

MÉTODOS PARA TRATAR INFECCIONES BACTERIANAS

INCORPORACIÓN MEDIANTE REFERENCIA A CUALQUIER SOLICITUD DE PRIORIDAD

- 5 La presente solicitud reivindica el beneficio de prioridad de la solicitud provisional estadounidense n.º 62/444,238, presentada el 9 de enero de 2017 y 62/513,936, presentada el 1 de junio de 2017, ambas de las cuales se incorporan en la presente en su totalidad mediante esta referencia.

10 DECLARACIÓN CON RELACIÓN A LA INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO CON FINANCIACIÓN FEDERAL

- La presente solicitud fue hecha con respaldo del gobierno conforme al contrato n.º HHSO100201400002C otorgado por el Departamento de Salud y Servicios
15 Humanos. El gobierno puede tener determinados derechos con respecto a la solicitud.

ANTECEDENTES

20 Campo

Las modalidades de la presente solicitud se refieren a compuestos y composiciones antimicrobianas, su uso y preparación como agentes terapéuticos.

- Los antibióticos han sido herramientas eficaces en el tratamiento de enfermedades
25 infecciosas durante la segunda mitad del siglo. A partir del desarrollo de la terapia antibiótica hasta el final de los 80, hubo un control casi completo de las infecciones bacterianas en países desarrollados. Sin embargo, en respuesta a la presión del uso de antibióticos, varios mecanismos de resistencia se han extendido y están amenazando la utilidad clínica de la terapia antibacteriana. El aumento de las cepas
30 resistentes a antibióticos ha sido particularmente común en grandes hospitales y centros de cuidado. Las consecuencias del aumento de las cepas resistentes incluyen mayor morbilidad y mortalidad, hospitalización más prolongada de los pacientes y un aumento en los costos de tratamiento.

- 35 Las infecciones del tracto urinario (UTI, por sus siglas en inglés) son una causa principal de admisiones en los hospitales y están asociadas con una considerable

morbilidad y mortalidad y una alta carga económica. La mayoría de las UTI son las adquiridas en entornos comunitarios (57.4 %); 35.6 % están asociadas con el cuidado de la salud y 7 % son de nosocomios. Las infecciones del tracto urinario pueden clasificarse de acuerdo con el sitio anatómico de infección, como cistitis o
5 pielonefritis y se clasifican además en complicadas o no complicadas, independientemente del sitio y la gravedad de la infección. Las UTI complicadas (cUTI) ocurren en sujetos con anomalías anatómicas o funcionales del tracto urinario o en aquellos con comorbilidades médicas o quirúrgicas considerables. La microbiología de las cUTI se caracteriza por una mayor variedad de organismos y
10 una mayor probabilidad de resistencia antimicrobiana en comparación con las UTI complicadas.

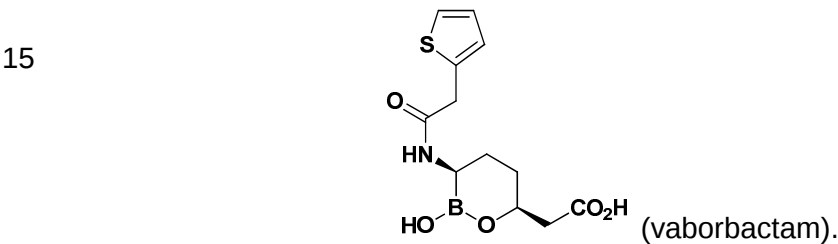
Escherichia coli (*E. coli*) es el agente etiológico más común de cUTI, provocando aproximadamente 60 % a 80 % de las UTI adquiridas en la comunidad y
15 aproximadamente 50 % de las UTI adquiridas en el hospital. Otros organismos gram negativos identificados frecuentemente incluyen *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* y *Pseudomonas aeruginosa*. Los organismos gram positivos identificados frecuentemente incluyen *Enterococci*, *staphylococci* coagulasa negativos y *Staphylococcus aureus*. Además, los
20 organismos menos virulentos que no son comúnmente patógenos en el entorno de UTI no complicadas pueden provocar una enfermedad grave e invasiva en el entorno de cUTI.

Los antimicrobianos betalactámicos se consideran entre las clases más útiles de
25 agentes antimicrobianos para el tratamiento de infecciones bacterianas. En particular, el desarrollo de cefalosporina de espectro extendido y agentes antimicrobianos de carbapenem ha representado un avance clave en el remplazo de otras clases de fármacos con toxicidades y un espectro limitado de actividad contra patógenos clave. En la era actual de mayor resistencia a cefalosporinas de espectro
30 extendido, los agentes antimicrobianos de carbapenem son frecuentemente los antibióticos de «última defensa» para los patógenos más resistentes en infecciones graves, inclusive los que se encuentran en cUTI. La diseminación reciente de carbapenemasas de serina (p. ej., *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* [KPC]) in Enterobacterias en muchos hospitales del mundo representa actualmente una
35 amenaza considerable a carbapenem y otros miembros de la clase betalactámica de agentes antimicrobianos.

En vista del aumento de la pérdida de la actividad de la clase de antibióticos betalactámicos contra Enterobacterias (los patógenos más comunes asociados con infecciones adquiridas en el hospital), existe una necesidad continua de mejores terapias de combinación con inhibidores de β -lactamasa.

5 COMPENDIO

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar infecciones del tracto urinario (UTI) o pielonefritis aguda (AP, por sus siglas en inglés), que comprenden administrar una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una cantidad de meropenem a un sujeto que lo necesita:



20 En algunas modalidades, el sujeto tratado por el método descrito anteriormente es un mamífero. En algunas modalidades adicionales, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto es una mujer. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 30 mL/min. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 40 mL/min. En algunas modalidades, el sujeto tiene un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés). En algunas otras modalidades, el sujeto tiene una puntuación de comorbilidad de Charlson mayor o igual que 3.

30 Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar o mejorar cUTI o AP en un sujeto que lo necesita, que comprenden: seleccionar para el tratamiento a un sujeto con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que también padece cUTI o AP y administrarle una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una cantidad de meropenem al sujeto. En algunas modalidades, el sujeto tiene una o más de las siguientes características al momento del tratamiento: temperatura corporal menor

- que 36 °C o mayor que 38 °C, frecuencia cardíaca mayor que 90 bpm, frecuencia respiratoria mayor que 20 respiraciones/min, una presión parcial arterial de dióxido de carbono menor que 4.3 kPa (32 mmHg), conteo de glóbulos blancos mayor que 12,000 células/mm³ o menor que 4,000 células/mm³, o la presencia de más de 10 % de neutrófilos inmaduros. En algunas modalidades, el sujeto es una mujer. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 30 mL/min. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 40 mL/min.
- 10 Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar o mejorar cUTI o AP en un sujeto que lo necesita, que comprenden: seleccionar para el tratamiento a un sujeto con una puntuación de comorbilidad de Charlson mayor o igual que 3, que también padece cUTI o AP y administrarle una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una
- 15 cantidad de meropenem al sujeto. En algunas modalidades, el sujeto es una mujer. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 30 mL/min. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 40 mL/min.
- 20 En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto padece cUTI. En algunas otras modalidades, el sujeto padece AP. En algunas modalidades, el sujeto también padece bacteremia concomitante. En algunas modalidades adicionales, la administración continúa por al menos cinco días.
- 25 En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la cUTI o AP es provocada por Enterobacterias resistentes a Carbapenem (CRE, por sus siglas en inglés). En algunas modalidades, la cUTI o AP es provocada por un patógeno basal que se selecciona del grupo que consiste en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae species complex* y *P. aeruginosa*, o
- 30 combinaciones de estos.

En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el método provee una mayor tasa de éxito en el tratamiento de cUTI o AP en comparación con un sujeto tratado con una combinación de piperacilina y tazobactam.

35

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar o mejorar una infección grave debido a enterobacterias resistentes a carbapenem

(CRE) en un sujeto que lo necesita, que comprenden: seleccionar para el tratamiento a un sujeto con una infección por CRE que requiere al menos 7 días de tratamiento con antibióticos intravenosos y administrarle una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una cantidad de meropenem al sujeto. En algunas modalidades, la infección por CRE se selecciona del grupo que consiste en cUTI, AP, cIAI, HABP, VABP y bacteremia y combinaciones de estos. En algunas de estas modalidades, el método provee menos eventos adversos en el tratamiento de la infección por CRE en comparación con un sujeto tratado con la mejor terapia disponible. En algunas modalidades adicionales, el método provee una mayor tasa de éxito en el tratamiento de la infección por CRE en comparación con un sujeto tratado con la mejor terapia disponible. En algunas de estas modalidades, la mejor terapia disponible se selecciona del grupo que consiste en ciprofloxacina, polimixina B, colistina, amikacina, meropenem, gentamicina, ertapenem, tigeciclina y ceftazidima-avibactam y combinaciones de estos. En algunas modalidades, el sujeto es una mujer. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 30 mL/min. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 40 mL/min. En algunas modalidades, el sujeto tiene un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). En algunas otras modalidades, el sujeto tiene una puntuación de comorbilidad de Charlson mayor o igual que 3 o mayor o igual que 5.

En cualquier modalidad de los métodos descritos en la presente, la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 2 g y la cantidad de meropenem es de alrededor de 2 g. En algunas otras modalidades, la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 1 g y la cantidad de meropenem es de alrededor de 1 g para tratar cUTI o AP en un sujeto con función renal alterada, por ejemplo, en un sujeto con una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 20-39 mL/min o 10-19 mL/min. En algunas modalidades adicionales, la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 0.5 g y la cantidad de meropenem es de alrededor de 0.5 g para tratar cUTI o AP en un sujeto con función renal alterada, por ejemplo, en un sujeto con una tasa de depuración de creatinina menor que 20-39 mL/min. La combinación de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y meropenem puede administrarse al menos una vez al día o dos veces al día (es decir, cada 12 horas) o tres veces al día (es decir, cada 8 horas). En una modalidad, la administración es por infusión

intravenosa. En algunas modalidades como esta, la infusión se completa en alrededor de 3 horas. En algunas modalidades, vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este se administra antes o después de meropenem. En algunas otras modalidades, vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y meropenem están en una forma de dosificación unitaria.

En cualquier modalidad de los métodos descritos en la presente, el método comprende además administrar uno o más medicamentos adicionales que se seleccionan del grupo que consiste en un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio y un agente antialérgico y combinaciones de estos.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES

15

Meropenem-vaborbactam es una combinación de antibióticos betalactámicos de carbapenem, meropenem aprobados y una nueva clase química de inhibidor de beta-lactamasa, vaborbactam. Meropenem es un antibiótico de carbapenem inyectable de amplio espectro que se ha usado mundialmente por más de 2 décadas para el tratamiento de infecciones graves y se considera eficaz, seguro y bien tolerado. El espectro de actividad de meropenem incluye muchas bacterias gram positivas, bacterias gram negativas y bacterias anaerobias. Vaborbactam es un inhibidor de beta-lactamasa de una nueva clase química novedosa que se optimizó para la inhibición potente de carbapenemasas de serina de Clase A, específicamente KPC. Vaborbactam restablece la actividad de carbapenems contra CRE que producen KPC in vitro y en modelos preclínicos de infección.

En algunas modalidades, meropenem-vaborbactam se usa para abordar la resistencia debido a CRE que producen KPC. En algunas modalidades, el régimen de dosificación es meropenem 2 g más vaborbactam 2 g como una infusión de 3 horas cada 8 horas; este régimen de dosificación e infusión prolongada optimiza las propiedades PK-PD de ambos fármacos y reduce el desarrollo de la resistencia.

Definiciones

Como se usa en la presente, las abreviaturas orgánicas comunes se definen de la siguiente manera:

	AE	Evento adverso
	AP	Pielonefritis aguda
	AUC	Área bajo la curva de concentración-tiempo
	BAT	Mejor terapia disponible
5	BMI	Índice de masa corporal
	BUN	Nitrógeno ureico en sangre
	CI	Intervalo de confianza
	cIAI	Infección intraabdominal complicada
	CL	Depuración
10	C _{máx}	Concentración plasmática máxima
	CrCl	Depuración de creatinina
	CRE	Enterobacterias resistentes a Carbapenem
	cUTI	Infección del tracto urinario complicada
	<i>E. coli</i>	<i>Escherichia Coli</i>
15	EOIVT	Final del tratamiento intravenoso
	EOT	Final del tratamiento
	ESBL	Beta-Lactamasa de espectro extendido
	h	Horas
	HABP	Neumonía bacteriana adquirida en el hospital
20	ITT	Intención de tratar
	IV	Intravenosa
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella Pneumoniae</i>
	KPC	<i>Klebsiella Pneumoniae</i> Carbapenemasa
	LCE	Leucocito Esterasa
25	LLN	Límite inferior de la normal
	LTAC	Cuidado agudo de largo plazo
	ME	Evaluable microbiológico
	MIC	Concentración inhibitoria mínima
	Min	Minutos
30	MITT	Intención de tratar modificada
	m-MITT	Intención de tratar modificada microbiológica
	M-V	Meropenem-vaborbactam
	P	Persistencia
	PaCO2	Presión arterial parcial de dióxido de carbono
35	PCS	Potencialmente clínicamente significativa
	PD	Farmacodinamia
	PK	Farmacocinética

	PMN	Leucocito polimorfonuclear
	P-T	Piperacilina/Tazobactam
	q8h	Cada 8 horas
	q24h	Una vez cada 24 horas
5	qd	Una vez al día
	SAE	Evento adverso grave
	SD	Desviación estándar
	SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
	t _{1/2}	Semivida
10	TEAE	Evento adverso emergente por el tratamiento
	TOC	Prueba de cura
	T _{máx}	Tiempo hasta la concentración plasmática máxima
	ULN	Límite superior de la normal
	UTI	Infección del tracto urinario
15	VABP	Neumonía bacteriana asociada a la ventilación

El término «agente» o «agente de prueba» incluye cualquier sustancia, molécula, elemento, compuesto, entidad o una combinación de estos. Incluye, de modo no taxativo, p. ej., proteína, polipéptido, péptido o mimético, molécula orgánica pequeña, polisacárido, polinucleótido y similares. Puede ser un producto natural, un compuesto sintético, o un compuesto químico o una combinación de dos o más sustancias. A menos que se especifique lo contrario, los términos «agente», «sustancia» y «compuesto» se usan de manera intercambiable en la presente.

