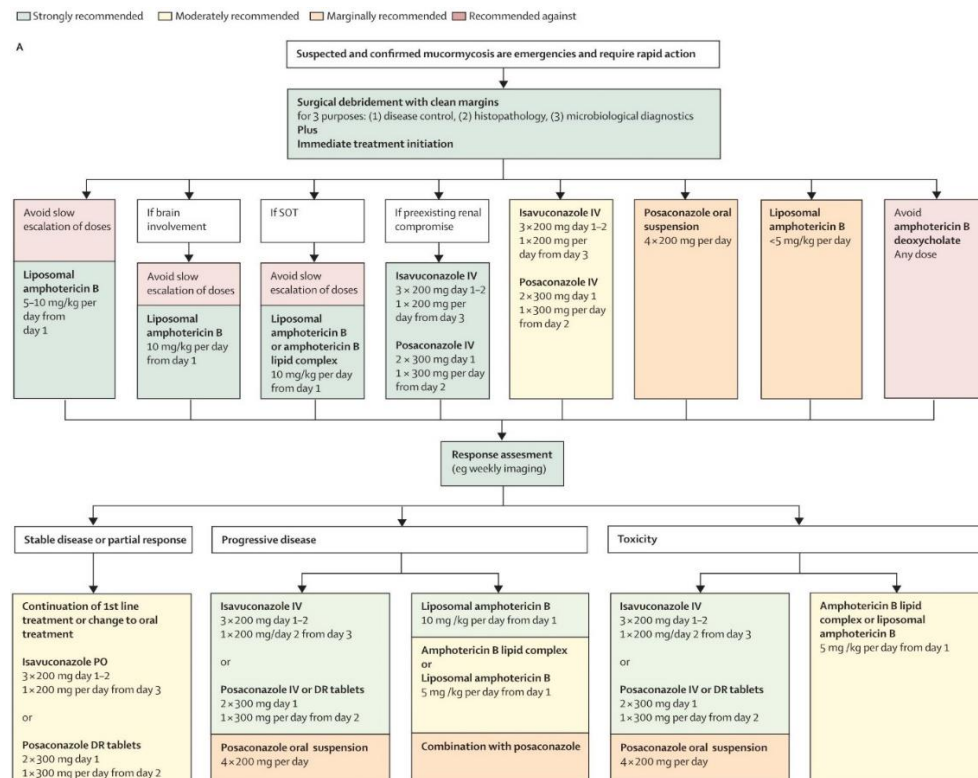


Abbildung 5: Optimales Behandlungsschema der Mukormykose bei Erwachsenen. Abkürzungen: SOT: solid organ transplantation; DR: delayed release

Allgemein

Das EORTC/MSG-Konsortium²⁶ verweist darauf, dass die diagnostische Sicherheit in der klinischen Praxis aufgrund der herausfordernden Diagnostik und der Dringlichkeit einer Behandlung angesichts einer schlechten Prognose bei unbehandelter IFI von untergeordneter Bedeutung sei. Die verschiedenen Therapien werden entsprechend häufig präemptiv eingeleitet, bis die Ergebnisse der diagnostischen Untersuchungen vorliegen und die antimykotische Therapie angepasst wird.

Wirksamkeit: Wirkung und Sicherheit im Vergleich zu anderen Arzneimitteln

Dem BAG liegen keine direkt vergleichenden Studien mit IVZ gegenüber anderen eingesetzten Therapien bei pädiatrischen Patienten vor. In der SECURE-Studie wurde IVZ mit VCZ in der 1L-Behandlung bei 516 erwachsenen Patienten mit vermuteter IA auf non-inferiority getestet. IVZ war bezüglich der Gesamtmortalität bis Tag 42 nicht unterlegen und es wurde ein ähnliches Ansprechen beobachtet.

Zusammenfassung und Beurteilung der Wirksamkeit

Die klinischen Daten zur Wirksamkeit (und Sicherheit) von Isavuconazol (IVZ) in der pädiatrischen Bevölkerungsgruppe sind begrenzt. Zwei pädiatrische klinische Studien wurden eingereicht. In der

²⁴ UpToDate, 25.08.2023 *Mucormycosis (zygomycosis)*. www.uptodate.com (Stand: 01.2025, Zugriffsdatum: 05.02.2025).

²⁵ Cornely, Oliver A. et al. *Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium*. The Lancet. Infectious diseases 2019.

