

## PRESSEMITTEILUNG

# Basilea gibt bekannt, dass die U.S. FDA Isavuconazol die Marktzulassung zur Behandlung invasiver Aspergillose und invasiver Mucormykose erteilt hat

**Basel, 6. März 2015** – Basilea Pharmaceutica AG (SIX: BSLN) gab heute bekannt, dass die US-amerikanische Arzneimittelbehörde *Food and Drug Administration* (FDA) Isavuconazol für die Behandlung von invasiver Aspergillose und invasiver Mucormykose für Patienten ab 18 Jahren zugelassen hat. Invasive Aspergillose und Mucormykose (auch bekannt als Zygomycose) sind lebensbedrohliche Pilzinfektionen, die vor allem bei immungeschwächten Patienten auftreten. Der US-Zulassungsantrag (*New Drug Application*, NDA) wurde von Basileas Partner Astellas eingereicht, der das Medikament in den Vereinigten Staaten unter dem Markennamen CRESEMBA® (Isavuconazoniumsulfat) vermarkten wird.

„Wir sind sehr erfreut, dass die FDA Isavuconazol zugelassen hat“, so Ronald Scott, Basileas Chief Executive Officer. „Für Patienten in den USA, die an lebensbedrohlichen invasiven Pilzinfektionen erkrankt sind, bietet sich dadurch eine wichtige, neue Behandlungsoption mit breitem Wirkspektrum.“

Prof. Andrew J. Ullmann, Leiter der Abteilung Infektiologie an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Deutschland, sagte: „Wir suchen dringend nach neuen Wirkstoffen zur Behandlung von Pilzinfektionen, die über ein breites Wirkspektrum, einschliesslich gegenüber den Erregern der Aspergillose und Mucormykose verfügen. Diese Medikamente sollten ein gutes Sicherheitsprofil aufweisen, um auch schwerkranken Patienten verabreicht werden zu können. Das neue Antimykotikum Isavuconazol hat klar das Potenzial, die Patientenbehandlung zu verbessern, da es diesen bisher ungedeckten medizinischen Bedarf adressiert.“

Prof. Achim Kaufhold, Basileas Chief Medical Officer, ergänzte: „Wir erwarten den Abschluss der Begutachtung des von Basilea eingereichten europäischen Zulassungsantrags (*Marketing Authorization Application*, MAA) für Isavuconazol zur Behandlung von invasiver Aspergillose und Mucormykose bei Erwachsenen im vierten Quartal 2015. Darüber hinaus rechnen wir im zweiten Halbjahr 2015 mit *Topline*-Daten aus der Phase-3-Studie ACTIVE zur Untersuchung von Isavuconazol bei der Behandlung invasiver Infektionen mit *Candida*-Hefepilzen, einer möglichen weiteren Indikation.“

Isavuconazol wird zusammen mit Astellas Pharma Inc. entwickelt. Basilea verfügt über die vollständigen globalen Isavuconazol-Rechte ausserhalb der USA und Kanada. In diesen beiden Ländern liegen die exklusiven Rechte bei Astellas. Mit der Zulassung von Isavuconazol zur Behandlung von invasiver Aspergillose in den USA ist eine Meilensteinzahlung von Astellas in Höhe von CHF 30 Mio. verbunden.

Das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Isavuconazol bei Patienten mit invasiver Aspergillose wurde anhand von Daten aus zwei klinischen Phase-3-Studien bei erwachsenen Patienten, die an invasiven Pilzinfektionen erkrankt waren, gezeigt. SECURE war eine randomisierte, doppelt verblindete Studie mit Isavuconazol und einer Vergleichssubstanz zur Behandlung von Patienten mit invasiver Aspergillose. VITAL war eine *Open-label*-Studie mit Isavuconazol, ohne Vergleichssubstanz, zur Behandlung von Patienten mit invasiver Aspergillose und bestehender Nierenschädigung sowie Patienten mit invasiven Infektionen durch andere Pilze, einschliesslich den Erregern der Mucormykose.

In der SECURE-Studie (einer Studie mit 516 Patienten) erwies sich Isavuconazol hinsichtlich des primären Endpunkts der Studie, der 42-Tage-Gesamtsterblichkeit, bei der Behandlung invasiver, durch *Aspergillus*-Schimmelpilze oder andere Fadenpilze hervorgerufener Infektionen als ebenbürtig (*non-inferior*) gegenüber der Vergleichssubstanz Voriconazol. In der mit Isavuconazol behandelten Patientengruppe betrug die 42-Tage-Gesamtsterblichkeit 18.6 Prozent gegenüber 20.2 Prozent in der Voriconazol-Gruppe.

