

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 979 266**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/407** (2006.01)

**A61K 31/69** (2006.01)

**A61P 13/02** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.01.2018** **PCT/US2018/012839**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.07.2018** **WO18129479**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.01.2018** **E 18735813 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2024** **EP 3565551**

54 Título: **Procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas con una combinación de vaborbactam y meropenem**

30 Prioridad:

**09.01.2017 US 201762444238 P**

**01.06.2017 US 201762513936 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.09.2024**

73 Titular/es:

**MELINTA THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**389 Interpace Parkway, Suite 450**  
**Parsippany, NJ 07054, US**

72 Inventor/es:

**LOUTIT, JEFFREY, S.;**  
**DUDLEY, MICHAEL, N.;**  
**MORGAN, ELIZABETH, E.;**  
**FUSARO, KAREN;**  
**GRIFFITH, DAVID, C. y**  
**LOMOVSKAYA, OLGA**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 979 266 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Procedimientos de tratamiento de infecciones bacterianas con una combinación de vaborbactam y meropenem

**Declaración acerca de la R&D patrocinada por el gobierno federal**

- 5 Esta solicitud se ha realizado con apoyo gubernamental en virtud del contrato Núm. HHSO100201400002C concedido por el Departamento de Salud y Servicios Humanos. El gobierno puede tener ciertos derechos en la solicitud.

**Antecedentes****Campo**

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

- 10 Los antibióticos han sido herramientas efectivas en el tratamiento de enfermedades infecciosas durante el último medio siglo. Desde el desarrollo de la terapia con antibióticos hasta fines de la década de 1980, hubo un control casi completo sobre las infecciones bacterianas en los países desarrollados. Sin embargo, ante la presión del uso de antibióticos, se han generalizado múltiples mecanismos de resistencia que amenazan la utilidad clínica de la terapia antibacteriana. El aumento de cepas resistentes a los antibióticos ha sido especialmente común en los grandes hospitales y centros
- 15 asistenciales. Las consecuencias del aumento de cepas resistentes incluyen una mayor morbilidad y mortalidad, una hospitalización más prolongada de los pacientes y un incremento de los costes de tratamiento.

- Las infecciones del tracto urinario (ITU) son una causa importante de ingresos hospitalarios y se asocian a una morbilidad y mortalidad significativas y a una elevada carga económica. La mayoría de las ITU son las adquiridas en el entorno comunitario (57,4%); el 35,6% están asociadas a la asistencia sanitaria y el 7% son nosocomiales. Las
- 20 infecciones urinarias pueden clasificarse de acuerdo con el lugar anatómico de la infección, tal como cistitis o pielonefritis, y a su vez se clasifican en complicadas o no complicadas, independientemente del lugar y la gravedad de la infección. Las ITU complicadas (ITUc) se producen en individuos con anomalías anatómicas o funcionales de las vías urinarias o en aquellos con comorbilidades médicas o quirúrgicas significativas. La microbiología de las ITUc se caracteriza por una mayor variedad de organismos y una mayor probabilidad de resistencia a los antimicrobianos
- 25 en comparación con las ITU no complicadas.

- Escherichia coli* (*E. coli*) es el agente etiológico más común de las ITUc, causando aproximadamente entre el 60% y el 80% de las IU adquiridas en la comunidad y aproximadamente el 50% de las ITU adquiridas en el hospital. Otros organismos gramnegativos identificados con frecuencia son *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterobacter cloacae*, *Serratia marcescens* *Pseudomonas aeruginosa*. Entre los organismos grampositivos identificados con
- 30 frecuencia se encuentran los enterococos, los estafilococos coagulasa-negativos y el *Staphylococcus aureus*. Además, organismos menos virulentos que no suelen ser patógenos en el contexto de las ITU no complicadas pueden causar una enfermedad grave e invasiva en el contexto de las ITUc.

- Los antimicrobianos betalactámicos se consideran entre las clases más útiles de agentes antimicrobianos para el tratamiento de infecciones bacterianas. En particular, el desarrollo de antimicrobianos de amplio espectro a base de cefalosporinas y carbapenemas ha representado un avance clave en la sustitución de otras clases de fármacos con
- 35 toxicidades y un espectro de actividad limitado frente a patógenos clave. En la era actual de aumento de la resistencia a las cefalosporinas de espectro extendido, los agentes antimicrobianos carbapenémicos son con frecuencia los antibióticos de "última defensa" para los patógenos más resistentes en infecciones graves, incluidos los que se encuentran en las ITUc. La reciente diseminación de carbapenemasas de serina (por ejemplo, *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* [KPC]) en *Enterobacteriaceae* en muchos hospitales de todo el mundo plantea ahora una amenaza considerable para el carbapenem y otros miembros de la clase de agentes antimicrobianos betalactámicos.
- 40

En vista de la creciente pérdida de actividad de la clase de antibióticos betalactámicos contra Enterobacteriaceae (los patógenos más comunes asociados con infecciones adquiridas en hospitales), existe una necesidad continua de mejorar la terapia combinada de inhibidores de  $\beta$ -lactamasas.

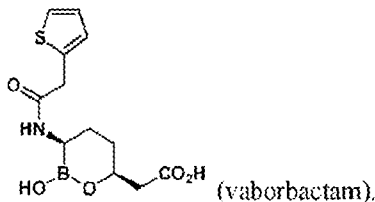
**Documentos citados**

W.J. Weiss et al., Presentación de póster - 55° ICAAC, 58° ICC, 17 de septiembre de 2015 y W.J. Weiss et al., ICAAC, American Society for Microbiology, vol. 55, 1 de enero de 2015, páginas 121-122 describen la "eficacia de cabavance (meropenem+RPX7009) contra *E. coli* y *K. pneumoniae* resistentes a carbapenemes en un modelo de ITU murina".

**Sumario**

- 50 La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas.

Algunas realizaciones de la presente divulgación se refieren a vaborbactam, o a una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en procedimientos de tratamiento de infecciones del tracto urinario (ITU) o pielonefritis aguda (PA) en combinación con meropenem en un individuo que lo necesite, en el que el individuo tiene una puntuación de comorbilidad de Charlson igual o superior a 3:



En algunas realizaciones, el individuo tratado por el procedimiento descrito anteriormente es un mamífero. En algunas realizaciones adicionales, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones, el individuo es una hembra. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 30 ml/min. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 40 ml/min. En algunas realizaciones, el individuo tiene un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).

Algunas realizaciones de la presente divulgación se refieren a vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en procedimientos de tratamiento o mejora de IUc o PA en un individuo que lo necesite, que comprenden: seleccionar para el tratamiento a un individuo que tenga un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que también padezca ITUc o PA; y administrar una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de meropenem al individuo. En algunas realizaciones, el individuo tiene una o más de las siguientes características en el momento del tratamiento: temperatura corporal inferior a 36°C o superior a 38°C, frecuencia cardíaca superior a 90 lpm, frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/min, presión arterial parcial de dióxido de carbono inferior a 4,3 kPa (32 mmHg), recuento de glóbulos blancos superior a 12.000 células/mm<sup>3</sup> o inferior a 4.000 células/mm<sup>3</sup>, o presencia de más del 10% de neutrófilos inmaduros. En algunas realizaciones, el individuo es una hembra. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 30 ml/min. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 40 ml/min.

Algunas realizaciones de la presente divulgación se refieren a vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en procedimientos de tratamiento o mejora de IUc o PA en combinación con meropenem en un individuo que lo necesite, que comprenden: seleccionar para el tratamiento un individuo que tenga una puntuación de comorbilidad de Charlson igual o superior a 3, que también padezca ITUc o PA; y administrar una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de meropenem al individuo. En algunas realizaciones, el individuo es una hembra. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 30 ml/min. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 40 ml/min.

En algunas realizaciones de los procedimientos divulgados en la presente memoria descriptiva, el individuo está sufriendo de ITUc. En algunas otras realizaciones, el individuo está sufriendo de PA. En algunas realizaciones, el individuo también padece bacteriemia concomitante. En otras realizaciones, la administración continúa durante al menos cinco días.

En algunas de las realizaciones de los procedimientos en la presente memoria descriptiva, la ITUc o PA está causada por *Enterobacteriaceae* resistentes a carbapenemes (CRE). En algunas realizaciones, la ITUc o PA está causada por un patógeno de base seleccionado del grupo que consiste en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae species complex* y *P. aeruginosa*, o combinaciones de los mismos.

En algunas realizaciones de los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva, el procedimiento proporciona una mayor tasa de éxito en el tratamiento de ITUc o PA en comparación con un individuo tratado con una combinación de piperacilina y tazobactam.

Algunas realizaciones de la presente divulgación se refieren a vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en procedimientos de tratamiento o mejora de una infección grave debida a enterobacteriáceas resistentes a carbapenemes (CRE) en combinación con meropenem en un individuo que lo necesite, que comprenden: seleccionar para el tratamiento un individuo que tenga una infección por CRE que requiera al menos 7 días de tratamiento con antibióticos intravenosos; y administrar una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de meropenem al individuo. En algunas realizaciones, la infección por CRE se selecciona del grupo que consiste en dolor, UTIc, PA, IIAc, HAPB, VABP y bacteriemia, y combinaciones de las mismas. En algunas de estas realizaciones, el procedimiento proporciona menos acontecimientos adversos en el tratamiento de la infección por CRE en comparación con un individuo tratado con la mejor terapia disponible. En algunas otras realizaciones, el procedimiento proporciona una mayor tasa de éxito en el tratamiento de la infección por CRE en comparación con un individuo tratado con la mejor terapia disponible. En algunas realizaciones, la mejor terapia disponible se selecciona del grupo que consiste en ciprofloxacino, polimixina

B, colistina, amikacina, meropenem, gentamicina, ertapenem, tigeciclina y ceftazidima-avibactam, y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, el individuo es una hembra. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 30 ml/min. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 40 ml/min. En algunas realizaciones, el individuo tiene un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). El individuo tiene una puntuación de comorbilidad de Charlson igual o superior a 3. En algunas realizaciones, el individuo tiene una puntuación de comorbilidad de Charlson igual o superior a 5.

En cualquiera de las realizaciones de los procedimientos descritos en la presente memoria descriptiva, la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 2 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 2 g. En algunas otras realizaciones, la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 1 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 1 g para el tratamiento de ITUC o PA en un individuo con función renal alterada, por ejemplo, en un individuo con una tasa de aclaramiento de creatinina igual o superior a 20-39 mL/min o 10-19 mL/min. En algunas otras realizaciones, la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,5 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 0,5 g para tratar la ITUC o la PA en un individuo con función renal alterada, por ejemplo, en un individuo con una tasa de aclaramiento de creatinina inferior a 20-39 ml/min. La combinación de vaborbactam o sal farmacéuticamente aceptable del mismo 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 realización, la administración es por infusión intravenosa. En alguna realización tal, la infusión intravenosa se completa en aproximadamente 3 horas. En algunas realizaciones, el vaborbactam o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra antes o después del meropenem. En algunas otras realizaciones, el vaborbactam o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el meropenem se encuentran en una única dosis.

En cualquiera de las realizaciones de los procedimientos en la presente memoria descriptiva, el procedimiento puede comprender además la administración de uno o más medicamentos adicionales seleccionados entre un grupo consistente en un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico y combinaciones de los mismos.

### **Descripción detallada de las realizaciones**

La información técnica que se expone a continuación puede, en algunos aspectos, ir más allá del alcance de la invención reivindicada en la actualidad, que se define mediante las reivindicaciones adjuntas. La información técnica adicional se proporciona para situar la invención real en un contexto técnico más amplio y para ilustrar posibles desarrollos técnicos relacionados.

Meropenem-vaborbactam es una combinación antibiótica betalactámica del carbapenem aprobado, meropenem, y una nueva clase química de un inhibidor de betalactamasas, vaborbactam. El meropenem es un antibiótico carbapenémico inyectable de amplio espectro que se utiliza en todo el mundo desde hace más de dos décadas para el tratamiento de infecciones graves y se considera eficaz, seguro y bien tolerado. El espectro de actividad del meropenem incluye muchas bacterias grampositivas, gramnegativas y anaerobias. El vaborbactam es un inhibidor de la betalactamasa de una nueva clase química optimizada para la inhibición potente de las carbapenemasas de serina de clase A, concretamente la KPC. Vaborbactam restaura la actividad de los carbapenems frente a las CRE productoras de KPC in vitro y en modelos preclínicos de infección.

En algunas realizaciones, se utiliza meropenem-vaborbactam para tratar la resistencia debida a la CRE productora de KPC. En algunas realizaciones, el régimen de dosificación es meropenem 2 g más vaborbactam 2 g como 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 resistencia.

