

# Vulvovaginale Candidose

## Aktuelle und zukunftssträchtige Therapien

Alex Farr

Stv. Leiter, Abt. für Geburtshilfe und feto-maternale Medizin  
Universitätsklinik für Frauenheilkunde  
Medizinische Universität Wien

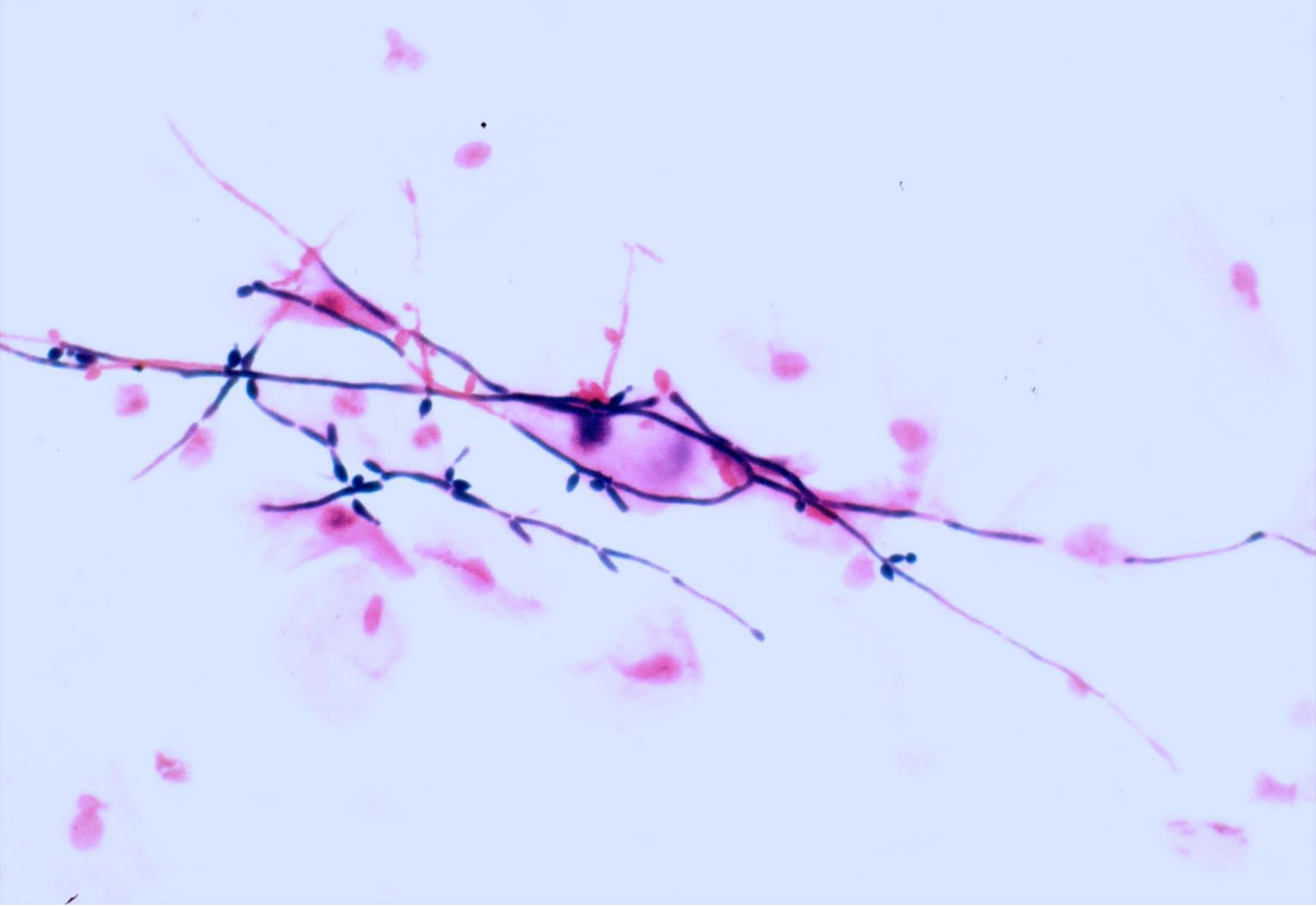
ESIDOG Webinare 2024

# Interessenskonflikte

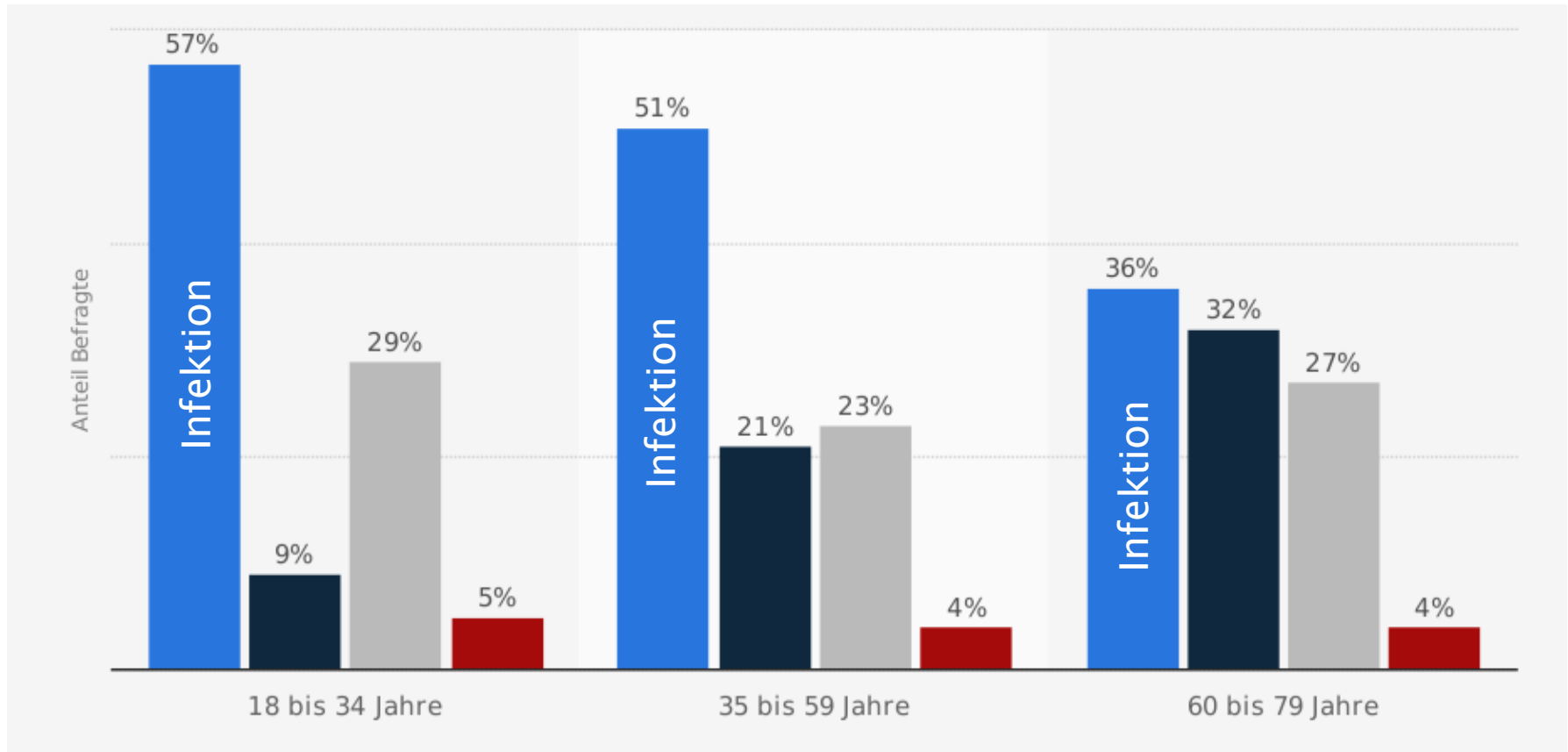
- Forschungsförderung: DGGG e.V., BionTech, ProFem
- Advisory Board: Pierre Fabre, BionTech, Avodes, Schülke
- Vortragstätigkeit: Kade Pharma, Fortbildungskolleg, FomF, Medinova, Pierre Fabre