²⁶ Donnelly, J. P. et al. *Revision and Update of the Consensus Definitions of Invasive Fungal Disease From the European Organization for Research and Treatment of Cancer and the Mycoses Study Group Education and Research Consortium*. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America 2020.

Phase-1-Studie 9766-CL-0046 wurden die Pharmakokinetik und die Sicherheit/Verträglichkeit bei 46 pädiatrischen Teilnehmern im Alter von 1 bis 17 Jahren bei der Behandlung von invasiver Aspergillose (IA) oder invasiver Mukormykose (IM) untersucht. Es gibt keine Belege für die Wirksamkeit.

Die einarmige Phase-2-Studie 9766-CL-0107 untersuchte die Pharmakokinetik, Wirksamkeit und Sicherheit/Verträglichkeit bei 31 pädiatrischen Teilnehmern im Alter von 1 bis 17 Jahren bei der Behandlung von IA oder IM. Die Wirksamkeitsdaten wurden nur zu deskriptiven Zwecken erhoben. Laut Studienprotokoll sollte die gleichzeitige Einnahme anderer systemischer, schimmelpilzaktiver Antimykotika (Posaconazol, Amphotericin B und Voriconazol) vermieden werden. Dennoch wurden diese Mittel bei einer signifikanten Anzahl von Patienten mit nachgewiesener oder wahrscheinlicher IA oder IM eingesetzt (61.5 %), wodurch der genaue Beitrag von IVZ zum klinischen Erfolg der Gesamtbehandlung daher schwer zu bestimmen ist.

Direkt-vergleichende Studien bei pädiatrischen Patienten liegen nicht vor.

Der Hauptnachweis für die Wirksamkeit bei der pädiatrischen Indikation ist daher aus der erwachsenen Patientenpopulation zu extrapolieren. Die gezeigten PK-Daten sprechen für eine ähnliche IVZ-Exposition bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten, wenn die empfohlenen Dosierungen angewendet werden.

Die Häufigkeit und Art der beobachteten TEAE war sehr hoch. Dies ist jedoch bei der untersuchten Population mit häufig schweren zugrundeliegenden Erkrankungen und entsprechenden Begleittherapien (Onkologika, Immunsuppressiva) zu erwarten. Die gemeldeten TEAE entspricht im Allgemeinen dem bekannten Sicherheitsprofil von IVZ bei Erwachsenen.

In den aktuellen Leitlinien zu IA oder IM bei pädiatrischen Patienten wird IVZ nicht als Therapieoption erwähnt. Die neueren Leitlinien für Erwachsene sehen den Einsatz von IVZ als weitere Möglichkeit nebst den 1L-Therapien wie VCZ (bei IA) oder AmB (bei IM).

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirksamkeit als erfüllt.

Einfluss auf Limitierung und Auflagen

Es werden keine spezifischen Punkte der Wirksamkeit in der Limitierung oder Auflagen reflektiert. Das BAG führt die beiden Indikationen IA und IM gemäss zugelassener Indikation in der Limitierung auf.

3 Beurteilung der Zweckmässigkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für das Arzneimittel basierend auf folgendem Sachverhalt als erfüllt:

Dosierung/Dosisstärken/Packungsgrössen

Es werden folgende Dosisstärken angeboten:

Trockensub, 200 mg, 1 Vial
Kaps, 40 mg, 35 Stk
Kaps 100 mg, 14 Stk

Die Anwendung wird in der Fachinformation wie folgt empfohlen:

Aufgrund der oralen Bioverfügbarkeit von 98% (siehe «Pharmakokinetik») ist eine Umstellung zwischen intravenöser und oraler Darreichungsform ohne Dosisanpassung möglich, wenn dies klinisch indiziert ist.

Intravenöse Formulierung

Die Erhaltungstherapie muss 12-24 Stunden nach Applikation der letzten Initialdosis beginnen. [...]

Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 1 Jahr: [...]

Initialbehandlung: alle 8 Stunden während der ersten 48 Stunden (d.h. insgesamt 6 Dosen)

Erhaltungstherapie: einmal täglich

Körpergewicht	Höhe der Einzeldosis
< 37 kg	5.4 mg/kg Isavuconazol
≥ 37 kg	200 mg Isavuconazol

Bei Patienten im Alter von 1-3 Jahren kann bei guter Verträglichkeit in Fällen, in welchen (z.B. aufgrund der Grunderkrankung oder der Lokalisation der Infektion) ein schlechtes Ansprechen erwartet wird, eine Dosissteigerung bis auf 8.05 mg/kg einmal täglich erwogen werden. In diesem Fall sollte eine engmaschige Überwachung des Patienten auf eventuelle unerwünschte Wirkungen erfolgen.