### **Definiciones**

Tal como se utilizan en la presente memoria descriptiva, las abreviaturas orgánicas comunes se definen como sigue:

45	AE	Evento adverso
	PA	Pielonefritis aguda
	AUC	Área bajo la curva de concentración-tiempo
	BAT	La mejor terapia disponible
	IMC	Índice de masa corporal
50	BUN	Nitrógeno ureico en sangre
	IC	Intervalo de confianza
	IIAc	Infección intraabdominal complicada

	CL	Liquidación
	b	Concentración plasmática máxima
	CrCl	Depuración de creatinina
	CRE	<i>Enterobacteriáceas</i> resistentes a los carbapenemes
5	UTlc	Infección del tracto urinario complicada
	<i>E. coli</i>	<i>Escherichia Coli</i>
	EOIVT	Final del periodo de tratamiento intravenoso
	EOT	Final del periodo del tratamiento
	ESBL	Beta-lactamasa de espectro extendido
10	h	Horas
	HABP	Neumonía bacteriana hospitalaria
	ITT	Intento de tratamiento
	IV	Intravenosa
	<i>K. pneumoniae</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
15	KPC	<i>Klebsiella Pneumoniae</i> Carbapenemasa
	LCE	Esterasa leucocitaria
	LLN	Límite inferior de la normalidad
	LTAC	Cuidados agudos a largo plazo
	ME	Evaluable microbiológicamente
20	MIC	Concentración inhibitoria mínima
	Mín	Minutos
	MITT	Intento de tratamiento modificado
	m-MITT	Intención de tratamiento microbiológico modificado
	M-V	Meropenem-vaborbactam
25	P	Persistencia
	PaCO <sub>2</sub>	Presión arterial parcial de dióxido de carbono
	PCS	Potencialmente significativo desde el punto de vista clínico
	PD	Farmacodinámica
	PK	Farmacocinética
30	PMN	Leucocitos polimorfonucleares
	P-T	Piperacilina/Tazobactam
	q8h	Cada 8 horas.
	q24h	Una vez cada 24 horas
	qd	Una vez al día
35	EAS	Evento adverso serio
	DE	Desviación estándar
	SIRS	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

t <sub>1/2</sub>	Semivida
TEAE	Efecto adverso derivado del tratamiento
TOC	Prueba de curación
T <sub>máx.</sub>	Tiempo hasta la concentración plasmática máxima
5 ULN	Límite superior de la normalidad
ITU	Infección del tracto urinario
VABP	Neumonía bacteriana adquirida por medio de ventilación mecánica

10 El término "agente" o "agente de ensayo" incluye cualquier sustancia, molécula, elemento, compuesto, entidad o una combinación de los mismos. Incluye, pero no se limita a, por ejemplo, proteínas, polipéptidos, péptidos o miméticos, pequeñas moléculas orgánicas, polisacáridos, polinucleótidos 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 en la presente memoria indistintamente.

15 El término "pielonefritis aguda" o "PA" se define como una infección aguda de la pelvis o el parénquima renal asociada a signos y síntomas clínicos.

El término "infección del tracto urinario complicada" o "ITUc" se define como una infección urinaria que se produce en un individuo con una anomalía estructural o funcional del tracto genitourinario asociada a signos y síntomas clínicos.

20 El término "infección intraabdominal complicada" o "IIAc" se define como una infección en la cavidad abdominal que se extiende más allá de la víscera hueca de origen (intestino, estómago, vesícula biliar, etc.) hacia el espacio peritoneal y que se asoció con la 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 que se asoció con signos y síntomas clínicos y un nuevo infiltrado pulmonar en un individuo hospitalizado durante más de 48 horas o en un individuo admitido desde un centro de cuidados agudos a largo plazo o de rehabilitación o admitido desde su domicilio ≤7 días después del alta de un hospital o centro sanitario.

25 El término "neumonía bacteriana adquirida por ventilación mecánica" o "VABP" se define como una infección aguda del parénquima pulmonar asociada con signos y síntomas clínicos y un nuevo infiltrado pulmonar que comienza más de 48 horas después de que un individuo reciba asistencia ventilatoria a través de un tubo endotraqueal (o nasotraqueal).

30 El término "bacteriemia" se define como la presencia de un patógeno bacteriano en un hemocultivo que no era un contaminante. Los individuos con indicación de bacteriemia no pueden tener infecciones concurrentes HABP, VABP, IIAc o UTIc/PA. Sin embargo, los individuos con HABP, VABP o UTIc/PA también pueden haber tenido una bacteriemia secundaria concurrente.

35 El término "síndrome de respuesta inflamatoria sistémica" o "SIRS", tal como se utiliza aquí, se refiere a un estado inflamatorio que afecta a todo el organismo como respuesta del cuerpo a un insulto infeccioso o no infeccioso. En algunos casos, los criterios del SIRS en adultos incluyen, entre otros, una temperatura corporal inferior a 36°C o superior a 38°C, una frecuencia cardíaca superior a 90 lpm, una frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/min o una presión parcial arterial de dióxido de carbono inferior a 4,3 kPa (32 mmHg), y un recuento de glóbulos blancos superior a 12.000 células mm<sup>3</sup> o inferior a 4.000 células mm<sup>3</sup>, o la presencia de más de un 10% de neutrófilos inmaduros (formas en banda).

40 El término "puntuación de comorbilidad de Charlson", tal como se utiliza aquí, se refiere a la puntuación del índice de comorbilidad de Charlson. El índice de comorbilidad de Charlson predice la mortalidad a un año de un paciente que puede tener una serie de afecciones comórbidas, tal como cardiopatías, sida o cáncer. A cada afección se le asigna una puntuación de 1, 2, 3 o 6, en función del riesgo de muerte asociado a cada una. Las puntuaciones se suman para obtener una puntuación total que permita predecir la mortalidad. Las afecciones clínicas no exhaustivas y las puntuaciones asociadas son las siguientes:

1: Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, enfermedad vascular periférica, demencia, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar crónica, enfermedad del tejido conjuntivo, úlcera, enfermedad hepática crónica, diabetes.

50 2: Hemiplejía, enfermedad renal moderada o grave, diabetes con daño en órganos terminales, tumor, leucemia, linfoma.

3: Enfermedad hepática moderada o grave.

El término "mamífero" se utiliza en su sentido biológico habitual. Por lo tanto, incluye específicamente a los seres humanos, el ganado vacuno, los caballos, los perros, los gatos, las ratas y los ratones, pero también a muchas otras especies.

El término "infección microbiana" se refiere a la invasión del organismo huésped, ya sea vertebrado, invertebrado, pez, planta, ave o mamífero, por microbios patógenos. Incluye el crecimiento excesivo de microbios que normalmente están presentes en el cuerpo de un mamífero u otro organismo. En términos más generales, una infección microbiana puede ser cualquier situación en la que la presencia de una población o poblaciones microbianas sea perjudicial para un mamífero huésped. Por lo tanto, un mamífero "sufrir" una infección microbiana cuando un número excesivo de una población microbiana está presente en o sobre el cuerpo de un mamífero, o cuando los efectos de la presencia de una población o poblaciones microbianas está dañando las células u otros tejidos de un mamífero. En concreto, esta descripción se aplica a una infección bacteriana. Cabe señalar que los compuestos de las realizaciones preferentes también son útiles para tratar el crecimiento microbiano o la contaminación de cultivos celulares u otros medios, o superficies u objetos inanimados, y nada de lo en la presente memoria expuesto debe limitar las realizaciones preferentes únicamente al tratamiento de organismos superiores, excepto cuando así se especifique explícitamente en las reivindicaciones.

El término "portador aceptable para uso farmacéutico" o "excipiente aceptable para uso farmacéutico" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardadores de la absorción y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias activas para uso farmacéutico es muy conocido en la técnica. Salvo en la medida en que algún medio o agente convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar compuestos activos complementarios a las composiciones. Además, se pueden incluir diversos adyuvantes tales como los que se usan habitualmente en la técnica. Estos y otros compuestos de este tipo se describen en la bibliografía, por ejemplo, en el Merck Index, Merck & Company, Rahway, NJ. Las consideraciones para la inclusión de diversos componentes en las composiciones farmacéuticas se describen, por ejemplo, en Gilman *et al.* (eds.) (1990); Goodman y Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8ª ed., Pergamon Press.

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de las realizaciones preferentes y que no son biológicamente o de otro modo indeseables. En muchos casos, los compuestos de las realizaciones preferentes son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino y/o carboxilo o grupos similares a los mismos. Se pueden formar sales de adición ácida aceptables para uso farmacéutico con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos de los que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos de los que se pueden derivar 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-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Se pueden formar sales de adición de bases aceptables para uso farmacéutico con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares; particularmente preferentes son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas, resinas básicas de intercambio iónico y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. Muchas sales de este tipo son conocidas en la técnica, como se describe en el documento WO 87/05297, Johnston *et al.*, publicado el 11 de septiembre de 1987.

El término "solvato" se refiere al compuesto formado por la interacción de un disolvente y un EPI, un metabolito o una sal del mismo. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables que incluyen hidratos.

Un "individuo", tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, significa un ser humano o un mamífero no humano, por ejemplo, un perro, un gato, un ratón, una rata, una vaca, una oveja, un cerdo, una cabra, un primate no humano o un ave, por ejemplo, un pollo, así como cualquier otro vertebrado o invertebrado.

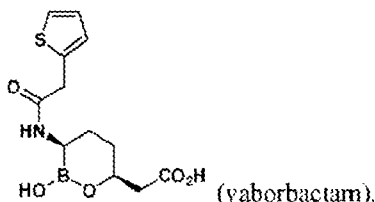
Un efecto terapéutico alivia, hasta cierto punto, uno o más de los síntomas de la infección, e incluye curar una infección. El término "curación" significa que se eliminan los síntomas de la infección activa, incluida la eliminación del exceso de miembros de microbios viables de los implicados en la infección. Sin embargo, pueden existir ciertos efectos a largo plazo o permanentes de la infección incluso después de obtener la curación (tales como daños extensos en los tejidos).

Los términos "tratar", "tratamiento" o "en tratamiento", como se usa en la presente memoria, se refiere a la administración de una composición farmacéutica con fines profilácticos y/o terapéuticos. El término "tratamiento profiláctico" hace referencia al tratamiento de un paciente que aún no está infectado, pero que es susceptible de contraer una infección concreta o corre el riesgo de contraerla, por medio del cual el tratamiento reduce la probabilidad de que el paciente desarrolle una infección. El término "tratamiento terapéutico" se refiere a la administración de un tratamiento a un paciente que ya padece una infección.

**Procedimientos de tratamiento**

Las referencias a los procedimientos de tratamiento por medio de terapia o cirugía o a los procedimientos de diagnóstico in vivo que figuran en la presente memoria descriptiva deben interpretarse como referencias a compuestos, composiciones farmacéuticas, combinaciones y/o medicamentos para su uso en dichos procedimientos.

- 5 Algunas realizaciones de la presente divulgación se refieren a procedimientos de tratamiento de infección del tracto urinario (ITU) o pielonefritis aguda (PA), que comprenden la administración de una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de meropenem a un individuo que lo necesite:



- 10 En algunas realizaciones, el sujeto tratado por el procedimiento descrito anteriormente es un mamífero. En algunas realizaciones adicionales, el sujeto es un ser humano. En algunas realizaciones, el individuo es una hembra. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 30 ml/min. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 40 ml/min. En algunas realizaciones, el individuo tiene un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). En algunas otras realizaciones, el individuo tiene una puntuación de comorbilidad de Charlson igual o superior a 3.

- 15 Algunas realizaciones de la presente divulgación se refieren a procedimientos para tratar o mejorar la ITUc o la PA en un individuo que los necesita, que comprenden: seleccionar para el tratamiento a un individuo que tiene un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que también padece ITUc o PA; y administrar al individuo una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de meropenem. En algunas realizaciones, el individuo tiene una o más de las siguientes características en el momento del tratamiento:
- 20 temperatura corporal inferior a 36°C o superior a 38°C, frecuencia cardíaca superior a 90 lpm, frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/min, presión arterial parcial de dióxido de carbono inferior a 4,3 kPa (32 mmHg), recuento de glóbulos blancos superior a 12.000 células/mm<sup>3</sup> o inferior a 4.000 células/mm<sup>3</sup>, o presencia de más del 10% de neutrófilos inmaduros. En algunas realizaciones, el individuo es una hembra. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 30 ml/min. En algunas realizaciones, el individuo tiene un
- 25 aclaramiento de creatinina igual o superior a 40 ml/min.

- Algunas realizaciones de la presente divulgación se refieren a procedimientos para tratar o mejorar la ITUc o la PA en un individuo que los necesita, que comprenden: seleccionar para el tratamiento a un individuo con una puntuación de comorbilidad de Charlson igual o superior a 3, que también padece ITUc o PA; y administrar al individuo una
- 30 combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de meropenem. En algunas realizaciones, el individuo es una hembra. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 30 ml/min. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 40 ml/min.

- En algunas realizaciones de los procedimientos divulgados en la presente memoria descriptiva, el inhibidor de la ENPP1 es permeable a las células. En algunas otras realizaciones, el individuo está sufriendo de PA. En algunas
- 35 realizaciones, el individuo también padece bacteriemia concomitante. En otras realizaciones, la administración continúa durante al menos cinco días.