- Urheberrechtsanspruch: Medinova

# Disclaimer

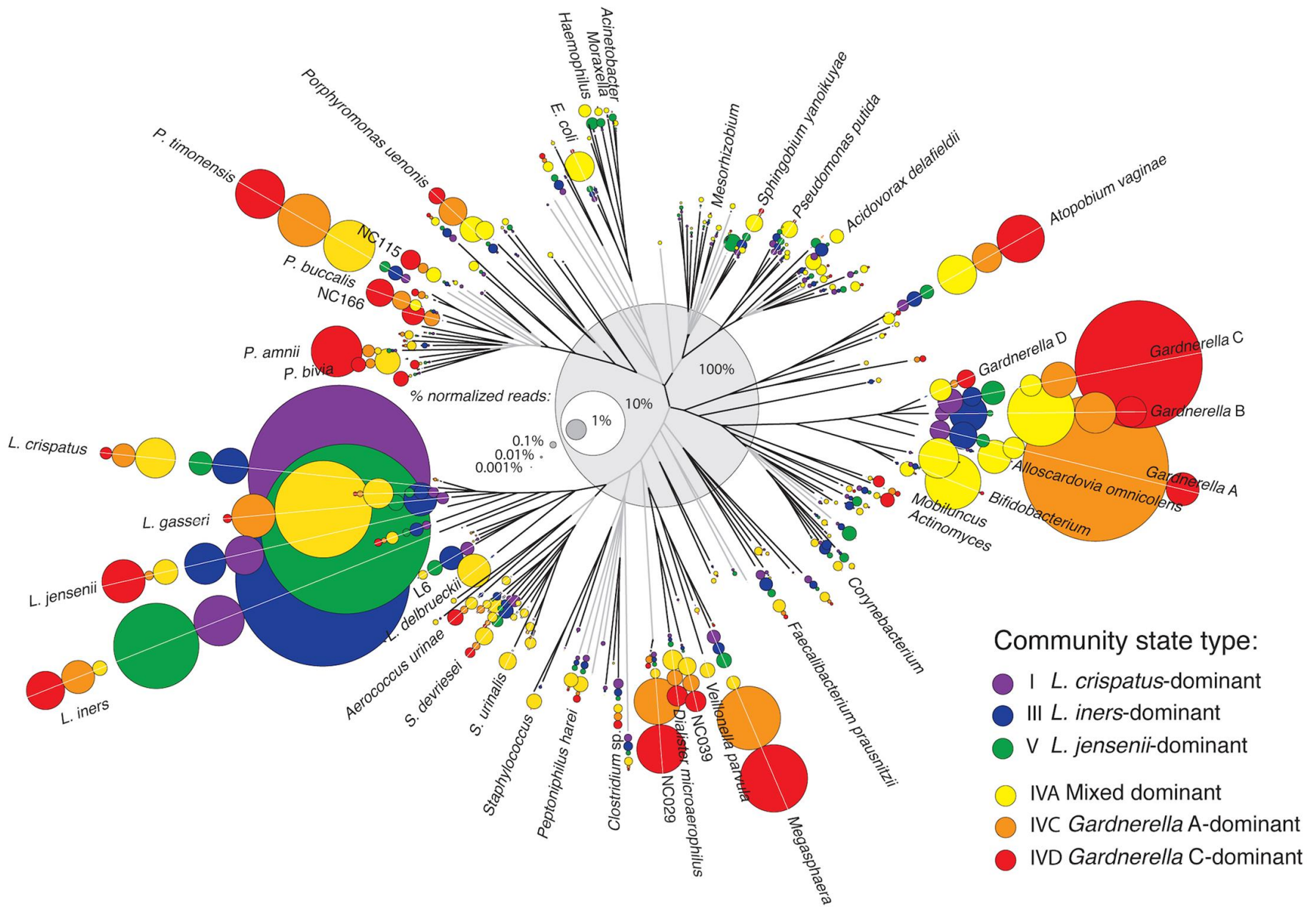
- Diese Präsentation kann off-label-Inhalte enthalten.
- Diese Präsentation dient rein wissenschaftlichen Informationszwecken.
- Die Inhalte dieser Präsentation entsprechen zum Zeitpunkt ihrer Erstellung dem besten Wissensstand.
- Alle Angaben zu Wettbewerbern gründen sich auf öffentlich zugängliche Quellen.
- Richtigkeit und Zusammenhang zum Zeitpunkt der Präsentation, sowie Meinungsäußerungen unterliegen der Verantwortung der/des Vortragenden.



