

Plazomicin (Zemdri)

hos vuxna för behandling av komplicerad urinvägsinfektion (UVI) inklusive pyelonefrit, blodförgiftning orsakad av Enterobacteriaceae samt infektion med Enterobacteriaceae med begränsade behandlingsalternativ

En preliminär bedömning

Datum för leverans: 2019-05-29

Denna bedömningsrapport är utformad för att ge en bild av ett kommande läkemedels eller ny indikations potentiella värde och dess sannolika konsekvens för sjukvården. Rapporten är inte en läkemedelsvärdering utan ett tidigt underlag ämnat för landstingens förberedelser. Informationen om ett nytt läkemedel är vanligen begränsad innan det godkänts och slutsatserna som dras i detta dokument måste därför betraktas som preliminära. Rapporten gäller vid den tidpunkt den skrevs och revideras inte.

Den tidiga bedömningsrapporten tas fram av 4-länsgruppen (VGR, SLL, RÖ och RS) på uppdrag av SKL.

Bedömningsrapporten är främst ämnad för läkemedelsstrategiskt arbete i Sveriges regioner och landsting. Om annan organisation önskar tillgång till materialet ska denna kontakta koordinatören (Johanna Glad) i Region Skåne.

Rapport

Allmänt om substansen

Plazomicin (ACHN-490, säljs under namnet Zemdri i USA) är en semisyntetisk aminoglykosid som tillhandahålls av Achaogen [1, 2]. Detta sisomycinderivat hämmar den bakteriella 30s ribosomala subenheten och förhindrar därmed bakteriell proteinsyntes vilket resulterar i en dosberoende baktericid effekt [2, 3]. Det som skiljer plazomicin från andra aminoglykosider är förmågan att undvika vissa vanligt förekommande resistensmekanismer, såsom aminoglykosidmodifierande enzymer som N-acetyltransferas (AAC), O-nucleotidyltransferas och O-fosfottransferas. En annan resistensmekanism är ribosomala modifieringar som minskar aminoglykosidbindningen till målet. Denna resistensmekanism motverkas genom att plazomicin har en högre affinitet till ribosomala protein än vanliga aminoglykosider [2, 3].

Man söker marknadsföringstillstånd för såväl behandling av vuxna (18 år eller äldre) med komplicerad urinvägsinfektion (UVI) inklusive pyelonefrit, blodförgiftning (sepsis) förorsakade av Enterobacteriaceae och infektioner med Enterobacteriaceae med begränsade behandlingsalternativ [1]. Plazomicin kan användas vid sepsis orsakad av Klebsiella pneumoniae och Escherichia coli och vid komplicerad UVI även Proteus mirabilis och Enterobacter cloacae [2]. Det påverkas inte av betalaktamas och är därför verksamt vid ESBL- (extended spectrum beta lactamases) producerande enterobakterier. Plazomicin är också aktiv mot Staphylococcus aureus, inklusive methicillinresistenta S aureus (MRSA) men har endast reducerad aktivitet mot Pseudomonas aeruginosa och Acinetobacter baumannii [2].

Behandlingen ges under fyra till sju dagar som en daglig intravenös infusion under 30 minuter [4]. Substansen doseras efter kroppsvikt hos normalviktiga patienter men om kroppsvikten är mer än 25 procent över normalvikt rekommenderas särskild dosering [5]. Startdosen är normalt 15 mg/kg dagligen till patienter med kreatininclearance (CLcr) >60 ml/min, 10 mg/kg dagligen till patienter med CLcr 30–60 ml/min och 10 mg/kg varannan dag till patienter med CLcr 15–30 ml/min [2, 4].

Förväntat godkännande

Ansökan för marknadsföringstillstånd lämnades in till EMA i oktober 2018 [1]. Förväntat godkännande under hösten 2019.

Kliniskt behov och patientpopulation

I Sverige är ESBL-producerande Enterobacteriaceae den vanligaste rapporterade resistenstypen och 9 584 fall rapporterades under 2015 [6]. E. coli utgjorde majoriteten (86 procent) följt av K. pneumoniae (9 procent). Drygt hälften hittades i urin. Invasiva E. coli resistent mot tredje generationens cefalosporiner utgjorde 6,1 procent i Sverige jämfört med 10–40 procent i andra delar av Europa. Resistent klebsiella-stammar utgjorde 5,8 procent av alla klebsiella-infektioner i Sverige 2015, jämfört med 20 procent i stora delar av Europa. ESBL_{CARBA} (karbapenemaser) bryter även ner karbapenemer och 115 fall detekterades i Sverige 2015 [6].

Vankomycinresistenta enterokocker är ovanligt i Sverige. Fram till 2007 låg incidensen i Sverige under 1/100 000 invånare [7]. I Europa är detta dock ett vanligare och ökande problem med en 50-procentig ökning mellan 2014 och 2017 [8]. Data pekar på ökad dödlighet och förlängd vårdtid för de som drabbas [7]. Hur många patienter som är aktuella för behandling är svårt att uppskatta men det torde röra sig om relativt få patienter i Sverige.

Förskrivarkategori

Sjukhuspecialister i infektionsmedicin.