- En algunas de las realizaciones de los procedimientos en la presente memoria descriptiva, la ITUc o PA está causada por Enterobacteriaceae resistentes a carbapenemes. En algunas realizaciones, la ITUc o PA está causada por un patógeno de base seleccionado del grupo que consiste en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae species complex* y *P. aeruginosa*, o combinaciones de los mismos.
- 40

- En algunas realizaciones, el procedimiento proporciona una mayor tasa de éxito en el tratamiento de ITUc y/o PA en comparación con un individuo tratado con una combinación de piperacilina y tazobactam. Por ejemplo, el procedimiento descrito en la presente memoria descriptiva proporciona al menos un 5%, un 10%, un 15%, un 20%, un 25%, un 30%, un 35%, un 40%, un 45%, un 50%, un 55%, un 60%, un 65%, un 70%, un 75%, un 80%, un 85%, un 90%, un 95%, un 100%, un 120%, un 140%, un 160%, un 180% o un 200% más de éxito en el tratamiento de ITUc y/o PA. La tasa de éxito puede incluir la tasa de éxito tanto al final del periodo de tratamiento (EOT) como en el momento de la curación (TOC). El éxito global incluye la curación clínica, la mejoría o la erradicación del patógeno basal a <10<sup>4</sup> UFC/ml.
- 45

- En algunas realizaciones, la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 2g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 2 g. En algunas otras realizaciones, la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 1 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 1 g para el tratamiento de ITUc o PA en un individuo con función renal alterada,
- 50



por ejemplo, en un individuo con una tasa de aclaramiento de creatinina igual o superior a 20-39 mL/min o 10-19 mL/min. En algunas otras realizaciones, la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 0,5 g y la cantidad de meropenem es de aproximadamente 0,5 g para tratar la ITUc o la PA en un individuo con función renal alterada, por ejemplo, en un individuo con una tasa de aclaramiento de creatinina inferior a 20-39 mL/min.

Algunas realizaciones de la presente divulgación se refieren a procedimientos para tratar o mejorar una infección grave debida a enterobacteriáceas resistentes a carbapenemes (CRE) en un individuo que lo necesite, que comprenden: seleccionar para el tratamiento a un individuo que tenga una infección por CRE que requiera al menos 7 días de tratamiento con antibióticos intravenosos; y administrar al individuo una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de meropenem. En algunas realizaciones, la infección por CRE se selecciona del grupo que consiste en dolor, UTIc, PA, IIAc, HABP, VABP y bacteremia, y combinaciones de las mismas. En algunas realizaciones, el individuo es una hembra. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 30 mL/min. En algunas realizaciones, el individuo tiene un aclaramiento de creatinina igual o superior a 40 mL/min. En algunas realizaciones, el individuo tiene un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). En otras realizaciones, el individuo tiene una puntuación de comorbilidad de Charlson igual o superior a 3, o igual o superior a 5.

En algunas de dichas realizaciones, el procedimiento proporciona menos eventos adversos en el tratamiento de la infección por CRE en comparación con un individuo tratado con la mejor terapia disponible. Por ejemplo, el procedimiento proporciona al menos aproximadamente un 5%, aproximadamente un 10%, aproximadamente un 15%, aproximadamente un 20%, aproximadamente un 25%, aproximadamente un 30%, aproximadamente un 35%, aproximadamente un 40%, aproximadamente un 45%, aproximadamente un 50%, aproximadamente un 55%, aproximadamente un 60%, aproximadamente un 65%, aproximadamente un 70%, aproximadamente un 75%, aproximadamente un 80%, aproximadamente un 85%, aproximadamente un 90% o aproximadamente un 95% menos de acontecimientos adversos en el tratamiento de ITUc y/o PA. Los efectos adversos pueden incluir, entre otros, diarrea, sepsis, anemia, colitis por *Clostridium Difficile*, hipopotasemia, insuficiencia renal, shock séptico, distensión abdominal, astenia, fibrilación auricular, estado confusional, estreñimiento, disnea, extrasístoles, cefalea, hipomagnesemia, leucopenia, mialgia, náuseas, dolor, embolia pulmonar, insuficiencia renal aguda, trombocitopenia, aumento de las transaminasas, temblor, hipotensión y/o vómitos.

En algunas otras realizaciones, el procedimiento proporciona una mayor tasa de éxito en el tratamiento de la infección por CRE en comparación con un individuo tratado con la mejor terapia disponible. Por ejemplo, el procedimiento proporciona al menos un 5%, un 10%, un 15%, un 20%, un 25%, un 30%, un 35%, un 40%, un 45%, un 50%, un 55%, un 60%, un 65%, un 70%, un 75%, un 80%, un 85%, un 90%, un 95%, un 100%, un 120%, un 140%, un 160%, un 180% o un 200% más de éxito en el tratamiento de la infección por CRE en comparación con un individuo tratado con la mejor terapia disponible. La tasa de éxito puede incluir la tasa de éxito tanto al final del periodo de tratamiento (EOT) como en el momento de la curación (TOC). El éxito global incluye la curación clínica, la mejoría o la erradicación del patógeno basal a  $<10^4$  UFC/mL. En algunas realizaciones, la mejor terapia disponible se selecciona del grupo que consiste en ciprofloxacino, polimixina B, colistina, amikacina, meropenem, gentamicina, ertapenem, tigeciclina y ceftazidima-avibactam, y combinaciones de los mismos.

La combinación de vaborbactam o sal farmacéuticamente aceptable del mismo 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 realización, la dosis diaria de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 6,0 g y en la que la dosis diaria de meropenem es de aproximadamente 6,0 g. En algunas realizaciones, la combinación de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y meropenem se administra tres veces al día (es decir, cada 8 horas) durante al menos 5 días, durante 6 días, durante 7 días, durante 8 días, durante 9 días, durante 10 días, durante 11 días, durante 12 días, durante 13 días o durante 14 días. En algunas realizaciones, la combinación de vaborbactam o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y meropenem se administra tres veces al día (es decir, cada 8 horas) durante 5 a 14 días, 7 a 14 días, 7 a 10 días o 8 a 9 días.

En algunas realizaciones, la combinación de vaborbactam o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y meropenem se administra por vía intravenosa como se describe en la presente memoria descriptiva seguido de la administración de un antibiótico oral después de que el tratamiento IV ha concluido. En consecuencia, en algunas realizaciones, la combinación de vaborbactam o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y meropenem se administra por vía intravenosa durante al menos 5 días, durante 6 días, durante 7 días, durante 8 días, durante 9 días, durante 10 días, durante 11 días, durante 12 días, durante 13 días, o durante 14 días seguido de terapia antibiótica oral. En algunas realizaciones, la terapia antibiótica oral es levofloxacino oral. En algunas realizaciones, la combinación de vaborbactam o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y meropenem se administra por vía intravenosa hasta que el individuo esté afebril, los signos y síntomas de ITUc o PA al inicio estén ausentes o hayan mejorado, cualquier leucocitosis presente al inicio ha mejorado o se ha resuelto,  $\geq 1$  cultivo de orina es negativo para crecimiento a las 24 horas o muestra crecimiento con un recuento de colonias  $<10^4$  unidades formadoras de colonias (UFC)/mL, y/o esterilización confirmada de la sangre si el individuo tenía bacteriemia concurrente. En algunas realizaciones, una vez cumplidos estos criterios y suspendida la terapia IV, se administra al individuo una terapia antibiótica oral.

En una realización, la administración es por infusión intravenosa. En algunas realizaciones, la infusión intravenosa se completa en aproximadamente 1 a 5 horas. En alguna realización tal, la infusión intravenosa se completa en aproximadamente 3 horas. En algunas realizaciones, el vaborbactam o sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra antes o después del meropenem. En algunas otras realizaciones, el vaborbactam o sal farmacéuticamente aceptable del mismo y el meropenem se encuentran en una única dosis. En algunas realizaciones, la forma de dosificación única además comprende un excipiente, diluyente o portador aceptable para uso farmacéutico.

En cualquiera de las realizaciones de los procedimientos en la presente memoria descriptiva, el procedimiento puede comprender además la administración de uno o más medicamentos adicionales seleccionados entre un grupo que consiste en un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio, y un agente antialérgico, y combinaciones de los mismos.

### **Indicaciones**

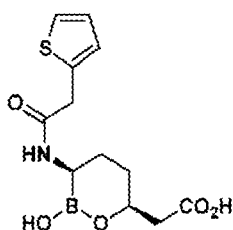
Las composiciones que comprenden vaborbactam y un compuesto carbapenem meropenem descrito en la presente memoria descriptiva se pueden usar para tratar infecciones bacterianas varias. En algunas realizaciones, las composiciones pueden usarse para tratar trastornos o afecciones causados por infecciones bacterianas, incluidas, entre otras, la infección urinaria complicada (ITUc) o la pielonefritis aguda (PA). En algunas otras realizaciones, las composiciones pueden usarse para tratar infecciones graves por gramnegativos, por ejemplo, infecciones graves debidas a enterobacterias resistentes a carbapenemas (CRE), incluyendo ITUc/PA, infección intraabdominal complicada (cIAI), neumonía bacteriana adquirida en el hospital (HABP), neumonía bacteriana adquirida en el ventilador (VABP), y bacteriemia, sospechosa o conocida de ser causada por CRE. Las infecciones bacterianas que se pueden tratar con una combinación de vaborbactam y meropenem pueden comprender un amplio espectro de bacterias. Los organismos ejemplo incluyen bacterias grampositivas, bacterias gramnegativas, bacterias aerobias y anaerobias, tales como *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Streptococcus*, *Sarcina*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Mycobacterium*, *Proteus*, *Campylobacter*, *Citrobacter*, *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*, *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*, *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*, *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*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides distasonis*, el 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 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*, *Staphylococcus hominis* o *Staphylococcus saccharolyticus*.

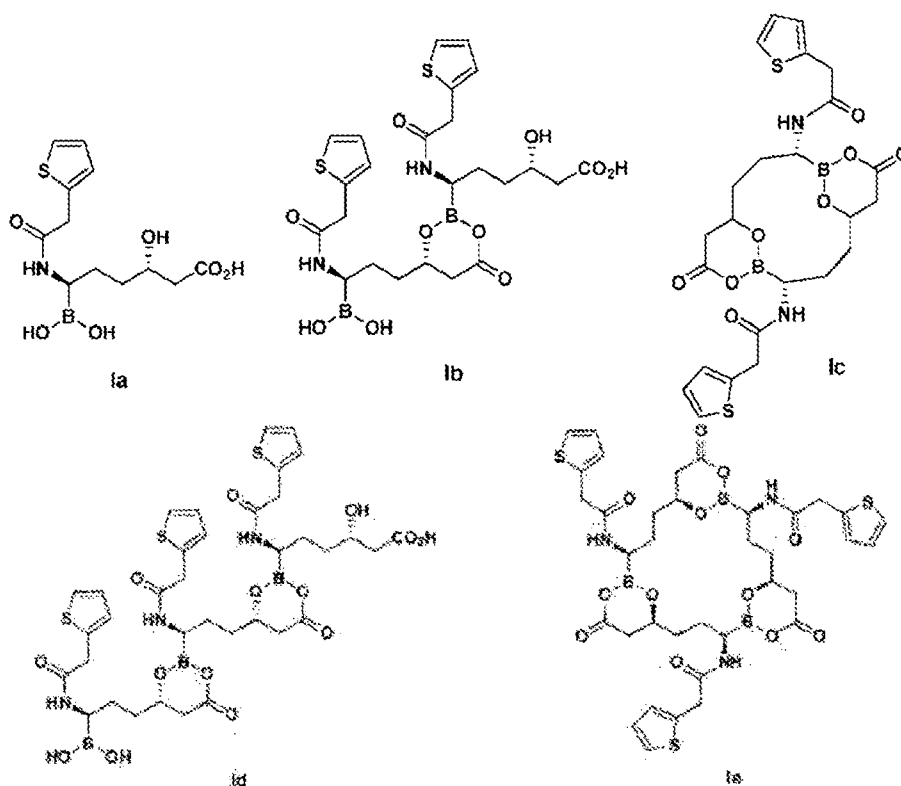
En algunas realizaciones, la infección está causada por una bacteria seleccionada entre *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella typhi*, *Salmonella paratyphi*, *Salmonella enteritidis*, *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**

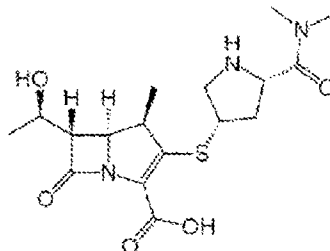
El vaborbactam tiene las estructuras que se muestran a continuación:



En algunas realizaciones, debido al fácil intercambio de ésteres de boro, el vaborbactam se puede convertir o existir en equilibrio con formas alternativas. Por consiguiente, en algunas realizaciones, el vaborbactam puede existir en combinación con una o más de estas formas. Por ejemplo, el 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. El vaborbactam y su enantiómero, diastereoisómero o tautómero, o sal aceptable para uso farmacéutico se describe en la Patente de los Estados Unidos Núm. 8.680.136.



El meropenem es un antibiótico inyectable de espectro ultra-amplio usado para tratar una amplia variedad de infecciones. Es un  $\beta$ -lactámico y pertenece al subgrupo de los carbapenemas. Tiene la estructura que se muestra a continuación:



Algunas realizaciones incluyen para su uso en procedimientos para tratar o prevenir ITUc o PA que comprenden administrar a un individuo que lo necesita, una cantidad efectiva del vaborbactam y meropenem, en el que el vaborbactam puede estar en cualquiera de las formas descritas anteriormente o una combinación de las mismas.

