

« Nouvelles » molécules anti-infectieuses. Quelle place en médecine intensive/réanimation pour l'isavuconazole ?

“New” Drugs for Infectious Diseases: Can Isavuconazole Be Used in Intensive Care?

J. Poissy · T. Duburcq · C. Thieffry · E. Decrucq-Parmentier · D. Mathieu

Reçu le 23 janvier 2017 ; accepté le 2 mars 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé Ces dernières années ont été marquées dans le domaine du traitement antifongique par l'arrivée de triazolés de nouvelle génération, qui ont pris une place de premier ordre dans la prise en charge des infections fongiques filamenteuses sévères. Cependant, leurs effets secondaires et les contraintes d'administration peuvent parfois être un handicap dans leur utilisation. Dans ce contexte, la mise sur le marché en France de l'isavuconazole permet d'envisager une nouvelle alternative à l'amphotéricine B pour la prise en charge de ces infections. Nous présenterons dans cette revue les caractéristiques globales de cette molécule.

Mots clés Antifongiques · Azolés · Isavuconazole · Filamenteux

Abstract In recent years, antifungal strategy has been modified by the new generation of triazoles, which have become drugs of first choice for the management of mould infections. However, their side effects and the constraints in using them can impair their prescription. In this context, the marketing of isavuconazole provides a new alternative to the use of amphotericin to treat these infections. We present, in this article, the main characteristics of this drug.

Keywords Antifungals · Azoles · Isavuconazole · Moulds

J. Poissy (✉) · T. Duburcq · C. Thieffry ·
E. Decrucq-Parmentier · D. Mathieu
Pôle de réanimation, hôpital Salengro-CHRU de Lille,
rue Émile-Laine, F-59037 Lille cedex,
F-59000 Lille, France
e-mail : julien_poissy@hotmail.fr

J. Poissy
Inserm, université de Lille, CHU de Lille,
U995-2 — LIRIC — Lille Inflammation
Research International Center,
F-59000 Lille, France

Ces dernières années ont été marquées dans le domaine du traitement antifongique par l'apparition des triazolés de nouvelle génération (voriconazole, itraconazole, posaconazole), dont l'élargissement du spectre et la biodisponibilité ont permis de les positionner comme classe thérapeutique de première intention en traitement curatif, mais aussi préventif des aspergilloses [1]. Cependant, ces molécules présentent de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant limiter leur usage, et les effets secondaires ne sont pas négligeables. Leur spectre large reste par ailleurs insuffisant sur les Mucorales [2], vis-à-vis desquels le recours à l'amphotéricine B est souvent nécessaire, ce qui peut poser problème chez les patients souffrant d'une altération de leur fonction rénale.

L'arrivée sur le marché d'un autre triazolé, l'isavuconazole, offre une nouvelle alternative thérapeutique d'intérêt [3], du fait d'une efficacité vis-à-vis des champignons filamenteux, avec une excellente biodisponibilité sous forme intraveineuse et orale, un profil de tolérance rassurant et la limitation des interactions médicamenteuses. Les données cliniques restent cependant assez parcellaires et limitées pour le moment.

Présentation de la molécule

Structure chimique et mode d'action

L'isavuconazole est administrée sous forme de prodrogue estérifiée, le sulfate d'isavuconazonium, soluble dans l'eau. C'est un triazolé ou imidazolé N-substitué. Comme toutes les molécules de cette classe, l'isavuconazole va bloquer la transformation du lanostérol en ergostérol, en inhibant l'enzyme lanostérol 14- α -déméthylase, dépendant d'Erg11p. Cette protéine, codée par le gène *ERG11*, est un orthologue du cytochrome P450. La conséquence est une synthèse imparfaite de la membrane cellulaire fongique, qui s'en trouve fragilisée. L'accumulation de stérols méthylés toxiques a aussi un effet délétère [4]. Les effets secondaires principaux des

azolés sont liés à l'inhibition possible du CYP450 humain à l'origine des interactions médicamenteuses possibles et des premiers effets secondaires décrits avec les azolés, du fait de l'inhibition de la synthèse de testostérone et de glucocorticoïdes chez l'homme. Ces effets secondaires ont été considérablement diminués avec les molécules de nouvelle génération.

