

Source : [EMA/EPAR Fectroja \(rév.3 du 22/03/2022\)](#)

INDICATION AMM

- Traitement des infections dues à des bactéries aérobies à Gram négatif chez des patients adultes pour qui les options thérapeutiques sont limitées.
Il convient de tenir compte des recommandations officielles concernant l'utilisation appropriée des antibactériens.

AMM européenne	■ 23/04/2021
Avis HAS/CT	■ <u>20/01/2021</u>
Agrément aux collectivités	■ <u>JO 20/07/2021</u> (indication restreinte par rapport à AMM européenne)
Liste en sus	■ <u>JO 20/07/2021</u> (indication restreinte par rapport à AMM européenne)

-SMR important, ASMR IV uniquement en dernier recours pour le traitement des patients atteints d'infections à bactéries à Gram négatif multirésistantes (notamment en cas d'entérobactéries et *Pseudomonas aeruginosa*, avec un mécanisme de résistance de type KPC, oxacillinase ou métallo- β -lactamases [NDM, VIM, IMP]) et lorsque le recours aux autres options disponibles n'est pas envisageable.

-SMR insuffisant dans les autres situations, dont les infections à *Acinetobacter baumannii* ou *Stenotrophomonas maltophilia*, dans l'attente de données complémentaires. La Commission précise que, malgré la réponse favorable observée dans les études, les incertitudes liées au surcroît de mortalité observé avec le céfidérocol dans l'étude CREDIBLE-CR, inexplicé à ce jour, en particulier en cas pneumopathie ou de bactériémie/sepsis dues à *Acinetobacter baumannii*, ne permet pas de conclure sur l'intérêt de cet antibiotique en cas d'infection due à ce germe. Par ailleurs, l'efficacité clinique n'est pas établie en cas d'infection à *Stenotrophomonas maltophilia* (seulement 5 patients dans l'étude CREDIBLE-CR).

Place dans la stratégie thérapeutique : traitement curatif. Antibiotique de dernier recours (lorsque les options disponibles ne sont pas envisageables). **Ne doit pas être utilisé comme alternative aux carbapénèmes pour le traitement des entérobactéries résistantes aux C3G et pour le traitement des infections à *Pseudomonas aeruginosa* sensibles aux carbapénèmes. Ne pas utiliser en traitement probabiliste** (uniquement sur documentation microbiologique).

Pertinence scientifique

► Etude APEKS-cUTI: phase II, de non-infériorité, randomisée (n=452), en double aveugle, contrôlée, comparant l'efficacité du céfidérocol (n=303 ; 2g/8h par perfusion IV d'1h pdt 7 à 14j) versus imipénème/cilastatine (n = 149), chez des patients atteints d'une infection des voies urinaires compliquée (IVUc) à bactérie à Gram négatif multirésistante, mais sensibles aux carbapénèmes. Le critère de jugement principal composite était la réponse clinique et microbiologique lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) définie par la proportion de patients ayant une éradication microbienne (< 10⁴ UFC/mL) accompagnée d'une guérison ou d'une amélioration clinique à 7 ± 2 jours après l'arrêt du traitement. La non-infériorité du céfidérocol a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite inférieure de l'IC95% de la différence > -20 %) par rapport à l'imipénème/cilastatine sur la réponse clinique et microbiologique lors de l'évaluation de la réponse au traitement (TOC) dans la population micro-ITT : 72,6 % (183/252) versus 54,6 % (65/119), soit une différence ajustée entre les deux groupes de 18,58 % (IC95% = [8,23 ; 28,92]), sa non-infériorité au seuil de 15 % a aussi été démontrée.

► Etude APEKS-NP: phase III, de non-infériorité, randomisée (n=300), en double aveugle, contrôlée comparant l'efficacité de céfidérocol (n=148 ; 2g/8h par perfusion IV de 3h pdt 7à14j) versus méropénème à forte dose (MFD, n = 152) chez des patients atteints d'une pneumonie nosocomiale (PN), d'une pneumonie acquise sous ventilation mécanique (PAVM) ou d'une pneumonie associée aux soins (PAS) causée par des

bactéries à Gram négatif. Le critère de jugement principal était la mortalité toutes causes confondues à J14 définie par le % de décès, qu'elle qu'en soit la cause, depuis la 1^{ère} administration du médicament attribué et jusqu'à J14. La non-infériorité du céfidérocol a été démontrée (au seuil de non-infériorité prédéfini : limite supérieure de l'IC95% de la différence < 12,5 %) par rapport au MFD sur la mortalité toutes causes confondues à J14 dans la population ITTm : 12,4 % (18/145) versus 11,6 % (17/146), soit une différence ajustée de 0,8 % (IC95% = [-6,6 ; 8,2]). *A noter que cette étude a été demandée par le CHMP en raison du déséquilibre de la mortalité relevé dans l'analyse intermédiaire de l'étude CREDIBLE-CR, en particulier dans le sous-groupe de patients atteints de PN/PAVM/PAS avec ou sans antécédent de choc septique et du souci d'une faible pénétration pulmonaire du céfidérocol.*