El término «pielonefritis aguda» o «AP» se define como una infección aguda de la pelvis renal o parénquima asociada con signos y síntomas clínicos.

El término «infección del tracto urinario complicada» o «cUTI» se define como una infección urinaria que ocurre en un sujeto con una anormalidad estructural o funcional del tracto genitourinario asociada con signos y síntomas clínicos.

El término «infección intraabdominal complicada» o «cIAI» se define como una infección en la cavidad abdominal que se extiende más allá de las vísceras huecas de origen (intestino, estómago, vesícula biliar, etc.) hacia el espacio peritoneal y que se asocia con formación de abscesos o peritonitis con signos y síntomas clínicos.

El término «neumonía bacteriana adquirida en el hospital» o «HABP» se define como una infección aguda del parénquima pulmonar asociada con signos y síntomas clínico y un nuevo infiltrado pulmonar en un sujeto hospitalizado por más de 48 horas o en un sujeto admitido de un centro de cuidado agudo de largo plazo o centro de rehabilitación o admitido desde la casa ≤ 7 días después del alta de un hospital o institución de cuidado de la salud.

El término «neumonía bacteriana asociada con ventilación» o «VABP» se define como una infección aguda del parénquima pulmonar que se asociaba con signos y síntomas clínicos y un nuevo infiltrado pulmonar que comienza más de 48 horas después de que un sujeto recibió asistencia de un respirador artificial mediante un tubo endotraqueal (o nasotraqueal).

El término «bacteremia» se define por la presencia de un patógeno bacteriano en un cultivo de sangre que no era un contaminante. Los sujetos con indicación de bacteremia pueden no tener infecciones por HABP, VABP, cIAI, o cUTI/AP concurrentes. Sin embargo, los sujetos con HABP, VABP o cUTI/AP también pueden haber tenido bacteremia secundaria concurrente.

El término «síndrome de respuesta inflamatoria sistémica» o «SIRS» como se usa en la presente, se refiere a un estado inflamatorio que afecta todo el cuerpo como una respuesta del cuerpo a un daño infeccioso o no infeccioso. En algunos casos, el criterio de SIRS en adultos incluye, de modo no taxativo, temperaturas corporales menores que 36°C o mayores que 38°C , frecuencia cardíaca mayor que 90 bpm, frecuencia respiratoria mayor que 20 respiraciones/min o una presión parcial arterial de dióxido de carbono menor que 4.3 kPa (32 mmHg) y un conteo de glóbulos blancos mayor que 12,000 células/mm³ o menor que 4,000 células/mm³, o la presencia de más de 10 % de neutrófilos inmaduros (formas de bandas).

El término «puntuación de comorbilidad de Charlson», como se usa en la presente, se refiere a la puntuación del índice de comorbilidad de Charlson. El índice de comorbilidad de Charlson predice la mortalidad de un año para un paciente que puede tener un rango de afecciones comórbidas, como enfermedad cardíaca, SIDA o cáncer. A cada afección se le asigna una puntuación de 1, 2, 3 o 6, dependiendo del riesgo de muerte asociado con cada una. Las puntuaciones se suman para proporcionar una puntuación total para predecir la mortalidad. Las afecciones clínicas no exhaustivas y puntuaciones asociadas son las siguientes:

1: Infarto del miocardio, enfermedad cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad de tejidos conjuntivos, úlceras, enfermedad hepática crónica, diabetes.

5

2: Hemiplejia, enfermedad renal moderada o grave, diabetes con daño al órgano final, tumor, leucemia, linfoma.

3: Enfermedad hepática moderada o grave.

10

El término «mamífero» se usa en su sentido biológico habitual. Por lo tanto, incluye específicamente humanos, ganado, caballos, perros, gatos, ratas y ratones pero también incluye muchas otras especies.

15 El término «infección microbiana» se refiere a la invasión del organismo hospedador, ya sea si el organismo es un vertebrado, invertebrado, pez, planta, ave o mamífero por microbios patógenos. Esto incluye el crecimiento excesivo de microbios normalmente presentes en el cuerpo de un mamífero u otro organismo. Más generalmente, una infección microbiana puede ser cualquier situación en la que la presencia de una o más poblaciones microbianas dañe al mamífero hospedador. Por lo tanto, un mamífero «padece» una infección microbiana cuando la cantidad excesiva de una población microbiana está presente en el cuerpo de un mamífero o cuando los efectos de la presencia de una o más poblaciones microbianas dañen las células u otro tejido de un mamífero. Específicamente, esta descripción se aplica a una infección bacteriana. Cabe destacar que los compuestos de modalidades preferidas también son útiles para tratar crecimiento o contaminación microbiana de cultivos celulares u otros medios, o superficies inanimadas u objetos, y nada de lo contenido en la presente debería limitar las modalidades preferidas solo al tratamiento de organismos mayores, excepto cuando se especifique explícitamente de este modo en las reivindicaciones.

La expresión «portador farmacéuticamente aceptable» o «excipiente farmacéuticamente aceptable» incluye todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retardan la absorción y similares. El uso de dichos medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es conocido en la técnica. Salvo en la medida en que algún agente o medio convencional sea incompatible con el ingrediente

35

activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar en las composiciones ingredientes activos suplementarios. Además, pueden incluirse varios adyuvantes como los que se usan comúnmente en la técnica. Estos y otros compuestos similares se describen en la bibliografía, p. ej., en el índice

5 Merck, Merck & Company, Rahway, NJ. Las consideraciones para incluir varios componentes en las composiciones farmacéuticas se describen, p. ej., en Gilman et ál. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8a Ed., Pergamon Press.

- 10 La expresión «sal farmacéuticamente aceptable» hace referencia a las sales que retienen las propiedades y la eficacia biológica de los compuestos de las modalidades preferidas y que no son indeseables biológicamente, o desde otro punto de vista. En muchos casos, los compuestos de las modalidades preferidas tienen la capacidad de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de
- 15 grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a estos. Es posible preparar sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los que se
- 20 pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico y similares. Es posible preparar sales de adición de
- 25 bases farmacéuticamente aceptables a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las que pueden derivarse sales incluyen, por ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; particularmente, se prefieren las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas a partir de las que pueden
- 30 derivarse sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio de iones y similares, específicamente, como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas de estas sales se conocen en la técnica, como se describe en WO87/05297,
- 35 Johnston et ál., publicado el 11 de setiembre de 1987 (incorporado en la presente en su totalidad mediante esta referencia).

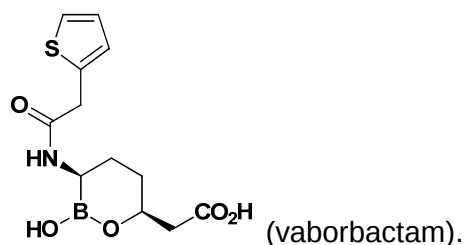
«Solvato» se refiere al compuesto formado por la interacción de un solvente y un EPI, un metabolito o una sal de este. Los solventes adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables inclusive hidratos.

- 5 «Sujeto», como se usa en la presente, se refiere a un humano o un mamífero no humano, p. ej., un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un ave, p. ej., una gallina, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.
- 10 Un efecto terapéutico alivia, en cierta medida, uno o más de los síntomas de la infección e incluye curar una infección. «Curar» significa que los síntomas de infección activa se eliminan, inclusive la eliminación de miembros excesivos de microbios viables de los implicados en la infección. Sin embargo, ciertos efectos a largo plazo o permanentes de la infección pueden existir incluso después de obtener
- 15 una cura (como daño extensivo al tejido).

- «Tratar», «tratamiento» o «que trata», como se usan en la presente, se refieren a administrar una composición farmacéutica con fines profilácticos y/o terapéuticos. El término «tratamiento profiláctico» se refiere a tratar a un paciente que aún no se ha
- 20 infectado pero que es susceptible de una infección particular, o de otro modo está en riesgo de esta, por lo cual el tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrolle una infección. El término «tratamiento terapéutico» se refiere a administrar tratamiento a un paciente que ya padece una infección.

Métodos de tratamiento

- 25 Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar infecciones del tracto urinario (UTI) o pielonefritis aguda (AP), que comprenden administrar una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una cantidad de meropenem a un sujeto que
- 30 lo necesita:



En algunas modalidades, el sujeto tratado por el método descrito anteriormente es un mamífero. En algunas modalidades adicionales, el sujeto es un ser humano. En algunas modalidades, el sujeto es una mujer. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 30 mL/min. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 40 mL/min. En algunas modalidades, el sujeto tiene un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). En algunas otras modalidades, el sujeto tiene una puntuación de comorbilidad de Charlson mayor o igual que 3.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar o mejorar cUTI o AP en un sujeto que lo necesita, que comprenden: seleccionar para el tratamiento a un sujeto con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que también padece cUTI o AP y administrarle una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una cantidad de meropenem al sujeto. En algunas modalidades, el sujeto tiene una o más de las siguientes características al momento del tratamiento: temperatura corporal menor que 36 °C o mayor que 38 °C, frecuencia cardíaca mayor que 90 bpm, frecuencia respiratoria mayor que 20 respiraciones/min, una presión parcial arterial de dióxido de carbono menor que 4.3 kPa (32 mmHg), conteo de glóbulos blancos mayor que 12,000 células/mm³ o menor que 4,000 células/mm³, o la presencia de más de 10 % de neutrófilos inmaduros. En algunas modalidades, el sujeto es una mujer. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 30 mL/min. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 40 mL/min.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar o mejorar cUTI o AP en un sujeto que lo necesita, que comprenden: seleccionar para el tratamiento a un sujeto con una puntuación de comorbilidad de Charlson mayor o igual que 3, que también padece cUTI o AP y administrarle una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una cantidad de meropenem al sujeto. En algunas modalidades, el sujeto es una mujer. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 30 mL/min. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 40 mL/min.

En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, el sujeto padece cUTI. En algunas otras modalidades, el sujeto padece AP. En algunas modalidades,

el sujeto también padece bacteremia concomitante. En algunas modalidades adicionales, la administración continúa por al menos cinco días.

En algunas modalidades de los métodos descritos en la presente, la cUTI o AP es provocada por Enterobacterias resistentes a Carbapenem (CRE). En algunas modalidades, la cUTI o AP es provocada por un patógeno basal que se selecciona del grupo que consiste en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae species complex* y *P. aeruginosa*, o combinaciones de estos.

En algunas modalidades, el método provee una mayor tasa de éxito en el tratamiento de cUTI y/o AP en comparación con un sujeto tratado con una combinación de piperacilina y tazobactam. Por ejemplo, el método descrito en la presente provee una tasa de éxito de al menos alrededor de 5 %, alrededor de 10 %, alrededor de 15 %, alrededor de 20 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 100 %, alrededor de 120 %, alrededor de 140 %, alrededor de 160 %, alrededor de 180 % o alrededor de 200 % mayor en el tratamiento de cUTI y/o AP. La tasa de éxito puede incluir la tasa de éxito tanto en el período de final del tratamiento (EOT, por sus siglas en inglés) o el tiempo de cura (TOC, por sus siglas en inglés). El éxito global incluye la cura clínica, mejora o erradicación de patógeno basal a $< 10^4$ CFU/ml.

En algunas modalidades, la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable de este es alrededor de 2 g y la cantidad de meropenem es alrededor de 2 g. En algunas otras modalidades, la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 1 g y la cantidad de meropenem es alrededor de 1 g para tratar cUTI o AP en un sujeto con función renal alterada, por ejemplo, en un sujeto con una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 20-39 mL/min o 10-19 mL/min. En algunas modalidades adicionales, la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 0.5 g y la cantidad de meropenem es de alrededor de 0.5 g para tratar cUTI o AP en un sujeto con función renal alterada, por ejemplo, en un sujeto con una tasa de depuración de creatinina menor que 20-39 mL/min.

Algunas modalidades de la presente descripción se refieren a métodos para tratar o mejorar una infección grave debido a enterobacterias resistentes a carbapenem (CRE) en un sujeto que lo necesita, que comprenden: seleccionar para el tratamiento a un sujeto con una infección por CRE que requiere al menos 7 días de tratamiento con antibióticos intravenosos y administrarle una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y una cantidad de meropenem al sujeto. En algunas modalidades, la infección por CRE se selecciona del grupo que consiste en cUTI, AP, cIAI, HABP, VABP y bacteremia y combinaciones de estos. En algunas modalidades, el sujeto es una mujer. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 30 mL/min. En algunas modalidades, el sujeto tiene una tasa de depuración de creatinina mayor o igual que 40 mL/min. En algunas modalidades, el sujeto tiene un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). En algunas otras modalidades, el sujeto tiene una puntuación de comorbilidad de Charlson mayor o igual que 3 o mayor o igual que 5.