La particularité de l'isavuconazole est sa chaîne latérale, qui élargit son spectre par rapport aux autres azolés [5].

Il est possible de prévoir que les mécanismes de résistance à l'isavuconazole soient similaires à ceux décrits pour les azolés plus anciens. Ils sont multiples et dépendent des espèces : augmentation de l'expression de pompes à efflux empêchant la pénétration de la molécule dans la cellule, modification de la cible Erg11p par mutations changeant sa composition en acides aminés, surexpression d'*ERG11* et modification de la composition en stérols de la membrane. Ce dernier mécanisme est très rare mais est responsable d'une résistance croisée aux polyènes et aux azolés [6].

Spectre d'activité et acquisition de résistance

In vitro, cette molécule a démontré une activité sur les levures et les champignons filamenteux.

Concernant les levures, l'ensemble des espèces testées ont des CMI basses (CMI₉₀ < 1 mg/l méthode CLSI), à l'exception des *Candida glabrata* pour lesquels les CMI sont plus élevées, et corrélées à celles retrouvées pour voriconazole et posaconazole, ce qui est en faveur de phénomènes de résistance croisée [7,8]. L'isavuconazole est aussi actif sur *Cryptococcus*, au même titre que le voriconazole et le posaconazole, et plus que le fluconazole et la flucytosine [9], et sur des levures plus rares, mais qui peuvent parfois être rencon-

trées en clinique (*Rhodotorula*, *Pichia*, *Trichosporon*, *Geotrichum*...) [10].

Concernant les filamenteux, l'isavuconazole est active sur la majorité des espèces d'*Aspergillus*, *Aspergillus niger* ayant cependant des CMI plus élevées qu'*Aspergillus fumigatus* et *Aspergillus flavus* [7]. Elle peut être active sur des souches résistantes à l'itraconazole, à la caspofungine ou à l'amphotéricine B [11]. Cependant, des résistances croisées aux azolés sont décrites avec une augmentation des CMI qui touche alors aussi l'isavuconazole [12], en lien avec une mutation du gène *CYP51* (mutation ponctuelle et duplication du promoteur) [13,14]. L'autre intérêt majeur de l'isavuconazole est son activité vis-à-vis des Mucorales, avec cependant une distribution étendue des CMI [5], nécessitant de tester la sensibilité des souches cliniques. Cette distribution des CMI peut aussi en partie être expliquée par le manque de standardisation des techniques (inoculum, *endpoint*...), avec des différences, notamment selon les recommandations de l'EUCAST ou du CLSI [15].

Ce dernier point permet d'insister sur le fait que pour l'instant des *breakpoints* clairs pour cette molécule ne sont pas définis, rendant l'interprétation des antifongogrammes difficile. Nous ne disposons donc que des ECOFFs, c'est-à-dire de la distribution épidémiologique des CMI.

Pour les autres champignons, l'isavuconazole est active sur *Scedosporium* à l'exception de l'espèce *Prolificans*, *Scedosporium* étant par ailleurs résistant à l'amphotéricine B. Elle a peu d'activité sur les *Fusarium*. Sur les dimorphiques, les quelques espèces d'*Histoplasma*, de *Coccidioides* et de *Blastomyces* testées avaient des CMI basses [5].

Le spectre global est résumé et comparé à celui de l'amphotéricine B et des autres azolés dans le Tableau 1.