Das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Isavuconazol bei Patienten mit invasiver Mucormykose wurde anhand von Daten aus der VITAL-Studie gezeigt. Diese enthielt eine Subgruppe von 37 Patienten, die an invasiver Mucormykose erkrankt waren. Die Gesamtsterblichkeit in dieser mit Isavuconazol behandelten Gruppe betrug 38 Prozent. Die Wirksamkeit von Isavuconazol zur Behandlung von invasiver Mucormykose wurde nicht in vergleichenden, kontrollierten klinischen Studien evaluiert.

In der SECURE-Studie zeigte das Gesamt-Sicherheitsprofil von Isavuconazol ähnliche Raten bezüglich Sterblichkeit und nicht-letaler unerwünschter Wirkungen wie die Vergleichssubstanz Voriconazol. Weiterhin traten bei Patienten mit invasiver Aspergillose unter Isavuconazol insgesamt statistisch signifikant weniger auf Studienmedikation zurückzuführende unerwünschte Wirkungen auf als unter Voriconazol.<sup>1</sup> Zudem wurden bei Isavuconazol für die Organklassen (*System Organ Classes*) Leber/Galle, Haut und Augen statistisch signifikant weniger auftretende unerwünschte Wirkungen beobachtet als bei Voriconazol.<sup>2</sup>

Die in klinischen Studien bei mit Isavuconazol behandelten Patienten aufgetretenen häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit (26 %), Erbrechen (25 %), Durchfall (22 %), Kopfschmerzen (17 %), erhöhte Leberenzymwerte (17 %), Kaliummangel (14 %), Verstopfung (13 %), Atemnot (12 %), Husten (12 %), periphere Ödeme (11 %) und Rückenschmerzen (10 %).

## Über invasive Aspergillose und invasive Mucormykose

Invasive Aspergillose ist eine lebensbedrohliche Pilzinfektion, die vor allem immungeschwächte Patienten betrifft, beispielsweise Leukämiepatienten. Invasive Aspergillose ist bekannt für eine hohe Morbidität und Sterblichkeit. Invasive Mucormykose (auch bekannt als Zygomycose) ist eine schnell fortschreitende, lebensbedrohliche invasive Pilzinfektion, die sich durch eine hohe Morbidität und Sterblichkeit auszeichnet.

## Über Isavuconazol

Isavuconazol ist ein Antimykotikum aus der Wirkstoffklasse der Azole und die aktive Wirksubstanz des *Prodrugs* Isavuconazoniumsulfat. Der Wirkstoff ist in den USA zur Behandlung von invasiver Aspergillose und invasiver Mucormykose bei Erwachsenen zugelassen. Ausserhalb der USA ist Isavuconazol ein in der Entwicklung befindlicher Wirkstoff und derzeit nicht zum Verkauf zugelassen. Ein von Basilea eingereichter europäischer Zulassungsantrag für Isavuconazol zur Behandlung von invasiver Aspergillose und Mucormykose bei Erwachsenen wird derzeit durch die Europäische Arzneimittelagentur geprüft.

### **Die folgenden Informationen zu Isavuconazol beziehen sich ausschliesslich auf das in den USA zugelassene Präparat:**

Die empfohlene CRESEMBA<sup>®</sup>-Anfangsdosis ist der aufgelöste Inhalt einer Durchstechflasche oder zwei Kapseln (372 mg Isavuconazoniumsulfat, entsprechend 200 mg Isavuconazol) oral oder intravenös alle acht Stunden für insgesamt sechs Dosen (48 Stunden). Die empfohlene Erhaltungsdosis ist der aufgelöste Inhalt einer Durchstechflasche oder zwei Kapseln (372 mg Isavuconazoniumsulfat, entsprechend 200 mg Isavuconazol) einmal täglich bei oraler oder intravenöser Gabe 12 bis 24 Stunden nach der letzten Anfangsdosis. Kapseln können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden. Die intravenöse Gabe von CRESEMBA<sup>®</sup> hat über einen Zeitraum von mindestens einer Stunde unter Verwendung eines *Inline*-Filters zu erfolgen.

### **Wichtige Sicherheitsinformationen zu CRESEMBA® (Isavuconazoniumsulfat)**

CRESEMBA® ist kontraindiziert bei Personen mit bekannter Überempfindlichkeit gegenüber Isavuconazol.

