

infettivologia: what's new?

Ahimsa Carissimi,^{1,7} Lorenzo Gambitta,^{2,7} Roberta Marra,^{3,7} Chiara Parati,^{4,7} Vincenzo Picerno,^{5,7} Filippo Urso,^{6,7} Francesca Vivaldi^{1,8}

¹Azienda USL Toscana Nord Ovest, Lucca

²ASST Santi Paolo e Carlo, Milano

³ASL Napoli 1 Centro, PO Ospedale del Mare, Napoli

⁴ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

⁵Ente Ecclesiastico Ospedale Generale Regionale "F. Miulli", Acquaviva delle Fonti (Bari)

⁶AO Cosenza

⁷Componente ASC Infettivologia

⁸Coordinatore ASC Infettivologia

Focus on cefiderocol

Cefiderocol è un antibiotico appartenente al gruppo delle cefalosporine, impiegato negli adulti per il trattamento delle infezioni complicate sostenute da microrganismi aerobi Gram-negativi.^{1,2}

Nome commerciale: Fetcroja® fl, Shionogi srl.³

ATC: J01DI04 (J01 "Antibiotici per uso sistemico"; J01DI "Altre cefalosporine e penemi").⁴

STATO AUTORIZZATIVO EU/ITALIA

Cefiderocol ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in classe Cnn con la Determina AIFA n°71 dell'08/07/2020 (GU n°185 del 24/07/2020); successivamente è stato reperibile in ambito ospedaliero per uso compassionevole.³

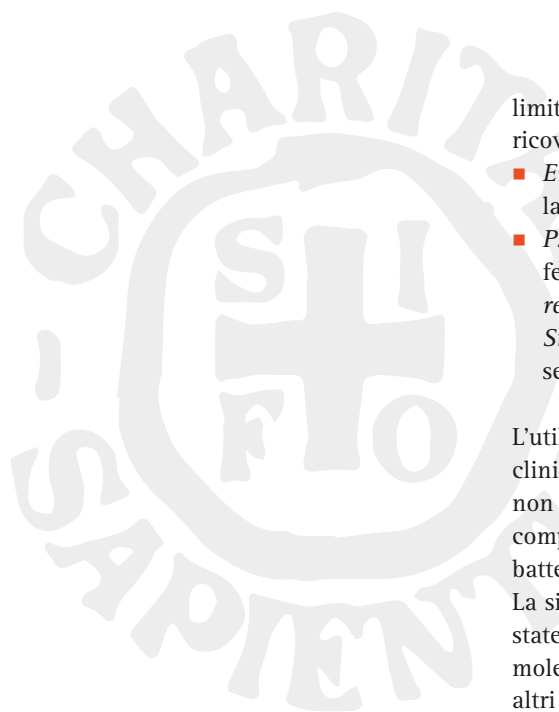
Con la Determina DG/690/2021 (GU n°149 del 24/06/2021) è stato riclassificato in classe di rimborsabilità H, regime di fornitura OSP, prescrizione riservata allo specialista infettivologo o, in sua assenza, ad altro specialista con competenza infettivologica ad hoc identificato dal Comitato Infezioni Ospedaliere, su scheda AIFA cartacea.

Con la medesima Determina è stato attribuito all'antibiotico il requisito dell'innovazione terapeutica condizionata in relazione all'indicazione terapeutica negoziata: «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».⁵

Di recente AIFA, con Determina n°193 del 13/03/2023, ha riconosciuto al medicinale il requisito di innovazione terapeutica (piena), con inserimento nel fondo dei farmaci innovativi; dal 21 marzo 2023 è stato attivato il registro di monitoraggio su Piattaforma AIFA; è stata confermata la prescrivibilità dall'infettivologo o da altra figura definita dal CIO.⁶

INDICAZIONI AUTORIZZATE

L'indicazione terapeutica autorizzata per cefiderocol è «trattamento delle infezioni dovute a organismi aerobi Gram-negativi negli adulti con opzioni terapeutiche



limitate», ma la rimborsabilità è limitata al trattamento di pazienti adulti ricoverati con infezioni gravi sostenute da:

- *Enterobacterales carbapenem resistant* (CR) che producono metallo-beta-lattamasi (MBL);
- *Pseudomonas aeruginosa* che produce MBL e patogeni Gram-negativi 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.⁶

La sicurezza e l'efficacia di Fetcroja nei bambini al di sotto di 18 anni non sono state ancora stabilite, in quanto non ci sono dati disponibili; in generale, la molecola risulta ben tollerata con un profilo di effetti collaterali paragonabile ad altri antimicrobici cefalosporinici.^{1,7}

FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione; 1g/fl; confezione/10fl.⁷

POSOLOGIA

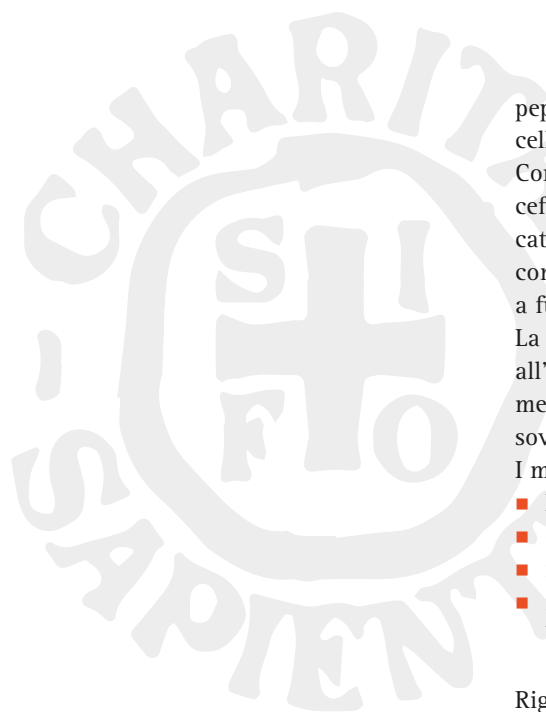
Per i pazienti con funzionalità renale nella norma, la dose raccomandata di Fetcroja è 2 grammi ogni 8 ore; per i pazienti con clearance della creatinina renale aumentata (CrCL ≥ 120 mL/min) la dose raccomandata di Fetcroja è 2 grammi ogni 6 ore. Infine, per i pazienti con compromessa funzionalità renale, ovvero con clearance della creatinina < 90 mL/min, la posologia deve essere corretta secondo le specifiche di scheda tecnica.

Non è invece necessario un aggiustamento della posologia nei pazienti con compromissione epatica, nella popolazione anziana e nella popolazione pediatrica⁷.

La via di somministrazione è endovenosa, mediante una infusione di 3 ore. Per le infezioni complicate delle vie urinarie, inclusa pielonefrite, e le infezioni intra-addominali complicate, la durata del trattamento raccomandata è compresa tra 5 e 10 giorni. Per la polmonite nosocomiale, inclusa la polmonite associata a ventilazione, la durata del trattamento raccomandata è compresa tra 7 e 14 giorni. In taluni casi può richiedersi un trattamento fino a 21 giorni.⁷

PRINCIPIO ATTIVO, MECCANISMO D'AZIONE E DI RESISTENZA BATTERICA

Cefiderocol è una cefalosporina siderofora; oltre alla diffusione passiva attraverso i canali delle porine della membrana esterna, è in grado di legarsi al ferro libero extracellulare tramite la sua catena laterale siderofora, consentendo il trasporto attivo nello spazio periplasmico dei batteri Gram-negativi attraverso i sistemi di captazione siderofori. In seguito a questo il ferro viene liberato e la molecola si lega alle proteine leganti la penicillina (PBP), inibendo la sintesi dei



peptidoglicani della parete cellulare batterica, con conseguente lisi e morte della cellula.^{1,8}

Come anticipato, cefiderocol presenta una struttura chimica simile alle cefalosporine, da cui si differenzia per la presenza di un gruppo catecolico sulla catena laterale in posizione 3 che sembrerebbe conferire una maggiore stabilità contro tutte le β -lattamasi (serina-carbapenemasi e metallo-carbapenemasi) oltre a fungere da legante del ferro.

La combinazione di questi due aspetti: ingresso efficiente in cellula e stabilità all'idrolisi della β -lattamasi, permette a cefiderocol di superare i tre principali meccanismi di resistenza: idrolisi enzimatica, mutazione del canale della porina e sovrapproduzione della pompa di efflusso^{1,2}.

I meccanismi di resistenza batterica a cefiderocol comprendono:

- PBP mutanti o acquisite;
- enzimi beta-lattamasi in grado di idrolizzare cefiderocol;
- mutazioni che interessano la regolazione della captazione del ferro batterico;
- mutazioni nelle proteine di trasporto siderofore; sovraespressione dei siderofori batterici nativi.