En algunas de estas modalidades, el método provee menos eventos adversos en el tratamiento de la infección por CRE en comparación con un sujeto tratado con la mejor terapia disponible. Por ejemplo, el método provee una tasa de éxito de al menos alrededor de 5 %, alrededor de 10 %, alrededor de 15 %, alrededor de 20 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %, alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 % o alrededor de 95 % menos eventos adversos en el tratamiento de cUTI y/o AP. Los eventos adversos puede incluir, entre otros, diarrea, sepsis, anemia, colitis *Clostridium Difficile*, hipocalemia, insuficiencia renal, choque séptico, distensión abdominal, astenia, fibrilación atrial, estado de confusión, constipación, disnea, extrasístoles, cefaleas, hipomagnesemia, leucopenia, mialgia, náuseas, dolor, embolia pulmonar, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia, aumento de transaminasas, temblor, hipotensión y/o vómitos.

En algunas modalidades adicionales, el método provee una mayor tasa de éxito en el tratamiento de la infección por CRE en comparación con un sujeto tratado con la mejor terapia disponible. Por ejemplo, el método provee una tasa de éxito de al menos alrededor de 5 %, alrededor de 10 %, alrededor de 15 %, alrededor de 20 %, alrededor de 25 %, alrededor de 30 %, alrededor de 35 %, alrededor de 40 %, alrededor de 45 %, alrededor de 50 %, alrededor de 55 %, alrededor de 60 %,

alrededor de 65 %, alrededor de 70 %, alrededor de 75 %, alrededor de 80 %, alrededor de 85 %, alrededor de 90 %, alrededor de 95 %, alrededor de 100 %, alrededor de 120 %, alrededor de 140 %, alrededor de 160 %, alrededor de 180 % o alrededor de 200 % mayor en el tratamiento de infección por CRE en comparación con un sujeto tratado con la mejor terapia disponible. La tasa de éxito puede incluir la tasa de éxito tanto en el período de final del tratamiento (EOT) o el tiempo de cura (TOC). El éxito global incluye la cura clínica, mejora o erradicación de patógeno basal a $< 10^4$ CFU/ml. En algunas de estas modalidades, la mejor terapia disponible se selecciona del grupo que consiste en ciprofloxacina, polimixina B, colistina, amikacina, meropenem, gentamicina, ertapenem, tigeciclina y ceftazidima-avibactam y combinaciones de estos.

La combinación de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y meropenem puede administrarse al menos una vez al día o dos veces al día (es decir, cada 12 horas) o tres veces al día (es decir, cada 8 horas). En una modalidad, la dosis diaria de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable de este es de alrededor de 6.0 g y donde la dosis diaria de meropenem es de alrededor de 6.0 g. En algunas modalidades, la combinación de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y meropenem se administra tres veces al día (es decir, cada 8 horas) por al menos 5 días, por 6 días, por 7 días, por 8 días, por 9 días, por 10 días, por 11 días, por 12 días, por 13 días o por 14 días. En algunas modalidades, la combinación de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y meropenem se administra tres veces por día (es decir, cada 8 horas) de 5 días a 14 días, de 7 días a 14 días, de 7 días a 10 días o de 8 días a 9 días.

En algunas modalidades, la combinación de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y meropenem se administran intravenosamente como se describe en la presente seguidas de administración de un antibiótico oral después de que concluyó el tratamiento IV. Por consiguiente, en algunas modalidades, la combinación de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y meropenem se administra intravenosamente por al menos 5 días, por 6 días, por 7 días, por 8 días, por 9 días, por 10 días, por 11 días, por 12 días, por 13 días o por 14 días seguido de terapia con antibióticos orales. En algunas modalidades, la terapia con antibióticos orales es levofloxacina oral. En algunas modalidades, la combinación de o una sal farmacéuticamente aceptable de este y meropenem se administra intravenosamente hasta que el sujeto esté afebril, los

signos y síntomas de cUTI y AP en el punto basal estén ausentes o hayan mejorado, cualquier leucocitosis presente en el punto basal haya mejorado o se haya resuelto, ≥ 1 cultivo de orina es negativo para crecimiento a las 24 horas o presenta crecimiento con un conteo de colonias $<10^4$ unidades formadoras de colonias (CFU)/mL y/o esterilización confirmada de la sangre si el sujeto tiene bacteremia concurrente. En algunas modalidades, luego de cumplir con estos criterios y de detener la terapia IV, al sujeto se le administra una terapia con antibióticos orales.

En una modalidad, la administración es por infusión intravenosa. En algunas de estas modalidades, la infusión intravenosa se completa en alrededor de 1 hora a alrededor de 5 horas. En algunas modalidades como esta, la infusión se completa en alrededor de 3 horas. En algunas modalidades, vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este, se administra antes o después de meropenem. En algunas otras modalidades, vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable de este y meropenem están en una forma de dosificación unitaria. En algunas modalidades, la forma de dosificación unitaria comprende además un excipiente, diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.

En cualquier modalidad de los métodos descritos en la presente, el método puede comprender además administrar uno o más medicamentos adicionales que se seleccionan del grupo que consiste en un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio y un agente antialérgico y combinaciones de estos.

Indicaciones

Las composiciones que comprenden vaborbactam y un compuesto de carbapenem, meropenem, descrito en la presente pueden usarse para tratar varias infecciones bacterianas. En algunas modalidades, las composiciones pueden usarse para tratar trastornos o afecciones provocadas por infección bacteriana inclusive, entre otras, infección del tracto urinario complicada (cUTI) o pielonefritis aguda (AP). En algunas modalidades adicionales, las composiciones pueden usarse para tratar infecciones gram negativas graves, por ejemplo, infecciones graves debido a enterobacterias resistentes a carbapenem (CRE), inclusive cUTI/AP, infección intraabdominal complicada (cIAI), neumonía bacteriana adquirida en el hospital (HABP), neumonía bacteriana asociada a la ventilación (VABP) y bacteremia, que se sospecha o se sabe que fue provocada por CRE. Las infecciones bacterianas que pueden tratarse con una combinación de vaborbactam y meropenem pueden comprender un amplio

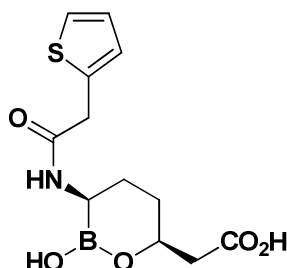
espectro de bacterias. Ejemplos de organismos incluyen bacterias gram positivas, bacterias gram negativas, bacterias aerobias y anaerobias como *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Sarcina*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Campylobacter*, *Citrobacter*,
 5 *Nisseria*, *Baccillus*, *Bacteroides*, *Peptococcus*, *Clostridium*, *Salmonella*, *Shigella*, *Serratia*, *Haemophilus*, *Brucella* y otros organismos.

Más ejemplos de infecciones bacterianas incluyen *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Pseudomonas acidovorans*, *Pseudomonas alcaligenes*,
 10 *Pseudomonas putida*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*,
 15 *Francisella tularensis*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia alcalifaciens*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Acinetobacter baumannii*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*,
 20 *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Haemophilus ducreyi*, *Pasteurella multocida*, *Pasteurella haemolytica*, *Branhamella catarrhalis*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Borrelia burgdorferi*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Kingella*, *Moraxella*, *Gardnerella vaginalis*,
 25 *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, grupo de homología de *Bacteroides* 3452A , *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, *Bacteroides splanchnicus*, *Clostridium difficile*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium*
 30 *intracellulare*, *Mycobacterium leprae*, *Corynebacterium diphtheriae*, *Corynebacterium ulcerans*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus intermedius*, *Staphylococcus hyicus* subsp. *hyicus*, *Staphylococcus haemolyticus*,
 35 *Staphylococcus hominis*, o *Staphylococcus saccharolyticus*.

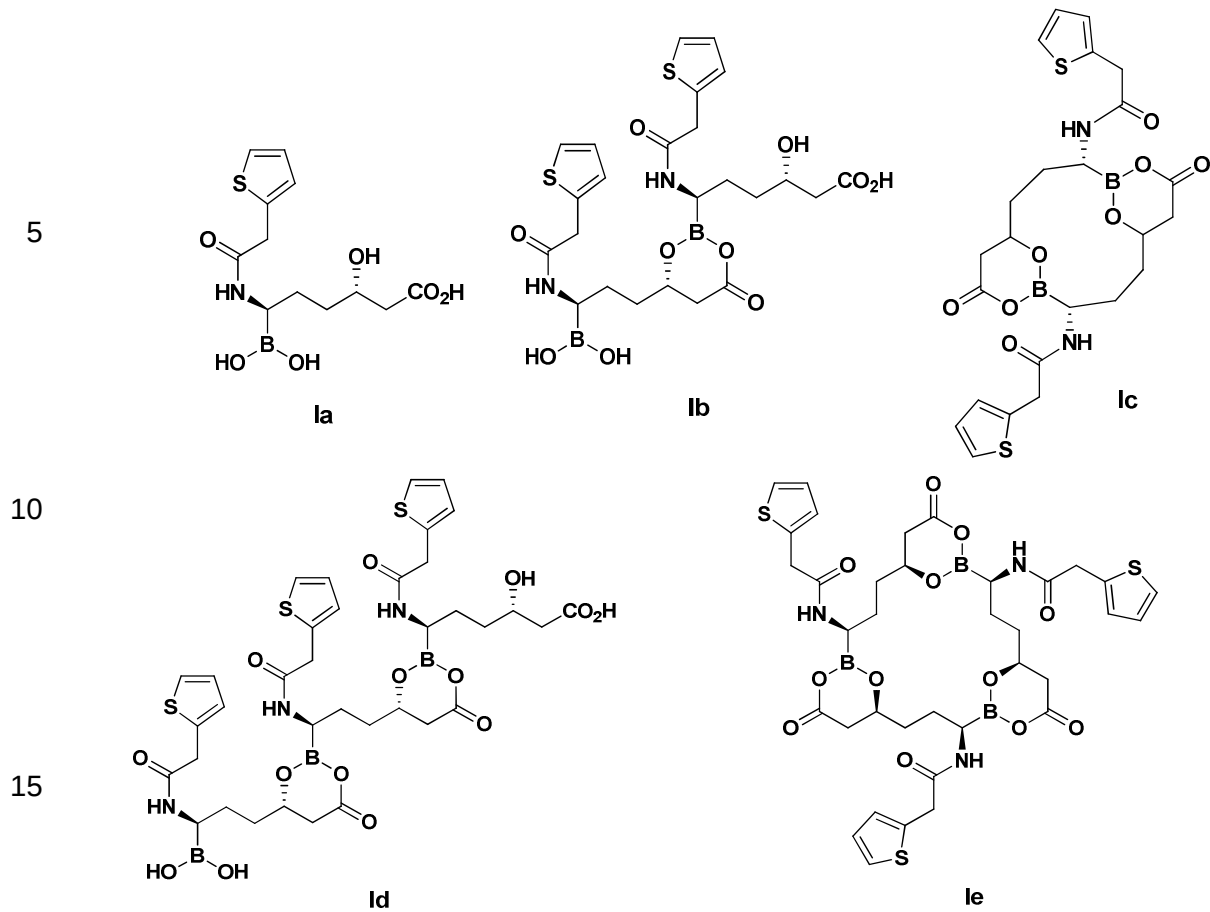
En algunas modalidades, la infección es provocada por una bacteria que se selecciona de *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Shigella sonnei*, *Enterobacter cloacae*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Acinetobacter haemolyticus*, *Yersinia enterocolitica*, *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis*, *Yersinia intermedia*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Haemophilus haemolyticus*, *Haemophilus parahaemolyticus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter fetus*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Legionella pneumophila*, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Moraxella*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides vulgatus*, *Bacteroides ovalus*, *Bacteroides thetaiotaomicron*, *Bacteroides uniformis*, *Bacteroides eggerthii*, o *Bacteroides splanchnicus*.

Compuestos antibacterianos

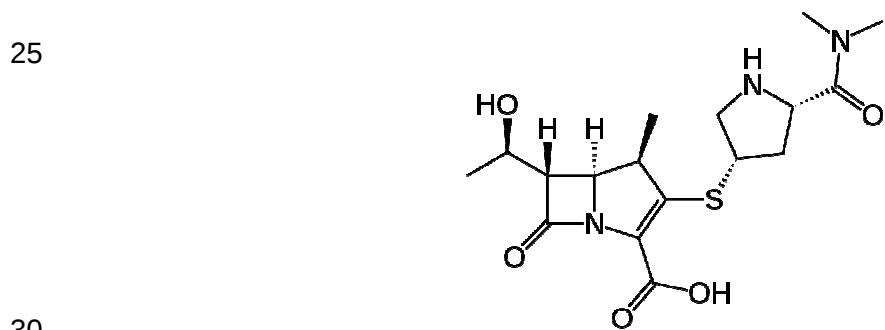
Vaborbactam tiene la estructura mostrada a continuación:



En algunas modalidades, debido al fácil intercambio de ésteres de boro, vaborbactam puede convertirse o existir en equilibrio con formas alternativas. Por consiguiente, en algunas modalidades, vaborbactam puede existir en combinación con una o más de estas formas. Por ejemplo, vaborbactam puede existir en combinación con una o más formas de cadena abierta (Fórmula Ia), forma dimérica (Fórmula Ib), forma dimérica cíclica (Fórmula Ic), forma trimérica (Fórmula Id), forma trimérica cíclica (Fórmula Ie) y similares. Vaborbactam y su enantiómero, diastereómero o tautómero, o sal farmacéuticamente aceptable, se describen en la patente estadounidense n.º 8,680,136, que se incorpora en su totalidad mediante esta referencia.