# Hauptgrund für akute Konsultationen in gynäkologischen Praxen



KBV Statista (Deutschland), 2017



Albert AYK et al. *PLoS One*, 2015

# Aktuelle Therapieempfehlung

## Konsensbasierte Empfehlung 10.E5

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die akute VVC sollte je nach individuellen Bedürfnissen der Frau entweder mit lokalen oder mit oralen Antimykotika behandelt werden, während bei einer chronisch RVVC primär die orale Therapie, eventuell im Sinne einer länger andauernden Suppressionstherapie, durchgeführt werden sollte.

- Keine Therapie bei asymptomatischer Kolonisation
- Therapie nur bei Infektion, rezidiv. Candidose oder Immunsuppression
- Topische Imidazolderivate, orale Triazole, Polyene, Ciclopiroxolamin
- Dosis-reduzierende Suppressionstherapie bei rezidiv. Candidose

AWMF 015-072, Sept. 2020

# Therapie der akuten *Candida*-Vulvovaginitis

## Konsensbasiertes Statement 10.S6

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Die Therapie der akuten VVC mit topischen oder oralen Imidazolderivaten, Polyenen und Ciclopiroxolamin zeigt äquivalente Therapieerfolge. Die Behandlung eines asymptomatischen Sexualpartners ist bei einer akuten VVC nicht indiziert.

- Topisches Clotrimazol, Econazol, Isoconazol, Fenticonazol, Miconazol
- Suppositorien/Cremes für 1–3 bzw. 6–7 Tage
- Orales Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Voriconazol
- Alternativen: Polyene (Nystatin), Ciclopiroxolamin

AWMF 015-072, Sept. 2020

# Therapie der Non-*albicans*-Vaginitis

## Konsensbasierte Empfehlung 10.E7

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei chronisch RVVC und Non-*albicans*-Vaginitiden sollte geprüft werden, ob die angegebenen Symptome für eine Mykose sprechen und (nach Resistenzprüfung) tendenziell Reserve-Antimykotika zur Anwendung kommen. Dies gilt insbesondere für Infektionen mit *Candida glabrata*.

- Standard-Therapie versagt öfter, z.B. bei *C. glabrata*
- Lokales Nystatin oder Ciclopiroxolamin
- Borsäure nur unter Kontrazeption als *ultima ratio*
- Pyrimidin-Derivat 17% 5-FU (magistral)
- Echinocandine/Micafungin (off-label-use)
- Antiseptika: Dequaliniumchlorid, Octenidin, etc.

AWMF 015-072, Sept. 2020

# Therapie der chronisch rezidivierenden *Candida*-Vulvovaginitis

## Konsensbasierte Empfehlung 10.E8

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

Bei einer chronisch RVVC kann eine antimykotische Langzeitbehandlung durchgeführt werden, wobei verschiedene Schemata mit geringer Evidenz existieren.

- Erhaltungs-/Suppressionstherapien empfohlen:  
200mg Fluconazol 3x/Woche (Woche 1) → 1x/Woche (Woche 2–8)  
→ 2x/Monat (Monat 3–6) → 1x/Monat (bis zu 1 Jahr)
- Suche nach kausalen Risikofaktoren

AWMF 015-072, Sept. 2020

# Therapie in der Schwangerschaft

## Konsensbasierte Empfehlung 10.E9

Expertenkonsens

Konsensusstärke +++

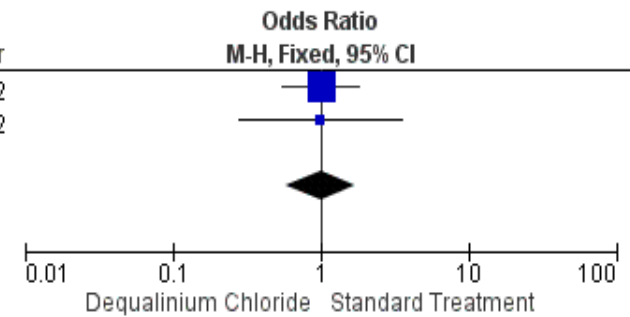
Im Falle einer VVC während der Schwangerschaft soll insbesondere im ersten Trimenon mit lokalem Clotrimazol behandelt werden, um das Risiko für fetale Fehlbildungen und einen Frühabort zu vermeiden.