Riguardo l'attività antibatterica nei confronti di patogeni specifici, gli studi *in vitro* indicano che organismi aerobi Gram-positivi e organismi anaerobi non sono sensibili a cefiderocol, invece, in assenza di meccanismi di resistenza acquisiti, c'è una possibile sensibilità da parte di organismi aerobi Gram-negativi, quali: *Achromobacter spp.*, *Acinetobacter baumannii complex*, *Burkholderia cepacia complex*, *Citrobacter freundii complex*, *Citrobacter koseri*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae complex*, *Klebsiella (Enterobacter) aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Serratia spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*.

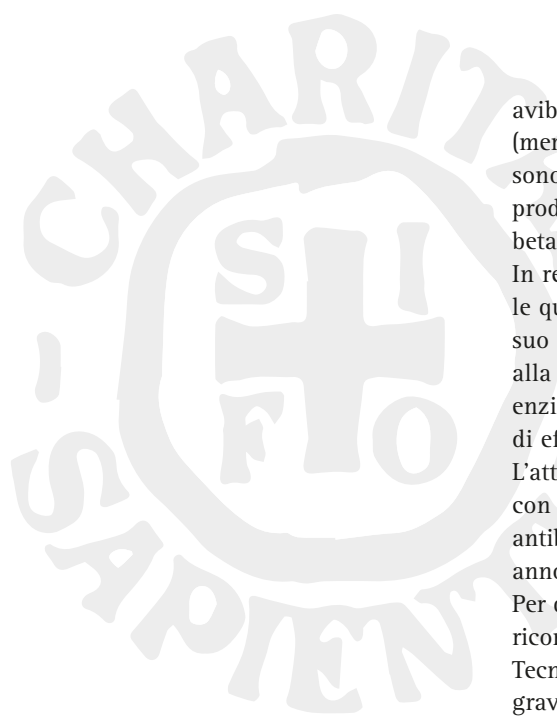
Riguardo l'attività antibatterica in associazione con altri agenti antibatterici, gli studi *in vitro* hanno dimostrato un'assenza di antagonismo tra cefiderocol e amikacina, ceftazidima/avibactam, ceftolozano/tazobactam, ciprofloxacina, clindamicina, colistina, daptomicina, linezolid, meropenem, metronidazolo, tigeciclina o vancomicina.^{2,8}

In relazione alla farmacocinetica/farmacodinamica, si è visto che il tempo per il quale le concentrazioni plasmatiche non legate di cefiderocol superano la concentrazione minima inibente ($\%fT > MIC$) rispetto all'organismo infettivo si è dimostrato il migliore elemento di correlazione con l'efficacia.^{1,8}

CONTESTO EZIOLOGICO E CLINICO

La comparsa e la diffusione di microrganismi multiresistenti (MDRO) rappresenta una rilevante problematica a livello globale, rispetto alla quale la World Health Organization raccomanda di indirizzare con priorità la ricerca di nuovi farmaci.^{1,9} Dopo anni caratterizzati da un modesto fervore nella ricerca in antibiotico-terapia, è emersa fortemente infatti la necessità di avere a disposizione nuove molecole per contrastare gli MDRO; in anni recenti, finalmente, è stata introdotta in commercio una serie di nuovi antibiotici, contraddistinti da un miglior profilo di efficacia e sicurezza rispetto ai prodotti storicamente in uso, oltre che un migliorato targeting nei confronti dei germi multiresistenti.⁹

Tra questi farmaci annoveriamo le associazioni tra cefalosporine di terza generazione e inibitori delle beta-lattamasi (ceftolozano/tazobactam, ceftazidim/



avibactam) e le associazioni tra carbapenemici e inibitori delle beta-lattamasi (meropenem/vaborbactam e imipenem/relebactam). Questi ultimi però non sono sempre in grado di contrastare alcuni meccanismi di resistenza, come la produzione di alcune carbapenemasi, ad esempio quelle di classe B (metallo-beta-lattamasi tipo VIM, IMP, NDM).