20 Meropenem es un antibiótico inyectable de espectro muy amplio usado para tratar una amplia variedad de infecciones. Es una β -lactama y corresponde al subgrupo de carbapenem. Tiene la estructura mostrada a continuación:



Algunas modalidades incluyen métodos para tratar o prevenir cUTI o AP que comprenden administrarle a un sujeto que lo necesita, una cantidad eficaz de vaborbactam y meropenem, donde vaborbactam puede estar en cualquiera de las formas descritas anteriormente o una combinación de estas.

Algunas modalidades comprenden además administrar un medicamento adicional, ya sea como una composición separada o en la misma composición. En algunas modalidades, el medicamento adicional incluye un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico.

- 5 En algunas modalidades, el medicamento adicional comprende un agente antibacteriano como una β -lactama adicional.

En algunas modalidades, la β -lactama adicional incluye Amoxicilina, Ampicilina (Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, 10 Carbenicilina (Carindacilina), Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecilinaam (Pivmecilinaam), Sulbenicilina, Bencilpenicilina (G), Clometocilina, Benzatina bencilpenicilina, Procaína bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenoximetilpenicilina (V), Propicilina, Benzatina fenoximetilpenicilina, Feneticilina, Cloxacilina (Dicloxacilina, Flucloxacilina), Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, 15 Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Tebipenem, Sulopenem, Cefazolina, Cefacetile, Cefadroxil, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazaflur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefaclor, Cefamandol, Cefminox, Cefonicid, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazona, 20 Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetan, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxima, Cefodizima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteteram, Ceftibuten, Ceftiolen, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepima, Cefozopran, Cefpirome, Cefquinoma, Ceftobiprol, Ceftarolina, 25 Ceftolozano, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinoma, Cefovecina, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, RWJ-333442, S649266, GSK3342830, AIC 499, levofloxacina, tazobactam, tigeciclina, amikacina, tobramicina, gentamicina, polimixina B y ceftazidima-avibactam.

30 Administración y composiciones farmacéuticas

Algunas modalidades incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad segura y terapéuticamente eficaz de vaborbactam, o su enantiómero, diastereoisómero o tautómero correspondiente o sal farmacéuticamente aceptable; (b) meropenem y (c) un portador farmacéuticamente aceptable.

35

Vaborbactam and meropenem se administran en una dosificación terapéuticamente eficaz, p. ej., una dosificación suficiente para proporcionar tratamiento para los

estados de enfermedad descritos anteriormente. En algunas modalidades, una única dosis de vaborbactam y meropenem puede variar de alrededor de 500 mg a alrededor de 2000 mg. En algunas modalidades, vaborbactam y meropenem pueden administrarse al menos una vez por día, por ejemplo 1 a 5 veces por día o 3 veces por día. En una modalidad, una única dosis de vaborbactam y meropenem se administra como 2g/2g mediante una infusión intravenosa de 3 horas cada 8 horas.

La administración de la combinación que comprende vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable de este y meropenem puede ser mediante cualquiera de los modos aceptados de administración para agentes que sirven utilidades similares inclusive, entre otras, por vía oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular. Las administraciones intravenosa, oral y parenteral son habituales para tratar las indicaciones que son objeto de las modalidades preferidas.

Vaborbactam y meropenem pueden formularse en composiciones farmacéuticas para usarse en el tratamiento de estas afecciones. Se usan técnicas de formulación farmacéutica estándar como las descritas en Remington's The Science and Practice of Pharmacy, 21a Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005), que se incorporan en su totalidad mediante esta referencia.

Además de vaborbactam y meropenem, algunas modalidades incluyen composiciones que contienen un portador farmacéuticamente aceptable. El término «portador farmacéuticamente aceptable», como se usa en la presente, se refiere a uno o más rellenos, diluyentes o sustancias de encapsulamiento sólidos o líquidos compatibles que sean adecuados para administración a un mamífero. El término «compatible», como se usa en la presente, significa que los componentes de la composición pueden mezclarse con el compuesto de la presente, y entra sí, en una forma tal que no haya interacción, lo que reduciría sustancialmente la eficacia farmacéutica de la composición en situaciones de uso habituales. Los portadores farmacéuticamente aceptables deben tener, por supuesto, una pureza suficientemente alta y una toxicidad suficientemente baja para volverlos adecuados para la administración a un animal, preferentemente un mamífero que se va a tratar.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de estos son azúcares, como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, como almidón de maíz y almidón de papa; celulosa y

sus derivados, como carboximetilcelulosa sódica, celulosa de etilo y celulosa de metilo; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; lubricantes sólidos, como ácido esteárico y estearato de magnesio; sulfato de calcio; aceites vegetales, como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de teobroma; polioles como propilenglicol, glicerina, sorbitol, manitol, y polietilenglicol; ácido algínico; emulsionantes, como los TWEENS; agentes humectantes, como lauril sulfato de sodio; agente colorantes; agentes saborizantes; agentes de formación de comprimidos, estabilizadores; antioxidantes; conservantes; agua sin pirógenos; solución salina isotónica; y soluciones de amortiguador de fosfato.

La elección de un portador farmacéuticamente aceptable para usarse junto con la combinación se determina básicamente por el modo en que se administrará la combinación.

Las composiciones descritas en la presente se proveen preferentemente en una forma de dosificación unitaria. Como se usa en la presente, «forma de dosificación unitaria» es una composición que contiene una cantidad de un compuesto que es adecuada para administración a un animal, preferentemente un sujeto mamífero, en una única dosis, de acuerdo con las buenas prácticas médicas. Sin embargo, la preparación de una forma de dosificación unitaria o simple no implica que la forma de dosificación se administre una vez por día o una vez por curso de terapia. Tales formas de dosificación se contemplan para administrarse una vez, dos veces, tres o más veces por día y pueden administrarse como una infusión durante un período de tiempo (p. ej., de alrededor de 30 minutos a alrededor de 2-6 horas), o administrarse como una infusión continua y pueden darse más de una vez durante un curso de terapia, pese a que una única administración no se excluye específicamente. El experto en la técnica reconocerá que la formulación no contempla específicamente el curso completo de terapia y tales decisiones se dejan para los expertos en la técnica del tratamiento más que la formulación.

Las composiciones útiles como se describe anteriormente pueden estar en cualquiera de una variedad de formas adecuadas para una variedad de vías de administración, por ejemplo, para las vías de administración oral, nasal, rectal, tópica (inclusive transdérmica), ocular, intracerebral, intracranial, intratecal, intraarterial, intravenosa, intramuscular u otra parental. El experto comprenderá que las composiciones orales y nasales comprenden composiciones que se administran por

inhalación y se fabrican usando metodologías disponibles. Dependiendo de la vía particular de administración deseada, se puede usar una variedad de portadores farmacéuticamente aceptables conocidos en la técnica. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, rellenos sólidos o líquidos, diluyentes, hitotropías, tensioactivos y sustancias encapsulantes. Materiales farmacéuticamente activos opcionales pueden incluirse, que no interfieren sustancialmente con la actividad inhibidora del compuesto. La cantidad de portador empleada junto con el compuesto es suficiente para proveer una cantidad práctica de material para administración por dosis unitaria del compuesto. Las técnicas y composiciones para hacer formas de dosificación útiles en los métodos descritos en la presente se describen en las siguientes referencias, todas incorporadas en la presente mediante esta referencia: Modern Pharmaceutics, 4a Ed., Capítulos 9 y 10 (Banker y Rhodes, editores, 2002); Lieberman *et ál.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8a edición (2004). En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas se administran intravenosamente.

Las composiciones descritas en la presente pueden opcionalmente incluir otros fármacos activos.

Otras composiciones útiles para lograr una administración sistémica de los compuestos de la presente incluyen formas de dosificación sublingual, bucal y nasal. Tales composiciones comprenden típicamente una o más sustancias de relleno solubles como sacarosa, sorbitol y manitol; y aglutinantes tales como acacia, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Deslizantes, lubricantes, endulzantes, colorantes, antioxidantes y agentes saborizantes descritos anteriormente también pueden ser incluidos.

Una composición líquida, que se formula para uso oftálmico tópico, se formula de modo que se pueda administrar de forma tópica al ojo. La comodidad se debería maximizar lo más posible, si bien a veces las consideraciones de la formulación (por ejemplo, estabilidad del fármaco) pueden requerir una comodidad que no llega a ser óptima. En el caso de que no se pueda maximizar la comodidad, el líquido debería formularse de modo que el líquido sea tolerable para el paciente para su uso oftálmico tópico. Adicionalmente, un líquido oftalmológicamente aceptable debería o ser embalado para un uso único, o contener un conservante para prevenir la contaminación por usos múltiples.

Los conservantes que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas descritas en la presente incluyen, de modo no taxativo, cloruro de benzalconio, PHMB, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, Tween 80. Asimismo, se pueden usar varios

5 vehículos útiles en las preparaciones oftálmicas descritas en la presente. Estos vehículos incluyen, de modo no taxativo, alcohol polivinílico, povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

10 Pueden agregarse ajustadores de tonicidad tal como sea necesario o conveniente. Estos incluyen, de modo no taxativo, sales, particularmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de tonicidad adecuado oftálmicamente aceptable.

15 Se pueden usar varios amortiguadores y medios para ajustar el pH, siempre que la preparación resultante sea oftálmicamente aceptable. Para muchas composiciones, el pH estará entre 4 y 9. Por consiguiente, los amortiguadores incluyen amortiguadores de acetato, amortiguadores de citrato, amortiguadores de fosfato y amortiguadores de borato. Pueden usarse ácidos o bases para ajustar el pH de

20 estas formulaciones tal como sea necesario.

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen el compuesto descrito en la presente. Las formulaciones tópicas pueden estar compuestas generalmente de un portador farmacéutico, cosolvente,

25 emulsionante, potenciador de la penetración, sistema conservante y emoliente.

Para la administración intravenosa, los compuestos y composiciones descritos en la presente pueden disolverse o dispersarse en un diluyente farmacéuticamente aceptable, como una solución salina o de dextrosa. Los excipientes adecuados

30 pueden incluirse para lograr el pH deseado inclusive, de modo no taxativo, NaOH, carbonato de sodio, acetato de sodio, HCl y ácido cítrico. En varias modalidades, el pH de la composición final varía de 2 a 8, o preferentemente de 4 a 7. Los excipientes antioxidantes pueden incluir bisulfito de sodio, acetona bisulfito de sodio, formaldehído de sodio, sulfoxilato, tiourea y EDTA. Otros ejemplos no taxativos de

35 excipientes adecuados encontrados en la composición intravenosa final pueden incluir fosfatos de sodio o potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina y carbohidratos como dextrosa, manitol y dextrano. Otros excipientes aceptables se

describen en Powell, et ál., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, *PDA J Pharm Sci and Tech* **1998**, 52 238-311 y Nema et ál., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, *PDA J Pharm Sci and Tech* **2011**, 65 287-332, ambos de los cuales se incorporan en la presente en su totalidad mediante esta referencia. También pueden incluirse agentes antimicrobianos para lograr una solución bacteriostática o fungistática que incluye, de mono no taxativo, nitrato fenilmercúrico, timerosal, cloruro de bencetonio, cloruro de benzalconio, fenol, cresol y clorobutanol.

- 5
- 10 La composición resultante puede administrarse al paciente mediante infusión durante un período de tiempo. En varias modalidades, el tiempo de infusión varía de 5 minutos a infusión continua, de 10 minutos a 8 horas, de 30 minutos a 4 horas y de 1 hora a 3 horas. En una modalidad, el fármaco se administra mediante infusión por un período de 3 horas. La infusión puede repetirse al intervalo de dosis deseado que
- 15 puede incluir, por ejemplo, 6 horas, 8 horas, 12 horas o 24 horas.

- Las composiciones para administración intravenosa pueden proveerse a cuidadores de la salud en la forma de uno o más sólidos que se reconstituyen con un diluyente adecuado como agua estéril, solución salina o dextrosa en agua poco antes de la
- 20 administración. Las soluciones concentradas reconstituidas pueden diluirse además en soluciones parenterales con un volumen de alrededor de 25 a alrededor de 1000 ml, de alrededor de 30 ml a alrededor de 500 ml o de alrededor de 50 ml a alrededor de 250 ml. En otras modalidades, las composiciones se proveen en una solución lista para administrarse parenteralmente. En incluso otras modalidades, las
- 25 composiciones se proveen en una solución que se diluye adicionalmente antes de la administración. En modalidades que incluyen administrar una combinación de un compuesto descrito en la presente y otro agente, la combinación puede proveerse a cuidadores de la salud como una mezcla, o los cuidadores de la salud pueden mezclar los dos agentes antes de la administración, o los dos agentes pueden
- 30 administrarse por separado.