- Reduktion von Frühgeburten nach Behandlung mit Clotrimazol
- Fraglich erhöhte Frühgeburtenrate nach rezidivierenden Candidose
- Mundsoor und Windeldermatitis wenn im 3. Trimenon unbehandelt
- Orales Fluconazol: CAVE Fallot-Tetralogie, TGA, Abort und LKG-Spalte
- Primär lokale Therapie

AWMF 015-072, Sept. 2020

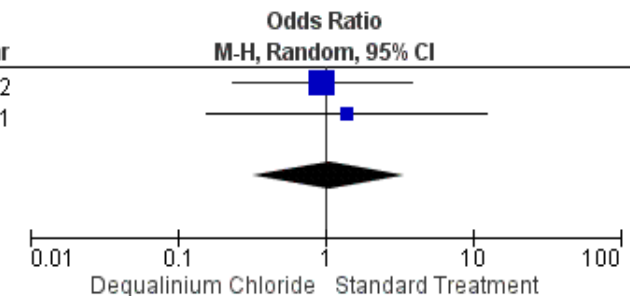
# DQC bei BV

Study or Subgroup	Dequalinium Chloride		Standard Treatment		Weight	Odds Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Fixed, 95% CI		
Petersen et al., 2002	105	135	90	116	81.7%	1.01 [0.56, 1.83]	2002	
Weissenbacher et al., 2012	27	36	15	20	18.3%	1.00 [0.28, 3.53]	2012	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>171</b>		<b>136</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.01 [0.59, 1.73]</b>		
Total events	132		105					
Heterogeneity: Chi <sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (P = 0.99); I <sup>2</sup> = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.03 (P = 0.97)								



# DQC bei VVC

Study or Subgroup	Dequalinium Chloride		Standard Treatment		Weight	Odds Ratio		Year
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI		
Petersen et al., 2002	16	19	56	66	70.6%	0.95 [0.23, 3.88]	2002	
Thamkhantho et al., 2021	8	9	63	74	29.4%	1.40 [0.16, 12.30]	2021	
<b>Total (95% CI)</b>		<b>28</b>		<b>140</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.07 [0.33, 3.47]</b>		
Total events	24		119					
Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.08, df = 1 (P = 0.77); I <sup>2</sup> = 0%								
Test for overall effect: Z = 0.11 (P = 0.92)								



Eckel et al. J Low Gen Tract Dis, 2024

# Ibrexafungerp (SCY-078)

Drug Name: Ibrexafungerp

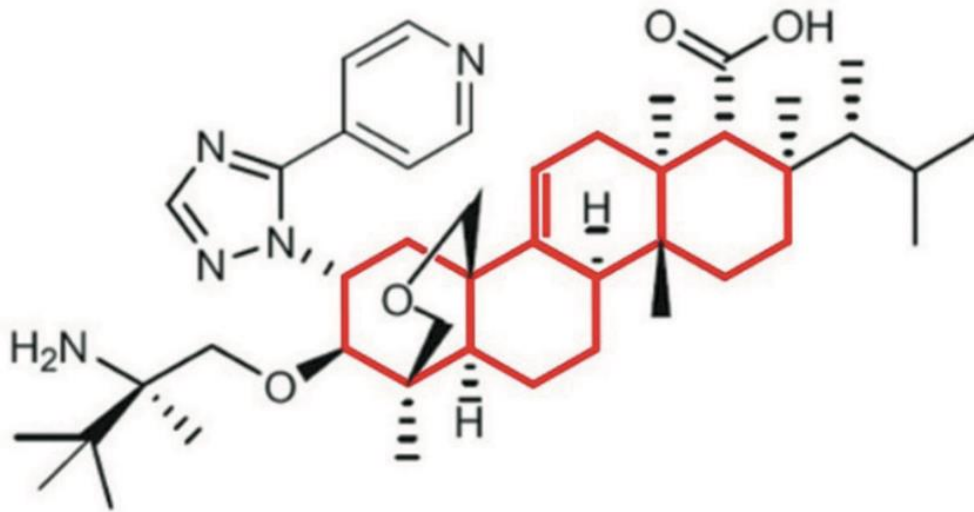
Phase: 3

Indication: Treatment of VVC and prevention of rVVC

Pharmacology Description/Mechanism of Action: Ibrexafungerp (formerly SCY-078) is an orally active, semi-synthetic derivative of enfumafungin and a novel and structurally distinct triterpenoid glucan synthase inhibitor, which leads to a decrease in (1,3)- $\beta$ -D-glucan polymers and a weakening of the fungal cell wall.

