

SHIONOGI ANUNCIA LA PUBLICACIÓN DE DOS ESTUDIOS EN *THE LANCET INFECTIOUS DISEASES* QUE DESTACAN LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE CEFIDEROCOL EN EL TRATAMIENTO DE INFECCIONES DEBIDAS A BACTERIAS AERÓBICAS GRAM-NEGATIVAS EN ADULTOS

- Shionogi anuncia la publicación de los datos de dos de sus estudios clínicos; APEKS-NP y CREDIBLE-CR en la revista *The Lancet Infectious Disease*.
- APEKS-NP demuestra la eficacia y seguridad de cefiderocol para el tratamiento de la neumonía nosocomial causada por bacterias gram-negativas, incluidas *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y Enterobacterales, en pacientes críticos, incluidos aquellos que están en riesgo de infección multiresistente (MR).¹
- CREDIBLE-CR proporciona evidencia de la eficacia y seguridad del tratamiento con cefiderocol en una población de pacientes críticos, con alto riesgo de infecciones por bacterias gram-negativas resistentes a carbapenémicos (RC), como *P. aeruginosa*, *A. baumannii* y Enterobacterales incluyendo también la expresión de metalobeta-lactamasas.²
- Estos datos clínicos se basan en datos *in vitro* que destacan la amplia cobertura de cefiderocol frente a todos los patógenos gram-negativos considerados de prioridad crítica por la OMS: *A. baumannii*, *P. aeruginosa* y Enterobacterales resistentes a carbapenémicos.^{3,4}

La resistencia a los antimicrobianos (RAM) es un importante problema sanitario que necesita una solución a nivel mundial, aproximadamente 700.000 personas mueren cada año como resultado de infecciones causadas por patógenos resistentes⁵, por lo que se necesitan opciones de tratamiento nuevas y eficaces.

Madrid, 13 de octubre de 2020 - Shionogi & Co., Ltd. (Oficina central: Osaka, Japón; Presidente y director ejecutivo: Isao Teshirogi, Ph.D.) (en adelante "Shionogi") anuncia hoy la publicación de dos estudios en la revista *The Lancet Infectious Diseases* que destacan la eficacia y seguridad de cefiderocol frente a algunas de las infecciones causadas por bacterias gram-negativas más difíciles de tratar, incluida la neumonía nosocomial, las infecciones del torrente sanguíneo (bacteriemia), la sepsis, y las infecciones del tracto urinario complicadas (ITUc).^{1,2}

APEKS-NP fue un ensayo clínico fase 3 diseñado para comparar la eficacia y seguridad de cefiderocol frente a altas dosis de meropenem en infusión prolongada en pacientes críticos con neumonía adquirida en el hospital, neumonía asociada a ventilación, o neumonía asociada a la atención médica provocada por un amplio espectro de bacterias gram-negativas. El estudio alcanzó con éxito el objetivo primario de no inferioridad en cuanto a la mortalidad por cualquier causa a los 14 días. Cefiderocol fue bien tolerado y su perfil de seguridad fue consistente con el de otras cefalosporinas y/o carbapenémicos¹.

El CREDIBLE-CR fue un ensayo clínico fase 3, para describir la eficacia y seguridad de cefiderocol o de la mejor terapia disponible (MTD) para el tratamiento de un amplio espectro de infecciones graves causadas por patógenos resistentes a carbapenémicos (RC), independientemente del sitio de infección.²

Los resultados del estudio CREDIBLE-CR proporcionaron evidencia descriptiva de la eficacia y seguridad de cefiderocol en las infecciones causadas por patógenos gram-negativos RC en una población de pacientes muy heterogénea que con frecuencia presentan comorbilidades complejas. Los resultados clínicos y microbiológicos fueron en general similares entre cefiderocol y la MTD.²

"La población de pacientes en el estudio CREDIBLE-CR representa situaciones clínicas reales que suponen necesidades médicas no cubiertas y proporciona evidencia directa de la eficacia y seguridad de cefiderocol para los médicos que tratan a estos pacientes críticos", comentó el profesor Matteo Bassetti, autor principal y director de la Clínica de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Martino, Génova, Italia.

Por su parte, el Dr. Ricard Ferrer, director clínico de Medicina Intensiva del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, presidente de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) y uno de los autores del estudio CREDIBLE-CR ha afirmado que, "la amplia cobertura de cefiderocol contra patógenos gram-negativos resistentes a carbapenémicos supone una nueva alternativa terapéutica para pacientes que actualmente no tienen opciones de tratamiento".