Kits para administración intravenosa

Algunas modalidades incluyen un kit que comprende vaborbactam y un agente antibacteriano de carbapenem, Meropenem. En algunas modalidades, los kits se usan para la administración intravenosa.

En una modalidad, ambos componentes se proveen en un único recipiente estéril. En el caso de sólidos para reconstitución, los agentes pueden mezclarse previamente y agregarse al recipiente simultáneamente o rellenarse por medio de polvo seco en el recipiente en dos pasos separados. En algunas modalidades, los sólidos son productos cristalinos estériles. En otra modalidad, los sólidos son liófilos. En una modalidad, ambos componentes de liofilizan juntos. Ejemplos no taxativos de agentes para ayudar en la liofilización incluyen fosfatos de sodio o potasio, ácido cítrico, ácido tartárico, gelatina y carbohidratos como dextrosa, manitol y dextrano. Una modalidad incluye sólidos no estériles que se irradian antes o después de la introducción en el recipiente.

En el caso de un líquido, los agentes pueden disolverse o dispersarse en un diluyente listo para la administración. En otra modalidad, la solución o dispersión puede diluirse adicionalmente antes de la administración. Algunas modalidades incluyen proveer el líquido en una bolsa IV. El líquido puede congelarse para mejorar la estabilidad.

En una modalidad, el recipiente incluye otros ingredientes como un regulador del pH, un agente solubilizante o un agente dispersante. Ejemplos no taxativos de reguladores del pH incluyen NaOH, carbonato de sodio, acetato de sodio, HCl y ácido cítrico.

En una modalidad alternativa, los dos componentes pueden proveerse en recipientes separados. Cada recipiente puede incluir un sólido, solución o dispersión. En tales modalidades, los dos recipientes pueden proveerse en un único empaque o pueden proveerse por separado. En una modalidad, el compuesto descrito en la presente se provee como una solución mientras que el agente adicional (p. ej., agente antibacteriano) se provee como un sólido listo para reconstitución. En una modalidad de estas, la solución del compuesto descrito en la presente se usa como el diluyente para reconstituir el otro agente.

En algunas modalidades, el kit puede comprender uno o más medicamentos adicionales que se seleccionan de un agente antibacteriano, agente antifúngico, agente antiviral, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico. Los medicamentos adicionales pueden prepararse del mismo modo que se describe anteriormente.

EJEMPLOS

Los siguientes ejemplos, que incluyen los experimentos y los resultados obtenidos, se proporcionan únicamente a fines ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la presente solicitud.

5 Ejemplo 1

El Ejemplo 1 provee un resumen de un estudio clínico de Fase III, multicentro, doble ciego, doble simulación, aleatorio, de grupo paralelo de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de meropenem-vaborbactam en comparación con piperacilina/tazobactam en el tratamiento de adultos con cUTI o AP.

10

Aproximadamente 500 sujetos con diagnóstico clínico de cUTI o AP y una gravedad clínica de enfermedad (con o sin bacteremia) para justificar el uso de antibióticos IV por al menos 5 días se debían registrar y dividir aleatoriamente en una relación 1:1 a uno de los siguientes grupos: Meropenem 2 g/vaborbactam 2 g administrados mediante infusión IV en 250 mL de solución salina normal durante 3 horas más una solución salina normal de 100 mL administrada mediante infusión IV durante 30 minutos q8h; Piperacilina/tazobactam 4.5 g (piperacilina 4 g/tazobactam 0.5 g) administrado mediante infusión IV en 100 mL de solución salina normal durante 30 minutos más 250 mL de solución salina normal administrada mediante infusión IV durante 3 horas q8h. Se necesitó una modificación de dosis para meropenem-vaborbactam para sujetos con una CrCl estimada menor que 50 mL/min (Meropenem 1 g/vaborbactam 1 g, q8h). No se necesitó ajuste de dosis para piperacilina/tazobactam para sujetos con una CrCl estimada menor que 50 mL/min.

15

20

Una evaluación del resultado clínico se realizó el Día 3 del tratamiento de estudio, el último día de la terapia IV (es decir, el Final del tratamiento IV (EOIVT)), el último día de la terapia total (es decir, final del tratamiento [EOT]), en la visita de prueba de cura (TOC, por sus siglas en inglés) (EOT + 7 días) y en la visita de seguimiento tardío (LFU, por sus siglas en inglés) (EOT + 14 días). Las actividades de visita de EOIVT y EOT se combinaron para sujetos que no cambiaron a terapia oral. Si un sujeto se retiraba del estudio temprano, se realizaban evaluaciones del estudio en una visita de terminación temprana.

25

30

La duración promedio de la participación en el estudio para cada sujeto fue aproximadamente 25 días, inclusive 1 día para selección, 10 días para terapia y 14 días para seguimiento, con una duración máxima potencial de la participación en el estudio de 31 días (1 día para selección + 14 días para terapia + 16 días para seguimiento).

35

La población de intención de tratamiento (ITT) incluía todos los sujetos seleccionados y aleatorizados al fármaco de estudio (es decir, meropenem vaborbactam o piperacilina/tazobactam).

- 5 La población de intención de tratamiento modificada (MITT) incluía todos los sujetos que cumplían con los criterios de ITT y recibieron al menos una dosis de fármaco de estudio.

- 10 La población de m-MITT incluía todos los sujetos que cumplían con los criterios de MITT y tenían uno o más patógenos bacterianos basales de $\geq 10^5$ CFU/mL de orina en el cultivo de orina basal para evaluación o el mismo patógeno bacteriano presente en cultivos de sangre y orina concurrentes. Los sujetos que solo tenían un patógeno gram positivo identificado en la orina y que habían recibido >48 horas de un antibiótico solo con cobertura gram positiva no se incluyeron en la población m-MITT.

15 Criterios clave de inclusión/exclusión

- Para incluirse en el ensayo, se requería que los sujetos cumplieran con ciertos criterios inclusive: hombres o mujeres ≥ 18 años de edad; peso ≤ 185 kg; la cUTI o AP del sujeto requería un tratamiento inicial con al menos 5 días de antibióticos IV. Todo catéter urinario o instrumento permanente (inclusive tubos de nefrostomía y/o *stents* permanentes) se retirarían o remplazarían (si retirarlos no era aceptable desde el punto de vista clínico) antes o apenas fuera posible pero no después de 12 horas después de la aleatorización.

- 25 Los sujetos con depuración de creatinina (CrCl) < 30 mL/min usando la fórmula de Cockcroft-Gault se excluyeron de este estudio. Además, los sujetos que recibían cualquier agente antibiótico potencialmente terapéutico dentro de las 48 horas anteriores a la aleatorización también se excluyeron, con las siguientes excepciones: Una dosis individual de un antibiótico oral o IV de actuación breve (no se registraron más de 25 % de sujetos que cumplían con este criterio); sujetos con evidencia clínica inequívoca de fracaso en el tratamiento (es decir, signos y síntomas que empeoraban); sujetos que desarrollaron signos y síntomas de cUTI o AP mientras recibían antibióticos por otra indicación.

- 35 Se asignó un resultado clínico de cura, mejora, fracaso o intermedio, usando las definiciones especificadas en la tabla a continuación.

	Categoría	Criterio
5	Cura	En EOIVT, la resolución completa o mejora considerable de los signos y síntomas basales de cUTI o AP. En EOT, TOC y LFU, la resolución completa o mejora considerable de los signos y síntomas basales de cUTI o AP, de modo que no se justificara una terapia antimicrobiana adicional. La resolución de síntomas no necesariamente incluía síntomas basales asociados con anormalidades anatómicas que predisponían a cUTI como síntomas asociados con la presencia de un catéter urinario permanente. Esta categoría de resultado se usó solo en las visitas de EOIVT, EOT, TOC y LFU.
10	Mejora	Reducción, resolución incompleta o no empeoramiento de signos y síntomas clínicos basales de cUTI o AP pero se justificaba la terapia IV continuada. Esta categoría de resultado se usó solo en las visitas del Día 3 y EOIVT.
15	Falla	Sujetos que experimentaron uno cualquiera de lo siguiente: • En cualquier visita de estudio, empeoramiento de signos y síntomas clínicos basales de cUTI o AP o el desarrollo de signos y síntomas clínicos nuevos de infección, suficientes como para detener el fármaco de estudio e iniciar un agente antimicrobiano que no es del estudio. • En las visitas EOT, TOC y LFU, persistencia, resolución incompleta de signos y síntomas clínicos basales de infección. • Exclusión del estudio debido a un AE o debido a falta de mejora clínica. • Muerte del sujeto durante el estudio.
20		
25	Indeterminado	El resultado clínico no se puede determinar

AE = evento adverso; AP = pielonefritis aguda; cUTI = infección del tracto urinario complicada; EOIVT = Final del tratamiento intravenoso; EOT = Final del tratamiento; IV = intravenoso; LFU = Seguimiento tardío; TOC = Prueba de cura.

Los criterios para el resultado microbiológico se definen en la siguiente tabla.

	Categoría	Criterio
5	Erradicación	• Uno o más patógenos bacterianos basales se redujeron a < 10⁴ CFU/mL en el cultivo de orina (FDA) y < 10³ CFU/mL (EMA) Y • Un cultivo de sangre negativo para un organismo que se identificó como un uropatógeno (si se repetía después de dar positivo en el cultivo de sangre basal)
10	Persistencia	• Uno o más de los patógenos bacterianos basales estaban continuamente presentes a ≥ 10⁴ CFU/mL en el cultivo de orina (FDA) y ≥ 10³ CFU/mL (EMA) O • Un cultivo de sangre continuamente positivo con un organismo que se identificó como un uropatógeno
15	Recurrencia	• Aislamiento del o los mismos patógenos bacterianos del cultivo después de una respuesta de erradicación O • Un cultivo de sangre positivo con el mismo organismo basal que se identificó como un uropatógeno después de una respuesta de erradicación
	Indeterminado	• Sin cultivo de orina o el cultivo de orina no pudo interpretarse por cualquier motivo

20 CFU = unidades formadoras de colonias; EMA = Agencia Europea de Medicamentos; FDA = Administración de Medicamentos y Alimentos.

Criterio de valoración de eficacia principal

El criterio de valoración de eficacia principal para la FDA era la proporción de sujetos en la población de intención de tratamiento modificada microbiológica (m-MITT) que logró un éxito global (cura clínica o mejora y erradicación del patógeno basal a < 10⁴ CFU/ml) en la visita EOIVT. El criterio de valoración de eficacia principal para EMA era la proporción de sujetos en las poblaciones de m-MITT y evaluable microbiológica (ME) coprimarias que lograron un resultado microbiológico de erradicación (es decir, patógeno bacteriano basal reducido a <10³ CFU/mL de orina) en la visita TOC. Se concluirá la no inferioridad para los criterios de valoración principales de FDA y EMA si el límite inferior de la CI bilateral al 95 % es > -15 %.

La población del estudio y la disposición del sujeto (MITT) se resumen en la Tabla 1 y Tabla 2 a continuación, respectivamente.

Tabla 1.			
Poblaciones	Meropenem- vaborbactam N = 274 n (%)	Piperacilin a/tazobacta m N = 276 n (%)	Total N = 550 n (%)
Intención de tratamiento (ITT)	274 (100)	276 (100)	550 (100)
Intención de tratamiento modificada (MITT)/Seguridad	272 (99.3)	273 (98.9)	545 (99.1)
Intención de tratamiento modificada microbiológica (m-MITT)	192 (70.1)	182 (65.9)	374 (68.0)
Evaluable microbiológico (ME)	178 (65.0)	169 (61.2)	347 (63.1)

Tabla 2.			
Disposición del sujeto	Meropenem- vaborbactam N = 272 n (%)	Piperacilin a/tazobacta m N = 273 n (%)	Total N = 545 n (%)
Sujetos que completaron el tratamiento de estudio	249 (91.5)	235 (86.1)	484 (88.8)
Razones más comunes para DC de fármaco de estudio:	8 (2.9)	13 (4.8)	21 (3.9)
Decisión del médico	6 (2.2)	14 (5.1)	20 (3.7)
Evento adverso	7 (2.6)	4 (1.5)	11 (2.0)
Exclusión por parte del sujeto			
Sujetos que completaron el estudio	258 (94.9)	250 (91.6)	508 (93.2)

Las características basales del grupo de MITT se resumen en la Tabla 3.