► Etude CREDIBLE-CR: phase III descriptive, randomisée (n=152), en ouvert, contrôlée comparant l'efficacité de céfidérocol (n=101 ; 2g/8h par perfusion IV de 3h pdt 7 à 14j) versus la meilleure thérapie disponible (MTD ; n=51), chez les patients nécessitant un traitement antibiotique par voie IV en raison d'une infection bactérienne sévère (PN/PAVM/PAS, bactériémie, sepsis ou IVUc) à Gram négatif documentées et résistantes aux carbapénèmes.

Le % de guérison clinique chez les patients atteints d'une PN/PAVM/PAS ou d'une bactériémie/sepsis dues à des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes lors de l'évaluation de la réponse (TOC) a été du même ordre entre les deux groupes :

- Infections de type PN, PAVM, PAS : 50,0 % (20/40) versus 52,6 % (10/19),
- Infections de type bactériémie, sepsis : 43,5 % (10/23) versus 42,9 % (6/14).

Le % de guérison microbiologique chez les patients atteints d'une IVUc due à des bactéries à Gram négatif résistantes aux carbapénèmes lors du TOC a été plus important dans le groupe céfidérocol qu'avec le groupe MTD : 52,9 % (9/17) versus 20,0 % (1/5). La mortalité toute cause à J28 a été de 27,5 % (22/80 ; IC95% [18,1 ; 38,6]) dans le groupe céfidérocol versus 21,1 % (8/38 ; IC95% [9,6 ; 37,3]) dans le groupe contrôle. Elle a été plus élevée dans le groupe céfidérocol pour les patients traités pour PN/PAVM/PAS : 32,5 % (13/40) versus 15,8 % (3/19), bactériémie/sepsis : 30,4 % (7/23) versus 21,4 % (3/14) et pour les patients infectés par des bactéries non-fermentantes : 36,7 % versus 20,0 %. La cause de l'augmentation de la mortalité n'a pas été établie. Dans le groupe traité par le céfidérocol, il a été constaté une association entre la mortalité et les infections à *Acinetobacter sp.*, qui représentaient la majorité des infections dues à des bactéries non fermentantes.

Références bibliographiques :

Naseer S, Weinstein EA, Rubin DB, Suvarna K, Wei X, Higgins K, Goodwin A, Jang SH, Iarikov D, Farley J, Nambiar S. US Food and Drug Administration (FDA): Benefit-Risk Considerations for Cefiderocol (Fetroja®). Clin Infect Dis. 2021 Jun 15;72(12):e1103-e1111. doi: 10.1093/cid/ciaa1799.

Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, Ariyasu M, Doi Y, Ferrer R, Lodise TP, Naas T, Niki Y, Paterson DL, Portsmouth S, Torre-Cisneros J, Toyozumi K, Wunderink RG, Nagata TD. 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 Feb;21(2):226-240. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30796-9. Epub 2020 Oct 12.

Bassetti M, Ariyasu M, Binkowitz B, Nagata TD, Echols RM, Matsunaga Y, Toyozumi K, Doi Y. Designing A Pathogen-Focused Study To Address The High Unmet Medical Need Represented By Carbapenem-Resistant Gram-Negative Pathogens - The International, Multicenter, Randomized, Open-Label, Phase 3 CREDIBLE-CR Study. Infect Drug Resist. 2019 Nov 21;12:3607-3623. doi: 10.2147/IDR.S225553. eCollection 2019.

Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R, Machida M, Ferreira JCA, Ariyasu M, Tenke P, Nagata TD. 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 Dec;18(12):1319-1328. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30554-1. Epub 2018 Oct 25.

Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M, Clevenbergh P, Echols R, Kaye KS, Kollef M, Menon A, Pogue JM, Shorr AF, Timsit JF, Zeitlinger M, Nagata TD. 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 Feb;21(2):213-225. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30731-3. Epub 2020 Oct 12.