In relazione a questo sono state messe a punto ulteriori molecole innovative tra le quali il cefiderocol, che rappresenta un esempio di innovazione proprio per il suo particolare meccanismo d'azione sideroforo, che come già scritto consente alla molecola di superare i tre principali meccanismi di resistenza: idrolisi enzimatica, mutazione del canale della porina e sovrapproduzione della pompa di efflusso.^{2,9}

L'attribuzione da parte di AIFA del requisito dell'innovazione terapeutica, con inserimento nel Fondo dei farmaci innovativi, rende cefiderocol il primo antibiotico (ATC J01) ricompreso tra i farmaci innovativi, che per lo più annoverano farmaci onco-ematologici e/o per patologie rare.¹⁰

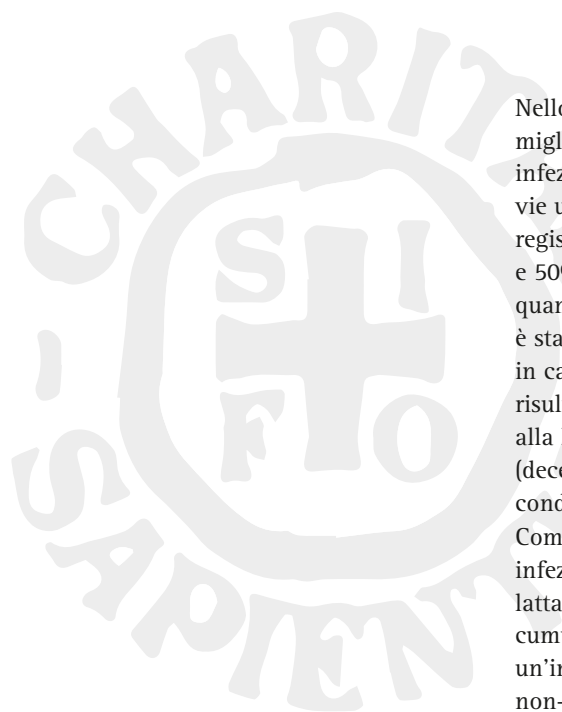
Per quanto riguarda il giudizio complessivo espresso da AIFA in relazione al riconoscimento dell'innovatività, il Report di valutazione della Commissione Tecnico-Scientifica (CTS) riporta: «nel setting ristretto di soggetti con infezioni gravi sostenute da Gram-negativi produttori di MBL o da Gram-negativi non fermentanti difficult-to-treat (setting di rilevanza strategica per il contrasto dell'antimicrobicoresistenza, 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».¹¹

STUDI CLINICI

Cefiderocol è stato oggetto sia di studi specifici rispetto al sito di infezione (APEKS-cUTI; APEKS-NP), progettati conformemente ai requisiti regolatori FDA, che anche studi basati sull'agente patogeno indipendentemente dalla localizzazione dell'infezione, possibili ai fini registrativi secondo l'ente regolatorio europeo (CREDIBLE-CR)¹². Infine, due studi osservazionali retrospettivi sono stati ricompresi nella rivalutazione da parte della CTS di AIFA dei dati clinici di cefiderocol, rivalutazione cui ha conseguito il riconoscimento della piena innovatività.¹¹

Lo studio di fase II, randomizzato, in doppio cieco, APEKS-cUTI è stato disegnato per dimostrare la non inferiorità di cefiderocol (2 grammi ogni 8h) rispetto a imipenem-cilastatina (1g/1g ogni 8h) in pazienti ospedalizzati con infezioni urinarie complicate del tratto urinario e a rischio di essere infettati da germi Gram-negativi multiresistenti, compreso *P. aeruginosa*. Cefiderocol si è dimostrato non inferiore a imipenem-cilastatina rispetto all'endpoint primario composito (cura clinica/eradicazione microbiologica); un'analisi *post-hoc* ha successivamente dimostrato la superiorità di cefiderocol.¹³

Nello studio randomizzato in doppio cieco APEKS-NP cefiderocol (2 grammi ogni 8h) è stato confrontato con meropenem ad alte dosi (2 grammi ogni 8h), somministrato in infusione estesa, in pazienti critici con polmonite nosocomiale (Hospital-Acquired Pneumonia - HAP) o Polmonite Associata a Ventilazione (Ventilator-Associated Pneumonia o VAP) o polmonite batterica correlata all'assistenza causate da batteri Gram-negativi. Rispetto all'endpoint costituito dalla mortalità per tutte le cause a 14 giorni lo studio ha dimostrato la non inferiorità di cefiderocol.¹⁴

