

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 ammessa alla rimborsabilità: trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni gravi sostenute da:

- *Enterobacteriales* carbapenem resistant (CR) che producono metallo-beta-lattamasi (MBL);
- *Pseudomonas aeruginosa* che produce metallo-beta-lattamasi (MBL) e
- patogeni Gram-Negativi (GN) non fermentanti Difficult to Treat (DTR), *Pseudomonas aeruginosa* carbapenem resistant (CRPA), *Acinetobacter baumannii* carbapenem resistant (CRAB) e *Stenotrophomonas maltophilia*,

in assenza di altre opzioni terapeutiche e secondo i principi di ottimizzazione dell'uso degli antibiotici.

L'utilizzo empirico è rimborsato solo nei casi di infezioni gravi, con evidenza clinica di sepsi, che mettano a rischio immediato la vita del paziente ed in cui non sia possibile il ricorso ad una circostanziata diagnosi microbiologica in tempi compatibili con l'avvio del trattamento, ma un'eziologia sostenuta dai suddetti batteri gram-negativi sia altamente probabile (per motivi clinici o epidemiologici).

| BISOGNO TERAPEUTICO | | |
|--|---|---|
| MASSIMO | Assenza di opzioni terapeutiche per la specifica indicazione. | O |
| 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. | X |
| 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. | O |
| 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. | O |
| 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. | O |
| 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> | | |
| 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 | O |

| | | |
|-------------------|---|----------|
| | comunque di modificarne significativamente la storia naturale. | |
| 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 qualità della vita e di intervallo libero dalla malattia, rispetto alle alternative terapeutiche disponibili. | X |
| 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. | O |
| 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:

Nel setting di soggetti con infezioni gravi sostenute da patogeni gram-negativi produttori di metallo-beta lattamasi (MBL) le principali evidenze derivano da un'analisi post-hoc su database cumulati degli studi CREDIBLE-CR e APEKS-NP. Nei 34 pazienti valutabili (20 con un'infezione causata da Enterobacterales e 14 con infezione sostenuta da specie non-fermentanti, quali A. baumannii e P. aeruginosa), i risultati integrati ottenuti rispetto agli endpoint valutati sono i seguenti:

- *tasso di guarigione clinica al TOC: 70,8% (17/24) cefiderocol contro 40,0% (4/10) comparatori;*
- *tasso di eradicazione microbiologica all'EOT: 58,3% (14/24) cefiderocol contro 30,0% (3/10) comparatori;*
- *tasso di mortalità per tutte le cause (ACM) a 28 giorni: 12,5% (3/24) cefiderocol contro 50,0% (5/10) comparatori.*

Questi risultati sono stati parzialmente confermati in almeno due studi osservazionali retrospettivi condotti entrambi in Italia su pazienti con infezioni gravi da Acinetobacter baumannii resistente ai carbapenemi (CRAB) in cui il trattamento con cefiderocol è risultato ben tollerato anche in popolazioni critiche di soggetti ricoverati in terapia intensiva e ha consentito di ottenere tassi di mortalità inferiori rispetto a regimi antibiotici alternativi.

L'efficacia del farmaco è inoltre supportata dalla conferma dell'ampia attività antibatterica in vitro, sebbene siano stati recentemente riportati i primi riscontri di resistenza al cefiderocol.

Nel setting di soggetti con infezioni gravi sostenute da Gram-negativi produttori di MBL o da Gram-negativi non fermentanti difficult-to-treat, in assenza di valide alternative terapeutiche, cefiderocol rappresenta un vantaggio terapeutico in considerazione dell'ampia attività antibatterica in vitro, dei dati di efficacia clinica e del buon profilo di tollerabilità.

QUALITA' DELLE PROVE

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

| | | |
|--|--|----------|
| ALTA | | O |
| MODERATA | | O |
| BASSA | | X |
| MOLTO BASSA | | O |
| Commento: | | |
| <p><i>Le evidenze cliniche di efficacia e sicurezza derivano dall'analisi post-hoc dei dati relativi agli studi di fase III APEKS-NP e CREDIBLE-CR, e da due studi osservazionali italiani (di cui uno monocentrico). All'analisi combinata dei due trial viene assegnato un doppio down-grading per mancanza di validità interna in quanto si tratta di un'analisi post-hoc effettuata cumulando i dati di due studi differenti per disegno di studio (CREDIBLE-CR era uno studio open-label, mentre APEKS-NP era in doppio-cieco), per criteri di inclusione e per comparatore utilizzato. Ulteriori limiti includono il basso numero di pazienti, e l'impossibilità di analizzare i risultati per sito di infezione. Infine, come riconosciuto anche dagli stessi autori, non è stato possibile valutare l'impatto di altri fattori clinici prognostici di outcome nelle infezioni CRE che producono MBL, nelle quali la mortalità è associata a un più alto indice di comorbidità di Charlson e punteggi SOFA, nonostante la somministrazione di agenti attivi. La qualità delle prove viene considerata complessivamente bassa.</i></p> | | |
| GIUDIZIO COMPLESSIVO SULL'INNOVATIVITA' | | |
| Riconoscimento dell'innovatività: | | |
| <p><i>Nel setting ristretto di soggetti con infezioni gravi sostenute da Gram-negativi produttori di MBL o da Gram-negativi non fermentanti difficult-to-treat (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), in assenza di valide alternative terapeutiche, in considerazione di un bisogno terapeutico importante, di un valore terapeutico aggiunto importante e di una qualità delle prove bassa, al medicinale viene riconosciuta l'innovatività.</i></p> | | |

Domanda: Cefiderocol rispetto a best available therapy per infezioni gravi con resistenza sostenute da *Enterobacterales CR* produttrici di metallo-beta-lattamasi (MBL); *P.aeruginosa* produttrice di MBL e patogeni GN non fermentanti *difficult-to-treat* (DTR), *P. aeruginosa CR* (CRPA), *A.baumannii CR* (CRAB) e *S.maltophilia*.