Algunas realizaciones además comprenden la administración de un medicamento adicional, ya sea en una composición separada o en la misma composición. En algunas realizaciones, el medicamento adicional incluye un

agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antivírico, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico. En algunas realizaciones, el medicamento adicional comprende un agente antibacteriano tal como una  $\beta$ -lactama adicional.

En algunas realizaciones, la  $\beta$ -lactama adicional incluye Amoxicilina, Ampicilina (Pivampicilina, Hetacilina, Bacampicilina, Metampicilina, Talampicilina), Epicilina, Carbenicilina (Carindacilina), Ticarcilina, Temocilina, Azlocilina, Piperacilina, Mezlocilina, Mecillinam (Pivmecillinam), Sulbenicilina, Bencilpenicilina (G), Clometocilina, Benzatina bencilpenicilina, Procaína bencilpenicilina, Azidocilina, Penamecilina, Fenoximetilpenicilina (V), Propicilina, Fenoximetilpenicilina benzatina, Feneticilina, Cloxacilina (Dicloxacilina, Flucloxacilina), Oxacilina, Meticilina, Nafcilina, Faropenem, Biapenem, Doripenem, Ertapenem, Imipenem, Panipenem, Tomopenem, Razupenem, Tebipenem, Sulopenem, Cefazolina, Cefacetilo, Cefadroxil, Cefalexina, Cefaloglicina, Cefalonio, Cefaloridina, Cefalotina, Cefapirina, Cefatrizina, Cefazedona, Cefazafur, Cefradina, Cefroxadina, Ceftezol, Cefaclor, Cefamandole, Cefminox, Cefonicid, Ceforanida, Cefotiam, Cefprozil, Cefbuperazona, Cefuroxima, Cefuzonam, Cefoxitina, Cefotetán, Cefmetazol, Loracarbef, Cefixima, Ceftazidima, Ceftriaxona, Cefcapeno, Cefdaloxima, Cefdinir, Cefditoren, Cefetamet, Cefmenoxima, Cefodizima, Cefoperazona, Cefotaxima, Cefpimizol, Cefpiramida, Cefpodoxima, Cefsulodina, Cefteteram, Ceftibuten, Ceftioleño, Ceftizoxima, Flomoxef, Latamoxef, Cefepim, Cefozopran, Cefpirom, Cefquinom, Ceftobiprol, Ceftarolina, Ceftolozano, CXA-101, RWJ-54428, MC-04,546, ME1036, BAL30072, SYN 2416, Ceftiofur, Cefquinom, Cefovecin, Aztreonam, Tigemonam, Carumonam, RWJ-442831, RWJ-333441, RWJ-333442, S649266, GSK3342830, AIC 499, levofloxacina, tazobactam, tigecicilina, amikacina, tobramicina, gentamicina, polimixina B, o ceftazidima-avibactam.

## 20 **Administración y composiciones farmacéuticas**

Algunas realizaciones incluyen composiciones farmacéuticas que comprenden: (a) una cantidad segura y efectiva para uso terapéutico del vaborbactam, o su correspondiente enantiómero, diastereoisómero o tautómero, o sal aceptable para uso farmacéutico; (b) meropenem, y (c) un soporte farmacéuticamente aceptable.

El vaborbactam y el meropenem se administran a una dosis efectiva para uso terapéutico, por ejemplo, una dosis suficiente para proporcionar tratamiento para los estados de enfermedad descritos anteriormente. En algunas realizaciones, una dosis única de vaborbactam y meropenem puede oscilar entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 2000 mg. En algunas realizaciones, el vaborbactam y el meropenem se pueden administrar al menos una vez al día, por ejemplo, de 1 a 5 veces al día, o 3 veces al día. En una realización, se administra una dosis única de vaborbactam y meropenem de 2g/2g por medio de infusión intravenosa de 3 horas cada 8 horas.

La administración de las combinaciones que comprenden vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y meropenem se puede llevar a cabo a través de cualquiera de los modos de administración aceptados para los agentes que tienen utilidades similares, que incluyen, pero sin limitarse a ello, por vía oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intradérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular. Las administraciones intravenosas, orales y parenterales son habituales en el tratamiento de las indicaciones que son objeto de las realizaciones preferentes.

El vaborbactam y el meropenem se pueden formular en composiciones farmacéuticas para su uso en el tratamiento de estas afecciones. Se usan técnicas estándar de formulación farmacéutica, tales como las desveladas en *Remington's The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2005).

Además del vaborbactam y el meropenem, algunas realizaciones incluyen composiciones que contienen un portador farmacéuticamente aceptable. El término "portador aceptable para uso farmacéutico", como se usa en la presente memoria, significa uno o más diluyentes de carga sólidos o líquidos compatibles o sustancias encapsulantes, que son adecuados para la administración a un mamífero. El término "compatible", como se usa en la presente memoria, significa que los componentes de la composición se pueden mezclar con el compuesto en cuestión, y entre sí, de forma que no se produzcan interacciones que reduzcan sustancialmente la eficacia farmacéutica de la composición en situaciones de uso ordinario. Los portadores aceptables para uso farmacéutico deben, por supuesto, ser de una pureza suficientemente alta y de una toxicidad suficientemente baja para hacerlos adecuados para su administración preferentemente a un animal, preferentemente mamífero, que esté siendo tratado.

Algunos ejemplos de sustancias que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables o componentes de los mismos son los azúcares, tales como la lactosa, la glucosa y la sacarosa; los almidones, tales como el almidón de maíz y la fécula de patata; la celulosa y sus derivados, tales como la carboximetilcelulosa sódica, la etilcelulosa y la metilcelulosa; el tragacanto en polvo; la malta; la gelatina; el talco; los lubricantes sólidos, tales como el ácido esteárico y el estearato de magnesio; el sulfato de calcio; aceites vegetales, tales como el aceite de cacahuete, el aceite de semilla de algodón, el aceite de sésamo, el aceite de oliva, el aceite de maíz y el aceite de teobroma; polioles, tales como el propilenglicol, la glicerina, el sorbitol, el manitol y el polietilenglicol; ácido alginico emulgentes, tales como el TWEENS; agentes humectantes, tales como el lauril sulfato de sodio; agentes colorantes; agentes aromatizantes; agentes para la elaboración de comprimidos, estabilizadores; antioxidantes; conservantes; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; y soluciones tampón de fosfato.

La elección de un portador farmacéuticamente aceptable que se usará junto con la combinación viene determinada básicamente por la forma en que se administrará la combinación.

Las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva se suministran preferentemente en una forma farmacéutica unitaria. Como se usa en la presente memoria, una "forma de dosificación unitaria" es una composición que contiene una cantidad de un compuesto o una composición que es adecuada para su administración a un animal, preferentemente un sujeto mamífero, en una sola dosis, de acuerdo con la buena práctica médica. Sin embargo, la preparación de una forma farmacéutica única o unitaria no implica que la forma farmacéutica se administre una vez al día o una vez por tanda de tratamiento. Dichas formas de dosificación se contemplan para ser administradas una, dos, tres o más veces al día y pueden ser administradas como infusión durante un período de tiempo (por ejemplo, de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 a 6 horas), o administradas como infusión continua, y pueden ser administradas más de una vez durante un curso de terapia, aunque no se excluye específicamente una única administración. Los expertos reconocerán que la formulación no contempla específicamente todo el curso de la terapia y tales decisiones se dejan para los expertos en la técnica del tratamiento en lugar de la formulación.

Las composiciones útiles de acuerdo con lo descrito anteriormente pueden estar en cualquiera de una variedad de formas adecuadas para una variedad de vías de administración, por ejemplo, para la administración oral, sublingual, bucal, nasal, rectal, tópica (que incluyen transdérmica e intradérmica), ocular, intracerebral, intracraneal, intratecal, intraarterial, intravenosa, intramuscular u otras vías parentales de administración. Los expertos apreciarán que las composiciones orales y nasales incluyen composiciones que se administran por inhalación, y que se elaboran mediante el uso de las metodologías disponibles. Dependiendo de la vía particular de administración deseada, se puede usar una variedad de portadores aceptables para uso farmacéutico muy conocidos en la técnica. Los portadores aceptables para uso farmacéutico incluyen, por ejemplo, cargas sólidas o líquidas, diluyentes, hidrótrofos, agentes tensioactivos y sustancias encapsulantes. Se pueden incluir materiales farmacéuticamente activos opcionales, que no interfieran sustancialmente con la actividad del compuesto o la composición. La cantidad de portador empleada junto con el compuesto o la composición es suficiente para proporcionar una cantidad práctica de material para la administración por dosis unitaria del compuesto. Las técnicas y composiciones para hacer formas de dosificación útiles en los procedimientos descritos en la presente memoria se describen en las siguientes referencias, todas ellas incorporadas por referencia a la presente memoria: Modern Pharmaceutics, 4ª edición, capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, editores, 2002); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); y Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms, 8ª edición (2004). En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas se administran por vía intravenosa.

Las composiciones descritas en la presente memoria descriptiva pueden incluir opcionalmente otros principios activos farmacológicos.

Otras composiciones útiles para lograr la administración sistémica de los compuestos en cuestión incluyen formas de dosis sublinguales, bucales y nasales. Dichas composiciones suelen incluir una o varias sustancias de relleno solubles, tales como la sacarosa, el sorbitol y el manitol, y aglutinantes, tales como la goma arábica, la celulosa microcristalina, la carboximetilcelulosa y la hidroxipropilmetilcelulosa. También pueden incluirse los deslizantes, lubricantes, edulcorantes, colorantes, antioxidantes y aromatizantes mencionados anteriormente.

Una composición líquida, que está formulada para uso oftálmico tópico, está formulada de forma que pueda ser administrada tópicamente en el ojo. La comodidad se debería maximizar en la medida de lo posible, aunque a veces las consideraciones de formulación (por ejemplo, la estabilidad del fármaco) pueden requerir una comodidad óptima. En el caso de que no se pueda maximizar la comodidad, el líquido se puede formular de forma que sea tolerable para el paciente para su uso tópico oftálmico. Además, un líquido oftálmico aceptable puede ya sea estar envasado para un solo uso o contener un conservante para evitar la contaminación en múltiples usos.

Los conservantes que pueden utilizarse en las composiciones farmacéuticas desveladas en la presente memoria descriptiva incluyen, entre otros, cloruro de benzalconio, PHMB, clorobutanol, timerosal, acetato fenilmercúrico y nitrato fenilmercúrico. Un tensioactivo útil es, por ejemplo, el Tween 80. Asimismo, en las preparaciones oftálmicas desveladas en la presente memoria descriptiva pueden utilizarse diversos vehículos útiles. Estos vehículos incluyen, entre otros, poli(alcohol vinílico), povidona, hidroxipropilmetilcelulosa, poloxámeros, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y agua purificada.

Se pueden añadir ajustadores de la tonicidad según sea necesario o conveniente. Estos incluyen, entre otros, sales, especialmente cloruro de sodio, cloruro de potasio, manitol y glicerina, o cualquier otro ajustador de la tonicidad adecuado y oftálmicamente aceptable.

Pueden utilizarse diversos tampones y medios para ajustar el pH, a condición de que el preparado resultante sea oftalmológicamente aceptable. Para muchas composiciones, el pH estará entre 4 y 9. En consecuencia, los tampones incluyen tampones acetato, tampones citrato, tampones fosfato y tampones borato. Se pueden utilizar ácidos o bases para ajustar el pH de estas formulaciones según sea necesario.

Para uso tópico, se emplean cremas, ungüentos, geles, soluciones o suspensiones, etc., que contienen la composición en la presente memoria desvelada. Las formulaciones tópicas pueden estar compuestas generalmente por un portador

farmacéutico, un co-disolvente, un emulsionante, un potenciador de la penetración, un sistema de conservación y un emoliente.

Para la administración intravenosa, las composiciones en la presente memoria descritas se pueden disolver o dispersar en un diluyente aceptable para uso farmacéutico, tal como una solución salina o dextrosa. Se pueden incluir excipientes adecuados para lograr el pH deseado, incluidos, entre otros, NaOH, carbonato de sodio, acetato de sodio, HCl y ácido cítrico. En varias realizaciones, el pH de la composición final oscila entre 2 y 8, o preferentemente entre 4 y 7. Los excipientes antioxidantes pueden incluir bisulfito de sodio, bisulfito de sodio de acetona, formaldehído de sodio, sulfoxilato, tiourea y EDTA. Otros ejemplos no limitantes de excipientes adecuados que se encuentran en la composición intravenosa final pueden ser los fosfatos de sodio o de potasio, el ácido cítrico, el ácido tartárico, la gelatina y los hidratos de carbono tales como la dextrosa, el manitol y el dextrano. Otros excipientes aceptables se describen en Powell, *et al.*, *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238 a 311 y Nema *et al.*, *Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions*, PDA J. Pharm. Sci. and Tech., 2011, 65, 287-332. También pueden incluirse agentes antimicrobianos para conseguir una solución bacteriostática o fungistática, entre los que se incluyen, entre otros, el nitrato fenilmercúrico, el timerosal, el cloruro de bencetonio, el cloruro de benzalconio, el fenol, el cresol y el clorobutanol.