Tableau 1 Comparaison des spectres des différents azolés et de l'amphotéricine B						
	Ampho B	Fluco	Itraco	Vorico	Posaco	Isavuco
<i>Candida spp</i>						
<i>C. albicans</i>	++	+/R	++	++	++	++
<i>C. glabrata</i>	++	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-
<i>C. tropicalis</i>	++	++	++	++	++	++
<i>C. parapsilosis</i>	++	++	++	++	++	++
<i>C. krusei</i>	++	-	+/-	+	+	+
<i>Cryptococcus spp.</i>	++	+	+	++	++	++
<i>Aspergillus spp.</i>	+	-	+/R ^a	++/R ^a	++/R ^a	++/R ^a
Mucorales	++	-	+/-	-	+/-	+ ^b
<i>Scedosporium spp.</i>						
<i>S. apiospermum</i>	-	-	+/-	+	+	+
<i>S. prolificans</i>	-	-	-	+/-	+/-	-
<i>Fusarium</i>	++	-	-	+/-	+/-	-
<i>Histoplasma spp.</i>	+	+	+	+	+	+

^a Résistances croisées possibles, mais préservation de l'isavuco possible aussi
^b À tester. Grande distribution des CMI

Données pharmacocinétiques

La formulation de l'isavuconazole lui confère de nombreux avantages par rapport aux autres azolés. En effet, le sulfate d'isavuconazonium est soluble dans l'eau, ce qui ne nécessite pas une solubilisation par ajout de la cyclodextrine, molécule néphrotoxique adjointe dans les formulations intraveineuses d'itraconazole et de voriconazole [5].

Dans les deux formulations, intraveineuse et per os, 372 mg d'isavuconazium correspondent à 200 mg de la molécule active. La posologie recommandée est de 200 mg par jour après une dose de charges de 200 mg \times 3 par jour pendant deux jours [5]. La prodrogue est dégradée en 30 minutes par voie intraveineuse. Par voie orale, ni la prodrogue ni ses métabolites ne sont dosables, et la C_{\max} est atteinte en deux à trois heures, aux alentours de $2,5 \pm 1 \mu\text{g/ml}$. La pharmacocinétique chez le volontaire sain est linéaire, avec une biodisponibilité excellente de 98 %, sans influence de la prise alimentaire. Il n'y a pas de donnée concernant l'influence du pH gastrique. Le volume de distribution est important, la fixation protéique de plus de 99 %. Il en résulte une demi-vie d'élimination très longue, de 100 à 130 heures, avec une importante accumulation tissulaire, et par conséquent un temps pour obtenir l'équilibre très long. La métabolisation est hépatique, et les métabolites ne sont pas toxiques. Il n'y a pas d'ajustement posologique pour les insuffisances hépatocellulaires modérées, mais les données ne sont pas disponibles pour les insuffisances sévères. La voie d'élimination n'est pas clairement déterminée, mais l'élimination urinaire est très faible. Cela permet d'utiliser la molécule sans ajustement de dose chez les insuffisants rénaux, mais limite par contre son intérêt dans les infections urinaires. La molécule n'est pas dialysable. Elle ne doit pas être administrée chez les femmes enceintes ou allaitantes. Il existe une variation de ces données pharmacologiques en fonction de l'ethnie, avec une clairance diminuée chez les individus d'origine chinoise [5,16–18].

Il y a peu de données chez des sujets malades, mais il semble au moins que chez des patients leucémiques et neutropéniques traités en prophylaxie ces caractéristiques pharmacologiques ne soient pas modifiées, avec une confirmation de la linéarité de la pharmacocinétique [19]. La modélisation mathématique réalisée à partir des données pharmacologiques issues des essais cliniques et des données expérimentales sur modèle murin permet de prédire une obtention de la cible PK/PD chez plus de 90 % des patients souffrant d'une infection à *Aspergillus* et autres champignons filamenteux [20].

Du fait des interactions avec les cytochromes humains, plusieurs interactions médicamenteuses sont possibles. En particulier, la rifampicine, la carbamazépine et les barbituriques d'action prolongée vont augmenter les taux d'isavuconazole, et leur coprescription est donc contre-indiquée. La

coprescription avec les immunosuppresseurs (sirolimus, tacrolimus, cyclosporine, mycophénolate mofétil) et la digoxine est possible, mais les taux sériques de ces médicaments peuvent être augmentés et doivent donc être monitorés. À l'inverse, la coprescription avec l'inhibiteur de protéase lopinavir/ritonavir peut faire baisser les taux de cet antirétroviral et augmenter les taux de l'antifongique, amenant à des précautions d'usage. Par contre, l'association aux AVK et aux IPP est possible sans restriction. Au final, les interactions médicamenteuses restent moins importantes que celles observées avec le voriconazole ou l'itraconazole [5].