5	Tabla 3.			
	Características basales del sujeto	Meropenem- vaborbactam N = 272 n (%)	Piperacilina /tazobacta m N = 273 n (%)	Total N = 545 n (%)
10	Pielonefritis aguda	161 (59.2)	161 (59.0)	322 (59.1)
	UTI complicada	111 (40.8)	112 (41.0)	233 (40.9)
	Edad en años: promedio (sd)	53 (19.4)	52.6 (20.9)	52.8 (20.2)
	> 65 años	87 (32.0)	103 (37.7)	190 (34.9)
15	Mujeres	181 (66.5)	180 (65.9)	361 (66.2)
	Depuración de creatinina- ml/min: promedio (sd)	93.5 (34.4)	89.2 (36.4)	91.3 (35.4)
	≤ 50 ml/min	31 (11.4)	37 (13.5)	68 (12.4)
	Diabetes mellitus	42 (15.4)	44 (16.1)	86 (15.8)
	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica	77 (28.3)	90 (33.0)	167 (30.6)
20	Puntuación de índice de comorbilidad de Charlson ≥ 3	143 (52.6)	147 (53.8)	290 (53.2)

25 Los patógenos basales del grupo de m-MITT en al menos 15 sujetos se resumen en la Tabla 4.

30

35

Tabla 4.			
Patógenos basales	Meropenem- vaborbactam N = 192 n (%)	Piperacilin a/tazobacta m N = 182 n (%)	Total N = 374 n (%)
<i>E. coli</i>	125 (65.1)	117 (64.3)	242 (64.7)
<i>K. pneumoniae</i>	30 (15.6)	28 (15.4)	58 (15.5)
<i>Enterococcus faecalis</i>	13 (6.8)	14 (7.7)	27 (7.2)
<i>Proteus mirabilis</i>	6 (3.1)	12 (6.6)	18 (4.8)
Complejo de especie <i>Enterobacter cloacae</i>	10 (5.2)	5 (2.7)	15 (4.0)
<i>P. aeruginosa</i>	5 (2.6)	10 (5.5)	15 (4.0)

10 Discusión de resultados de eficacia

Se cumplió con la no inferioridad del criterio de valoración de eficacia principal de la FDA, éxito total en EOIVT en la población de m-MITT, un criterio de valoración compuesto de resultados clínicos (es decir, cura o mejora) y microbiológicos (erradicación/presunta erradicación). El éxito total se vio en una mayor proporción de sujetos en el grupo de meropenem-vaborbactam (98.4 %) que en el grupo de piperacilina/tazobactam (94.0 %), con una diferencia de tratamiento de 4.5 % y 95 % de CI (0.7 %, 9.1 %) (Tabla 5A). Debido a que el límite inferior de 95 % de CI es mayor que el margen de no inferioridad especificado previamente de -15 %, meropenem-vaborbactam es no inferior que piperacilina/tazobactam. Además, debido a que el límite inferior de 95 % de CI también es mayor que 0 %, meropenem-vaborbactam es superior que piperacilina/tazobactam.

Las tasas de éxito total fueron mayores en el grupo de meropenem-vaborbactam en comparación con el grupo de piperacilina/tazobactam en sujetos con AP (97.5 % y 94.1 %, respectivamente), sujetos con cUTI y una fuente de infección eliminable (100 % y 92.1 %, respectivamente) y sujetos con cUTI y una fuente de infección no eliminable (100 % y 95.3 %). El límite inferior de 95 % de CI fue mayor que -15 % en cada tipo de infección, lo que demuestra que meropenem-vaborbactam es no inferior

que piperacilina/tazobactam para el éxito total en sujetos con AP y sujetos con cUTI y una fuente de infección eliminable o no eliminable.

Tabla 5A.		
Criterio de valoración principal de FDA	Meropenem-Vaborbactam N = 192	Piperacilina/Tazobactam N = 182
Éxito global de la población de mMITT en EOIVT	189/192 (98.4 %)	171/182 (94.0 %)
Diferencia (95 % de CI)	4.5 (0.7, 9.1)	

Se cumplió con la no inferioridad del criterio de valoración de eficacia principal de EMA, tasa de erradicación en TOC en las poblaciones de m-MITT y ME. Las tasas de erradicación en TOC fueron mayores en el grupo de meropenem-vaborbactam en comparación con el grupo de piperacilina/tazobactam tanto en la población de m-MITT (66.7 % en contraste con 57.7 %) y ME (66.3 % y 60.4%). La diferencia de tratamiento y 95 % de CI fue 9.0 % y (-0.9 %, 18.7 %) para la población de m-MITT y 5.9 % (-4.2 %, 16 %) para la población de ME (Tabla 5B). En función de estos datos, meropenem-vaborbactam es no inferior a piperacilina/tazobactam debido a que el límite inferior de 95 % de CI para la diferencia de grupo tanto en la población de m-MITT como ME es mayor que el margen de no inferioridad especificado previamente de -15 %.

Las tasas de erradicación en TOC en las poblaciones de m-MITT y ME fueron mayores en ambos grupos en sujetos con AP en comparación con sujetos con cUTI. En los grupos de meropenem-vaborbactam y piperacilina/tazobactam, las tasas de erradicación en TOC en la población de m-MITT fueron 74.2 % y 63.4 % en sujetos con AP en comparación con 60.0 % y 52.6 % en sujetos con cUTI y una fuente de infección eliminable y 48.6 % y 48.8 % en sujetos con cUTI y una fuente de infección no eliminable. En la población de ME, las tasas de erradicación en TOC fueron 74.8 % y 67.4 % en sujetos con AP en comparación con 58.8 % y 55.9 % en sujetos con cUTI y una fuente de infección eliminable y 45.5 % y 48.8 % en sujetos con cUTI y una fuente de infección no eliminable. El límite inferior de 95 % de CI fue mayor que -15 % en las poblaciones de m-MITT y ME en sujetos con AP, lo que demuestra que meropenem-vaborbactam no es inferior que piperacilina/tazobactam para las tasas de erradicación en TOC en sujetos con AP.

Tabla 5B.		
Criterio de valoración principal de EMA Coprimario	Meropenem-Vaborbactam	Piperacilina/Tazobactam
Erradicación microbiana en TOC de la población de mMITT	128/192 (66.7%)	105/182 (57.7%)
Diferencia (95 % de CI)	9.0 (-0.9, 18.7)	
Erradicación microbiana en TOC de la población de ME	118/178 (66.3%)	102/169 (60.4%)
Diferencia (95% de CI)	5.9 (-4.2, 16.0)	

Las tasas de éxito global fueron mayores en el grupo de meropenem-vaborbactam que en el de piperacilina/tazobactam en EOIVT (98.4 % y 94.0 %) y TOC (74.5 % y 70.3 %), con una diferencia de tratamiento y 95 % de 4.5 % de CI y (0.7 % y 9.1 %) en EOIVT y 4.1 % y (-4.9 %, 13.2 %) en TOC (Tabla 5C). En función de estos datos, meropenem-vaborbactam es no inferior que piperacilina/tazobactam debido a que el límite inferior de 95 % de CI es mayor que el margen de no inferioridad especificado previamente de -15 % tanto en EOIVT como en TOC.

Tabla 5C.		
Criterio de valoración secundario clave	Meropenem-Vaborbactam N = 192	Piperacilina/Tazobactam N = 182
Éxito global de la población de mMITT en TOC	143/192 (74.5%)	128/182 (70.3%)
Diferencia (95% de CI)	4.1 (-4.9, 13.2)	

Análisis de subgrupo

Puntuación de comorbilidad de Charlson y SIRS

El Diagrama de bosque de la tasa de éxito global en EOIVT por subgrupos (población de mITT) se resume en las Tablas 6A y 6B. Se observaron efectos de tratamiento consistentes en los grupos de meropenem-vaborbactam y piperacilina/tazobactam para el criterio de valoración de eficacia principal de la FDA, éxito global en EOIVT, para los subgrupos basados en la edad, género, función renal

(con la excepción de $\text{CrCl} < 30$ mL/min debido a que solo hubo 1 sujeto en cada grupo), estado de diabetes, estado de SIRS, puntuación de comorbilidad de Charlson y región geográfica. Las tasas de éxito global en EOIVT fueron similares en ambos grupos en sujetos no bacterémicos.

5

Se observó un efecto de tratamiento consistente en los grupos de meropenem-vaborbactam y piperacilina/tazobactam para el criterio de valoración de eficacia principal de EMA, tasas de erradicación en TOC (criterio CFU/mL de EMA) en las poblaciones de m-MITT y ME por edad, género, función renal (con la excepción de

10 $\text{CrCl} < 30$ mL/min debido a que solo hubo 1 sujeto en cada grupo), estado de diabetes, estado de SIRS, puntuación de comorbilidad de Charlson, región geográfica y estado de bacteremia. En particular, a continuación se resumieron el estado del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (Y/N) y puntuación de comorbilidad de Charlson (≤ 2 ; ≥ 3) basales. El estado de SIRS se calculó en

15 función de la temperatura (< 36 °C o > 38 °C), frecuencia cardíaca (> 90 bpm), frecuencia respiratoria (> 20 respiraciones/min o $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg) y conteo de glóbulos blancos ($> 12,000$ o $< 4,000$ por μL o > 10 % de bandas). La puntuación de comorbilidad de Charlson se determinó en el punto basal evaluando las condiciones comórbidas de los pacientes, asignándoles el valor correspondiente y sumando los

20 valores. Luego los pacientes se estratificaron en 2 grupos: Puntuación de comorbilidad de Charlson ≤ 2 y puntuación de comorbilidad de Charlson ≥ 3 .

De los 550 sujetos que se dividieron aleatoriamente en el estudio, 374 (192 en el grupo M-V; 182 en el grupo P-T) se incluyeron en la población de m-MITT. En el

25 punto basal, la proporción de sujetos en los grupos M-V y P-T que cumplieron con los criterios SIRS fue 28.6 % y 33.5 %, respectivamente. La proporción de sujetos en los grupos M-V y P-T que tuvieron una puntuación de comorbilidad de Charlson ≥ 3 fue 53.6 y 57.7 % en el punto basal, respectivamente. Una mayor proporción de sujetos con AP cumplieron los criterios de SIRS de lo que lo hicieron los sujetos con

30 cUTI con una fuente de infección eliminable o no eliminable (Tabla 6C). La puntuación de comorbilidad de Charlson fue mayor en sujetos con cUTI, con una fuente de infección eliminable o no eliminable, que en los sujetos con AP (Tabla 6D). En los puntos de tiempo de EOIVT y TOC, se observaron resultados de eficacia consistentes para el criterio de valoración del estudio principal en los sujetos en las

35 comorbilidades definidas por el estado de SIRS y la puntuación de comorbilidad de Charlson.

Se observó que en el punto de tiempo de EOIVT, las tasas de éxito global fueron similares entre lo que tenían SIRS y los que no tenían SIRS (98.2 % en el grupo M-V con SIRS en contraste con 95.1 % en el grupo P-T con SIRS; 98.5 % en el grupo M-V sin SIRS en contraste con 93.4 % en el grupo P-T sin SIRS). Las tasas de éxito global en los que tenían SIRS fueron mayores en el grupo M-V en contraste con el grupo P-T en el punto de tiempo TOC (92.7 % en el grupo M-V con SIRS en contraste con 72.1 % en el grupo P-T con SIRS; 67.2 % en el grupo M-V sin SIRS en contraste con 69.4 % en el grupo P-T sin SIRS).

10 También se observó que la tasa de éxito global en EOIVT y TOC fue menor en sujetos con una puntuación de comorbilidad de Charlson de ≥ 3 en contraste con ≤ 2 (98.2 % en el grupo M-V con puntuación ≤ 2 en contraste con 97.4 % en el grupo P-T con puntuación ≤ 2 ; 66.0 % en el grupo M-V con puntuación ≥ 3 en contraste con 59.0 % en el grupo P-T con puntuación ≥ 3).

15

El éxito global en la población de m-MITT en TOC también se evaluó simultáneamente por tipo de infección y por estado de SIRS y puntuación de comorbilidad de Charlson (Tabla 6E). Para los sujetos con AP, las tasas de éxito global tendían a ser más favorables en el grupo M-V en comparación con el grupo P-T para sujetos con SIRS. Las tasas de éxito total tendían a ser más favorables para sujetos M-V con AP que tenían mayor puntuación de comorbilidad de Charlson (es decir, ≥ 3). Para los sujetos con cUTI con una fuente de infección no eliminable, las tasas de éxito global tendían a ser más favorables en el grupo M-V en comparación con el grupo P-T para sujetos con SIRS. La puntuación de comorbilidad de Charlson no afectó las tasas de éxito global en sujetos con cUTI con una fuente de infección no eliminable.

25

En conclusión, en TOC, las tasas de éxito globales en sujetos con AP con SIRS eran mayores que en los que no tenían SIRS para el grupo de meropenem-vaborbactam. Los resultados en aquellos con una puntuación de comorbilidad de Charlson ≥ 3 fueron menores que en aquellos con una puntuación ≤ 2 en el punto de tiempo TOC. Para los sujetos con AP, las tasas de éxito global tendían a ser más favorables en el grupo M-V en comparación con el grupo P-T para sujetos con SIRS y en sujetos con una puntuación de comorbilidad de Charlson mayor (es decir, ≥ 3). Para los sujetos con cUTI con una fuente de infección no eliminable, las tasas de éxito global tendían a ser más favorables en el grupo M-V en comparación con el grupo P-T para sujetos con SIRS. Los resultados se resumen en la Tabla 6F a continuación.

30

35

Tabla 6A.