"Los resultados de APEKS-NP proporcionan evidencia de que cefiderocol puede ser una opción adecuada para el tratamiento de la neumonía nosocomial en pacientes con riesgo de infecciones gram-negativas resistentes a múltiples fármacos", dijo Takuko Sawada, Director de la Junta Directiva, Vicepresidente Ejecutivo de Shionogi.

Cefiderocol recibió la autorización de comercialización de la Comisión Europea (CE) en abril de 2020 y está indicado para el tratamiento de infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en adultos con opciones terapéuticas limitadas, estando ya disponible en el Reino Unido. Shionogi mantiene su compromiso para que esté disponible en Europa lo más rápido posible.⁶

Cefiderocol brinda cobertura contra todos los patógenos gram-negativos considerados de prioridad crítica por la OMS: *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y Enterobacterales resistentes a carbapenémicos.^{3,4}

Acerca de la resistencia antimicrobiana

Las resistencias antimicrobianas son un problema sanitario que necesita una solución urgente. A nivel mundial, aproximadamente 700.000 personas mueren cada año como resultado de infecciones causadas por patógenos resistentes. Las infecciones causadas por bacterias gram-negativas resistentes a los carbapenémicos se suelen asociar a una alta tasa de mortalidad.⁷ Si no se toman medidas, se estima que la resistencia a los antibióticos podría causar la muerte a 10 millones de personas cada año para el año 2050, y suponer un coste acumulado de gasto económico de 100 trillones de dólares a nivel mundial⁵.

En España se estima que, en 2017, más de 370.000 pacientes podrían haber sufrido una infección nosocomial, de los cuales aproximadamente 12.000 pacientes habrían tenido una infección nosocomial por bacterias gram-negativas producidas por alguno de los tres patógenos más prevalentes: *A. baumannii*, *K. pneumoniae* y *P. aeruginosa*. Los costes totales estimados fueron de 471 millones de euros.⁸

Acerca de Cefiderocol

Cefiderocol es el primer antibiótico (cefalosporina) sideróforo con un mecanismo de entrada a través de la membrana celular externa de los patógenos gram-negativos, utilizando el sistema de transporte de hierro de la propia bacteria para acceder a la célula, actuando como un caballo de Troya. Además de acceder a las células mediante la difusión pasiva a través de los canales de las porinas, cefiderocol se adhiere al hierro férrico y es transportado activamente a las células bacterianas a través de la membrana externa por los transportadores de hierro bacterianos, que trabajan para incorporar este nutriente esencial a las bacterias.⁹

Estos mecanismos permiten a cefiderocol lograr concentraciones más altas en el espacio periplásmico, donde se puede adherir a proteínas fijadoras de penicilina (PBP) e inhibir la síntesis de la pared celular bacteriana.¹⁰

La resistencia a carbapenémicos en bacterias gram-negativas se debe a tres mecanismos principales:

- Beta-lactamasas que causan la rotura enzimática los antibióticos betalactámicos
- Cambios en los canales de las porinas (a través de mutaciones y la reducción en número) que permiten que los betalactámicos y otros antibióticos se difundan hacia el interior de las células
- Sobreexpresión de las bombas de flujo que se produce tras la exposición y bombea los antibióticos fuera de las células

Gracias a su estructura y su mecanismo de entrada celular, cefiderocol puede superar estos tres principales mecanismos de resistencia a los carbapenémicos.

Cefiderocol recibió la autorización de comercialización de la Comisión Europea (CE) para el tratamiento de infecciones debidas a microorganismos gramnegativos aerobios en adultos con opciones terapéuticas limitadas.⁶

Acerca del compromiso de Shionogi en la lucha de las resistencias antimicrobianas

Shionogi cuenta con un sólido historial en el área de los medicamentos antiinfecciosos y lleva más de 60 años desarrollando terapias antimicrobianas. Shionogi se enorgullece de ser una de las pocas grandes compañías farmacéuticas que continúa centrándose en la investigación y el desarrollo de medicamentos antiinfecciosos. La compañía invierte la mayor parte de sus ingresos farmacéuticos en I+D de medicamentos antiinfecciosos en comparación con otras grandes compañías farmacéuticas.⁹

