

VALUTAZIONE DELL'INNOVATIVITA'**Medicinale: FETCROJA (cefiderocol)**

Indicazione: Fetroja è indicato per il trattamento delle infezioni dovute a organismi aerobi gram-negativi negli adulti con opzioni terapeutiche limitate.

La presente valutazione si riferisce unicamente all'indicazione rimborsata relativa al trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni causate da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi nei quali vi siano opzioni terapeutiche limitate o con infezioni invasive ad eziologia fortemente sospetta da batteri Gram-negativi resistenti ai carbapenemi (secondo i criteri individuati nella scheda di prescrizione).

BISOGNO TERAPEUTICO		
MASSIMO	Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione.	<input type="radio"/>
IMPORTANTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione, ma che non producono impatto su esiti clinicamente rilevanti e validati per la patologia in oggetto.	<input checked="" type="radio"/>
MODERATO	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come limitato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e/o con un profilo di sicurezza incerto o non del tutto soddisfacente.	<input type="radio"/>
SCARSO	Presenza di una o più alternative terapeutiche per la specifica indicazione con impatto valutabile come elevato su esiti riconosciuti come clinicamente rilevanti e con un profilo di sicurezza favorevole.	<input type="radio"/>
ASSENTE	Presenza di alternative terapeutiche per la specifica indicazione in grado di modificare la storia naturale della malattia e con un profilo di sicurezza favorevole.	<input type="radio"/>
<p>Commento: <i>Sebbene siano disponibili antibiotici anche di recente autorizzazione per la gestione delle infezioni causate da gram-negativi resistenti ai carbapenemi, le opzioni terapeutiche al momento disponibili non consentono di superare completamente il problema delle infezioni da CRE, in quanto spesso hanno efficacia subottimale, o una copertura limitata di patogeni e/o problemi di sicurezza e tollerabilità. Considerando l'elevata prevalenza di patogeni gram-negativi multi-resistenti ai farmaci attualmente disponibili, il bisogno terapeutico viene considerato importante.</i></p>		
VALORE TERAPEUTICO AGGIUNTO		
MASSIMO	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti rispetto alle alternative terapeutiche (qualora disponibili). Il farmaco è in grado di guarire la malattia o comunque di modificarne significativamente la storia naturale.	<input type="radio"/>
IMPORTANTE	Maggiore efficacia dimostrata su esiti clinicamente rilevanti, o capacità di ridurre il rischio di complicazioni invalidanti o potenzialmente fatali, o migliore rapporto rischio/beneficio (R/B) rispetto alle alternative, o capacità di evitare il ricorso a procedure cliniche ad alto rischio. Il farmaco modifica la storia naturale della malattia in una sottopopolazione di pazienti, o rappresenta comunque un vantaggio clinicamente rilevante, ad esempio in termini di	<input type="radio"/>

	qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	
MODERATO	Maggiore efficacia di entità moderata o dimostrata in alcune sottopopolazioni di pazienti o su esiti surrogati, e con effetti limitati sulla qualità della vita. Per condizioni nelle quali sia ammissibile l'assenza di un comparatore, disponibilità di evidenze suggestive di migliore efficacia clinica e profilo R/B più favorevole rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	X
SCARSO	Maggiore efficacia che, tuttavia, è stata dimostrata su esiti non clinicamente rilevanti oppure risulta di scarsa entità. Vantaggi minori (ad esempio via di somministrazione più favorevole) rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O
ASSENTE	Assenza di un beneficio clinico aggiuntivo rispetto alle alternative terapeutiche disponibili.	O

Commento:

Lo studio APEKS-cUTI è stato condotto in una popolazione con infezioni complicate delle vie urinarie (cUTI) e può essere utile per fornire dati utili sulla sicurezza e sulla farmacocinetica, ma non consente di valutare l'efficacia di cefiderocol nel setting primario di utilizzo rappresentato dal trattamento degli organismi resistenti ai carbapenemici.

Gli unici dati relativi al setting primario di utilizzo del medicinale (infezioni documentate da CRE) derivano da uno studio descrittivo, non inferenziale, di piccole dimensioni, nel quale a fronte di tassi di cura e di eradicazione microbiologica al TOC simili a quelli del braccio di controllo con BAT, si è riscontrato, nel braccio trattato con cefiderocol, un eccesso di mortalità al momento ancora non pienamente giustificato.

Lo studio APEKS-NP è stato condotto in una popolazione di pazienti ospedalizzati con polmonite batterica acquisita in ospedale (HAP), polmonite batterica associata alla ventilazione assistita (VAP) o polmonite batterica correlata all'assistenza (HCAP) e ha dimostrato la non inferiorità verso un comparatore attivo in termini di mortalità per tutte le cause.

La possibile capacità del cefiderocol di soddisfare l'unmet need rappresentato dal trattamento di organismi resistenti al carbapenem che esprimono β -lattamasi, in particolare gli enzimi di classe B o D di Ambler, si basa principalmente su esiti surrogati derivanti dati in vitro, su dati di efficacia non clinica per determinare la PK / PD e su dati clinici PK che indicano che gli obiettivi PK / PD rilevanti sono raggiunti con il regime di 2 g ogni 8 ore quando si usano infusioni di 3 ore.