La composición resultante se puede infundir en el paciente durante un período de tiempo. En diversas realizaciones, el tiempo de infusión oscila entre 5 minutos y una infusión continua, entre 10 minutos y 8 horas, entre 30 minutos y 4 horas, y entre 1 hora y 3 horas. En una realización, el fármaco se infunde durante un período de 3 horas. La infusión se puede repetir en el intervalo de dosis deseado, que puede incluir, por ejemplo, 6 horas, 8 horas, 12 horas o 24 horas.

Las composiciones para la administración intravenosa se pueden proporcionar a los cuidadores en forma de uno más sólidos que se reconstituyen con un diluyente adecuado tales como agua estéril, solución salina o dextrosa en agua poco antes de la administración. Las soluciones concentradas reconstituidas se pueden diluir en soluciones parenterales que tienen un volumen de aproximadamente 25 a aproximadamente 1000 ml, de aproximadamente 30 a aproximadamente 500 ml, o de aproximadamente 50 a aproximadamente 250 ml. En otras realizaciones, las composiciones se suministran en solución lista para ser administrada por vía parenteral. En otras realizaciones, las composiciones se proporcionan en una solución que se diluye aún más antes de la administración. En las realizaciones que incluyen la administración de una combinación de un compuesto descrito en la presente memoria y otro agente, la combinación se puede proporcionar a los cuidadores como una mezcla, o los cuidadores pueden mezclar los dos agentes antes de la administración, o los dos agentes se pueden administrar por separado.

### **Kits para Administración Intravenosa**

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

En una realización, ambos componentes se suministran en un único recipiente estéril. En el caso de los sólidos para reconstitución, los agentes se pueden premezclar y añadir al recipiente simultáneamente o se pueden introducir en polvo seco en el recipiente en dos etapas separadas. En algunas realizaciones, los sólidos son productos cristalinos estériles. En otra realización, los sólidos son liófilos. En una realización, ambos componentes se liofilizan juntos. Otros ejemplos no limitantes de excipientes adecuados que se encuentran en la composición intravenosa final pueden ser los fosfatos de sodio o de potasio, el ácido cítrico, el ácido tartárico, la gelatina y los hidratos de carbono tales como la dextrosa, el manitol y el dextrano. Una realización incluye sólidos no estériles que se irradian antes o después de introducirlos en el recipiente.

En el caso de un líquido, los agentes se pueden disolver o dispersar en un diluyente listo para su administración. En otra realización, la solución o dispersión se puede diluir aún más antes de su administración. Algunas realizaciones incluyen el suministro del líquido en una bolsa intravenosa. El líquido se puede congelar para mejorar su estabilidad.

En una realización, el recipiente incluye otros ingredientes tales como un ajustador de pH, un agente solubilizante o un agente dispersante. Los ejemplos no limitantes de ajustadores del pH incluyen NaOH, carbonato de sodio, acetato de sodio, HCl y ácido cítrico.

En una realización alternativa, los dos componentes se pueden suministrar en recipientes separados. Cada recipiente puede incluir un sólido, una solución o una dispersión. En tales realizaciones, los dos recipientes se pueden suministrar en un único envase o por separado. En una realización, el compuesto descrito en la presente memoria se proporciona como una solución mientras que el agente adicional (por ejemplo, agente antibacteriano) se proporciona como un sólido listo para la reconstitución. En una de estas realizaciones, la solución del compuesto descrito en la presente memoria se usa como diluyente para reconstituir el otro agente.

En algunas realizaciones, el kit puede comprender uno o más medicamentos adicionales seleccionados entre un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio o un agente antialérgico. Los medicamentos adicionales se pueden preparar del mismo modo que se ha descrito anteriormente.

## **Ejemplos**

Los siguientes ejemplos, incluidos los experimentos y resultados obtenidos, se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y no se deben interpretar como limitativos de la presente solicitud.

### **Ejemplo 1**

- 5 El Ejemplo 1 proporciona un resumen de un estudio clínico de Fase III, multicéntrico, doble ciego, doble simulación, aleatorizado, de grupos paralelos, de la eficacia, seguridad y tolerabilidad de meropenem-vaborbactam comparado con piperacilina/tazobactam en el tratamiento de adultos con ITUc o PA.

10 Aproximadamente 500 individuos con un diagnóstico clínico de ITUc o PA y una gravedad clínica de la enfermedad (con o sin bacteriemia) para justificar el uso de antibióticos IV durante al menos 5 días debían ser inscritos y aleatorizados en una proporción 1:1 a uno de los siguientes grupos: Meropenem 2 g/vaborbactam 2 g IV en infusión en 250 mL de solución salina normal durante 3 horas más 100 mL de solución salina normal IV en infusión durante 30 minutos q8h; Piperacilina/tazobactam 4,5 g (piperacilina 4 g/tazobactam 0,5 g) IV en infusión en 100 mL de solución salina normal durante 30 minutos más 250 mL de solución salina normal IV en infusión durante 3 horas q8h. Se requirió una modificación de la dosis de meropenem-vaborbactam para individuos con un CrCl estimado inferior a 50 mL/min (Meropenem 1 g/vaborbactam 1 g, q8h). No fue necesario ajustar la dosis de piperacilina/tazobactam en individuos con un CrCl estimado inferior a 50 mL/min.

20 Se realizó una evaluación del resultado clínico el Día 3 del tratamiento del estudio, el último día de la terapia IV (es decir, el final del periodo de tratamiento IV [EOIVT]), el último día de la terapia total (es decir, el final del periodo de tratamiento [EOT]), en la visita de Prueba de Curación (TOC) (EOT + 7 días) y en la visita de Seguimiento Tardío (LFU) (EOT + 14 días). Las actividades de visita en EOIVT y EOT se combinaron para los individuos que no cambiaron a la terapia oral. Si un individuo se retiraba del estudio antes de tiempo, las evaluaciones del estudio se realizaban en una visita de finalización anticipada.

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

La población con intención de tratamiento (ITT) incluyó a todos los individuos seleccionados y aleatorizados al fármaco del estudio (es decir, meropenem vaborbactam o piperacilina/tazobactam).

La población modificada por intención de tratar (MITT) incluyó a todos los individuos que cumplieron los criterios ITT y recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio.

30 La Población m-MITT incluyó a todos los individuos que cumplían los criterios MITT y tenían un patógeno(s) bacteriano(s) de referencia de  $\geq 10^5$  UFC/mL de orina en el cultivo de orina de referencia para la evaluación o el mismo patógeno bacteriano presente en los cultivos de sangre y orina concurrentes. Los individuos que sólo tenían un patógeno grampositivo identificado en la orina y que habían recibido >48 horas de un antibiótico con cobertura sólo grampositiva no se incluyeron en la Población m-MITT.

### **Criterios clave de inclusión/exclusión**

40 Para la inclusión en el ensayo, los individuos debían cumplir ciertos criterios, entre ellos: hombre o mujer  $\geq 18$  años de edad; peso  $\leq 185$  kg; la ITUc o PA del individuo requería un tratamiento inicial con al menos 5 días de antibióticos IV. Cualquier catéter urinario permanente o instrumentación (incluidos tubos de nefrostomía y/o stents permanentes) se retiraría o sustituiría (si la retirada no es clínicamente aceptable) antes o lo antes posible, pero no más de 12 horas después de la aleatorización.

45 Se excluyeron de este estudio los individuos con un aclaramiento de creatinina (CrCl)  $< 30$  mL/min de acuerdo con la fórmula de Cockcroft-Gault. Además, también se excluyó a los individuos que recibían cualquier agente antibiótico potencialmente terapéutico en las 48 horas previas a la aleatorización, con las siguientes excepciones: Una dosis única de un antibiótico oral o IV de acción corta (no se inscribirá a más del 25% de los individuos que cumplan este criterio); Individuos con evidencia clínica inequívoca de fracaso del tratamiento (es decir, empeoramiento de los signos y síntomas); Individuos que desarrollen signos y síntomas de ITUc o PA mientras reciben antibióticos por otra indicación.

Se asignó un resultado clínico de Cura, Mejora, Fracaso o Intermedio mediante el uso de las definiciones especificadas en la tabla siguiente.

Categoría	Criterios
Cura	En EOIVT, la resolución completa o la mejoría significativa de los signos y síntomas basales de ITUc o PA, En EOT, TOC y LFU, la resolución completa o la mejoría significativa de los signos y

	síntomas basales de ITUc o PA de tal forma que no se justificara ningún tratamiento antimicrobiano adicional. La resolución de los síntomas no incluía necesariamente los síntomas basales asociados a anomalías anatómicas que predisponían a la IUc, tales como los síntomas asociados a la presencia de una sonda urinaria permanente. <b>Esta categoría de resultados sólo se utilizó en las visitas EOIVT, EOT, TOC y LFU.</b>
<b>Mejora</b>	Disminución, resolución incompleta o ausencia de empeoramiento de los signos y síntomas clínicos basales de ITUc o PA, pero se justificó la continuación del tratamiento intravenoso. <b>Esta categoría de resultados sólo se utilizó en las visitas del Día 3 y de la EOIVT.</b>
<b>Fallo</b>	Individuos que hayan sufrido alguna de las siguientes enfermedades:
	- En cualquier visita del estudio, empeoramiento de los signos y síntomas clínicos basales de ITUc o PA o aparición de nuevos signos y síntomas clínicos de infección, suficiente para suspender el fármaco del estudio e iniciar un antimicrobiano no incluido en el estudio
	- En las visitas EOT, TOC y LFU, persistencia, resolución incompleta de los signos y síntomas clínicos basales de la infección
	- Retirada del estudio debido a un EA o por falta de mejoría clínica
	- Fallecimiento del individuo durante el estudio
<b>Indeterminado</b>	No se puede determinar el resultado clínico.
EA = acontecimiento adverso; PA = pielonefritis aguda; ITUc = infección urinaria complicada; EOIVT = final del periodo de tratamiento intravenoso; EOT = final del periodo de tratamiento; IV = intravenoso; LFU = seguimiento tardío; TOC = prueba de curación	

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

<b>Categoría</b>	<b>Criterios</b>
<b>Erradicación</b>	- Los patógenos bacterianos basales se redujeron a $<10^4$ UFC/mL en el cultivo de orina (FDA) o $<10^3$ UFC/mL (EMA) Y
	- Un hemocultivo negativo para un organismo identificado como uropatógeno (si se repite después de un hemocultivo inicial positivo)
<b>Persistencia</b>	- Uno o más de los patógenos bacterianos de referencia estaban presentes de forma continua en $\geq 10^4$ UFC/mL en el cultivo de orina (FDA) o $\geq 10^3$ UFC/mL (EMA) O bien
	- Un hemocultivo continuamente positivo con un organismo identificado como uropatógeno
<b>Recurrencia</b>	- Aislamiento del mismo patógeno o patógenos bacterianos de base a partir de un cultivo tras una respuesta de erradicación O
	- Un hemocultivo positivo con el mismo microorganismo de base que se identificó como uropatógeno tras una respuesta de erradicación
<b>Indeterminado</b>	- No hay urocultivo o el urocultivo no se ha podido interpretar por cualquier motivo
UFC = unidades formadoras de colonias; EMA = Agencia Europea de Medicamentos; FDA = Food and Drug Administration.	

#### **Criterio principal de eficacia**

- 5 El criterio primario de valoración de la eficacia para la FDA fue la proporción de individuos de la población con intención de tratar modificada microbiológicamente (m-MITT) que alcanzaron el éxito global (curación o mejoría clínica y erradicación del patógeno basal a  $<10^4$  UFC/ml) en la visita EOIVT. El criterio de valoración primario de eficacia para el EMA fue la proporción de individuos en las poblaciones co-primarias m-MITT y Microbiológicamente Evaluable (ME) que alcanzaron un resultado microbiológico de erradicación (es decir, el patógeno bacteriano basal se redujo a  $<10^3$  UFC/mL de orina) en la visita TOC. Se concluirá la no inferioridad para los criterios de valoración primarios de la FDA y la EMA si el límite inferior del IC del 95% bilateral es  $> -15\%$ .
- 10



La población del estudio y la disposición de los individuos (MITT) se sumario en la Tabla 1 y la Tabla 2, respectivamente.