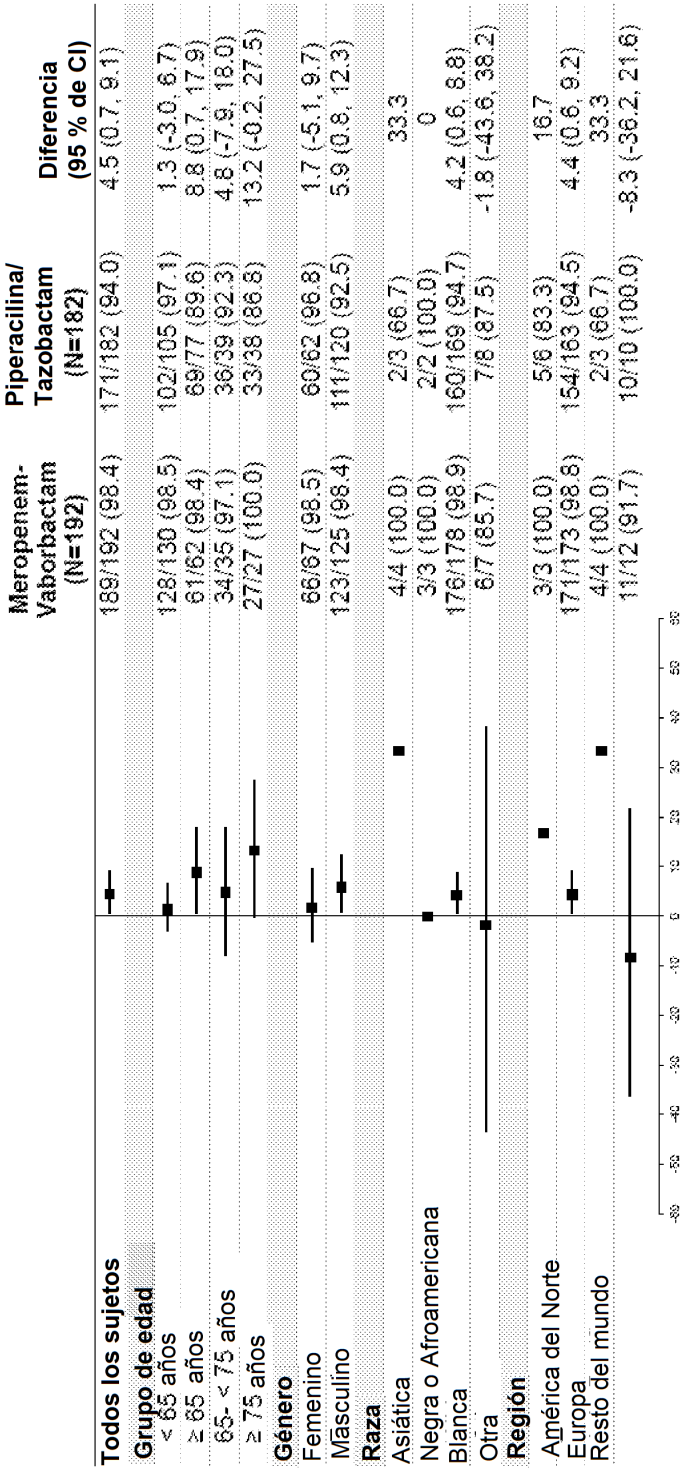


Tabla 6B.

5

10

15

20

25

30

35

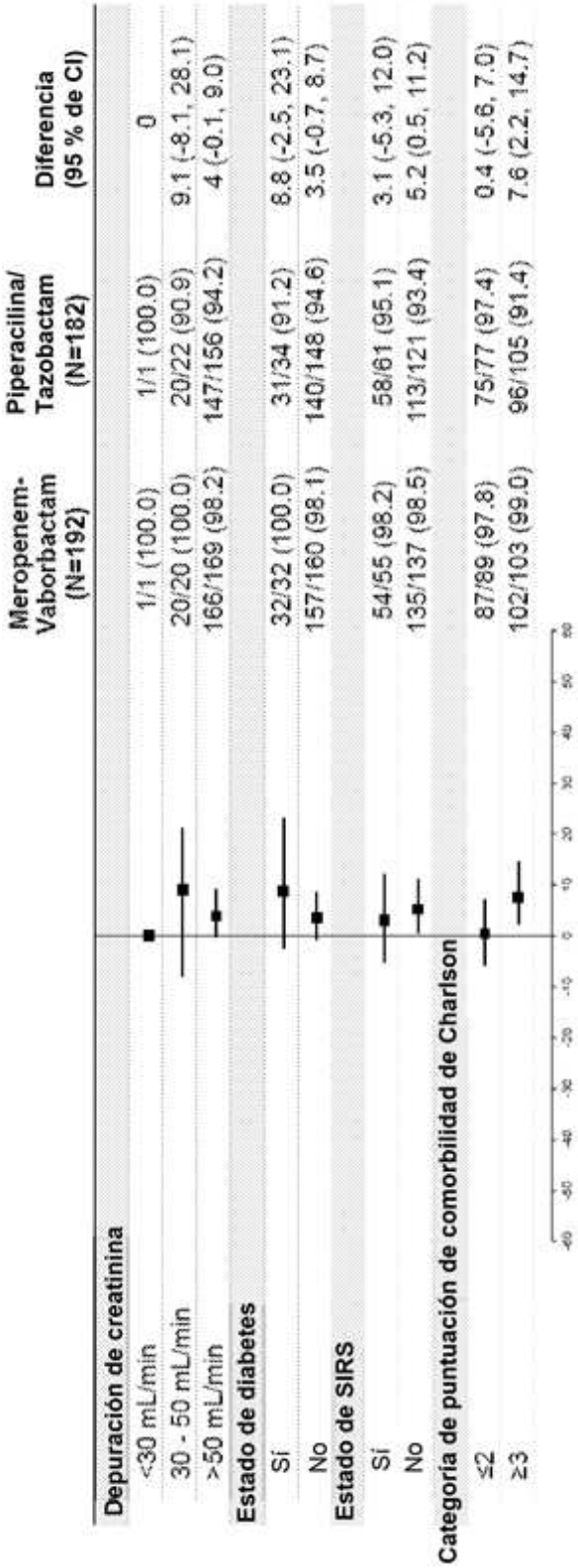


Tabla 6C. Estado de SIRS por tipo de infección en el punto basal (población de m-MITT)

5	Características	M-V (N = 192) n/N ¹ (%)	P-T (N = 182) n/N ¹ (%)
	Global		
	Estado de SIRS		
	Sí	55/192 (28.6)	61/182 (33.5)
	No	137/192 (71.4)	121/182 (66.5)
10	Pielonefritis aguda		
	Estado de SIRS	44/120 (36.7)	47/101 (46.5)
	Sí	76/120 (63.3)	54/101 (53.5)
	No		
	cUTI con fuente de infección eliminable		
15	Estado de SIRS	4/35 (11.4)	5/38 (13.2)
	Sí	31/35 (88.6)	33/38 (86.8)
	No		
	cUTI con fuente de infección no eliminable		
20	Estado de SIRS	7/37 (18.9)	9/43 (20.9)
	Sí	30/37 (81.1)	34/43 (79.1)
	No		

El porcentaje se calcula usando N¹, la cantidad de sujetos en el tipo de infección correspondiente, como el denominador.

Tabla 6D. Puntuación de comorbilidad de Charlson por tipo de infección en el punto basal (población de m-MITT)

5	Característica	M-V (N=192) n/N ¹ (%)	P-T (N=183) n/N ¹ (%)
	Global		
	Puntuación de comorbilidad de Charlson	89/192 (46.4)	77/182 (42.3)
10	≤2	103/192 (53.6)	105/182 (57.7)
	≥3		
	Pielonefritis aguda		
	Puntuación de comorbilidad de Charlson	71/120 (59.2)	60/101 (59.4)
15	≤2	49/120 (40.8)	41/101 (40.6)
	≥3		
	cUTI con fuente de infección eliminable		
	Puntuación de comorbilidad de Charlson	10/35 (28.6)	6/38 (15.8)
20	≤2	25/35 (71.4)	32/38 (84.2)
	≥3		
	cUTI con fuente de infección no eliminable		
	Puntuación de comorbilidad de Charlson	8/37 (21.6)	11/43 (25.6)
25	≤2	29/37 (78.4)	32/43 (74.4)
	≥3		

El porcentaje se calcula usando N¹, la cantidad de sujetos en el tipo de infección correspondiente, como el denominador.

Tabla 6E.

	M-V n/N (%)	P-T n/N (%)	Dif. y CI al 95 %
Pielonefritis aguda	99/120 (82.5)	76/101 (75.2)	7.3 (-3.6, 18.1)
Estado de SIRS			
Sí	41/44 (93.2)	36/47 (76.6)	16.6 (2.4, 30.8)
No	58/76 (76.3)	40/54 (74.1)	22 (-12.9, 17.3)
Puntuación de comorbilidad de Charlson			
≤2	63/71 (88.7)	52/60 (86.7)	2.1 (-9.3, 13.4)
≥3	36/49 (73.5)	24/41 (58.5)	14.9 (-4.6, 34.4)
cUTI con fuente de infección eliminable	21/35 (60.0)	23/38 (60.5)	-0.5 (-23.0, 21.9)
Estado de SIRS			
Sí	3/4 (75.0)	3/5 (60.0)	15.0 (-45.4, 75.4)
No	18/31 (58.1)	20/33 (60.6)	-2.5 (-26.6, 21.5)
Puntuación de comorbilidad de Charlson			
≤2	5/10 (50.0)	5/6 (83.3)	-33.3 (-76.3, 9.7)
≥3	16/25 (64.0)	18/32 (56.3)	7.8 (-17.7, 33.2)
cUTI con fuente de infección no eliminable	23/37 (62.2)	29/43 (67.4)	-5.3 (-26.3, 15.7)
Estado de SIRS			
Sí	7/7 (100.0)	5/9 (55.6)	44.4 (12.0, 76.9)
No	16/30 (53.3)	24/34 (70.6)	-17.3 (-40.8, 6.3)
Puntuación de comorbilidad de Charlson			
≤2	7/8 (87.5)	9/11 (81.8)	5.7 (-26.6, 38.0)
≥3	16.29 (55.2)	20/32 (62.5)	-7.3 (-32.0, 17.3)

5

10

15

20

Tabla 6F. Tasas de éxito global en EOIVT y TOC para la población de mMITT						
	EOIVT			TOC		
	M-V	P-T	Diferencia (95% de CI)	M-V	P-T	Diferencia (IC de 95%)
Con SIRS	54/55 (98.2)	58/61 (95.1)	3.1 (-5.3, 12.0)	51/55 (92.7)	44/61 (72.1)	20.6 (7.0, 34.2)
Sin SIRS	135/137 (98.5)	113/121 (93.4)	5.2 (0.5, 11.2)	92/137 (67.2)	84/121 (69.4)	-2.3 (-13.5, 9.2)
Puntuación de comorbilidad de Charlson ≤2	87/89 (97.8)	75/77 (97.4)	0.4 (-5.6, 7.0)	75/89 (84.3)	66/77 (85.7)	-1.4 (-12.5, 10.0)
Puntuación de comorbilidad de Charlson ≥3	102/103 (99.0)	96/105 (91.4)	7.6 (2.2, 14.7)	68/103 (66.0)	62/105 (59.0)	7.0 (-6.2, 19.9)

Estado de bacteremia

La exposición al fármaco de estudio para sujetos con bacteremia basal se resume en la Tabla 7 y las características basales de los sujetos con bacteremia en la población de m-MITT se enumeran en la Tabla 8 a continuación. En el grupo de m-MITT, el estado de bacteremia de los sujetos M-V y P-T basales fueron similares: la bacteremia concurrente es 6.3 % (12/192) en el grupo M-V y 8.2 % (15/182) en el grupo P-T. La mayoría de los sujetos con bacteremia tuvo AP (92 % [11/12] en el grupo M-V; 60 % [9/15] en el grupo P-T). *Escherichia coli* fue el patógeno basal más común encontrado en los cultivos de sangre y orina en los sujetos con bacteremia. Otros patógenos basales presentes en los sujetos con bacteremia concurrente basal en la población de m-MITT incluyeron *K. Pneumoniae* y *P. Mirabilis*.

**Tabla 7. Exposición al fármaco de estudio en sujetos con bacteremia basal
(población de m-MITT)**

Categoría	M-V (N=12)	P-T (N=15)	Total (N=27)
Pacientes que solo reciben terapia IV	4	8	12
N	7.8 (6.40)	10.6 (3.02)	9.7 (4.36)
Promedio ± SD (días)			
Pacientes que reciben terapia IV y de disminución de dosis oral			
N	8	7	15
Total (promedio ± SD (días))	10.5 (0.76)	10.7 (1.11)	10.6 (0.91)
IV (Promedio ± SD (días))	6.9 (1.13)	7.0 (1.41)	6.9 (1.22)
PO (Promedio ± SD (días))	4.4 (1.06)	4.6 (1.13)	4.5 (1.06)

Exposición = fecha de última dosis de fármaco de estudio – fecha de primera dosis de fármaco de estudio + 1, usando días calendario.

Nota: La dosis IV puede tomarse en 11 días calendario.

M-V, meropenem-vaborbactam; P-T, piperacilina-tazobactam.

Tabla 8. Características basales de sujetos con bacteremia (población de m-MITT)

	Característica	M-V (N=12) n (%)	P-T (N=15) n (%)	Total (N=27) n (%)
5	AP	11 (91.7)	9 (60.0)	20 (74.1)
	cUTI	1 (8.3)	6 (40.0)	7 (25.9)
	Con fuente de infección eliminable	0 (0.0)	3 (20.0)	3 (11.1)
	Con fuente de infección no eliminable	1 (8.3)	3 (20.0)	4 (14.8)
10	Edad (y): promedio (SD)	55.3	58.7 (15.9)	57.2 (17.9)
	n.º ≥65 y	(20.7) 5 (41.7)	5 (33.3)	10 (37.0)
	Género, femenino	10 (83.3)	12 (80.0)	22 (81.5)
	Raza, blanca	9 (75.0)	14 (93.3)	23 (85.2)
15	Depuración de creatinina (mL/min): promedio (SD)	68.1 (26.6)	73.3 (24.8) 3 (20.0)	71.0 (25.3) 7 (25.9)
	N.º con <50 mL/min	4 (33.3)		
	Diabetes mellitus	1 (8.3)	6 (40.0)	7 (25.9)
	SIRS	8 (66.7)	7 (46.7)	15 (55.6)
20	Puntuación de comorbilidad de Charlson ≥3	9 (75.0)	11 (73.3)	20 (74.1)

Tabla 9.

