

NUR FÜR EUROPÄISCHE MEDIZINISCHE UND PHARMAZEUTISCHE FACHMEDIEN

SHIONOGI ERHÄLT MARKTZULASSUNG DER EUROPÄISCHEN KOMMISSION FÜR FETCROJA® (CEFIDEROCOL) ZUR BEHANDLUNG VON INFEKTIONEN DURCH AEROBE GRAMNEGATIVE BAKTERIEN BEI ERWACHSENEN MIT BEGRENZTEN BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

- Die Europäische Kommission (EU-Kommission) hat die Marktzulassung für FETCROJA® (Cefiderocol) zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Bakterien bei Erwachsenen mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten erteilt.¹
- Die Zulassung basiert auf nichtklinischen Daten und dem pharmakokinetischen/ pharmakodynamischen (PK/ PD) -Paket (einschließlich *In-vitro*-Daten) und wird durch die von Shionogi vorgelegten klinischen Daten aus drei Schlüsselstudien gestützt.
- FETCROJA® ist die erste Behandlung, die gegen alle gramnegativen Krankheitserreger wirksam ist, denen die WHO höchste Priorität zuweist: Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobacterales.^{2,3}
- FETCROJA® ist das weltweit erste Siderophor-Cephalosporin, welches das bakterieneigene Eisenaufnahmesystem nutzt, um wie ein trojanisches Pferd in die Zelle einzudringen.⁴
- Die antimikrobielle Resistenz (AMR) ist ein schwerwiegendes Gesundheitsproblem. In Europa sterben jedes Jahr etwa 25.000 Patienten an einer Infektion mit multiresistenten Bakterien.⁵ Deshalb besteht ein dringender Bedarf an neuen und wirksamen Therapieoptionen.

OSAKA, Japan, und AMSTERDAM, Niederlande, - Shionogi & Co., Ltd. (Hauptsitz: Osaka, Japan; President und CEO: Isao Teshirogi, Ph.D.) und seine europäische Tochtergesellschaft Shionogi B.V. (nachfolgend „Shionogi“ genannt) geben bekannt, dass die Europäische Kommission (EU-Kommission) die Marktzulassung für FETCROJA® (Cefiderocol), ein neues Antibiotikum zur Behandlung von Infektionen durch aerobe gramnegative Erreger bei Erwachsenen (18 Jahre und älter) mit begrenzten Behandlungsmöglichkeiten, erteilt hat.¹

Cefiderocol zeigt eine starke *In-vitro*-Aktivität gegen ein breites Spektrum gramnegativer Krankheitserreger. Die Zulassung von Cefiderocol durch die EU-Kommission stützt sich auf ein nichtklinisches Datenpaket, einschließlich des PK/PD-Datenpakets, sowie auf Ergebnisse aus drei klinischen Studien.

Job code: NP-EU-FDC-0190

Date of preparation: 29 April 2020

Daten aus multinationalen Überwachungsstudien zu Cefiderocol zeigten eine starke *In-vitro*-Aktivität gegen ein breites Spektrum gramnegativer Krankheitserreger, darunter alle drei von der WHO als kritisch eingestuft Erreger (Carbapenem-resistente *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* und Enterobacterales^{2,3}) sowie *Stenotrophomonas maltophilia*⁶. Cefiderocol hat außerdem eine *In-vitro*-Aktivität gegen bestimmte Bakterien gezeigt, die sehr problematische Resistenzverursachende Enzyme wie Extended-Spectrum-Beta-Laktamasen (ESBL), AmpC-Beta-Laktamasen (AmpC), Serin- und Metallo-Carbapenemasen enthalten.^{7,8}

Klinische Studien zu FETCROJA® (Cefiderocol)

Die Marktzulassung von FETCROJA® wurde durch Daten von drei klinischen Studien – APEKS-NP, APEKS-cUTI, und CREDIBLE-CR – unterstützt.¹ Die Ergebnisse dieser Studien zeigten die Wirksamkeit von Cefiderocol bei Patienten mit den nachfolgend aufgeführten Infektionen: Nosokomiale Pneumonie (HAP), beatmungsassoziierte Pneumonie (VAP), Healthcare-associated pneumonia (HCAP)¹, komplizierte Harnwegsinfektionen (cUTI)⁹, Blutstrominfektion/Sepsis einschließlich komplizierte intraabdominelle Infektionen (cIAI), Haut- und Hautstrukturinfektionen (SSSI) sowie Patienten mit Bakteriämie (in einigen Fällen mit unbekanntem primärem Infektionsherd). Eingeschlossen waren auch Patienten mit schweren Infektionen durch multiresistente gramnegative Erreger, darunter Carbapenem-resistente Bakterien der WHO-Prioritätenliste.¹

„Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat Infektionen durch multiresistente gramnegative Bakterien als besonders problematisch eingestuft. Für diese Bakterien besteht oberste Priorität für die Erforschung und Entwicklung neuer Antibiotika, da hier ein dringender Bedarf an neuen, wirksamen Therapieoptionen besteht und die steigende antimikrobielle Resistenz eine globale Bedrohung der Gesundheit darstellt“, so Prof. Dr. med. Tobias Welte, Direktor der Klinik für Pneumologie der Medizinischen Hochschule Hannover, MHH. „Cefiderocol wirkt gegen alle von der WHO als kritisch eingestuft Bakterien und es ist sehr erfreulich, dass Cefiderocol von der EMA zugelassen wurde und uns in Zukunft als neue Behandlungsoption für diese schweren gramnegativen Infektionen zur Verfügung steht.“

Über FETCROJA® (Cefiderocol)

Cefiderocol ist das weltweit erste Siderophor-Cephalosporin-Antibiotikum mit einem neuartigen Mechanismus des Zelleintritts durch die äußere Zellmembran gramnegativer Krankheitserreger: Cefiderocol nutzt das bakterieneigene Eisenaufnahmesystem, um wie ein Trojanisches Pferd in die Zelle einzudringen. Neben dem Eintritt in die Zelle über passive Diffusion durch Porinkanäle bindet

Cefiderocol an Eisenionen und wird mithilfe der bakteriellen Eisentransporter, die diesen für Bakterien essentiellen Nährstoff aufnehmen, aktiv durch die äußere Membran in die Bakterienzellen transportiert.¹⁰ Diese Mechanismen ermöglichen Cefiderocol, höhere Konzentrationen im periplasmatischen Raum zu erreichen, wo es an Penicillin-bindende Proteine binden und die Zellwandsynthese in den Bakterienzellen hemmen kann.⁴

Die Carbapenemresistenz (CR) bei gramnegativen Bakterien ist eine Folge von drei Hauptmechanismen:

- Beta-Laktamasen, die einen enzymatischen Abbau von Beta-Laktam-Antibiotika verursachen
- Veränderungen der Porinkanäle (durch Mutationen und Abnahme der Anzahl), durch die Antibiotika in Zellen hineindiffundieren
- Überexpression von Effluxpumpen, wodurch Antibiotika aus den Zellen herausgepumpt werden

Durch seine neuartige Struktur und seinen neuartigen Mechanismus der Zellaufnahme kann Cefiderocol diese drei Hauptmechanismen der CR überwinden.

„Diese Zulassung stellt einen weiteren bedeutenden Meilenstein für Shionogis kontinuierliches Engagement dar, Medikamente zu entwickeln, die dabei helfen, diese lebensbedrohlichen Infektionen bei Patienten zu bekämpfen, für die nur begrenzte oder gar keine alternativen Möglichkeiten bestehen“, so Takuko Sawada, Director of the Board, Executive Vice President. *„Cefiderocols neuartiger Zelleintritts-Mechanismus funktioniert wie ein Trojanisches Pferd: Er nutzt die bakterieneigenen Eisenaufnahmetransporter, um wirksam in die Bakterienzelle einzudringen. Dadurch können die drei Hauptmechanismen der Carbapenemresistenz bei gramnegativen Bakterien überwunden werden.“*

Antibiotikaresistente gramnegative Infektionen

Derzeit besteht ein kritischer Bedarf an neuen, wirksamen Therapien. Die zunehmende Resistenz vieler gramnegativer Bakterien gegenüber bestehenden Therapien – einschließlich Carbapenem-resistenter Enterobacterales und nicht fermentierender Spezies wie etwa *P. aeruginosa*, *A. baumannii* und *S. maltophilia* – erschwert die Behandlung dieser Erreger und resultiert in hohen Sterblichkeitsraten.¹¹ Allein in Europa sterben jedes Jahr etwa 25.000 Patienten an einer Infektion mit multiresistenten Bakterien⁵. Die Weltgesundheitsorganisation hat Carbapenem-resistente Stämme von Enterobacterales, *P. aeruginosa* und *A. baumannii* als oberste Priorität in der Forschung und Entwicklung neuer Antibiotika identifiziert.² FETCROJA[®] ist das erste Antibiotikum, das alle drei Hauptmechanismen der Carbapenemresistenz bekämpft, und stellt eine wichtige neue Behandlungsoption dar, um diesen dringenden, nicht gedeckten Bedarf zu befriedigen.