CRESEMBA® darf nicht zusammen mit starken CYP3A4-Inhibitoren wie beispielsweise Ketoconazol oder hochdosiertem Ritonavir (400 mg alle 12 Stunden) verabreicht werden, da starke CYP3A4-Inhibitoren die Plasma-Konzentrationen von Isavuconazol signifikant erhöhen können.

CRESEMBA® darf nicht zusammen mit starken CYP3A4-Induktoren wie Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut oder lang wirksamen Barbituraten verabreicht werden, da starke CYP3A4-Induktoren die Plasma-Konzentrationen von Isavuconazol signifikant erniedrigen können.

CRESEMBA® führte konzentrationsabhängig zu einer Verkürzung des QTc-Intervalls. CRESEMBA® ist kontraindiziert bei Patienten mit familiärem *Short-QT*-Syndrom.

In klinischen Studien wurden unerwünschte Arzneimittelwirkungen auf die Leberfunktion (z. B. Erhöhungen der ALT-, AST-, alkalischer Phosphatase- und Gesamtbilirubinwerte) berichtet. Diese waren in der Regel reversibel und erforderten keinen Abbruch der Behandlung mit CRESEMBA®. Bei Patienten mit schweren Grunderkrankungen (z. B. Blutkrebs) wurden während der Behandlung mit Azol-Antimykotika, darunter auch CRESEMBA®, schwerwiegende Fälle von unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf die Leberfunktion berichtet, wie Hepatitis, Cholestase oder Leberversagen, auch mit tödlichem Ausgang. Zu Beginn und während der Behandlung ist die Leberfunktion zu prüfen. Patienten, die während der Behandlung mit CRESEMBA® Leberanomalien entwickeln, sind daraufhin zu beobachten, ob sich schwere Leberfunktionsstörungen entwickeln. Beim Auftreten von möglicherweise mit CRESEMBA® zusammenhängenden klinischen Krankheitszeichen und Symptomen für eine Leberschädigung ist die Behandlung abzubrechen.

Als infusionsbedingte unerwünschte Wirkungen wurden unter anderem Blutdruckabfall, Atemnot, Schüttelfrost, Benommenheit, Parästhesie und Hypästhesie während der intravenösen Gabe von CRESEMBA® berichtet. Beim Auftreten dieser Reaktionen ist die Infusion von CRESEMBA® zu stoppen.

Schwere Fälle von Überempfindlichkeit und schwerwiegenden Hautreaktionen wie Anaphylaxe oder Stevens-Johnson-Syndrom wurden während der Behandlung mit anderen Azol-Antimykotika berichtet. Sollte ein Patient schwerwiegende unerwünschte Hautreaktionen entwickeln, muss die Behandlung mit CRESEMBA® abgebrochen werden. Bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegenüber anderen Azolen ist bei der Verschreibung von CRESEMBA® Vorsicht geboten.

Während einer Schwangerschaft kann CRESEMBA® fruchtschädigend wirken und sollte daher während einer Schwangerschaft nur dann gegeben werden, wenn der mögliche Nutzen für die Patientin das Risiko für den Fötus übersteigt. Frauen, die während der Behandlung mit CRESEMBA® schwanger werden, wird geraten, ihren Arzt zu kontaktieren.

Nach Verdünnung der intravenösen Formulierung von CRESEMBA® können sich Partikel aus unlöslichem Isavuconazol bilden. CRESEMBA® ist unter Verwendung eines *In-line*-Filters zu verabreichen.

Die bei mit CRESEMBA® behandelten Patienten aufgetretenen häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Übelkeit (26 %), Erbrechen (25 %), Durchfall (22 %), Kopfschmerzen (17 %), erhöhte Leberenzymwerte (16 %), Kaliummangel (14 %), Verstopfung (13 %), Atemnot (12 %), Husten (12 %), periphere Ödeme (11 %) und Rückenschmerzen (10 %).

Die während der klinischen Studien am häufigsten zum dauerhaften Abbruch der CRESEMBA®-Behandlung führenden unerwünschten Wirkungen waren Verwirrheitszustände (0.7 %), akutes

Nierenversagen (0.7 %), erhöhte Bilirubinwerte (0.5 %), Krämpfe (0.5 %), Atemnot (0.5 %), Epilepsie (0.5 %), Atemstillstand (0.5 %) und Erbrechen (0.5 %).