Rispetto alle migliori alternative disponibili, i principali elementi di differenziazione possono essere rappresentati dalla ampia attività antibatterica in vitro e dal buon profilo di tollerabilità.

Nel complesso i dati disponibili possono fornire evidenze solo suggestive di migliore efficacia clinica.

QUALITA' DELLE PROVE

(Vedi tabella allegata GRADEpro: <https://grade.pro.org/>)

ALTA		O
MODERATA		O
BASSA		X
MOLTO BASSA		O

Commento:

Dei tre studi disponibili, l'unico che fornisce dati in merito all'indicazione ammessa alla rimborsabilità è lo studio CREDIBLE-CR; per tale motivo è il principale studio considerato per la valutazione del farmaco. Pur trattandosi di un RCT controllato si attribuisce un down-

grading per bias di imprecisione, trattandosi di uno studio descrittivo, non inferenziale. Viene poi attribuito un ulteriore down-grading per difetto di validità interna a causa dello sbilanciamento dei due gruppi in studio relativamente ad alcune rilevanti caratteristiche cliniche e microbiologiche. Tale sbilanciamento, nel contesto di uno studio non inferenziale, rende difficilmente interpretabili i risultati ottenuti. La qualità delle prove viene considerata bassa.

Rispetto agli altri 2 studi disponibili si può osservare una mancanza di riproducibilità dei risultati fra lo studio CREDIBLE-CR e lo studio APEKS-NP e di trasferibilità rispetto allo studio APEKS-cUTI. Tali aspetti confermano la bassa qualità delle prove.






GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA'

Riconoscimento dell'innovatività:

In considerazione di un bisogno terapeutico importante, di un valore terapeutico aggiunto moderato e di una qualità delle prove bassa, al medicinale viene riconosciuta l'innovatività condizionata in quanto trattasi di un setting di rilevanza strategica per il contrasto dell'antimicrobico-resistenza, che – considerando le limitazioni delle indicazioni rimborsate – ha una prevalenza assimilabile a quella di una malattia rara.

FETCROJA_15338_GRADE_v0.3

Domanda: Cefiderocol vs BAT (Best Available Therapy) per il trattamento delle infezioni dovute a microrganismi aerobi gram-negativi negli adulti con limitate opzioni terapeutiche**Setting:** Soggetti ospedalizzati con infezione resistente ai carbapenemi confermata**Bibliografia:** CREDIBLE-CR Study [FETCROJA CHMP Assessment Report (EMA/136096/2020)]

Certainty assessment							№ di pazienti		Effetto		Certainty	Importanza
№ degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Cefiderocol	Best Available Therapy	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
Clinical response at TOC in CR-microITT population with HAP/VAP/HCAP (end of treatment + 7 days) (valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	importante ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	20/40 (50.0%)	10/19 (52.6%)	non stimabile		 BASSA	CRITICO
Clinical response at TOC in CR-microITT population with BSI/sepsi(end of treatment + 7 days) (valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	importante ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	10/23 (43.5%)	6/14 (42.9%)	non stimabile		 BASSA	CRITICO
Microbiological eradication at TOC in CR-microITT population with cUTI (end of treatment + 7 days) (valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	importante ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	9/17 (52.9%)	1/5 (20.0%)	non stimabile		 BASSA	CRITICO
Mortality at 14 days in CR-microITT population (overall population) (valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	importante ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	17/80 (21.3%)	5/38 (13.2%)	non stimabile		 BASSA	CRITICO
Mortality at 28 days in CR-microITT population (overall population) (valutato con: %)												
1 ^a	studi randomizzati	importante ^b	non importante	non importante	serio ^c	nessuno	22/80 (27.5%)	8/38 (21.1%)	non stimabile		 BASSA	CRITICO

Explanations

a. CREDIBLE-CR: studio clinico non inferenziale, multicentrico, di fase III, in aperto, randomizzato, a gruppi paralleli, controllato vs BAT in soggetti ospedalizzati per HAV/VAP/HCAP, CUTI, e BSI/Sepsi con infezioni causate da patogeni Gram-negativi resistenti ai carbapenemi.

b. Difetto di validità interna a causa dello sbilanciamento dei due gruppi in studio relativamente ad alcune rilevanti caratteristiche cliniche (maggiore prevalenza di soggetti con compromissione renale severa nel braccio cefiderocol e maggiore frequenza di cUTI nel braccio di trattamento attivo) e microbiologiche (tutte le infezioni causate da *S. maltophilia* e tutte le infezioni polimicrobiche con >3 patogeni sono state randomizzate al braccio cefiderocol). Tale sbilanciamento, nel contesto di uno studio non inferenziale, rende difficilmente interpretabili i risultati ottenuti. Rispetto agli altri 2 studi disponibili si può osservare una mancanza di riproducibilità dei risultati fra lo studio CREDIBLE-CR e lo studio APEKS-NP e di trasferibilità rispetto allo studio APEKS-CUTI. Tali aspetti confermano la bassa qualità delle prove

c. Si tratta di uno studio non inferenziale, descrittivo.