Infolge von COVID-19 können einige beatmete Patienten mit viraler Lungenentzündung sekundäre, Carbapenem-resistente, gramnegative bakterielle Infektionen entwickeln. Analog zu Patienten mit nosokomialer Pneumonie, bei denen Carbapenem-resistente Infektionen vorliegen, könnte Cefiderocol bei manchen dieser Patienten als Therapieoption in Erwägung gezogen werden.

Über antimikrobielle Resistenz

Antimikrobielle Resistenz (AMR) stellt eine große gesundheitliche Belastung dar, die dringend angegangen werden muss. Durch Carbapenem-resistente gramnegative Bakterien verursachte Infektionen gehen häufig mit einer hohen Sterblichkeitsrate einher.¹² Werden keine Maßnahmen ergriffen, wird prognostiziert, dass bis 2050 jedes Jahr 10 Millionen Menschen an Antibiotikaresistenzen sterben werden. Dies ist mit kumulativen Kosten für die globale Wirtschaftsleistung von rund 100 Billionen US-Dollar verbunden.¹³

Über den Zugang zu FETCROJA® (Cefiderocol)

Shionogi setzt sich dafür ein, FETCROJA® so schnell wie möglich im Europäischen Wirtschaftsraum für erwachsene Patienten (18 Jahre oder älter) mit Infektionen durch aerobe gramnegative Bakterien und begrenzten Behandlungsmöglichkeiten verfügbar zu machen.

Cefiderocol ist in den USA seit der Zulassung durch die FDA im Jahr 2019 unter dem Markennamen FETROJA® kommerziell erhältlich und zugelassen für Patienten ab 18 Jahren, die nur begrenzte oder keine alternativen Behandlungsmöglichkeiten haben. FETROJA® wird dort zur Behandlung von komplizierten Harnwegsinfektionen (cUTI) einschließlich Pyelonephritis eingesetzt, die durch folgende Erreger verursacht werden: empfindliche gramnegative Mikroorganismen – *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter cloacae*-Komplex.¹⁴

Shionogis Engagement für die Bekämpfung der antimikrobiellen Resistenz

Shionogi blickt auf eine lange Erfolgsgeschichte auf dem Gebiet der Antiinfektiva zurück und entwickelt seit mehr als 60 Jahren antimikrobielle Therapien. Shionogi ist stolz darauf, eines der wenigen großen Pharmaunternehmen zu sein, das sich weiterhin auf die Forschung und Entwicklung von Antiinfektiva konzentriert. Im Vergleich zu anderen großen Pharmaunternehmen investiert das Unternehmen den höchsten Anteil seiner pharmazeutischen Einnahmen in relevante Forschung und Entwicklung im Bereich Antiinfektiva.¹⁵

Über Shionogi

Job code: NP-EU-FDC-0190

Date of preparation: 29 April 2020

Shionogi & Co. Ltd. ist ein 142 Jahre altes, globales forschungsorientiertes pharmazeutisches Unternehmen mit Hauptsitz in Osaka, Japan, mit dem Ziel und der Firmenphilosophie „Patienten mit bestmöglichen Medikamenten zum Schutz der Gesundheit und des Wohlergehens zu versorgen“. Das Unternehmen vermarktet derzeit Produkte in unterschiedlichen Therapiebereichen, darunter Infektionskrankheiten, Schmerz, ZNS-Erkrankungen, kardiovaskuläre sowie gastroenterologische Erkrankungen. Der Schwerpunkt der Forschungs- und Entwicklungsarbeit von Shionogi liegt derzeit auf zwei Therapiebereichen: Infektionskrankheiten und Schmerz/ZNS-Erkrankungen.

Weitere Informationen über Shionogi & Co., Ltd. finden Sie unter <http://www.shionogi.co.jp/en/> .

Shionogi B.V. ist die europäische Tochtergesellschaft der Shionogi & Co., Ltd. Weitere Informationen über Shionogi B.V. finden Sie unter www.shionogi.eu .