Setting: Pazienti ricoverati con infezioni gravi con resistenza sostenute da *Enterobacterales CR* produttrici di metallo-beta-lattamasi (MBL); *P.aeruginosa* produttrice di MBL e patogeni GN non fermentanti *difficult-to-treat* (DTR), *P. aeruginosa CR* (CRPA), *A.baumannii CR* (CRAB) e *S.maltophilia*, ove non siano disponibili altre opzioni terapeutiche.

Bibliografia: Timsit J-F, et al. Clin Infect Dis 2022; Pascale R, et al. JAC-Antimicrobial Resistance. 2021; Falcone M, et al. Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2022.

| Certainty assessment | | | | | | | № di pazienti | | Effetto | | Certo | 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) | | |

Mortalità per tutte le cause (follow up: 28 giorni; valutato con: %)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|---------|--------------|--------------|---------------|--|---------------|---------|
| 1 ^a | studi randomizzati | molto serio ^b | non importante | non importante | non importante | nessuno | 3/24 (12.5%) | 5/10 (50.0%) | non stimabile | | ⊕⊕○○ Bassa | CRITICO |
|----------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|---------|--------------|--------------|---------------|--|---------------|---------|

Guarigione clinica al TOC (valutato con: %)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|---------|---------------|--------------|---------------|--|---------------|------------|
| 1 ^a | studi randomizzati | molto serio ^b | non importante | non importante | non importante | nessuno | 17/24 (70.8%) | 4/10 (40.0%) | non stimabile | | ⊕⊕○○ Bassa | IMPORTANTE |
|----------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|---------|---------------|--------------|---------------|--|---------------|------------|

Eradicazione microbiologica all'EOT (valutato con: %)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|---------|---------------|--------------|---------------|--|---------------|------------|
| 1 ^a | studi randomizzati | molto serio ^b | non importante | non importante | non importante | nessuno | 14/24 (58.3%) | 3/10 (30.0%) | non stimabile | | ⊕⊕○○ Bassa | IMPORTANTE |
|----------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------|----------------|---------|---------------|--------------|---------------|--|---------------|------------|

Mortalità per tutte le cause (follow up: 28 giorni; valutato con: %)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|---------------|---------------|---------------|--|---------------|---------|
| 1 ^c | studi osservazionali | non importante | non importante | non importante | non importante | nessuno | 23/42 (54.8%) | 38/65 (58.5%) | non stimabile | | ⊕⊕○○ Bassa | CRITICO |
|----------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|---------------|---------------|---------------|--|---------------|---------|

Mortalità per tutte le cause (follow up: 30 giorni; valutato con: %)

| | | | | | | | | | | | | |
|----------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|---------------|---------------|---------------|--|---------------|---------|
| 1 ^d | studi osservazionali | non importante | non importante | non importante | non importante | nessuno | 16/47 (34.0%) | 43/77 (55.8%) | non stimabile | | ⊕⊕○○ Bassa | CRITICO |
|----------------|----------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|---------|---------------|---------------|---------------|--|---------------|---------|

Spiegazioni

a. Analisi integrata dei due trial registrativi di Fase III CREDIBLE-CR e APEKS-NP relativamente ai soggetti con infezioni sostenute da batteri Gram-negativi produttori di MBL [Timsit JF et al. CID 2022].

b. Analisi descrittiva, post-hoc, effettuata cumulando i dati di due studi differenti per disegno di studio (CREDIBLE-CR era uno studio open-label, mentre APEKS-NP era in doppio-cieco), per criteri di inclusione e per comparatore utilizzato. Ulteriori limiti includono il basso numero di pazienti, la mancanza di comparatore attivo (in APEKS-NP) e l'impossibilità di analizzare i risultati per sito di infezione. Inoltre, non sono stati valutati altri meccanismi di resistenza come mutazioni della porina o

sovraregolazione della pompa di efflusso, che potrebbero aver contribuito alla CR in *P. aeruginosa*. Infine, come riconosciuto anche dagli stessi autori, non è stato possibile valutare l'impatto di altri fattori clinici prognostici di outcome nelle infezioni CRE che producono MBL, nelle quali la mortalità è associata a un più alto indice di comorbidità di Charlson e punteggi SOFA, nonostante la somministrazione di agenti attivi.

c. Studio osservazionale di coorte retrospettivo multicentrico, finalizzato a descrivere l'impatto dell'uso di cefiderocol sugli outcome dei pazienti ricoverati in Terapia Intensiva per infezione grave da COVID-19 e con ulteriore diagnosi di infezione da *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (CRAB) [Pascale R et al. JAC Antimicrob Resist 2021].

d. Studio osservazionale di coorte retrospettivo monocentrico finalizzato a valutare l'impatto dei regimi con cefiderocol rispetto ai regimi con colistina sugli outcome dei pazienti con infezioni gravi da *Acinetobacter baumannii* resistente ai carbapenemi (CRAB). [Falcone M et al. AAC 2022].