Route of Administration: oral

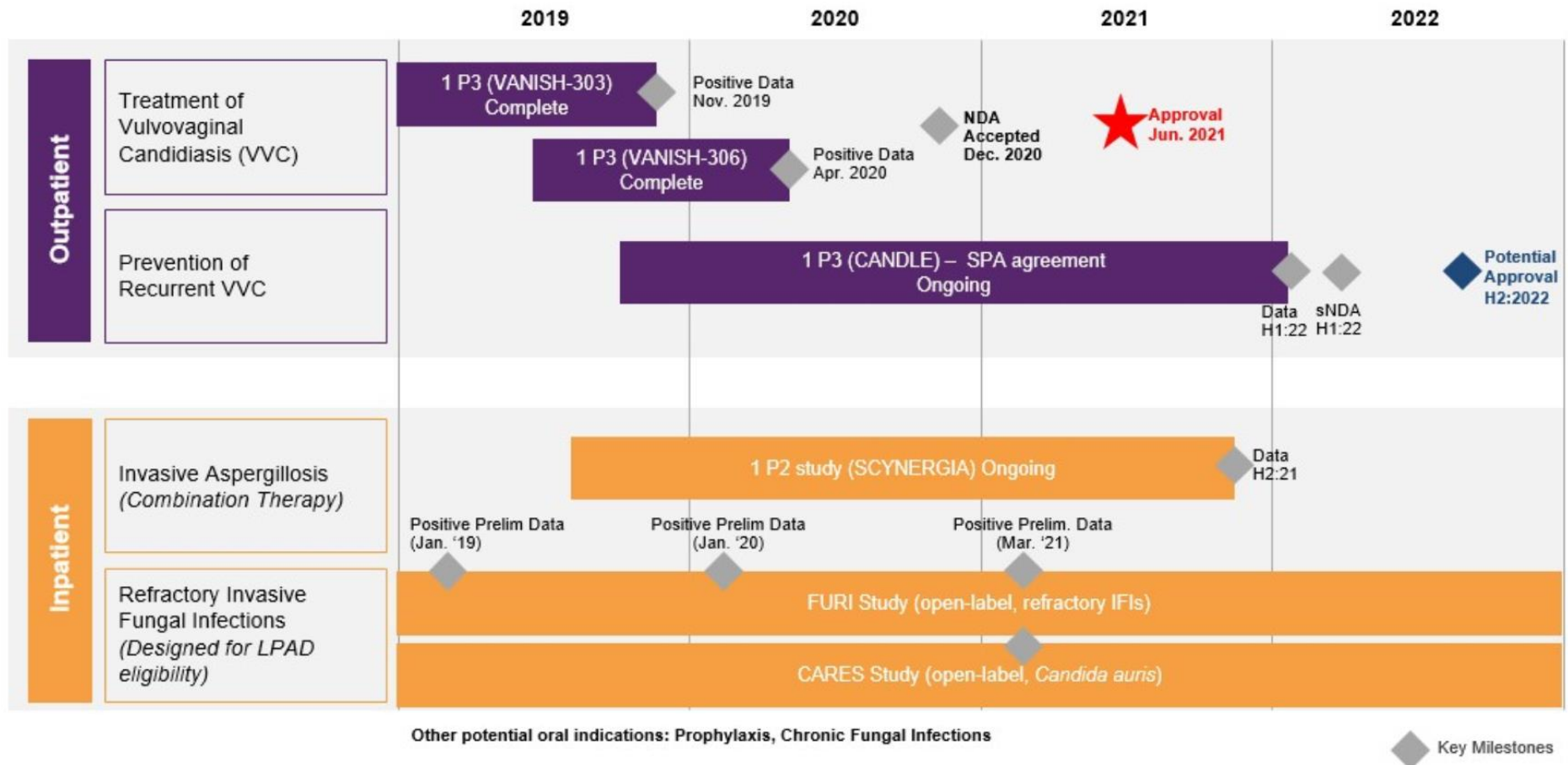
Chemical Structure:



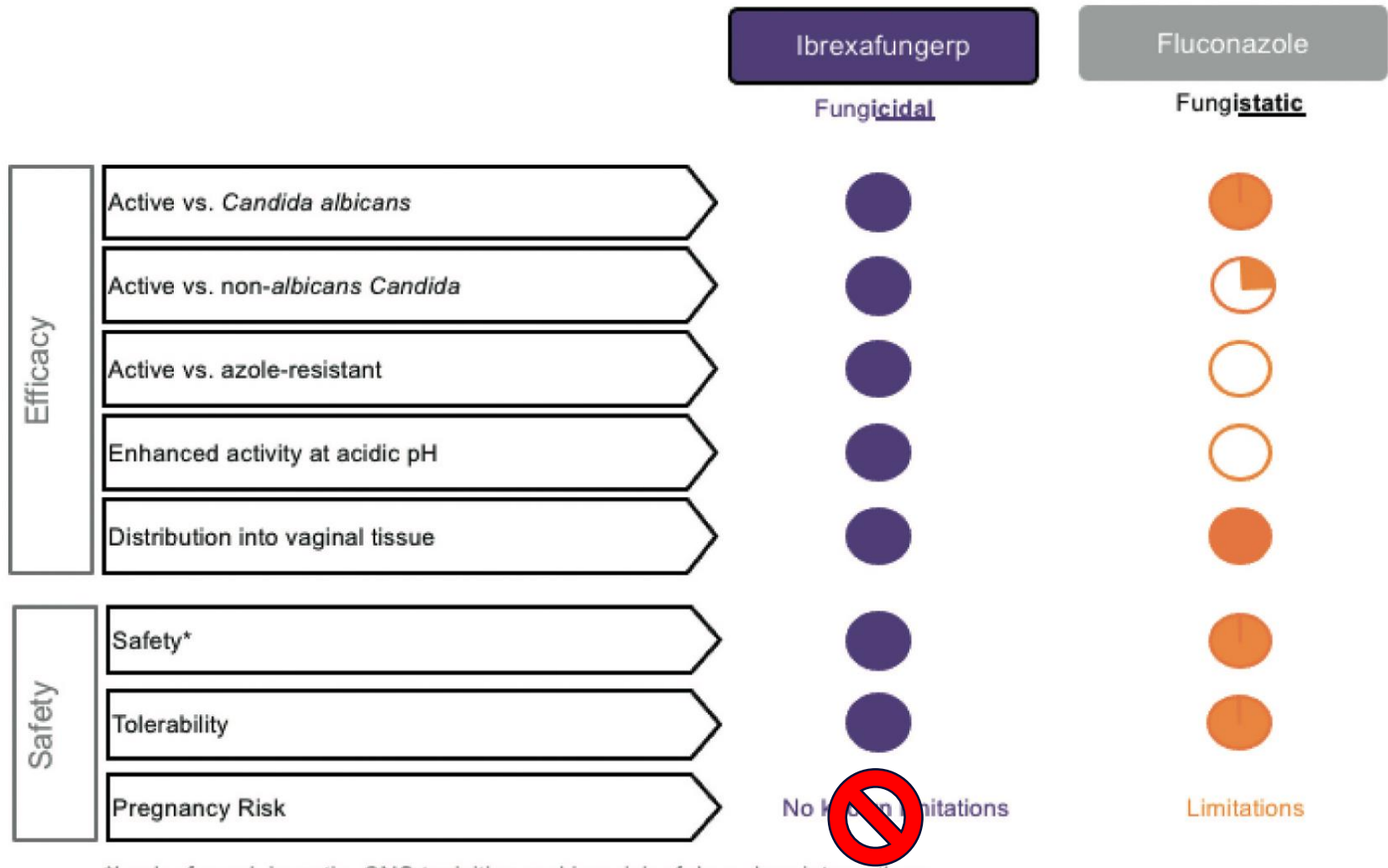
Pivotal Trials: VANISH-303 and VANISH-306 for VVC and CANDLE for rVVC