Zukunftsgerichtete Aussagen

Die vorliegende Mitteilung enthält zukunftsgerichtete Aussagen. Diese Aussagen beruhen auf Erwartungen aufgrund derzeit verfügbarer Informationen und Annahmen, die Risiken und Unwägbarkeiten unterliegen, was dazu führen kann, dass die tatsächlichen Ergebnisse wesentlich von den hier getroffenen Aussagen abweichen. Zu diesen Risiken und Ungewissheiten zählen unter anderem allgemeine wirtschaftliche Entwicklungen im In- und Ausland wie allgemeine Branchen- und Marktbedingungen sowie Zinsänderungen und Wechselkursschwankungen. Diese Risiken und Unwägbarkeiten gelten insbesondere für produktbezogene zukunftsgerichtete Aussagen. Produktrisiken und -unsicherheiten beinhalten, sind jedoch nicht darauf beschränkt, den Abschluss oder Abbruch klinischer Studien, die Erteilung behördlicher Zulassungen, Ansprüche und Bedenken bezüglich der Produktsicherheit und -wirksamkeit, technologische Fortschritte, nachteilige Ergebnisse wichtiger Rechtsstreitigkeiten, nationale und internationale Gesundheitsreformen sowie Änderungen von Gesetzen und Vorschriften. Auch bereits bestehende Produkte unterliegen Herstellungs- und Vermarktungsrisiken. Diese beinhalten, sind jedoch nicht darauf beschränkt, unzureichende Produktionskapazitäten zur Befriedigung der Nachfrage, Nichtverfügbarkeit von Rohmaterialien und den Markteintritt anderer Wettbewerbsprodukte. Das Unternehmen lehnt die Absicht oder Verpflichtung ab, zukunftsgerichtete Aussagen infolge neuer Informationen, zukünftiger Ereignisse oder aus sonstigen Gründen zu aktualisieren oder zu revidieren.

FETCROJA Fachinformation: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023073>

Weitere Informationen erhalten Sie bei

Shionogi GmbH

Dr. med. Axel Kölling

Geschäftsführer Deutschland

Tel: +49 30 2062980-12

axel.koelling@shionogi.eu

© 2020 Shionogi Deutschland. Berlin. Alle Rechte vorbehalten.

Quellenangaben

¹ FETCROJA Fachinformation: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023073>

² World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. February 27, 2017. Abgerufen von <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>.
Letzter Zugriff April 2020

³ World Health Organization. 2019 Antibacterial Agents in Clinical Development. 2019. Abgerufen von <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330420/9789240000193-eng.pdf> Letzter Zugriff April 2020

⁴ Tillotson GS. Trojan Horse Antibiotics—A Novel Way to Circumvent Gram-Negative Bacterial Resistance? *Infectious Diseases: Research and Treatment*. 2016;9:45-52 doi:10.4137/IDRT.S3156

⁵ European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Technical Report: the bacterial challenge: time to react. 2009. Abgerufen von https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/media/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf Letzter Zugriff April 2020

Job code: NP-EU-FDC-0190

Date of preparation: 29 April 2020

- ⁶ M Hackel, M Tsuji, Y Yamano, et al. In Vitro Activity of the Siderophore Cephalosporin, Cefiderocol, Against a Recent Collection of Clinically Relevant Gram-Negative Bacilli from North America and Europe, Including Carbapenem Non-Susceptible Isolates: The SIDERO-WT-2014 Study. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Sep; 61(9): e00093-17.
- ⁷ K Kazmierczak *et al.* In vitro activity of cefiderocol, a siderophore cephalosporin, against a recent collection of clinically relevant carbapenem-non-susceptible Gram-negative bacilli, including serine carbapenemase- and metallo- β -lactamase-producing isolates (SIDERO-WT-2014 Study). *Int J Antimicrob Agents.* 2019 Feb;53(2):177-184
- ⁸ A Ito *et al.* In Vitro Antibacterial Properties of Cefiderocol, a Novel Siderophore Cephalosporin, against Gram-Negative Bacteria. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2018, 62:e01454-17.
- ⁹ Portsmouth S, 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 Dec;18(12):1319-1328. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30554-1.
- ¹⁰ Ito A, Nishikawa T., Masumoto S, et al. Siderophore Cephalosporin Cefiderocol Utilizes Ferric Iron Transporter Systems for Antibacterial Activity against *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(12):7396-7401
- ¹¹ Tangden T, Giske CG. Global dissemination of extensively drug-resistant carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: clinical perspectives on detection, treatment and infection control. *J Intern Med* 2015; 277:501–12.
- ¹² Perez F, et al. ‘Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Menace to our Most Vulnerable Patients’. *Cleve Clin J Med.* Apr 2013; 80(4): 225–33
- ¹³ O’Neill J. ‘Tackling Drug-Resistant Infections Globally: Final Report and Recommendations’. Review on Antimicrobial Resistance. May 2016. https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf Letzter Zugriff April 2020
- ¹⁴ FETROJA (cefiderocol) FDA prescribing information. Florham Park, N.J. Shionogi Inc.: November 2019

¹⁵ Antimicrobial Resistance Benchmark

2020. https://accessmedicinefoundation.org/media/uploads/downloads/5e270aa36821a_Antimicrobial_Resistance_Benchmark_2020.pdf Letzter Zugriff April 2020