Die maximale Höhe jeder einzelnen Initial- oder täglichen Erhaltungsdosis beträgt 200 mg Isavuconazol.

Behandlungsdauer

Die Dauer der Behandlung sollte entsprechend dem klinischen Ansprechen festgelegt werden (siehe «Eigenschaften / Wirkungen»).

Für eine Therapiedauer von mehr als 6 Monaten liegen nur limitierte Daten vor. Eine längere Anwendung sollte daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen [...]

Gemäss Fachinformation ist die rekonstituierte Lösung für max. 24h im Kühlschrank haltbar:

Die chemische und physikalische Gebrauchsstabilität nach Rekonstitution und anschliessender Verdünnung wurde für 24 Stunden bei 2-8 °C und für 6 Stunden bei Raumtemperatur belegt.

Aus mikrobiologischen Gründen sollte die gebrauchsfertige Zubereitung unmittelbar nach Rekonstitution und anschliessender Verdünnung verwendet werden.

Orale Formulierung

Die Hartkapseln müssen unzerkaut geschluckt werden. Sie dürfen nicht zerstossen, oder geöffnet und ihr Inhalt aufgelöst werden. Die Hartkapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Die Erhaltungstherapie muss 12-24 Stunden nach der letzten Initialdosis beginnen. [...]

Kinder und Jugendliche ab dem Alter von 6 Jahren und KG ≥16 kg: [...]

Initialbehandlung: alle 8 Stunden während der ersten 48 Stunden (d.h. insgesamt 6 Dosen)

Erhaltungstherapie: einmal täglich. Die gesamte Tagesdosis muss jeweils auf einmal eingenommen werden.

Körpergewicht	Höhe der Einzeldosis
16 - <18 kg	2 x 40 mg (80 mg)
18 - <25 kg	3 x 40 mg (120 mg)
25 - <32 kg	4 x 40 mg (160 mg)
32 - <37 kg	1 x 100 mg + 2 x 40 mg (180 mg)
≥ 37 kg	2 x 100 mg / 5 x 40 mg (200 mg)

Die Anwendung von Hartkapseln à 100 mg ist bei Kindern und Jugendlichen mit einem KG von mindestens 32 kg möglich. Allerdings wurde die Anwendung der 100 mg Hartkapseln bei Kindern und Jugendlichen nicht spezifisch untersucht.

Für Kinder im Alter von 1-<6 Jahren (sowie für ältere Kinder mit einem KG <16 kg) sind CRESEMBA Hartkapseln nicht geeignet. Für diese Altersgruppe steht nur CRESEMBA Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur Verfügung.

Beurteilung durch Zulassungsbehörden

Swissmedic

Bezüglich der Dosierung bei 1-3-Jährigen soll bei guter Verträglichkeit im individuellen Fall eine höhere Dosierung möglich sein. Ebenfalls soll bei Patienten mit Dysphagie eine Dosierung von 5x40 mg möglich sein. Bei <1-Jährigen ist aufgrund der fehlenden Enzyme zur Umwandlung des Prodrugs in den aktiven Metaboliten eine Therapie mit IVZ nicht geeignet.

In der Fachinformation zu CRESEMBA werden folgende Punkte zur Datenlage bezüglich der Anwendung von IVZ bei IM und bei pädiatrischen Patienten erwähnt:

Unsicherheiten der Datenlage bei Infektionen durch Mucorales-Species Aufgrund der Seltenheit von Infektionen durch Mucorales-Species ist die Datenlage für diese Erreger beschränkt [...]. Für einzelne Mucorales-Species gibt es nur sehr wenige (d.h. häufig auf nur einen oder zwei Patienten beschränkte) klinische Wirksamkeitsdaten. Daten zur Empfindlichkeit sind nur für eine kleine Subgruppe der Fälle verfügbar. Diese Daten zeigen, dass die Isavuconazol-Konzentrationen, die in vitro für eine Hemmung erforderlich sind, für Mucorales höher liegen als die Hemmkonzentrationen für Aspergillus-Species. Darüber hinaus scheint bei Mucorales keine eindeutige Korrelation zwischen der MHK in vitro und dem klinischen Ansprechen zu bestehen.