# Ibrexafungerp



# Ibrexafungerp

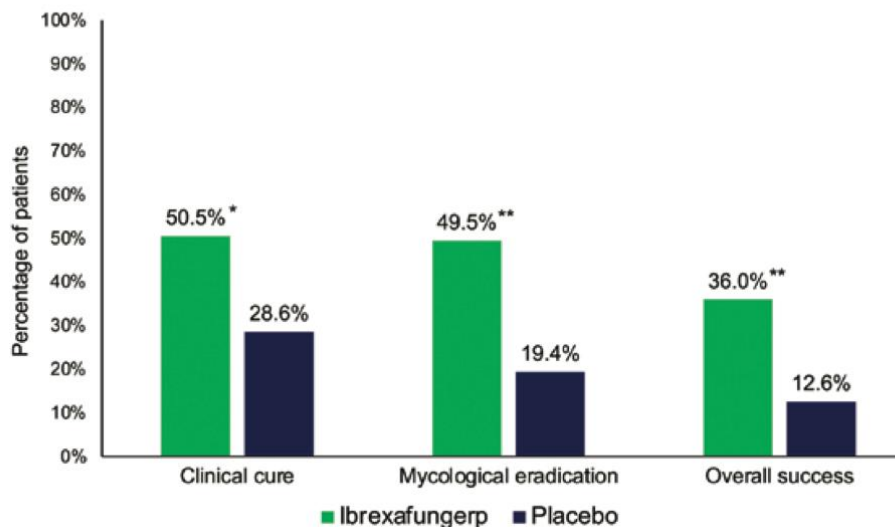


\*Lack of renal, hepatic, CNS toxicities and low risk of drug-drug interactions

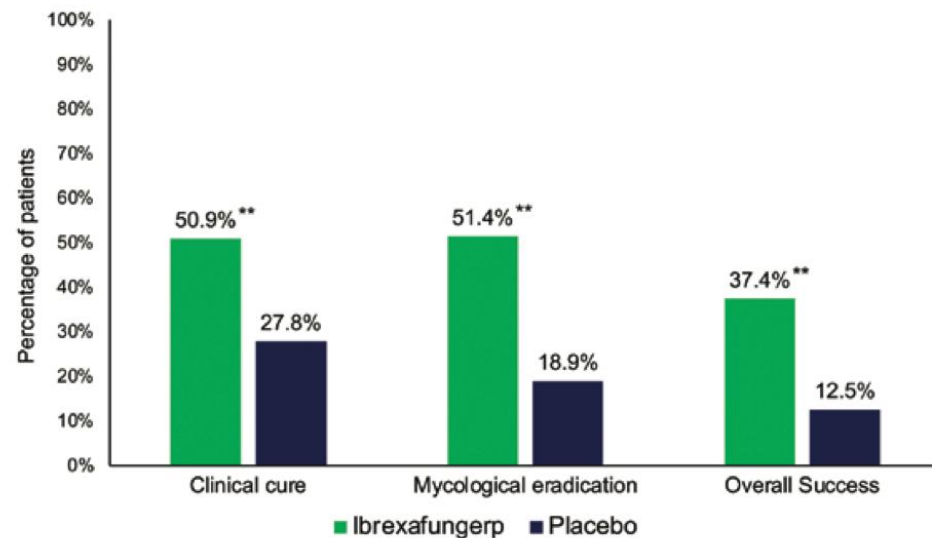
# Ibrexafungerp Versus Placebo for Vulvovaginal Candidiasis Treatment: A Phase 3, Randomized, Controlled Superiority Trial (VANISH 303)

Jane R. Schwebke,<sup>1</sup> Ryan Sobel,<sup>2</sup> Janet K. Gersten,<sup>3</sup> Steven A. Sussman,<sup>4</sup> Samuel N. Lederman,<sup>5</sup> Mark A. Jacobs,<sup>6</sup> B. Todd Chappell,<sup>7</sup> David L. Weinstein,<sup>8</sup> Alfred H. Moffett Jr,<sup>9</sup> Nkechi E. Azie,<sup>10</sup> David A. Angulo,<sup>10</sup> Itzel A. Harriott,<sup>10</sup> Katyna Borroto-Esoda,<sup>11</sup> Mahmoud A. Ghannoum,<sup>12</sup> Paul Nyirjesy,<sup>2</sup> and Jack D. Sobel<sup>13</sup>

A) Efficacy Outcomes at TOC Visit (Day 10)