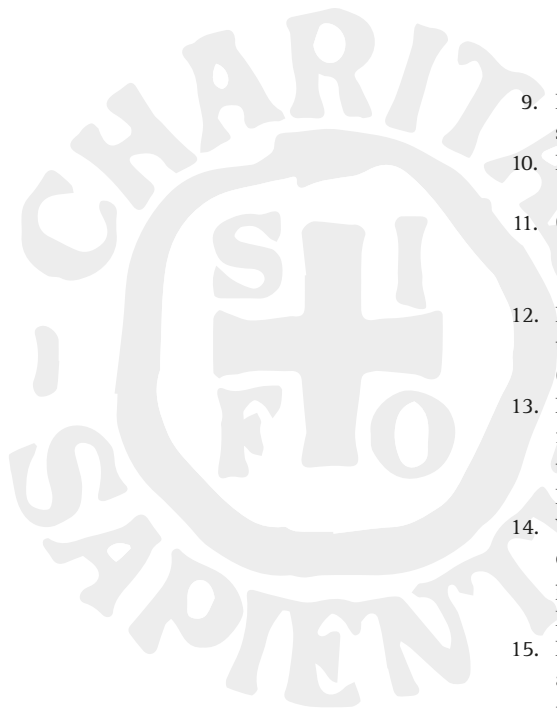


Nello studio in aperto CREDIBLE-CR, cefiderocol è stato confrontato con la migliore terapia a disposizione (best available therapy - BAT) per la terapia di infezioni gravi quali sepsi, polmonite nosocomiale, infezioni complicate delle vie urinarie (cUTI) da Gram-negativi resistenti ai carbapenemi. I tassi di cura registrati sono risultati pari a 52,5% (42/80) nei pazienti trattati con cefiderocol e 50% (19/38) nei pazienti trattati con la BAT. Nonostante i risultati simili per quanto riguarda l'endpoint primario, una mortalità maggiore in termini numerici è stata osservata nel gruppo dei pazienti trattati con cefiderocol, soprattutto in caso di polmonite e di infezione da *A. baumannii*. Le motivazioni di questo risultato fanno riferimento al ridotto campione, ai tassi più alti di cura rispetto alla letteratura corrente registrati nel braccio BAT; l'impatto di altre cause (decesso entro i primi 3 giorni, non correlabile alla terapia ma alle peggiori condizioni cliniche dei pazienti) nel gruppo cefiderocol.¹⁵

Come sottolineato nel Report AIFA sull'innovatività, «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 (Test of Cure): 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 *A. 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».¹⁰

BIBLIOGRAFIA

1. Zhanel GG, Golden AR, Zelenitsky S, et al. Cefiderocol: a siderophore cephalosporin with activity against CarbapenemResistant and multidrugresistant gramnegative bacilli. *Drugs* 2019; 79: 271-289.
2. Wu JW, Srinivas P, Pogue JM. Cefiderocol: a novel agent for the management of multidrug-resistant gram-negative organisms. *Infect Dis Ther* 2020; 9: 17-40.
3. Determina AIFA n°71/2020 dell'08/07/2020 "Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano «Fetroja», approvato con procedura centralizzata". (GU Serie Generale n°185 del 24/07/2020).
4. ATC/DDD index per cefiderocol. Disponibile su: <https://lc.cx/ZRoswG> (ultimo accesso 13/09/2023).
5. Determina DG/690/2021 del 10/06/2021 "Riclassificazione del medicinale per uso umano «Fetroja», ai sensi dell'art. 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537" (GU Serie Generale n°149 del 24/06/2021).
6. Determina n°193 del 13/03/2023 "Rinegoiazione del medicinale per uso umano «Fetroja», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537", (GU Serie Generale n°67 del 20/03/2023).
7. Riassunto delle caratteristiche del prodotto Fetroja. Disponibile su: <https://lc.cx/NlxaLV> (ultimo accesso 13/09/2023).
8. Giacobbe DR, Bassetti M. Focus su cefiderocol. Readfiles n°1/2022. Disponibile su: <https://lc.cx/-v0AKF> (ultimo accesso 13/09/2023).



9. Michielane S, Masucci S (a cura di). Nuovi antibiotici in Italia: cefiderocol. Disponibile su: <https://lc.cx/Y-NU1T> (ultimo accesso 13/09/2023).
10. Elenco farmaci innovativi. Disponibile su: <https://lc.cx/Md9CQ9> (ultimo accesso 13/09/2023).
11. Commissione Tecnico Scientifica AIFA. Valutazione innovatività Fetcroja. Versione 1.0_CTS novembre 2022. Disponibile su: <https://lc.cx/qdKEFM> (ultimo accesso 13/09/2023).
12. Echols R, Ariyasu M, Nagata TD. Pathogen-focused clinical development to address unmet medical need: cefiderocol targeting carbapenem resistance. *Clin Infect Dis* 2019; 69 (Suppl 7): S559-S564.
13. Portsmouth S, Veenhuizen DV, Echols R, et al. Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2018; 18: 1319-28.
14. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, et al. Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 213-25.
15. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 2021; 21: 226-40.