Anwendung bei pädiatrischen Patienten

Die Wirksamkeit von Isavuconazol wurde in einer Phase II-Studie an 31 Patienten im Alter von 1 bis < 18 Jahren untersucht, von welchen 12 Patienten eine nachgewiesene oder wahrscheinliche invasive Aspergillose und 1 Patient eine Mukormykose aufwies. Die Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten mit invasiver Aspergillose schien dabei jener bei Erwachsenen vergleichbar. Über die Wirksamkeit bei Mukormykose bei pädiatrischen Patienten ist aufgrund der Fallzahl von nur n=1 keine abschliessende Aussage möglich.

[...]

Nach Verabreichung der im Abschnitt «Dosierung/Anwendung» beschriebenen Dosen wurden bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von einem Jahr ähnliche Werte für die AUC_{ss} wie bei Erwachsenen erzielt.

EMA

Am 22.08.2024 wurde die neue 40 mg Dosisstärke und die Erweiterung der Indikation auf pädiatrische Patienten zugelassen:

Powder for concentrate for solution for infusion:

CRESEMBA is indicated in patients from 1 year of age and older for the treatment of

- invasive aspergillosis*
- mucormycosis in patients for whom amphotericin B is inappropriate (see sections 4.4 and 5.1)*

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antifungal agents.

Hard capsules:

CRESEMBA hard capsules are indicated in adults and in paediatric patients from 6 years of age for the treatment of

- invasive aspergillosis*
- mucormycosis in patients for whom amphotericin B is inappropriate (see sections 4.4 and 5.1)*

Consideration should be given to official guidance on the appropriate use of antifungal agents. CRESEMBA 40 mg hard capsules are intended to be used for paediatric patients.

Dabei wird im entsprechenden EPAR²⁷ folgende Nutzen-Risiko-Bewertung gemacht:

There is a need for effective antifungal therapies for invasive aspergillosis and mucormycosis since there are currently only a few treatment options for adults and children. Treatment with isavuconazole might be such an option for the treatment of both IA and IM. Since the clinical data on efficacy (and safety) of isavuconazole in the paediatric population is very limited, proof of efficacy in both indications will be mainly based on adult clinical data. It is therefore considered crucial that, based on the PK data obtained in adults and children, efficacy and safety results from trials conducted in adults can be extrapolated to the paediatric population.

Bridging is possible for paediatric patients and adults.

²⁷ EMA, 27.06.2024 EPAR CRESEMBA Addition of a new therapeutic indication (Paed. IA, Paed. IM).

Therefore, the balance of benefit and risks of the use of isavuconazole in the paediatric population is positive.

FDA

Seit Dezember 2023 ist CRESEMBA mit folgender Indikation durch die FDA zugelassen:

CRESEMBA is an azole antifungal indicated for the treatment of:

Invasive aspergillosis (1.1) and Invasive mucormycosis (1.2) as follows:

- *CRESEMBA for injection: adults and pediatric patients 1 year of age and older*
- *CRESEMBA capsules: adults and pediatric patients 6 years of age and older who weigh 16 kilograms (kg) and greater*

Eine Nutzen-Risiko-Bewertung durch die FDA für die pädiatrische Indikation liegt dem BAG nicht vor.

Beurteilung ausländischer Institute

IQWiG und G-BA

Das Verfahren zur Bewertung der Erweiterung der Indikation auf pädiatrische Patienten ist noch nicht abgeschlossen. Die Nutzenbewertungen durch den G-BA und IQWiG liegen bereits vor, das Ausmass des Zusatznutzens wurde jedoch noch nicht beschlossen.

Dem BAG liegen zur pädiatrischen Indikation keine Bewertungen durch NICE, SMC, NCPE, HAS, TLV, CADTH, oder TGA vor.

Expertengutachten

Es wurde kein Expertengutachten durch die Zulassungsinhaberin eingereicht.

Medizinischer Bedarf

Trotz der derzeit verfügbaren Antimykotika-Therapien ist invasive Aspergillose immer noch mit hohen Sterblichkeitsraten verbunden (30–40 % bei behandelten und 95 % bei unbehandelten Patienten). Die Sterblichkeitsrate bei Mukormykose liegt bei 50–85 %, bei disseminierter Erkrankung bei bis zu 100 %.

Die Wahl einer Antimykotika-Prophylaxe oder -Behandlung für pädiatrische Patienten wird durch das Nebenwirkungsprofil und die pharmakokinetischen Eigenschaften eingeschränkt. Daher werden mehr Behandlungsmöglichkeiten benötigt.