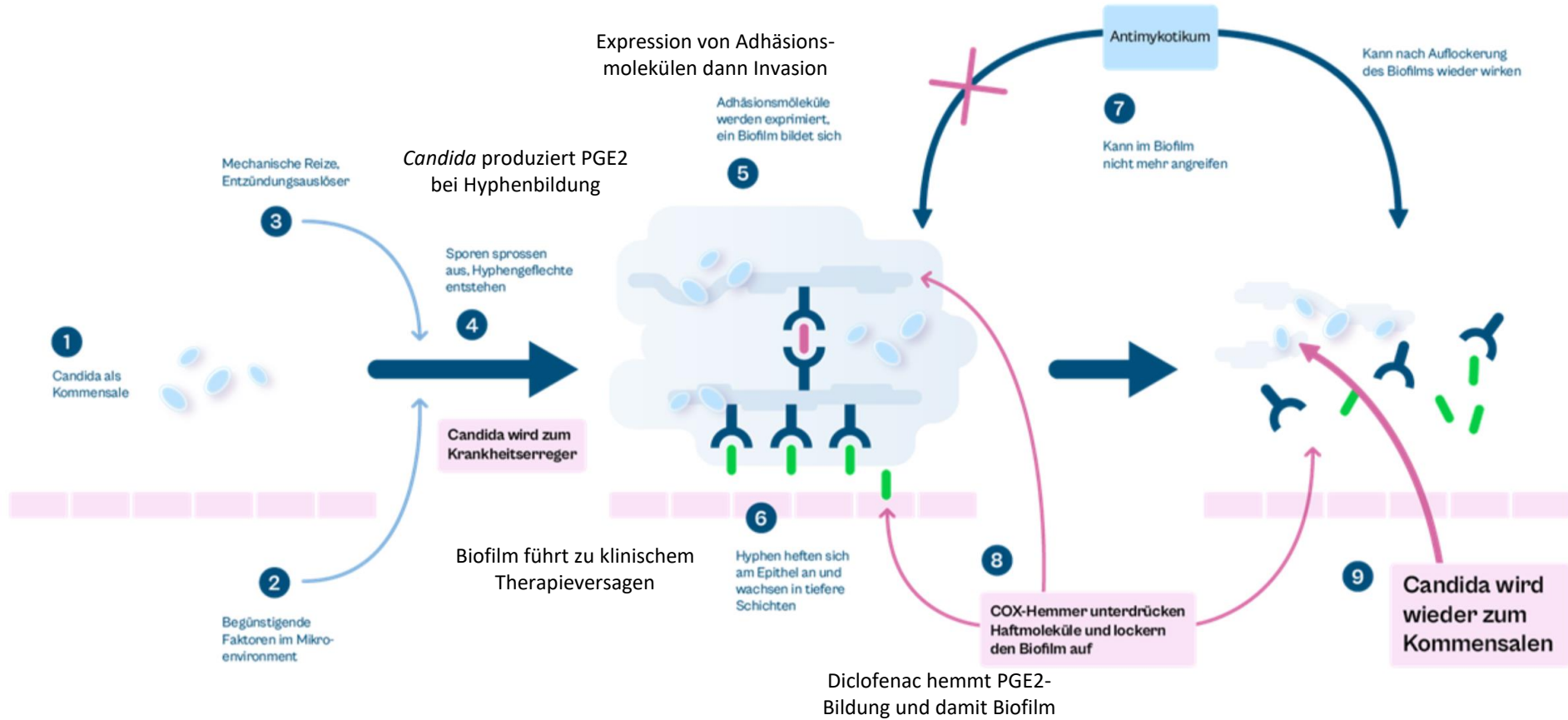
B) Efficacy Outcomes at TOC Visit (Day 10) for Patients With *C. albicans* Infection



# Company Announcement

**JERSEY CITY, N.J., Sept. 27, 2023 (GLOBE NEWSWIRE) -- SCYNEXIS, Inc.** is conducting a voluntary nationwide recall of 2 lots of BREXAFEMME® (ibrexafungerp tablets) to the consumer level in the US market due to potential cross contamination with a non-antibacterial  $\beta$ -lactam drug substance in the ibrexafungerp citrate used to manufacture the BREXAFEMME® tablets. During a review of manufacturing equipment and cleaning activities at a supplier, SCYNEXIS was made aware of potential cross-contamination risk with a non-antibacterial beta-lactam drug substance. This press release provides additional details on the voluntary product recall recently disclosed by SCYNEXIS.

**Risk Statement:** The potential cross contamination with a non-antibacterial beta-lactam drug substance could lead to hypersensitivity reactions such as swelling, rash, urticaria and anaphylaxis, a potentially life-threatening adverse reaction. To date, SCYNEXIS has not received any reports of adverse events established to be due to the possible beta-lactam cross contamination.



- 1 Matheson et al. Recurrent vulvovaginal candidiasis: A review of guideline recommendations, ANZJOG 57(2) 2017, 139-145.
- 2 Sobel J et al., 2004. Maintenance Fluconazole Therapy for Recurrent Vulvovaginal Candidiasis
- 3 Donders G, Bellen G, Byttebier G et al. Individualized decreasing dose maintenance fluconazole regimen for recurrent vulvovaginal candidiasis (ReCiDiF trial). Am J Obstet Gynecol 2008; 199: 613.e1–613.e9

Noe M (with permission)

# Prof-001

Projekt	Indikation	Entwicklungsstand				
Candiplus® - ProF-001	RVVC					
ProF-001	Dermal					
Prof-002	BV					
Prof-003	AV					
Prof-004	Chronische Blasenentzündung					
Prof-005	OAB/UII					
		Lead candidate	Preclinical/ PoC	Phase 1	Phase 2	Phase 3



Noe M (*with permission*)

Clinical study	Main objectives	Status	Results
Pharmakokinetic pilot study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Determination of mutual impact on pharmakokinetic properties of drug substances</li> <li>Determination of cmax tmax values</li> <li>Evaluation of analytical methods</li> </ul>	completed	<ul style="list-style-type: none"> <li>No mutual impact of drug substances on PK parameters</li> <li><math>C_{max}</math> of clotrimazole as well as diclofenac in <b>nanogram/ml ranges</b> - significantly below systemically relevant concentrations</li> <li>Confirmation of suitability of analytical methods</li> </ul>
Phase 2a study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Dose finding</li> <li>PoC in acute phase treatment</li> <li>indicative results regarding prevention of relapses</li> </ul>	completed	<ul style="list-style-type: none"> <li>Clinical cure rate in the acute episode was significantly increased (100% vs 40%)</li> <li>Time to pain relief significantly shorter</li> <li>A positive trend for the prevention of relapses was demonstrated</li> </ul>
Phase 2b/3 study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Safety and efficacy of ProF-001 after vaginal administration compared to oral fluconazole for the treatment and prophylaxis of RVVC</li> </ul>	completed	
Pharmakokinetic study	<ul style="list-style-type: none"> <li>Determination of PK parameters of final formulation in healthy probands and patients</li> </ul>	<i>planned 2024</i>	