Efficacité anti-infectieuse et tolérance

Modèles animaux

L'isavuconazole a été testée sur des modèles murins de candidose invasive et d'aspergillose pulmonaire. Elle a ainsi été comparée au voriconazole et au fluconazole dans un modèle de candidose invasive (infection par voie intraveineuse) à *Candida krusei* et *Candida tropicalis*, selon un schéma thérapeutique (traitement après l'infection) chez des souris rendues neutropéniques soit de manière temporaire, soit de manière persistante. À noter que ce modèle n'était pas léthal. Pour l'infection à *C. krusei*, l'isavuconazole démontrait une efficacité dans la diminution de la charge fongique cérébrale, résultat aussi obtenu avec de fortes doses de voriconazole, alors que le fluconazole était inefficace. Les trois molécules étaient efficaces en ce qui concerne la charge fongique rénale sur les deux espèces de *Candida*, sachant que la charge cérébrale n'était pas évaluée dans l'infection à *C. tropicalis*. L'isavuconazole comme les autres azolés a une action fongistatique et non fongicide sur *Candida*. Il est assez difficile de transposer ces données à l'homme du fait des caractéristiques PK/PD différentes entre l'homme et la souris, au-delà du fait d'avoir une documentation de la diffusion de l'isavuconazole [21]. Cependant, en utilisant le même modèle animal, il semble que l'efficacité de l'isavuconazole soit liée au rapport AUC/CMI (aire sous la courbe rapportée à la CMI) au même titre que les autres azolés [22].

L'isavuconazole a aussi été évaluée dans un modèle d'aspergillose pulmonaire chez la souris neutropénique, en utilisant des souches sauvages d'*A. fumigatus* ainsi que des mutants avec des niveaux variables de résistance. L'efficacité de l'isavuconazole est corrélée à AUC/CMI, la molécule ayant un comportement pharmacocinétique linéaire [23]. L'optimisation de ce rapport peut permettre une efficacité sur des souches présentant des mutations du gène *Cyp51A*, support de la résistance aux azolés, cela pour des CMI intermédiaires. La molécule est cependant inactive sur les souches avec les CMI les plus élevées (8 mg/l) [24].

Données cliniques

Deux indications principales se dégagent pour l'isavuconazole : l'aspergillose invasive et les infections à Mucorales. Deux études de phase 3 ont été publiées.

L'essai SECURE est un essai de phase 3 en double insu multicentrique ayant conclu à la non-infériorité de l'isavuconazole sur le voriconazole dans la prise en charge des infections à champignons filamenteux, sur la mortalité globale comme critère de jugement principal, 258 patients ayant été inclus dans chaque bras sur six ans. Les patients les plus graves n'étaient pas inclus dans l'étude, puisque le fait d'être ventilé était un critère d'exclusion, limitant ainsi l'extrapolabilité des résultats à cette population. Les patients étaient classés selon les catégories infections prouvées, probables, possibles de l'EORTC. Une limite importante de cette étude est liée au fait que le niveau de preuve d'infection à filamenteux était faible puisque 34 % des patients du bras isavuconazole et 44 % du bras voriconazole étaient classés dans la catégorie possible, ainsi que 8 et 10 % respectivement sans infection invasive à filamenteux, introduisant ainsi un biais de sélection important. Il faut aussi noter que plus d'un tiers des malades n'avaient aucune preuve mycologique de l'infection suspectée. La majorité des infections prouvées étaient par ailleurs des aspergilloses, limitant ainsi la possibilité de conclure en ce qui concerne les autres filamenteux. Quatre-vingt-quatre pour cent des patients souffraient d'une hémopathie, et 65 % étaient neutropéniques. L'isavuconazole avait un profil de tolérance supérieur à celui du voriconazole (42 % d'effets secondaires liés au médicament vs 60 %, $p < 0,001$), à l'origine de moins d'interruptions du traitement en rapport avec les effets secondaires (14 vs 23 %). Cependant, au final, environ 54 % des patients dans les deux groupes n'ont pas terminé leur traitement, parmi lesquels 28 % dans le groupe isavuconazole vs 17 % dans le groupe voriconazole pour une réponse au traitement jugée insatisfaisante, ce qui reste compatible avec la non-infériorité au vu des résultats statistiques [25]. Dans une analyse de sous-groupes, dont les résultats sont bien sûr à prendre avec recul, les patients insuffisants rénaux traités par l'isavuconazole avaient une durée d'hospitalisation inférieure à ceux traités par le voriconazole [26]. Une modélisation mathématique à partir de ces données cliniques a pu déterminer que la prescription de l'isavuconazole dans l'aspergillose invasive était coût-efficace par rapport au voriconazole [27].