Beurteilung der Zweckmässigkeit

Die angebotenen Packungsgrössen und Dosisstärken erlauben im Allgemeinen eine zweckmässige Therapie. Die Packungsgrössen sind aufgrund der möglichen Therapiewechsel klein gewählt, womit eventuelle Verwürfe minimiert werden können. Die neu angebotene Dosisstärke von 40 mg ermöglicht eine adäquate Dosierung in der Pädiatrie.

Aufgrund der limitierten Haltbarkeit des rekonstituierten Infusionskonzentrates entstehen bei der Behandlung der Patienten ≤ 37 kg teilweise hohe Verwürfe. In Kombination mit den bereits höheren Therapiekosten des Infusionskonzentrates sieht das BAG es als notwendig, diese nur bei medizinischem Bedarf zu vergüten.

Die Behandlung der 1- bis 17-Jährigen entspricht mit derjenigen der Erwachsenen Patienten mit entsprechend angepasster Dosierung. Die dem BAG vorliegenden Guidelines und Beurteilungen durch Zulassungsbehörden begründen diese Einschätzung basierend auf der Extrapolation der vorhandenen Daten der erwachsenen Population und der gezeigten übereinstimmenden Pharmakokinetik. Aufgrund der hohen Mortalität der IFI und der eingeschränkt vorhandenen Therapieoptionen liegt ein medizinischer Bedarf für die beantragte Population vor.

Das BAG erachtet das Kriterium der Zweckmässigkeit für die pädiatrische Anwendung von CRESEMBA mit der neu angebotenen Dosisstärke als erfüllt.

Einfluss auf Limitierung und Auflagen

Zu der bereits unter der Wirksamkeit erwähnten Indikation wird aufgrund der Verwürfe und Kosten der i.v.-Formulierung ein Abschnitt ergänzt, welcher deren Einsatz auf die Fälle mit klarem medizinischem Bedarf eingrenzt.

4 Beurteilung der Wirtschaftlichkeit

Das BAG erachtet das Kriterium der Wirtschaftlichkeit für das Arzneimittel unter folgenden Bedingungen als erfüllt:

- aufgrund des folgenden therapeutischen Quervergleichs (TQV) für CRESEMBA Hartkaps 100 mg, 14 Stk ohne Innovationszuschlag für die Hauptindikation IA:

Präparat, Form, Stärke, Packung	Wirkstoff	FAP ¹ [Fr.]	Dosierung ²	mg / T	TTK [Fr.]
CRESEMBA Kaps, 100mg, 14 Stk	Isavuconazol	707.53	200mg / T	200.00	101.08
VFEND Filmtabl, 200mg, 28 Stk	Voriconazol	1'650.54	200mg 2x / T	400.00	117.90
TQV Niveau [Fr.]					117.90
TQV Preis [Fr.]					825.27

¹ CRESEMBA: beantragter FAP; VFEND Preis vor Patentablauf (01. Februar 2016)

² Mittlere tägliche Dosierung bei Erwachsenen gem. Fachinformation

Das Vergleichspräparat VFEND gilt in den aktuellen Guidelines als Alternative und ist ebenfalls für die Behandlung der IA zugelassen. Aufgrund des Patentschutzes von CRESEMBA wurde für die TQV-Ermittlung der Preis vor Patentablauf von VFEND verwendet.

- aufgrund des folgenden TQV für CRESEMBA Infusionslösung ohne Innovationszuschlag für die Hauptindikation IA:

Präparat, Form, Stärke, Packung	Wirkstoff	FAP ¹ [Fr.]	Dosierung ²	Anz. Pck	Kurkosten (9 Wo) [Fr.]
CRESEMBA Trockensub, 200mg, 1 Vial	Isavuconazol	554.06	200 mg 3x/T, 2 T	67.00	37'122.02
			200 mg/T, 61 T		
AMBISOME Trockensub, 50mg, 1 Durchstf	Amphotericin B	250.60	4 mg/kg /T, 9 Wo	367.92	92'200.75
VFEND Trockensub, 200mg, 1 Durchstf	Voriconazol	166.18	6 mg/kg 2x /T, 1 T	185.42	30'813.10
			4 mg/kg 2x /T, 62 T		
			TQV Niveau [Fr.]	61'506.92	
			TQV Preis [Fr.]	918.01	

¹ CRESEMBA: beantragter FAP; VFEND: Preis vor Patentablauf (01.02.2016); AMBISOME: Preis vor Patentablauf (01.04.2002)