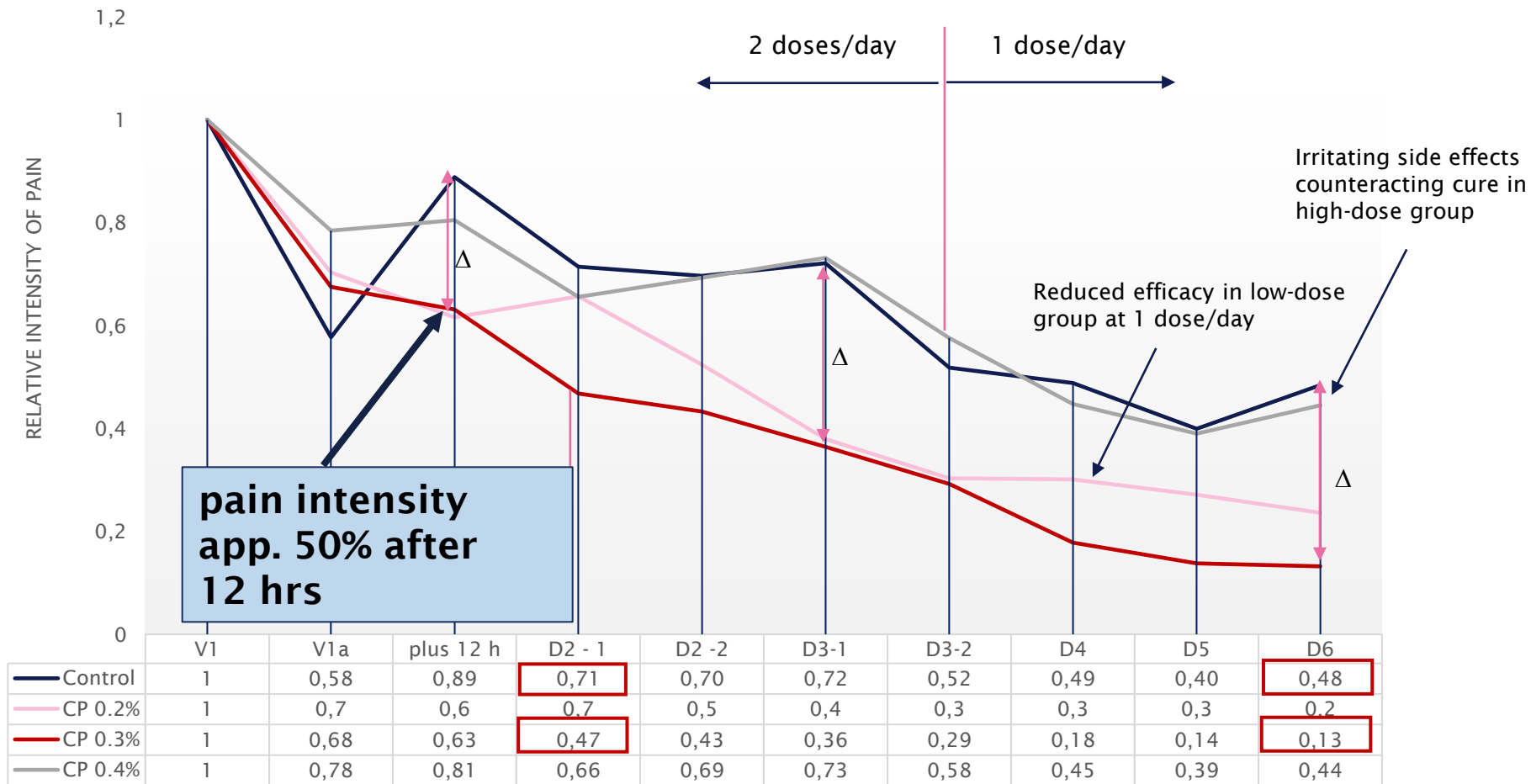
# Phase 2b/3 Study (EU) – ongoing, recruitment status 100%, last patient out: Oct. '22



<b>Objective</b>	To determine clinical efficacy of ProF-001 after vaginal administration compared to oral fluconazole for the treatment and prophylaxis of RVVC.
<b>Methodology</b>	A prospective, randomized, multi-center, active-controlled, double-blind, double-dummy non-inferiority study
<b>Number of Patients</b>	432 (2 arms, 216 per arm)
<b>Centers</b>	Multicenter, multinational study (approximately 35 sites in Austria, Slovakia, and Poland)
<b>Mode of Application/ Duration of Treatment</b>	<p>Either ProF-001 cream + placebo capsule or placebo cream + fluconazole capsule.</p> <p>Induction period (10 days): For the first 6 days twice daily app. 2.5 g vulvar/ intravaginal application of cream, followed by 4 days of app. 2.5 g cream at bed-time and 1 capsule on days 1, 4, and 7</p> <p>Subsequent maintenance period (24 weeks): 2 doses of app. 2.5 g cream per week for 22 weeks (total of 44 single doses) and 1 capsule per week for 24 weeks</p>
<b>Primary endpoint</b>	Percentage of patients with at least one episode of clinical relapse of VVC during the 12 months study period.
<b>Important secondary endpoints</b>	Time to symptom relief, time to termination of clinical symptoms, clinical cure (defined as absence of signs and symptoms of VVC) at the test of cure visit, day 10

Noe M (*with permission*)

# ProF-001: time to 50% pain relief\* in RVVC patients significantly shorter



\*patient reported relative intensity of pain

Noe M (with permission)

alex.farr@meduniwien.ac.at