25		MIC (µg/mL) de agente antimicrobiano	
	Patógeno basal de agente antimicrobiano	Mediana* (µg/mL)	Intervalo**
	Meropenem-vaborbactam	≤0.06	NA
	<i>E. coli</i> (N=9)	≤0.06	NA
30	<i>K. pneumoniae</i> (N=2)		
	Piperacilina/tazobactam	2	1 – 32
	<i>E. coli</i> (N=13)	2	NA
	<i>K. pneumoniae</i> (N=1)	≤0.05	NA
	<i>P. mirabilis</i> (N=1)		

35

Nota: Solo se incluyen datos de cultivos sanguíneos. N se refiere a la cantidad de aislados recuperados en sujetos con bacteremia basal tratados con el agente

antimicrobiano especificado. *Donde la cantidad de aislados es igual a 1 (N=1), se provee el valor MIC individual. Donde N=2, se provee el valor MIC mediano. **El intervalo se provee para patógenos basales con ≥2 aislados.

Se observó que en sujetos con bacteremia, las tasas de éxito global en EOIVT fueron menores en el grupo M-V que en el grupo P-T (83.3 % en contraste con 100 %). En EOIVT, los 2 sujetos con bacteremia en el grupo M-V que no lograron éxito global se clasificaron como fallas debido a que el fármaco de estudio se interrumpió prematuramente debido a un AE (temblor en uno; reacción relacionada con infusión en el otro). En ambos casos, el torrente sanguíneo se limpió de bacterias. En EOIVT, el torrente sanguíneo se limpió de bacterias en todos los sujetos con bacteremia. Las tasas de éxito global en TOC fueron mayores en el grupo M-V en comparación con el grupo P-T (75 % en contraste con 60 %). Las tasas de éxito global menores en el punto de tiempo TOC en contraste con el punto de tiempo EOIVT se impulsaron por recurrencia de organismos basales en la orina. Estos hallazgos sugieren que meropenem-vaborbactam es capaz de tratar sujetos de manera eficaz con bacteremia concurrente asociada con cUTI y AP, lo que ocurrió en 7 % de los sujetos de estudio con un patógeno urinario basal. Los resultados se resumen en la tabla 10 a continuación.

Tabla 10. Éxito global por punto de tiempo (población de m-MITT)				
	EOIVT		TOC	
	M-V (N=192)	P-T (N=182)	M-V (N=192)	P-T (N=182)
Presencia de bacteremia	10/12, 83.3%	15/15, 100%	9/12, 75.0%	9/15, 60.0%
Ausencia de bacteremia	174/175, 99.4%	153/164, 93.3%	131/175, 74.9%	118/164, 72.0%

Conclusión: Estudio de fase 3 que evalúa la eficacia, seguridad y tolerabilidad de meropenem-vaborbactam en comparación con piperacilina-tazobactam en el tratamiento de adultos con cUTI, inclusive AP. Este estudio demuestra que meropenem-vaborbactam es no inferior que piperacilina/tazobactam en el tratamiento de cUTI, inclusive AP. Los resultados cumplieron con el margen de no inferioridad especificado previamente por la FDA y también cumplieron los criterios de superioridad de eficacia. Además, los resultados cumplieron con el margen de no inferioridad especificado previamente por la EMA como se especifica en las

Directrices de EMA. Se observaron resultados de eficacia consistentes en las poblaciones de análisis y criterios de valoración clínicos y microbiológicos. La seguridad y tolerabilidad de meropenem-vaborbactam se pudo comparar con piperacilina/tazobactam. Además, el tipo y la incidencia de los eventos adversos emergentes del tratamiento en el grupo de meropenem-vaborbactam similar a los informados anteriormente con meropenem.

Ejemplo 2

El Ejemplo 2 provee un resumen de un estudio clínico de Fase III, multicentro, aleatorizado y abierto de meropenem-vaborbactam en contraste con la mejor terapia disponible (BAT) en sujetos con infecciones graves seleccionadas debido a enterobacterias resistentes a carbapenem (CRE), inclusive cUTI/AP, infección intraabdominal complicada (cIAI), neumonía bacteriana adquirida en el hospital (HABP), neumonía bacteriana asociada a la ventilación (VABP) y bacteremia, que se sospecha o se sabe que es provocada por CRE.

Los sujetos con una infección por CRE conocida o sospechada que se esperaba que necesitaran al menos 7 días de tratamiento con antibióticos intravenosos (IV) se registraron en una relación 2:1 a uno de los siguientes grupos: meropenem 2 g-vaborbactam 2 g IV q8h, donde cada dosis se administró por infusión durante 3 horas por hasta 14 días; BAT con los siguientes antibióticos IV ya sea solos o en combinación por hasta 14 días: carbapenem (meropenem, ertapenem o imipenem), tigeciclina, colistina, aminoglicósidos (amikacina, tobramicina o gentamicina), polimixina B o ceftazidima-avibactam solo.

La aleatorización se estratificó según la indicación que presentaban (cUTI o AP, cIAI, HABP, VABP y bacteremia) y por región (América del Norte, Europa, Asia-Pacífico, resto del mundo).

El estudio consistía en los siguientes períodos: Un período de selección y aleatorización de 1 día; un período de tratamiento de 7 días a 14 días donde el Día 1 es el primer día de administración del fármaco de estudio y final del tratamiento (EOT) el día final de administración del fármaco de estudio (+1 día); un período de seguimiento de 5 días a 16 días, inclusive una visita de Prueba de cura (TOC) 7 (± 2) días después de EOT y visita de seguimiento tardía (LFU) 14 (± 2) días después de EOT. Por lo tanto, la duración total de la participación del estudio fue aproximadamente 29 días con una duración máxima de 31 días.

Criterios de valoración del estudio

Los parámetro de seguridad incluían eventos adversos (AE), parámetros de laboratorio clínico (hematología, química y urinálisis), signos vitales (presión sanguínea, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria), electrocardiogramas (ECG) y AE de interés especial basados en AE observados en la sección de advertencias y precauciones de las etiquetas de meropenem, inclusive hipersensibilidad, apoplejía y diarrea asociada con *Clostridium difficile* (CDAD).

Para evaluar cualquier cambio potencial en la función renal, los cambios en la creatinina en suero se analizaron usando las tres primeras clases del criterio de riesgo, lesión, falla, pérdida o etapa final (RIFLE, por sus siglas en inglés). Clase 1: Riesgo - aumento de la creatinina en suero ≥ 1.5 veces el valor basal. Clase 2: Lesión - aumento de la creatinina en suero ≥ 2 veces el valor basal. Clase 3: Falla - aumento de la creatinina en suero ≥ 3 veces el valor basal o un aumento agudo en la creatinina en suero ≥ 44 $\mu\text{mol/L}$ respecto del punto basal ≥ 354 $\mu\text{mol/L}$. Clase 4 (pérdida completa de la función renal por más de 4 semanas) y clase 5 (etapa final; pérdida de función renal completa por más de 3 meses) no fueron aplicables en este estudio debido a que la duración del estudio fue de aproximadamente 4 semanas.

Los criterios de valoración de eficacia incluyeron lo siguiente:

20

Proporción de sujetos con un resultado clínico de cura en EOT y TOC, en función de una evaluación de los signos y síntomas de infección por el investigador, en todas las indicaciones; en los sujetos con cUTI/AP solo y en sujetos con bacteremia solo;

25

La proporción de sujetos con resultado microbiológico de erradicación en EOT y TOC según el criterio de unidades formadoras de colonias (CFU)/mL de la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, por sus siglas en inglés) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ($<10^4$ CFU/mL de orina y $<10^3$ CFU/mL de orina, respectivamente); los sujetos con cUTI/AP solo y los sujetos con bacteremia solo;

30

La proporción de sujetos con éxito global, un criterio de valoración compuesto de cura clínica y erradicación microbiológica, en EOT y TOC; sujetos con cUTI/AP solo y sujetos con bacteremia solo;

35

Tasa de mortalidad por todas las causas el Día 28. Para este criterio de valoración, los datos de mortalidad para sujetos HABP/VABP se combinaron con datos de sujetos con bacteremia.

- 5 Se analizaron los datos de eficacia para dos poblaciones, una población con Enterobacterias resistente a carbapenem microbiológica -intención de tratamiento modificada (mCRE-MITT) y población de intención de tratamiento modificada microbiológica (m-MITT). La población de mCRE-MITT incluye todos los sujetos que recibieron al menos una dosis del fármaco de estudio y que tenían Enterobacterias
- 10 en el punto basal que se confirmó que eran resistentes a meropenem. La población de m-MITT incluye a todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de fármaco de estudio y tuvieron uno o más patógenos bacterianos gram negativos en el punto basal. La población de mCRE-MITT fue la población principal de eficacia.

Sujetos de estudio

- 15 Se dividió aleatoriamente un total de 41 sujetos: 25 al grupo de meropenem-vaborbactam y 16 al grupo de BAT. De los 41 sujetos aleatorizados, 39 recibieron al menos una dosis de fármaco de estudio (población de MITT): 23 en el grupo de meropenem-vaborbactam y 16 en el grupo de BAT. Los 39 sujetos en el grupo de meropenem-vaborbactam y BAT en la población de MITT incluyeron 23 sujetos con
- 20 cUTI o AP (15 y 8 sujetos, respectivamente), 12 sujetos con bacteremia (7 y 5 sujetos, respectivamente), 5 sujetos con HABP/VABP (3 y 2 sujetos, respectivamente) y 1 sujeto con cIAI (BAT). La mayoría de los sujetos en el grupo de meropenem-vaborbactam (65.2 %) y BAT (68.8 %) completaron el tratamiento de estudio.

Resumen de seguridad

- 25 En el análisis intermedio, el perfil de AE de meropenem-vaborbactam y BAT fueron similares. La proporción de sujetos con un AE fue similar en el grupo de meropenem-vaborbactam y BAT (87.0 % y 87.5 %, respectivamente). Los AE más frecuentes en ambos grupos fueron diarrea y sepsis/choque séptico. Se informó diarrea en una
- 30 proporción similar de sujetos en el grupo de meropenem-vaborbactam (13.0 %) y BAT (18.8 %). Se informó sepsis/choque séptico en una proporción menor de sujetos en el grupo de meropenem-vaborbactam (8.7 %) en comparación con el grupo de BAT (31.3 %). Ningún sujeto en el grupo de meropenem-vaborbactam, tuvo lesión renal aguda como se define por el criterio RIFLE pero 2 sujetos (12.5 %) en el grupo
- 35 de BAT sí tuvieron.

Resumen de eficacia

Las tasas de cura en la población global fueron mayores en el grupo de meropenem-vaborbactam en comparación con el grupo de BAT en EOT y similar en ambos grupos en TOC (véase Tabla 11). Las tasas de mortalidad por todas las causas el

5 Día 28 en la población global fueron similar en ambos grupos.

Las tasas de cura en EOT en todas las infecciones fueron 60.0 % en el grupo de meropenem-vaborbactam y 30.0 % en el grupo de BAT en la población de mCRE-MITT y 64.7 % en el grupo de meropenem-vaborbactam y 38.5 % en el grupo de

10 BAT en la población de m-MITT. Las tasas de cura en TOC en todas las infecciones fueron 40.0 % en ambos grupos en la población de mCRE-MITT y 41.2% en el grupo de meropenem-vaborbactam y 46.2% en el grupo de BAT en la población de m-MITT.

Las tasas de mortalidad por todas las causas el Día 28 en todas las infecciones fueron 26.7% en el grupo de meropenem-vaborbactam y 30.0 % en el grupo de BAT en la población de mCRE-MITT y 23.5% en el grupo de meropenem-vaborbactam y 23.1% en el grupo de BAT en la población de m-MITT.

Tabla 11: Tasas de cura y Tasas de mortalidad por todas las causas el Día 28 en todas las infecciones

Criterio de valoración	Población de m-MITT		Población de mCRE-	
	Meropenem-Vaborbactam (N=17) n (%)	BAT ¹ (N=13) n (%)	Meropenem-Vaborbactam (N=15) n (%)	BAT ¹ (N=10) n (%)
Cura en EOT	11 (64.7)	5 (38.5)	9 (60.0)	3 (30.0)
Cura en TOC	7 (41.2)	6 (46.2)	6 (40.0)	4 (40.0)
Mortalidad por todas las causas el Día 28	4 (23.5)	3 (23.1)	4 (26.7)	3 (30.0)

¹Sesenta por ciento de los sujetos en el grupo de BAT se trató con un régimen que incluía un carbapenem y 50.0 % se trataron con un régimen que incluía colistina o polimixina B o un aminoglicósido.

En resumen, las tasas de cura clínica en la población de sujetos global en todas las indicaciones fueron mayores en el grupo de meropenem-vaborbactam en comparación con el grupo de BAT en EOT y fueron similares en TOC. Para los sujetos con cUTI/AP, las tasas de cura, erradicación y éxito total en EOT fueron

5 similares en los grupos de meropenem-vaborbactam y BAT.