² Mittlere tägliche Dosierung bei Erwachsenen gem. Fachinformation

Gemäss der IDSA-Leitlinie 2016 wird für die invasive Aspergillose eine Behandlungsdauer von 6 bis 12 Wochen empfohlen. Entsprechend wird das arithmetische Mittel von 9 Wochen als Kurdauer berücksichtigt. Es wurde mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 73 kg gerechnet. Die Vergleichspräparate VFEND und AMBISOME gelten in den aktuellen Guidelines als Alternativen und sind in der Schweiz für die Behandlung der IA zugelassen. Aufgrund des Patentschutzes von CRESEMBA wurden für die TQV-Ermittlung die Preise vor Patentablauf der Vergleichspräparate verwendet.

- ohne TQV in der Nebenindikation IM, da aufgrund der Seltenheit der Indikation auf eine separate Preisfestsetzung verzichtet wird,
- unter Berücksichtigung des von der Zulassungsinhaberin eingereichten Auslandpreisvergleichs mit Datum vom 17. Juni 2025, Preisen aus allen 9 Referenzländern (AT, BE, DE, DK, FR, FI, NL, SE, GB) und Wechselkursen zu Fr. 0.95/Euro, Fr. 1.13/GBP, Fr. 0.1277/DKK und Fr. 0.0833/SEK. Daraus resultieren für die verschiedenen Packungen folgende Preise:

	APV
Trockensub, 200 mg, 1 Vial	Fr. 368.80
Kaps, 40 mg, 35 Stk	-
Kaps 100 mg, 14 Stk	Fr. 581.84

- APV und TQV werden je hälftig gewichtet,
- der FAP der neuen 40 mg-Dosisstärke wird linear von der 100 mg-Dosisstärke festgelegt,
- der aktuell gelistete Preis des Infusionskonzentrates ist weiterhin wirtschaftlich,
- zu Preisen von:

	FAP	PP
Trockensub, 200 mg, 1 Vial	Fr. 573.61	Fr. 640.25

Kaps, 40 mg, 35 Stk	Fr. 703.56	Fr. 781.60
Kaps 100 mg, 14 Stk	Fr. 703.56	Fr. 781.60

- mit einer Limitierung:

Infusionskonzentrat

„Invasive Aspergillose (IA)

CRESEMBA wird für die Behandlung der IA bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab dem Alter von 1 Jahr vergütet. Ab dem Alter von 6 Jahren muss ein dokumentierter medizinischer Bedarf für eine i.v.-Gabe vorliegen.

Mukormykose (IM)

CRESEMBA wird für die Behandlung der IM mit einer Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Amphotericin B sowie der IM mit gleichzeitig vorliegender moderater bis schwerer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab dem Alter von 1 Jahr vergütet.

Ab dem Alter von 6 Jahren muss ein dokumentierter medizinischer Bedarf für eine i.v.-Gabe vorliegen.“

Kapseln

„Invasive Aspergillose (IA)

CRESEMBA wird für die Behandlung der IA bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab dem Alter von 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 16 kg vergütet.

Mukormykose (IM)

CRESEMBA wird für die Behandlung der IM mit einer Therapieresistenz oder Unverträglichkeit gegenüber Amphotericin B sowie der IM mit gleichzeitig vorliegender moderater bis schwerer Niereninsuffizienz bei Erwachsenen und pädiatrischen Patienten ab dem Alter von 6 Jahren und mit einem Körpergewicht von mindestens 16 kg vergütet.“

- mit folgender Auflage:

Die 40 mg-Dosisstärke von (20846) CRESEMBA muss spätestens per 01. Januar 2026 auf dem Schweizer Markt verfügbar sein. Wird dem BAG die Marktverfügbarkeit bis spätestens am 12. Dezember 2025 schriftlich bestätigt, so wird die 40 mg-Dosisstärke auf den 01. des Folgemonats auf die SL aufgenommen.

Sollte die 40 mg-Dosisstärke von (20846) CRESEMBA per 01. Januar 2026 noch nicht auf dem Schweizer Markt verfügbar sein, muss für eine spätere Aufnahme erneut ein Gesuch für die Aufnahme einer neuen Dosisstärke (APD) eingereicht werden. Entsprechend wird sich die Preisberechnung nach den geltenden Bedingungen für die Aufnahme einer neuen Dosisstärke richten (siehe dazu Ziffer C.7 des Handbuches betreffend die Spezialitätenliste).