Pour les infections à Mucorales, il n'y a pas d'essai randomisé contrôlé disponible, pour une maladie rare qui rendrait le recrutement des malades compliqué [5]. L'étude VITAL est donc un essai ouvert multicentrique, dans lequel 37 patients traités par isavuconazole sur cinq ans dans 34 centres ont été comparés à des patients témoins appariés issus du registre FungiScope. L'infection était prouvée dans 86 et 61 % res-

pectivement dans les bras isavuconazole et amphotéricine B, avec des atteintes essentiellement pulmonaires. Les atteintes extrapulmonaires étaient assez déséquilibrées, avec plus de localisation ORL dans le groupe isavuconazole, et plus d'atteintes des parties molles dans le groupe amphotéricine B. Sur les 37 patients traités par isavuconazole, il s'agissait d'un traitement de première intention pour 21 patients, d'un traitement de relais pour infection réfractaire chez 11 patients et d'un relais pour intolérance aux autres antifongiques chez cinq patients. Les réponses cliniques sont assez décevantes, avec 33 % de décès dans le groupe isavuconazole et 41 % dans le groupe amphotéricine B toutes causes confondues à six semaines ($p = 0,595$), la probabilité de survie étant de 50 % dans les deux groupes à 12 semaines. Le profil de tolérance identique à celui relevé dans SECURE, avec moins d'effets secondaires gastro-intestinaux. À noter que les patients ayant bénéficié de l'isavuconazole en deuxième ligne ont le même taux de succès que les patients ayant eu la molécule en première intention [28].

Une autre publication en rapport avec VITAL était un essai en ouvert non randomisé, ayant inclus des patients présentant une infection fongique à cryptocoques et à champignons dimorphiques, infections fongiques rares. Trente-huit patients étaient inclus : neuf cryptococcoses, neuf coccidioïdomycoses, trois blastomycoses, sept histoplasmoses et dix paracoccidioïdomycoses. Parmi les neuf cryptococcoses, trois patients étaient traités après un échec d'amphotéricine B, un seul d'entre eux ayant une stabilisation de l'infection sous isavuconazole. Seulement deux patients étaient considérés comme présentant une réponse complète au traitement. Deux patients étaient en échec de traitement, un patient décédait avec une progression de l'infection, les autres étaient considérés comme ayant une réponse partielle. Aucune donnée n'était fournie en ce qui concerne l'état d'immunosuppression sous-jacente. Les neuf patients traités pour coccidioïdomycose l'étaient par l'isavuconazole en première intention. Un succès thérapeutique était relevé pour deux patients, un succès partiel chez trois patients et une stabilisation de l'infection chez quatre patients. Sur les trois patients traités pour blastomycose, un patient présentait une guérison après traitement prolongé, un patient bénéficiait d'un relais par amphotéricine B devant une maladie disséminée, et le troisième patient retirait son consentement à l'étude. Les sept patients traités pour histoplasmoses l'étaient par l'isavuconazole en première intention, avec succès pour l'un d'entre eux. Les autres patients présentaient une réponse partielle ou une stabilisation de l'infection, hormis un patient avec une infection évolutive. Les dix patients traités pour paracoccidioïdomycose l'étaient aussi en première intention. Un patient présentait une réponse complète au traitement, sept une réponse partielle, deux étaient en échec et décédaient. En termes de tolérance, 87 % des patients présentaient des effets secondaires, similaires à ceux décrits dans

SECURE et VITAL mucormycoses [29]. Ces données sont trop parcellaires pour conclure autrement que par la possibilité d'utiliser l'isavuconazole pour traiter ces infections.