Para más información: <https://www.shionogi.com/global/en/sustainability/amr.html>

Acerca de Shionogi

Shionogi & Co., Ltd. es una compañía farmacéutica internacional con 142 años de historia y con sede principal en Osaka, Japón, que se dedica a aportar beneficios a los pacientes basándose en su filosofía corporativa de “ofrecer los mejores medicamentos posibles para proteger la salud y el bienestar de los pacientes a los que atendemos”. La compañía comercializa actualmente medicamentos en varias áreas terapéuticas, incluyendo anti-infecciosos, dolor, trastornos del sistema nervioso central, enfermedades cardiovasculares y gastroenterología. Los objetivos de investigación y desarrollo actuales de Shionogi se centra en dos áreas terapéuticas: enfermedades infecciosas y dolor/trastornos del sistema nervioso central.

Para obtener más información sobre Shionogi & Co., Ltd., por favor, visite: <http://www.shionogi.co.jp/en/>.

Shionogi B.V. es la sede central en Europa de Shionogi & Co., Ltd. Para obtener más información sobre Shionogi B.V., visite www.shionogi.eu.

Aviso sobre declaraciones prospectivas

Este anuncio contiene declaraciones prospectivas. Estas declaraciones se basan en expectativas a la luz de la información actualmente disponible y suposiciones que están sujetas a riesgos e incertidumbres que podrían causar que los resultados reales difieran materialmente de estas declaraciones. Los riesgos e incertidumbres incluyen las condiciones económicas nacionales e internacionales generales, como las condiciones generales de la industria y el mercado, y los cambios en la tasa de interés y el tipo de cambio de moneda. Estos riesgos e incertidumbres se aplican particularmente con respecto a las declaraciones prospectivas

relacionadas con productos. Los riesgos e incertidumbres del producto incluyen, entre otros, la finalización y la interrupción de los ensayos clínicos; la obtención de las aprobaciones regulatorias; afirmaciones sobre la seguridad y eficacia del producto; avances tecnológicos; resultado adverso de litigios importantes; reformas sanitarias nacionales y extranjeras y cambios de leyes y reglamentos. Además, para los productos existentes, existen riesgos de fabricación y comercialización, que incluyen, entre otros, la incapacidad para desarrollar la capacidad de producción para satisfacer la demanda, la falta de disponibilidad de materias primas y la entrada de productos competitivos. La compañía renuncia a cualquier intención u obligación de actualizar o revisar cualquier declaración prospectiva, ya sea como resultado de nueva información, eventos futuros o de otro tipo.

Para más información, contactar:

Cícero Comunicación

Rafa Coloma/Mónica Villegas

Tel.: 91 750 06 40 / 650 143 288

Referencias

¹ Wunderrink RG et al, Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a Phase 3, randomised, double-blind, non-inferiority study, *The Lancet Infectious Diseases* 2020. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30731-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30731-3). Last accessed October 2020

² Bassetti M, Efficacy and safety of cefiderocol for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): results of a Phase 3 randomised, open-label, parallel-assigned, pathogen-focused study, *The Lancet Infectious Diseases* 2020. Available at: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30796-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30796-9). Last accessed October 2020

³ World Health Organization. Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics. February 27, 2017. Retrieved from <https://www.who.int/medicines/publications/global-priority-list-antibiotic-resistant-bacteria/en/>. Last accessed July 2020

⁴ World Health Organization. 2019 Antibacterial Agents in Clinical Development. 2019. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/330420/9789240000193-eng.pdf> Last accessed July 2020

⁵ O'Neill, J. *et al.* Review on antimicrobial resistance. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. 2016 https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf Last accessed July 2020

⁶ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/fecroja>

⁷ Perez F, et al. 'Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: A Menace to our Most Vulnerable Patients'. *Cleve Clin J Med.* Apr 2013; 80(4): 225–33

⁸ Cantón R, Huarte R, Morata L, Trillo-Mata JL, Muñoz R, González J, et al. Determining the burden of infectious diseases caused by carbapenem-resistant gram-negative bacteria in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2020

⁹ Antimicrobial Resistance Benchmark 2020. https://accessmedicinefoundation.org/media/uploads/downloads/5e270aa36821a_Antimicrobial_Resistance_Benchmark_2020.pdf Last accessed July 2020

¹⁰ 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