<b>Tabla 1.</b>			
<b>Población</b>	<b>Meropenem-vaborbactam N = 274</b>	<b>Piperacillin/tazobactam N = 276</b>	<b>Total N=550</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Intención de tratar (ITT)	274 (100 )	276 (100)	550 (100 )
Intención de tratar modificada (MITT)/Seguridad	272 (99,3 )	273 (98,9)	545 (99,1 )
Intención de tratar modificada microbiológicamente (m-MITT)	192 (70,1 )	182 (65,9)	374 (68,0 )
Microbiológicamente evaluable (ME)	178 (65,0 )	169 (61,2)	347 (63,1 )
<b>Tabla 2.</b>			
<b>Asunto Disposición</b>	<b>Meropenem-vaborbactam N = 272</b>	<b>Piperacillin/tazobactam N = 273</b>	<b>Total N=545</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
Individuos que completaron el tratamiento del estudio	249 (91,5 )	235 (86,1)	484 (88,8 )
Razones más comunes para la DC del fármaco del estudio:	8 (2,9 )	13 (4,8)	21 (3,9 )
	6 (2,2)	14(5,1)	20 (3,7)
Decisión del médico	7 (2,6 )	4 (1,5)	11 (2,0 )
Evento adverso			
Baja por asignatura			
Individuos que completaron el estudio	258 (94,9 )	250 (91,6)	508 (93,2 )

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

<b>Tabla 3.</b>			
<b>Características basales del sujeto</b>	<b>Meropenem vaborbactam N = 272</b>	<b>Piperacilina/ tazobactam N = 273</b>	<b>Total N=545</b>
			<b>n (%)</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	
Pielonefritis aguda	161 (59,2 )	161 (59,0)	322 (59,1 )
ITU complicada	111 (40,8 )	112 (41,0)	233 (40,9 )
Edad-años); media (sd)	53 (19,4 )	52,6 (20,9)	52,8 (20,2 )

	> 65 años	87 (32,0 )	103 (37,7)	190 (34,9 )
Mujeres		181 (66,5 )	180 (65,9)	361 (66,2 )
Depuración de creatinina		93,5 (34,4 )	89,2 (36,4)	91,3 (35,4 )
ml/min: media (de)		31 (11,4 )	37 (13,5)	68 (12,4 )
	≤ 50 ml/min			
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 )
Puntuación del índice de comorbilidad de Charlson ≥ 3		143 (52,6 )	147 (53,8)	290 (53,2 )

Los patógenos basales en el grupo m-MITT en al menos 15 individuos se sumario en la Tabla 4.

<b>Tabla 4.</b>			
<b>Patógenos de referencia</b>	<b>Meropenem-vaborbactam N = 192</b>	<b>Piperacilina/ tazobactam N = 182</b>	<b>Total N=374</b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>
<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 especies <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 )

### **Discusión de los resultados de eficacia**

- Se cumplió la no inferioridad para el criterio de valoración de eficacia primario de la FDA, el éxito general en la EOIVT en la población m-MITT, un criterio de valoración compuesto de resultados clínicos (es decir, curación o mejoría) y microbiológicos (erradicación/presunta erradicación). El éxito global se observó en una mayor proporción de individuos en el grupo meropenem-vaborbactam (98,4%) que en el grupo piperacilina/tazobactam (94,0%), con una diferencia de tratamiento del 4,5% y un IC del 95% de (0,7%, 9,1%) (Tabla 5A). Dado que el límite inferior del IC del 95% es superior al margen de no inferioridad preespecificado de -15%, meropenem-vaborbactam no es inferior a piperacilina/tazobactam. Además, dado que el límite inferior del IC del 95% también es superior al 0%, meropenem-vaborbactam es superior a piperacilina/tazobactam.

- Las tasas globales de éxito fueron mayores en el grupo meropenem-vaborbactam en comparación con el grupo piperacilina/tazobactam en individuos con PA (97,5% y 94,1%, respectivamente), individuos con ITUc y una fuente de infección extraíble (100% y 92,1%, respectivamente), e individuos con ITUc y una fuente de infección no extraíble (100% y 95,3%). El límite inferior del IC del 95% fue superior a -15% en cada tipo de infección, lo que demuestra que meropenem-vaborbactam no es inferior a piperacilina/tazobactam para el éxito global en individuos con PA e individuos con ITUc y una fuente de infección extraíble o no extraíble.

Tabla 5A.

Criterio de valoración principal de la FDA	Meropenem-Vaborbactam N = 192	Piperacilina/ Tazobactam N = 182
Éxito global en la población EOIVT mMITT	189/192 (98,4 %)	171/182 (94,0 %)
Diferencia (IC 95%)	4,5 (0,7, 9,1)	

Se cumplió la no inferioridad para el criterio de valoración de eficacia primario de la EMA, la tasa de erradicación en el TOC en las poblaciones m-MITT y ME. Las tasas de erradicación en el TOC fueron superiores en el grupo meropenem-vaborbactam en comparación con el grupo piperacilina/tazobactam tanto en la población m-MITT (66,7% frente a 57,7%) como en la ME (66,3% y 60,4%). La diferencia de tratamiento y el IC del 95% fueron del 9,0% y (-0,9%, 18,7%) para la población m-MITT y del 5,9% (-4,2%, 16%) para la población ME (Tabla 5B). Basándose en estos datos, meropenem-vaborbactam no es inferior a piperacilina/tazobactam porque el límite inferior del IC del 95% para la diferencia de grupo tanto en la población m-MITT como en la ME es mayor que el margen de no inferioridad preespecificado de -15%.

Las tasas de erradicación en el TOC en las poblaciones m-MITT y ME fueron mayores en ambos grupos en individuos con PA en comparación con individuos con ITUc. En los grupos de meropenem-vaborbactam y piperacilina/tazobactam, las tasas de erradicación en el TOC en la población m-MITT fueron del 74,2% y el 63,4% en individuos con PA, en comparación con el 60,0% y el 52,6% en individuos con ITUc y una fuente de infección extraíble y el 48,6% y el 48,8% en individuos con ITUc y una fuente de infección no extraíble. En la población ME, las tasas de erradicación en el TOC fueron del 74,8% y el 67,4% en los individuos con PA, en comparación con el 58,8% y el 55,9% en los individuos con ITUc y una fuente de infección extraíble y el 45,5% y el 48,8% en los individuos con ITUc y una fuente de infección no extraíble. El límite inferior del IC del 95% fue superior a -15% en las poblaciones m-MITT y ME en individuos con PA, lo que demuestra que meropenem-vaborbactam no es inferior a piperacilina/tazobactam en las tasas de erradicación en el TOC en individuos con PA.

Tabla 5B.

EMA Criterio de valoración primario Coprimario	Meropenem-Vaborbactam	Piperacilina/ Tazobactam
Erradicación microbiana en la población TOC mMITT	128/192 (66,7 %)	105/182 (57,7 %)
Diferencia (IC 95%)	9,0 (-0,9, 18,7)	
Erradicación microbiana en la población TOC ME	118/178 (66,3 %)	102/169 (60,4 %)
Diferencia (IC 95%)	5,9 (-4,2, 16,0)	

Las tasas globales de éxito fueron mayores en los grupos meropenem-vaborbactam que en los grupos piperacilina/tazobactam en la EOIVT (98,4% y 94,0%) y en el TOC (74,5% y 70,3%), con una diferencia de tratamiento y un IC del 95% de 4,5% y (0,7% y 9,1%) en la EOIVT y de 4,1% y (-4,9%, 13,2%) en el TOC (Tabla 5C). Basándose en estos datos, meropenem-vaborbactam no es inferior a piperacilina/tazobactam porque el límite inferior del IC del 95% es mayor que el margen de no inferioridad preespecificado de -15% tanto en EOIVT como en TOC.

Tabla 5C.

Criterio secundario clave	Meropenem-Vaborbactam	Piperacilina/ Tazobactam
	N = 192	N = 182
Éxito global en la población TOC mMITT	143/192 (74,5 %)	128/182 (70,3 %)
Diferencia (IC 95%)	4,1 (-4,9, 13,2)	

**Análisis de subgrupos****SIRS y puntuación de comorbilidad de Charlson**

En las Tablas 6A y 6B se resume el diagrama de Forest de la tasa de éxito de sobredeclaración en la EOIVT por subgrupos (población mITT). Se observaron efectos consistentes del tratamiento en los grupos de meropenem-vaborbactam y piperacilina/tazobactam para el criterio de valoración de eficacia primario de la FDA, el éxito global en la EOIVT, para subgrupos basados en la edad, el sexo, la función renal (con la excepción de CrCl<30 mL/min porque sólo había 1 individuo en cada grupo), el estado diabético, el estado SIRS, la puntuación de comorbilidad de Charlson y la región geográfica. Las tasas globales de éxito en la EOIVT fueron similares en ambos grupos en individuos no bacteriémicos.

Se observó un efecto consistente del tratamiento en los grupos de meropenem-vaborbactam y piperacilina/tazobactam para el criterio de valoración primario de eficacia de la EMA, las tasas de erradicación en el TOC (criterio de UFC/mL de la EMA) en las poblaciones m-MITT y ME por edad, sexo, función renal (con la excepción de CrCl<30 mL/min porque sólo había 1 individuo en cada grupo), estado de diabetes, estado SIRS, puntuación de comorbilidad de Charlson, región geográfica y estado de bacteriemia. En particular, a continuación, se resumió el estado del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (sí/no) y la puntuación de comorbilidad de Charlson ( $\leq 2$ ;  $\geq 3$ ) al inicio del estudio. El estado de SIRS se calculó en función de la temperatura ( $<36^{\circ}\text{C}$  o  $>38^{\circ}\text{C}$ ), la frecuencia cardíaca ( $>90$  lpm), la frecuencia respiratoria ( $>20$  respiraciones/min o  $\text{PaCO}_2 <32$  mmHg) y el recuento de leucocitos ( $>12.000$  o  $<4.000$  por  $\mu\text{L}$  o bandas  $>10\%$ ). La puntuación de comorbilidad de Charlson se determinó al inicio del estudio evaluando las afecciones comórbidas de los pacientes, asignando el valor correspondiente y sumando los valores. A continuación, se estratificó a los pacientes en 2 grupos: Puntuación de comorbilidad de Charlson de  $\leq 2$  y puntuación de comorbilidad de Charlson de  $\geq 3$ .

De los 550 individuos aleatorizados dentro del estudio, 374 (192 en el grupo M-V; 182 en el grupo P-T) se incluyeron en la población m-MITT. Al inicio del estudio, la proporción de individuos de los grupos M-V y P-T que cumplían criterios de SIRS era del 28,6% y el 33,5%, respectivamente. La proporción de individuos en los grupos M-V y P-T que tenían una puntuación de comorbilidad de Charlson  $\geq 3$  era del 53,6 y 57,7% al inicio del estudio, respectivamente. Una mayor proporción de individuos con PA cumplían criterios de SRIS que los individuos con ITUc con fuente de infección extraíble o no extraíble (Tabla 6C). La puntuación de comorbilidad de Charlson fue mayor en los individuos con ITUc, con una fuente de infección extraíble o no extraíble, que en los individuos con PA (Tabla 6D). En los puntos temporales EOIVT y TOC, se observaron resultados de eficacia consistentes para el criterio de valoración principal del estudio en individuos con distintas comorbilidades definidas por el estado SIRS y la puntuación de comorbilidad de Charlson.

Se observó que en el punto de tiempo EOIVT, las tasas de éxito general fueron similares entre aquellos con SIRS y aquellos sin SIRS (98.2% en el grupo M-V con SIRS versus 95.1% en el grupo P-T con SIRS; 98.5% en el grupo M-V sin SIRS versus 93.4% en el grupo P-T sin SIRS). Las tasas globales de éxito en los pacientes con SRIS fueron superiores en el grupo M-V que en el grupo P-T en el momento de la TOC (92,7% en el grupo M-V con SRIS frente a 72,1% en el grupo P-T con SRIS; 67,2% en el grupo M-V sin SRIS frente a 69,4% en el grupo P-T sin SRIS).

También se observó que las tasas de éxito global en EOIVT y TOC eran inferiores en individuos con una puntuación de comorbilidad de Charlson  $\geq 3$  frente a  $\leq 2$  (98,2 % en el grupo M-V con puntuación  $\leq 2$  frente a 97,4 % en el grupo P-T con puntuación  $\leq 2$ ; 66,0 % en el grupo M-V con puntuación  $\geq 3$  frente a 59,0 % en el grupo P-T con puntuación  $\geq 3$ ).

El éxito global en la población m-MITT en el TOC también se evaluó simultáneamente por tipo de infección y por estado SIRS y puntuación de comorbilidad de Charlson (Tabla 6E). Para los individuos con PA, las tasas de éxito globales tendieron a ser más favorables en el grupo M-V en comparación con el grupo P-T para los individuos con SIRS. Las tasas de éxito global tendieron a ser más favorables para la V-M en los individuos con PA que tenían una puntuación de comorbilidad de Charlson más alta (es decir,  $\geq 3$ ). En los individuos con IUc con una fuente de infección no extirpable, las tasas de éxito globales tendieron a ser más favorables en el grupo M-V en comparación con el grupo P-T para los individuos con SRIS. La puntuación de comorbilidad de Charlson no afectó a las tasas globales de éxito en individuos con IUc con una fuente de infección no extraíble.

En conclusión, en el TOC, las tasas generales de éxito en individuos con PA que tenían SIRS fueron mayores que en aquellos sin SIRS para el grupo meropenem-vaborbactam. Los resultados en los pacientes con una puntuación de comorbilidad de Charlson  $\geq 3$  fueron inferiores a los de los pacientes con una puntuación  $\leq 2$  en el momento del TOC. Para los individuos con PA, las tasas de éxito globales tendieron a ser más favorables en el grupo M-V en comparación con el grupo P-T en individuos con SIRS y en individuos con una puntuación de comorbilidad de Charlson más alta (es decir,  $\geq 3$ ). En los individuos con IUc con una fuente de infección no extirpable, las tasas de éxito globales tendieron a ser más favorables en el grupo M-V en comparación con el grupo P-T para los individuos con SRIS. Los resultados se suman en la Tabla 6F a continuación.