Notons par ailleurs qu'un allongement modéré du QT est possible, quoique de manière moins importante qu'avec le voriconazole. Cela doit être surveillé et amené à la plus grande prudence en cas de coprescription avec d'autres médicaments allongeant le QT ou en cas de cardiopathie congénitale s'accompagnant de cette anomalie électrique [3,5].

Synthèse

On peut retenir de tous ces éléments que l'isavuconazole, nouveau triazolé, a un profil de tolérance qui permet d'envisager son utilisation dans les aspergilloses invasives en alternative au voriconazole, et dans les infections à Mucorales comme alternative à l'amphotéricine B. Ces molécules restent cependant les substances de référence pour la prise en charge de ces infections. Les indications retenues en France (Cresemba®) pour le moment sont une utilisation en seconde intention dans le traitement des mucormycoses en cas d'impossibilité d'utiliser l'amphotéricine B (altération de la fonction rénale) et une première intention possible dans l'aspergillose, notamment aussi en cas d'insuffisance rénale [30]. Dans cette dernière indication, il convient peut-être cependant de réserver cette molécule à des patients pour qui la prescription de voriconazole est difficile [3,5], quoique les toutes récentes recommandations de l'ECIL donnent le même grade de recommandation à ces deux molécules pour la prise en charge des aspergilloses invasives [31]. À l'opposé, les dernières recommandations américaines de l'IDSA positionnent le voriconazole en première intention et placent les formulations liposomales d'amphotéricine B et l'isavuconazole en alternative, avec le même niveau de recommandation pour les deux molécules [1].

De façon générale, l'utilisation de l'isavuconazole en réanimation est probablement à réfléchir dans les situations d'insuffisance rénale limitant la possibilité d'utiliser l'amphotéricine B.

Liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

- Patterson TF, Thompson GR 3rd, Denning DW, Fishman JA, Hadley S, Herbrecht R, Kontoyiannis DP, Marr KA, Morrison VA, Nguyen MH, Segal BH, Steinbach WJ, Stevens DA, Walsh TJ, Wingard JR, Young JA, Bennett JE, (2016) Practice guidelines for the diagnosis and management of Aspergillosis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 63: e1–e60
- Lass-Florl C, (2011) Triazole antifungal agents in invasive fungal infections: a comparative review. *Drugs* 71: 2405–2419
- Shirley M, Scott LJ, (2016) Isavuconazole: a review in invasive Aspergillosis and Mucormycosis. *Drugs* 76: 1647–1657
- Nett JE, Andes DR, (2012) Antifungals: properties and clinical use. In: Calderone RA, Clancy CJ (eds) *Candida and candidiasis*. ASM Press, Washington, DC, pp 345–371
- Miceli MH, Kauffman CA, (2015) Isavuconazole: a new broad-spectrum triazole antifungal agent. *Clin Infect Dis* 61: 1558–1565
- Sanglard D, Odds FC, (2002) Resistance of *Candida* species to antifungal agents: molecular mechanisms and clinical consequences. *Lancet Infect Dis* 2: 73–85
- Pfaller MA, Messer SA, Rhomberg PR, Jones RN, Castanheira M, (2013) In vitro activities of isavuconazole and comparator antifungal agents tested against a global collection of opportunistic yeasts and molds. *J Clin Microbiol* 51: 2608–2616
- Castanheira M, Messer SA, Rhomberg PR, Dietrich RR, Jones RN, Pfaller MA, (2014) Isavuconazole and nine comparator antifungal susceptibility profiles for common and uncommon *Candida* species collected in 2012: application of new CLSI clinical breakpoints and epidemiological cutoff values. *Mycopathologia* 178: 1–9
- Thompson GR 3rd, Wiederhold NP, Fothergill AW, Vallor AC, Wickes BL, Patterson TF, (2009) Antifungal susceptibilities among different serotypes of *Cryptococcus gattii* and *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 309–311
- Thompson GR 3rd, Wiederhold NP, Sutton DA, Fothergill A, Patterson TF, (2009) In vitro activity of isavuconazole against *Trichosporon*, *Rhodotorula*, *Geotrichum*, *Saccharomyces* and *Pichia* species. *J Antimicrob Chemother* 64: 79–83
- Warn PA, Sharp A, Denning DW, (2006) In vitro activity of a new triazole BAL4815, the active component of BAL8557 (the water-soluble prodrug), against *Aspergillus spp.* *J Antimicrob Chemother* 57: 135–138
- Espinel-Ingroff A, Chowdhary A, Gonzalez GM, Lass-Florl C, Martin-Mazuelos E, Meis J, Pelaez T, Pfaller MA, Turnidge J, (2013) Multicenter study of isavuconazole MIC distributions and epidemiological cutoff values for *Aspergillus spp.* for the CLSI M38-A2 broth microdilution method. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 3823–3828
- Chowdhary A, Kathuria S, Randhawa HS, Gaur SN, Klaassen CH, Meis JF, (2012) Isolation of multiple-triazole-resistant *Aspergillus fumigatus* strains carrying the TR/L98H mutations in the *Cyp51A* gene in India. *J Antimicrob Chemother* 67: 362–366
- Camps SM, van der Linden JW, Li Y, Kuijper EJ, van Dissel JT, Verweij PE, Melchers WJ, (2012) Rapid induction of multiple resistance mechanisms in *Aspergillus fumigatus* during azole therapy: a case study and review of the literature. *Antimicrob Agents Chemother* 56: 10–16
- Verweij PE, Gonzalez GM, Wiederhold NP, Lass-Florl C, Warn P, Heep M, Ghannoum MA, Guinea J, (2009) In vitro antifungal activity of isavuconazole against 345 Mucorales isolates collected at study centers in eight countries. *J Chemother* 21: 272–281
- Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Heep M, Schleimer M, Weidekamm E, Brown T, Roehrl M, Beglinger C, (2006) Single-ascending-dose pharmacokinetics and safety of the novel broad-spectrum antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusions (50, 100, and 200 mg) and oral administrations (100, 200, and 400 mg) of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 279–285
- Schmitt-Hoffmann A, Roos B, Maeres J, Heep M, Spickerman J, Weidekamm E, Brown T, Roehrl M, (2006) Multiple-dose pharmacokinetics and safety of the new antifungal triazole BAL4815 after intravenous infusion and oral administration of its prodrug, BAL8557, in healthy volunteers. *Antimicrob Agents Chemother* 50: 286–293