**Die vollständigen Verschreibungsinformationen für die USA können unter folgendem Link abgerufen werden:** <http://astellas.us/docs/cresemba.pdf>

## Telefonkonferenz

Basilea Pharmaceutica AG lädt am Montag, 9. März 2015, um 16:00 Uhr (MEZ) zu einer Telefonkonferenz ein, um den Inhalt der heutigen Pressemitteilung zu besprechen.

Die Einwahlnummern sind:

+41 (0) 58 310 5000 (Europa und ROW)

+1 (1) 631 570 5613 (USA)

+44 (0) 203 059 5862 (UK)

Eine Aufzeichnung wird eine Stunde nach der Telefonkonferenz zur Verfügung gestellt und kann bis Mittwoch, 11. März 2015, um 18:00 Uhr (MEZ) abgerufen werden. Teilnehmer, die sich die Aufzeichnung anhören möchten, wählen:

+41 (0) 91 612 4330 (Europa und ROW)

+1 (1) 866 416 2558 (USA)

+44 (0) 207 108 6233 (UK)

und werden gebeten, die ID 11656 gefolgt vom # Zeichen einzugeben.

## Über Basilea

Basilea Pharmaceutica AG ist ein biopharmazeutisches Unternehmen, das sich auf die Entwicklung von Antibiotika, Antimykotika und Medikamenten zur Krebstherapie spezialisiert hat. Basileas Therapeutika zielen dabei auf das Problem der zunehmenden Resistenzen gegen bzw. das Nicht-Ansprechen auf derzeitige Behandlungsmöglichkeiten ab. Mittels der integrierten Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten der Tochtergesellschaft Basilea Pharmaceutica International AG entwickelt und vermarktet das Unternehmen innovative Medikamente, um den medizinischen Bedarf von Patienten zu adressieren, die an schweren und potenziell lebensbedrohlichen Krankheiten leiden. Basilea Pharmaceutica AG hat ihren Hauptsitz in Basel, Schweiz, und ist an der Schweizer Börse SIX Swiss Exchange kotiert (SIX: BSLN). Für weitere Informationen besuchen Sie bitte die Unternehmens-Website [www.basilea.com](http://www.basilea.com)

## Ausschlussklausel

Diese Mitteilung enthält explizit oder implizit gewisse zukunftsgerichtete Aussagen betreffend Basilea Pharmaceutica AG und ihrer Geschäftsaktivitäten. Solche Aussagen beinhalten bekannte und unbekannt Risiken und Unsicherheitsfaktoren, die zur Folge haben können, dass die tatsächlichen Ergebnisse, die finanzielle Lage, die Leistungen oder Errungenschaften der Basilea Pharmaceutica AG wesentlich von denjenigen Angaben abweichen können, die aus den zukunftsgerichteten Aussagen hervorgehen. Diese Mitteilung ist mit dem heutigen Datum versehen. Basilea Pharmaceutica AG übernimmt keinerlei Verpflichtung, zukunftsgerichtete Aussagen im Falle von neuen Informationen, zukünftigen Geschehnissen oder aus sonstigen Gründen zu aktualisieren.

Für weitere Informationen kontaktieren Sie bitte:

Media Relations	Investor Relations
Peer Nils Schröder, PhD Head Public Relations & Corporate Communications +41 61 606 1102 <a href="mailto:media_relations@basilea.com">media_relations@basilea.com</a>	Barbara Zink, PhD, MBA Head Corporate Development  +41 61 606 1233 <a href="mailto:investor_relations@basilea.com">investor_relations@basilea.com</a>

Diese Pressemitteilung ist unter [www.basilea.com](http://www.basilea.com) abrufbar.

## Quellenangaben

- 1 D. Kontoyiannis et al. A phase 3, randomized, double-blind, non-inferiority trial to evaluate efficacy and safety of isavuconazole versus voriconazole in patients with invasive mold disease (SECURE): outcomes in invasive aspergillosis patients. IDWeek 2014, Vortrag 1211; <https://idsa.confex.com/idsa/2014/webprogram/Paper46236.html> (Zugriff am 3. März 2015)
- 2 J. Maertens et al. A phase 3 randomised, double-blind trial evaluating isavuconazole vs. voriconazole for the primary treatment of invasive fungal disease caused by *Aspergillus* spp. or other filamentous fungi (SECURE). European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2014, Vortrag O230a; [https://www.escmid.org/escmid\\_library/online\\_lecture\\_library/material/?mid=12145](https://www.escmid.org/escmid_library/online_lecture_library/material/?mid=12145) (Zugriff am 3. März 2015)