Tabla 6A.

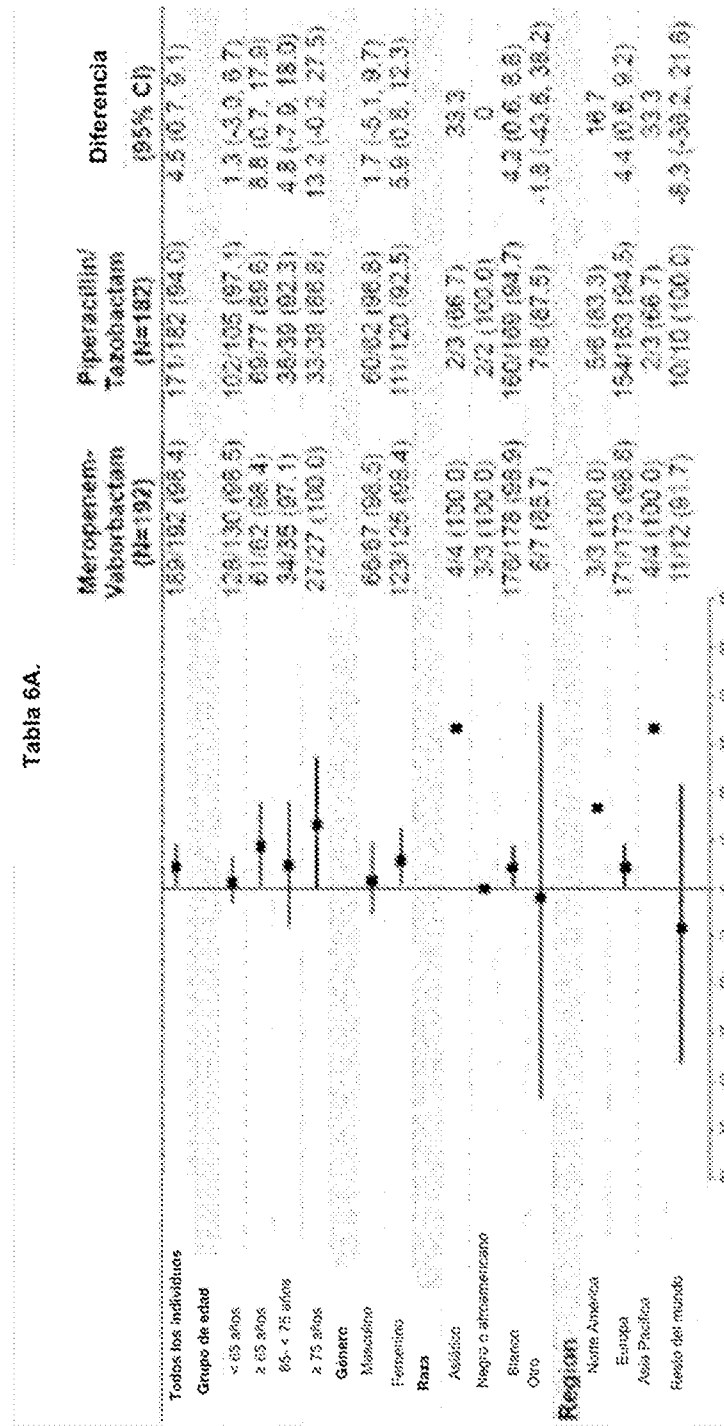


Tabla 6B.

Categoría	Mayor número de pacientes (M-V)	Papiración: P-T	Diferencia (% CI)
Aumento de creatinina			
<30 vs ≥30	103 (100,0)	117 (100,0)	0
30-59 vs ≥60	28 (28,6)	27 (27,3)	0,3 (-0,1, 2,3)
≥60 vs ≥90	108 (100,0)	147 (100,0)	4,0 (1,9, 6,0)
Estado de shock			
S	32 (32,0)	31 (31,2)	0,8 (-2,0, 2,5)
No	157 (100,0)	147 (100,0)	9,6 (3,7, 15,7)
Estado de SIRS			
Si	54 (54,0)	58 (58,1)	3,1 (-0,3, 12,0)
No	135 (100,0)	119 (100,0)	2,2 (0,5, 11,2)
Categoría de puntuación de inmunidad de Chabbert			
≤2	57 (57,0)	75 (75,0)	0,4 (-0,8, 1,0)
≥3	102 (100,0)	58 (58,0)	7,9 (2,3, 14,7)

Tabla 6C. Estado del SIRS por tipo de infección al inicio del estudio (población m-MITT)

Características	M-V (N = 192) n/N <sup>1</sup> (%)	P-T (N = 182) n/N <sup>1</sup> (%)
<b>A nivel global</b>		
Estado SIRS		
sí	55/192 (28,6).	61/182 (33,5).
No	137/192 (71,4).	121/182 (66,5).
<b>Pielonefritis aguda</b>		
Estado SIRS	44/120 (36,7).	47/101 (46,5).
sí	76/120 (63,3).	54/101 (53,5).
No		
<b>iTuc con fuente de infección removable</b>		
Estado SIRS	4/35 (11,4).	5/38 (13,2).
sí	31/35 (88,6).	33/38 (86,8).
No		
<b>iTuc con fuente de infección no removable</b>		
Estado SIRS	7/37 (18,9).	9/43 (20,9).
sí	30/37 (81,1).	34/43 (79,1).

No		
El porcentaje se calcula utilizando N <sup>1</sup> , el número de individuos en el tipo de infección correspondiente, como denominador.		

**Tabla 6D. Puntuación de comorbilidad de Charlson por tipo de infección al inicio del estudio (población m-MITT)**

Características	M-V (N=192) n/N <sup>1</sup> (%)	P-T (N=183) n/N <sup>1</sup> (%)
<b><i>A nivel global</i></b>		
Puntuación de comorbilidad de Charlson		
≤2	89/192 (46,4).	77/182 (42,3).
≥3	103/192 (53,6).	105/182 (57,7).
<b><i>Pielonefritis aguda</i></b>		
Puntuación de comorbilidad de Charlson		
≤2	71/120 (59,2).	60/101 (59,4).
<b><i>iTuc con fuente de infección removable</i></b>		
Puntuación de comorbilidad de Charlson		
≤2	10/35 (28,6).	6/38 (15,8).
≥3	25/35 (71,4).	32/38 (84,2).
<b><i>iTuc con fuente de infección no removable</i></b>		
Puntuación de comorbilidad de Charlson		
≤2	8/37 (21,6).	11/43 (25,6).
≥3	29/37 (78,4).	32/43 (74,4).
El porcentaje se calcula utilizando N <sup>1</sup> , el número de individuos en el tipo de infección correspondiente, como denominador.		

Tabla 6E.

			M-V	P-T	Diferencia e IC 95%
			n/N (%)	n/N (%)	
<b>Pielonefritis aguda</b>			99/120 (82,5).	76/101 (75,2).	7,3 (-3,6, 18,1)
	Estado 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)
<b>iUc con fuente de infección removible</b>			21/35 (60,0).	23/38 (60,5).	-0,5 (-23,0, 21,9)
	Estado 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)
<b>iUc con fuente de infección no removible</b>			23/37 (62,2).	29/43 (67,4).	-5,3 (-26,3, 15,7)
	Estado 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)

Tabla 6F. Tasas globales de éxito en la EOIVT y la TOC para la población mMITT

	EOIVT			TOC		
	M-V	P-T	Diferencia (IC 95%)	M-V	P-T	Diferencia (IC 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 bacteriemia**

5 La exposición al fármaco del estudio para los individuos con bacteriemia basal se resume en la Tabla 7 y las características basales de los individuos con bacteriemia en la población m-MITT se enumeran en la Tabla 8 a continuación. En el grupo m-MITT, el estado de bacteriemia de los individuos M-V y P-T al inicio fue similar: la bacteriemia concurrente es del 6,3% (12/192) en el grupo M-V y del 8,2% (15/182) en el grupo P-T. La mayoría de los individuos con bacteriemia tenían PA (92% [11/12] en el grupo M-V; 60% [9/15] en el grupo P-T). *Escherichia coli* fue el patógeno de base más frecuente encontrado en los hemocultivos y urocultivos de los individuos con bacteriemia. Otros patógenos basales presentados en individuos con bacteriemia concurrente al inicio en la población m-MITT incluyen *K. Pneumoniae* y *P. Mirabilis*.

**Tabla 7. Exposición al fármaco del estudio en individuos con bacteriemia basal (población m-MITT)**

Categoría	M-V	P-T	Total
	(N = 12)	(N = 15)	(N = 27)
Pacientes que reciben sólo terapia IV			
N	4	8	12
Media $\pm$ DE (días)	7,8 (6,40 )	10,6 (3,02)	9,7 (4,36 )
Pacientes que reciben terapia escalonada IV y oral			
N	8	7	15
Total (Media $\pm$ DE (días))	10,5 (0,76 )	10,7 (1,11)	10,6 (0,91 )
IV (Media $\pm$ DE (días))	6,9 (1,13 )	7,0 (1,41)	6,9 (1,22 )
PO (Media $\pm$ DE (días))	4,4 (1,06 )	4,6 (1,13)	4,5 (1,06 )
Exposición = fecha de la última dosis del fármaco en estudio - fecha de la primera dosis del fármaco en estudio + 1, mediante el uso de días naturales.			
Nota: La dosis IV puede tomarse en 11 días naturales.			
M-V, meropenem-vaborbactam; P-T, piperacilina-tazobactam.			

10

**Tabla 8. Características basales de los individuos con bacteriemia (población m-MITT)**

Características	M-V (N = 12)	P-T (N = 15)	Total (N=27)
	n (%)	n (%)	n (%)
PA	11 (91,7 )	9 (60,0)	20 (74,1 )
UTIc	1 (8,3 )	6 (40,0)	7 (25,9 )
Con fuente de infección extraíble	0 (0,0 )	3 (20,0)	3 (11,1 )
Con fuente de infección no removible	1 (8,3 )	3 (20,0)	4 (14,8 )
Edad (años), media (DE)	55,3 (20,7 )	58,7 (15,9)	57,2 (17,9 )
Núm. $\geq 65$ y	5 (41,7 )	5 (33,3)	10 (37,0 )
Género, femenino	10 (83,3 )	12 (80,0)	22 (81,5 )
Raza, blanco	9 (75,0 )	14 (93,3)	23 (85,2 )
Aclaramiento de creatinina (ml/min): media (DE)	68,1 (26,6 )	73,3 (24,8)	71,0 (25,3 )
	4 (33,3)	3 (20,0 )	7 (25,9)
Nº con $\leq 50$ mL/min			
Diabetes mellitus	1 (8,3 )	6 (40,0)	7 (25,9 )
SIRS	8 (66,7 )	7 (46,7)	15 (55,6 )

Puntuación de comorbilidad de Charlson $\geq 3$	9 (75,0 )	11 (73,3)	20 (74,1 )
-------------------------------------------------	-----------	-----------	------------

Los valores MIC para patógenos basales en individuos con bacteriemia al inicio se sumario en la Tabla 9.

**Tabla 9.**

Agente antimicrobiano Patógeno de referencia	CMI ( $\mu\text{g/mL}$ ) del agente antimicrobiano	
	Madia* ( $\mu\text{g/ml}$ )	Intervalo
Meropenem-vaborbactam	<0,06	NA
<i>E. coli</i> (N=9)	$\leq 0,06$	NA
<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)	$\leq 0,05$	NA
<i>P. mirabilis</i> (N=1)		
Nota: Sólo se incluyen los datos de los hemocultivos. N se refiere al número de aislados recuperados en individuos con bacteriemia basal tratados con el agente antimicrobiano especificado. *Cuando el número de cepas es igual a 1 (N=1), se proporciona el valor CMI individual. Cuando N=2, se proporciona la mediana del valor MIC. **El intervalo se proporciona para patógenos de referencia con $\geq 2$ aislados.		

- 5 Se observó que en los individuos bacteriémicos, las tasas generales de éxito en la EOIVT eran inferiores en el grupo M-V que en el grupo P-T (83,3% frente a 100%). En la EOIVT, los 2 individuos con bacteriemia del grupo M-V que no alcanzaron el éxito global se clasificaron como fracasos porque el fármaco del estudio se interrumpió prematuramente debido a un EA (temblor en uno; reacción relacionada con la infusión en el otro). En ambos casos, el torrente sanguíneo quedó limpio de bacterias. En la EOIVT, se eliminaron las bacterias del torrente sanguíneo en todos los individuos con bacteriemia. Las tasas globales de éxito en la TOC fueron superiores en el grupo M-V en comparación con el grupo P-T (75% frente a 60%). Las tasas de éxito global más bajas en el punto temporal TOC frente al punto temporal EOIVT se debieron a la reaparición de organismos basales en la orina. Estos resultados sugieren que meropenem-vaborbactam es capaz de tratar eficazmente a los individuos con bacteriemia concurrente asociada a ITUc o PA, que se produjo en el 7% de los individuos del estudio con un patógeno urinario de base. Los resultados se proporcionan en la Tabla 10 a continuación.