18. Livermore J, Hope W, (2012) Evaluation of the pharmacokinetics and clinical utility of isavuconazole for treatment of invasive fungal infections. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 8: 759–765
19. Cornely OA, Bohme A, Schmitt-Hoffmann A, Ullmann AJ, (2015) Safety and pharmacokinetics of isavuconazole as antifungal prophylaxis in acute myeloid leukemia patients with neutropenia: results of a phase 2, dose escalation study. *Antimicrob Agents Chemother* 59: 2078–2085
20. Desai A, Kovanda L, Kowalski D, Lu Q, Townsend R, Bonate PL, (2016) Population pharmacokinetics of isavuconazole from phase 1 and phase 3 (SECURE) trials in adults and target attainment in patients with invasive infections due to *Aspergillus* and other filamentous fungi. *Antimicrob Agents Chemother* 60: 5483–5491
21. Majithiya J, Sharp A, Parmar A, Denning DW, Warn PA, (2009) Efficacy of isavuconazole, voriconazole and fluconazole in temporarily neutropenic murine models of disseminated *Candida tropicalis* and *Candida krusei*. *J Antimicrob Chemother* 63: 161–166
22. Lepak AJ, Marchillo K, VanHecker J, Diekema D, Andes DR, (2013) Isavuconazole pharmacodynamic target determination for *Candida* species in an in vivo murine disseminated candidiasis model. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 5642–5648
23. Lepak AJ, Marchillo K, Vanhecker J, Andes DR, (2013) Isavuconazole (BAL4815) pharmacodynamic target determination in an in vivo murine model of invasive pulmonary Aspergillosis against wild-type and cyp51 mutant isolates of *Aspergillus fumigatus*. *Antimicrob Agents Chemother* 57: 6284–6289
24. Seyedmousavi S, Bruggemann RJ, Meis JF, Melchers WJ, Verweij PE, Mouton JW, (2015) Pharmacodynamics of isavuconazole in an *Aspergillus fumigatus* mouse infection model. *Antimicrob Agents Chemother* 59: 2855–2866
25. Maertens JA, Raad II, Marr KA, Patterson TF, Kontoyiannis DP, Cornely OA, Bow EJ, Rahav G, Neofytos D, Aoun M, Baddley JW, Giladi M, Heinz WJ, Herbrecht R, Hope W, Karthaus M, Lee DG, Lortholary O, Morrison VA, Oren I, Selleslag D, Shoham S, Thompson GR 3rd, Lee M, Maher RM, Schmitt-Hoffmann AH, Zeiher B, Ullmann AJ, (2016) 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* 387: 760–769
26. Horn D, Goff D, Khandelwal N, Spalding J, Azie N, Shi F, Franks B, Shorr AF, (2016) Hospital resource use of patients receiving isavuconazole vs. voriconazole for invasive mold infections in the phase III SECURE trial. *J Med Econ* 19: 728–734
27. Harrington R, Lee E, Yang H, Wei J, Messali A, Azie N, Wu EQ, Spalding J, (2017) Cost-effectiveness analysis of isavuconazole vs. voriconazole as first-line treatment for invasive Aspergillosis. *Adv Ther* 34: 207–220
28. Marty FM, Ostrosky-Zeichner L, Cornely OA, Mullane KM, Perfect JR, Thompson GR 3rd, Alangaden GJ, Brown JM, Fredricks DN, Heinz WJ, Herbrecht R, Klimko N, Klyasova G, Maertens JA, Melinkeri SR, Oren I, Pappas PG, Racil Z, Rahav G, Santos R, Schwartz S, Vehreschild JJ, Young JA, Chetchotisakd P, Jaruratanasirikul S, Kanj SS, Engelhardt M, Kauffhold A, Ito M, Lee M, Sasse C, Maher RM, Zeiher B, Vehreschild MJ, Vital and FungiScope Mucormycosis Investigators, (2016) Isavuconazole treatment for mucormycosis: a single-arm open-label trial and case-control analysis. *Lancet Infect Dis* 16: 828–837
29. Thompson GR 3rd, Rendon A, Ribeiro Dos Santos R, Queiroz-Telles F, Ostrosky-Zeichner L, Azie N, Maher R, Lee M, Kovanda L, Engelhardt M, Vazquez JA, Cornely OA, Perfect JR, (2016) Isavuconazole treatment of Cryptococcosis and dimorphic mycoses. *Clin Infect Dis* 63: 356–362
30. HAS, (2016). In: Editor (ed) (eds) Book., City, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14849_CRESEMBA_PI-C_INS_Avis2_CT14849.pdf
31. Tissot F, Agrawal S, Pagano L, Petrikos G, Groll AH, Skiada A, Lass-Flörl C, Calandra T, Viscoli C, Herbrecht R, (2017) ECIL-6 guidelines for the treatment of invasive candidiasis, aspergillosis and mucormycosis in leukemia and hematopoietic stem cell transplant patients. *Haematologica* 102: 433-444