**Tabla 10. Éxito global por punto temporal (población m-MITT)**

	EOIVT		TOC	
	M-V (N = 192)	P-T (N = 182)	M-V (N = 192)	P-T (N = 182)
Presencia de bacteriemia	10/12, 83,3 %	15/15, 100 %	9/12, 75,0 %	9/15, 60,0 %
Ausencia de bacteriemia	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 ITUc, incluida la PA. Este estudio demuestra que meropenem-vaborbactam no es inferior a piperacilina/tazobactam en el tratamiento de la ITUc, incluida la PA. Los resultados cumplieron el margen de no inferioridad preespecificado por la FDA y también los criterios de superioridad para la eficacia. Además, los resultados cumplieron el margen de no inferioridad preespecificado por la EMA, tal como se especifica en la Guía de la EMA. Se observaron resultados de eficacia coherentes en todos los criterios de valoración clínicos y microbiológicos y en todas las poblaciones analizadas. La seguridad y tolerabilidad de meropenem-vaborbactam fueron comparables a las de piperacilina/tazobactam. Además, el tipo y la incidencia de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento en el grupo meropenem-vaborbactam fueron similares a los notificados anteriormente con meropenem.

**Ejemplo 2**

El ejemplo 2 proporciona un resumen de un estudio clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado y abierto de meropenem-vaborbactam frente a la mejor terapia disponible (MTD) en individuos con infecciones graves seleccionadas debidas a enterobacteriáceas resistentes a carbapenemes (CRE), entre las que se incluyen ITU/PA, infección intraabdominal complicada (IIAc), neumonía bacteriana adquirida en el hospital (NHA), neumonía bacteriana adquirida en el ventilador (NABV) y bacteriemia, presunta o conocida por CRE.

Los individuos con una infección por CRE conocida o sospechada que se esperaba que necesitaran al menos 7 días de tratamiento con antibióticos intravenosos (IV) se inscribieron en una proporción de 2:1 en uno de los siguientes grupos: meropenem 2 g-vaborbactam 2 g IV q8h, con cada dosis en infusión durante 3 horas durante un máximo de 14 días; MTD con los siguientes antibióticos IV solos o en combinación durante un máximo de 14 días: carbapenem (meropenem, ertapenem o imipenem), tigeciclina, colistina, aminoglucósidos (amikacina, tobramicina o gentamicina), polimixina B o ceftazidima-avibactam solos.

La aleatorización se estratificó de acuerdo con la indicación de presentación (ITUc o PA, IIAc, PAHB, PAVB y bacteriemia) y de acuerdo con la región (Norteamérica, Europa, Asia-Pacífico, resto del mundo).

El estudio consistió en los siguientes periodos: Un periodo de cribado y aleatorización de 1 día; Un periodo de tratamiento de 7 a 14 días, siendo el Día 1 el primer día de administración del fármaco del estudio y el final del periodo de tratamiento (EOT) el último día de administración del fármaco del estudio (+1 día); Un periodo de seguimiento de 5 a 16 días, incluyendo una visita de Prueba de Curación (TOC) 7 ( $\pm 2$ ) días después de la EOT y una visita de Seguimiento Tardío (LFU) 14 ( $\pm 2$ ) días después de la EOT. De este modo, la duración total de la participación en el estudio fue de aproximadamente 29 días, con una duración máxima de 31 días.

**Criterios de valoración del estudio**

Los parámetros de seguridad incluyeron eventos adversos (EA), parámetros de laboratorio clínico (hematología, química y análisis de orina), signos vitales (presión arterial, frecuencia cardíaca y frecuencia respiratoria), electrocardiogramas (ECG) y EA de especial interés basados en los EA señalados en la sección de advertencias y precauciones de las etiquetas de meropenem, incluyendo hipersensibilidad, convulsiones y diarrea asociada a *Clostridium difficile* (DADC).

Para evaluar cualquier cambio potencial en la función renal, se analizaron los cambios en la creatinina sérica mediante el uso de las tres primeras clases de criterios de Riesgo, Lesión, Fracaso, Pérdida o Etapa Terminal (RIFLE). Clase 1: Riesgo - aumento de la creatinina sérica  $\geq 1,5$  veces el valor basal. Clase 2: Lesión - aumento de la creatinina sérica  $\geq 2$  veces el valor basal. Clase 3: Insuficiencia: aumento de la creatinina sérica  $\geq 3$  veces el valor basal o un aumento agudo de la creatinina sérica  $\geq 44 \mu\text{mol/L}$  desde el valor basal  $\geq 354 \mu\text{mol/L}$ . La clase 4 (pérdida completa de la función renal durante más de 4 semanas) y la clase 5 (fase terminal; pérdida completa de la función renal durante más de 3 meses) no eran aplicables en este estudio porque la duración del mismo era de aproximadamente 4 semanas.

Los criterios de valoración de la eficacia incluyen los siguientes:

Proporción de individuos con un resultado clínico de Cura en el EOT y TOC, basado en una evaluación de los signos y síntomas de infección por parte del investigador, en todas las indicaciones; sólo en individuos ITUc/PA; y sólo en individuos bacteriémicos;

Proporción de individuos con un resultado microbiológico de Erradicación en EOT y TOC de acuerdo con los criterios de unidades formadoras de colonias (UFC)/mL tanto de la Food and Drug Administration (FDA) como de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ( $<104$  UFC/mL de orina y  $<103$  UFC/mL de orina, respectivamente); sólo individuos ITUc/PA y sólo individuos bacteriémicos;

Proporción de individuos con éxito global, un criterio de valoración compuesto de Curación clínica y Erradicación microbiológica, en EOT y TOC; sólo individuos ITUc/PA y sólo individuos bacteriémicos;

Tasa de mortalidad por todas las causas en el día 28. Para este criterio de valoración, los datos de mortalidad de los individuos con HABP/VABP se combinaron con los datos de los individuos con bacteriemia.

Los datos de eficacia se analizaron para dos poblaciones, una población modificada por intención de tratar (mCRE-MITT) de Enterobacteriaceae resistentes al carbapenem microbiológico y una población modificada por intención de tratar (m-MITT) microbiológico. La población mCRE-MITT incluye a todos los individuos que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y que tenían Enterobacteriaceae al inicio del estudio que se confirmó que eran resistentes a meropenem. La población m-MITT incluye a todos los individuos que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio y que tenían un patógeno bacteriano gramnegativo al inicio del estudio. La población mCRE-MITT fue la población primaria para la eficacia.

### **Individuos del estudio**

Se aleatorizó a un total de 41 individuos: 25 al grupo meropenem-vaborbactam y 16 al grupo BAT. De los 41 individuos aleatorizados, 39 recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio (población MITT): 23 en el grupo meropenem-vaborbactam y 16 en el grupo BAT. Los 39 individuos de los grupos meropenem-vaborbactam y MTD en la población MITT incluyeron 23 individuos con ITUc o PA (15 y 8 individuos, respectivamente), 12 individuos con bacteriemia (7 y 5 individuos, respectivamente), 5 individuos con HAPB/VABP (3 y 2 individuos, respectivamente), y 1 individuo con IIAc (MTD). La mayoría de los individuos de los grupos meropenem-vaborbactam (65,2%) y BAT (68,8%) completaron el tratamiento del estudio.

### **Sumario de seguridad**

En el análisis intermedio, el perfil de EA de meropenem-vaborbactam y MTD es similar. La proporción de individuos con un EA fue similar en los grupos meropenem-vaborbactam y MTD (87,0% y 87,5%, respectivamente). Los EA más frecuentes en ambos grupos fueron diarrea y sepsis/choque séptico. Se notificó diarrea en una proporción similar de individuos en los grupos meropenem-vaborbactam (13,0%) y MTD (18,8%). Se notificó sepsis/choque séptico en una proporción menor de individuos del grupo meropenem-vaborbactam (8,7%) en comparación con el grupo MTD (31,3%). Ningún individuo del grupo meropenem-vaborbactam, pero 2 individuos (12,5%) del grupo BAT presentaron una lesión renal aguda de acuerdo con los criterios RIFLE.

### **Sumario de eficacia**

Las tasas de curación en la población general fueron superiores en el grupo meropenem-vaborbactam en comparación con el grupo BAT en el EOT y similares en ambos grupos en el TOC (véase la Tabla 11). Las tasas de mortalidad por todas las causas en el día 28 en la población general fueron similares en ambos grupos.

Las tasas de curación en EOT en todas las infecciones fueron del 60,0% en el grupo meropenem-vaborbactam y del 30,0% en el grupo BAT en la Población mCRE-MITT y del 64,7% en el grupo meropenem-vaborbactam y del 38,5% en el grupo BAT en la Población m-MITT. Las tasas de curación en el TOC en todas las infecciones fueron del 40,0% en ambos grupos en la población mCRE-MITT y del 41,2% en el grupo meropenem-vaborbactam y del 46,2% en el grupo BAT en la población m-MITT.

Las tasas de mortalidad por todas las causas en el Día 28 en todas las infecciones fueron del 26,7% en el grupo meropenem-vaborbactam y del 30,0% en el grupo BAT en la Población mCRE-MITT y del 23,5% en el grupo meropenem-vaborbactam y del 23,1% en el grupo BAT en la Población m-MITT.

Tabla 11: Tasas de curación y tasas de mortalidad a los 28 días por todas las causas en todas las infecciones

Punto final	m-MITT Población		mCRE-MITT Población	
	Meropenem-Vaborbactam (N=17) n (%)	BAT <sup>1</sup> (N=13) n (%)	Meropenem-Vaborbactam (N=15) n (%)	BAT <sup>1</sup> (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 en el día 28	4 (23,5 )	3 (23,1)	4 (26,7 )	3 (30,0)
<sup>1</sup> El 60% de los individuos del grupo BAT fueron tratados con un régimen que incluía un carbapenem y el 500% fueron tratados con un régimen que incluía colistina o polimixina B o un aminoglucósido.				

En sumario, las tasas de curación clínica en la población general de individuos en todas las indicaciones fueron mayores en el grupo meropenem-vaborbactam en comparación con el grupo BAT en EOT y fueron similares en TOC. Para los individuos con ITUc/PA, las tasas de curación, erradicación y éxito global en el EOT fueron similares en los grupos meropenem-vaborbactam y BAT.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento o mejora de la infección urinaria complicada (ITUC) o pielonefritis aguda (PA) en combinación con meropenem en un individuo que lo necesite, en el que el individuo sufre ITUC o PA, y en el que el individuo tiene una puntuación de comorbilidad de Charlson igual o superior a 3.
2. El inhibidor de FAK para uso de la reivindicación 1, en el que el individuo es una hembra.
3. Vaborbactam para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el individuo tiene un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS).
- 10 4. Vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un procedimiento de tratamiento o mejora de la infección urinaria complicada (ITUC) o pielonefritis aguda (PA) en combinación con meropenem en un individuo que lo necesite, que comprende: seleccionar para el tratamiento a un individuo que tenga un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) que también padezca ITUC o PA; y administrar una combinación de una cantidad de vaborbactam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una cantidad de meropenem al individuo.
- 15 5. Vaborbactam para uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el individuo tiene una o más de las siguientes características en el momento del tratamiento: temperatura corporal inferior a 36°C o superior a 38°C, frecuencia cardíaca superior a 90 lpm, frecuencia respiratoria superior a 20 respiraciones/min, presión arterial parcial de dióxido de carbono inferior a 4,3 kPa (32 mmHg), recuento de glóbulos blancos superior a 12.000 células/mm<sup>3</sup> o inferior a 4.000 células/mm<sup>3</sup>, o presencia de más del 10% de neutrófilos inmaduros.
- 20 6. Vaborbactam para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el individuo también padece bacteriemia concomitante.
7. Vaborbactam para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la administración continúa durante al menos cinco días.
- 25 8. Vaborbactam para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el individuo tiene una tasa de depuración de creatinina igual o superior a 30 mL/min, o igual o superior a 40 mL/min.
9. Vaborbactam para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el procedimiento proporciona una mayor tasa de éxito en el tratamiento de ITUC o PA en comparación con un individuo tratado con una combinación de piperacilina y tazobactam.
- 30 10. Vaborbactam para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la ITUC o PA está causada por un patógeno de base seleccionado del grupo que consiste en *E. coli*, *K. pneumoniae*, *Enterococcus faecalis*, *Proteus mirabilis*, *Enterobacter cloacae species complex* y *P. aeruginosa*, o combinaciones de los mismos.
- 35 11. Vaborbactam para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que la cantidad de vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de aproximadamente 2 g y/o la cantidad de meropenem es de aproximadamente 2 g, y/o en el que la combinación se administra al menos una vez al día, y/o, en el que la combinación se administra cada 8 horas.
12. Vaborbactam para uso de acuerdo con cualquier Reivindicación precedente, en el que la administración es por infusión intravenosa, opcionalmente en el que la infusión intravenosa se completa en aproximadamente 3 horas.
- 40 13. Vaborbactam para uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo se administra antes o después de meropenem, y/o en el que vaborbactam o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo y meropenem están en una única forma de dosificación.
14. Vaborbactam para uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que el procedimiento comprende además administrar uno o más medicamentos adicionales seleccionados del grupo que consiste en un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente antiviral, un agente antiinflamatorio y un agente antialérgico, y combinaciones de los mismos.