Rekommenderad behandling idag

För att inte driva på resistensutvecklingen ytterligare rekommenderas att lindriga infektioner med så kallade multi-drug resistent bakterier (MDR) behandlas med standardterapi och att antibiotika som verkar även mot MDR förbehålls patienter med svåra infektioner [6]. Man bör beakta att ESBL_A ofta är resistent mot ciprofloxacin, trimetoprim och trimetoprimsulfa [9]. Piperacillin/tazobactam i högre dos (4 g x 4) fungerar ofta i Sverige men man avråder från empirisk behandling av svårt sjuka patienter. I dessa fall rekommenderas vanligen meropenem eller imipenem i monoterapi eller i kombination med en amikacin. Vid ESBL_{CARBA} rekommenderas ofta meropenem (om MIC <8 mg/L) i kombination med kolistin och/eller tigecyklin [9]. Det finns nyare antibiotika som kan användas vid Gram-negativa MDR, till exempel ceftolozan/tazobactam (Zerbaxa) eller ceftazidim/avibactam (Zavicefta) [6].

Klinisk effekt

Två randomiserade fas III-studier som utvärderar plazomicins effekt hos vuxna med komplicerad urinvägsinfektion, respektive sepsis eller sjukhusförvärd/ventilatorsassocierad pneumoni har publicerats [10, 11]. Studieupplägg och resultat är sammanfattade i tabell 1.

Den ena fas III-studien, CARE-studien, avslutades i förtid på grund av långsam patientrekrytering och man nådde inte upp till den statistiska styrka som var planerad [10].

I denna superiority-studie inkluderades patienter med sepsis eller sjukhusförvärd- eller ventilatorassocierad pneumoni med karbapenem-resistent Enterobacteriaceae. Alla patienter hade behandling med meropenem eller tigecyklin och plazomicin som tillägg jämfördes med kolistintillägg [10]. Det primära utfallsmåttet, död vid 28 dagar eller kliniskt signifikant sjukdomsrelaterad komplikation, noterades hos 24 procent i plazomicingruppen jämfört med 50 procent i kolistingruppen (95% KI -55 till 6, ej signifikant) [10].

Den andra randomiserade fas III-studien, EPIC, var en non-inferiority-studie som inkluderade patienter med komplicerad urinvägsinfektion eller akut pyelonefrit och där behandling med plazomicin jämfördes med meropenem [11]. Man fann ingen skillnad mellan grupperna avseende det primära utfallsmåttet kliniskt och mikrobiologiskt botad dag 5 och vid återbesök dag 15–19 [11]. Det vill säga plazomicin var inte sämre än kolistin som tillägg.

Det finns även en publicerad fas II-studie där 145 vuxna individer med misstänkt eller påvisad komplicerad UVI/akut pyelonefrit inkluderades och där behandling med plazomicin 10 mg/kg x 1 IV, 15 mg/kg x 1 IV eller levofloxacin 750 mg x 1 IV jämfördes (tabell 1) [12]. Femtiotre patienter exkluderades för vidare analys eftersom man inte kunde påvisa någon patogen i urinodlingarna tagna i samband med randomisering. Man fann mikrobiologisk eradikering 5–12 dagar efter sista dosen hos 65–71 procent av deltagarna med överlappande konfidensintervall mellan behandlingsgrupperna [12].

Kliniska observanda

Plazomicin utsöndras till 90 procent via njurarna [2]. Som med andra aminoglykosider anses risken för nefrotoxicitet vara associerad med dalkoncentrationen. Nedsatt njurfunktion, hög ålder och samtidig medicinering med andra nefrotoxiska läkemedel ökar risken för nefrotoxicitet [4]. Man rekommenderar koncentrationsbestämning vid CL_{Cr} <90ml/min [4]. Det har inte noterats någon ökad risk för nefrotoxicitet vid behandlingslängd upp till sju dagar [2]. Såväl behandlingslängd som dos och hereditet ökar risken för ototoxicitet och hörselnedsättning med plazomicin [4]. Man bör även vara uppmärksam på risken för neuromuskulär blockad hos patienter med neuromuskulär sjukdom som till exempel myastenia gravis [4]. Plazomicin är kontraindicerat under graviditet [5].

I CARE-studien förekom allvarliga biverkningar oftare i kolistingruppen (17/21, 81 procent) än i plazomicingruppen (9/18, 50 procent) [10]. Färre patienter i plazomicingruppen hade kliniskt betydelsefull kreatininstegring (>44 µmol/l) under studien [10]. I EPIC-studien var de vanligaste biverkningarna diarré, blodtryckspåverkan, huvudvärk, illamående och kräkningar [11]. Biverkningar associerade med försämrad njurfunktion förekom hos 11 av 303 patienter i plazomicingruppen (3,6 procent) och hos 4 av 301 patienter i meropenemgruppen (1,3 procent). Möjlig ototoxisk händelse identifierades hos två patienter, en i vardera gruppen. Totalt förekom allvarliga biverkningar hos 1,7 procent av patienterna i båda behandlingsgrupperna [11].

I fas II-studien rapporterades tre allvarliga biverkningar varav en, en konvulsiv kramp i levofloxacingruppen, bedömdes relaterade till behandlingen [12]. Fem patienter hade biverkningar som ledde till behandlingsstopp. De biverkningar som ledde till behandlingsstopp i plazomicin 15 mg/kg-gruppen var hypotension (en patient), yrsel (två patienter) och mild azotemi i samband med kreatininstegring (en patient). I levofloxacingruppen var det den tidigare nämnda konvulsiva krampen [12].

Andra avslutade och pågående studier med aktuell substans

Förutom studierna som redogjorts för i detta dokument samt fas I-studier avseende farmakokinetik/farmakodynamik av plazomicin hittas inga andra plazomicinstudier registrerade på Clinicaltrials.gov [13-17].

Andra substanser i pipeline för samma indikation

Vid karbapenemresistenta bakterieinfektioner pågår eller planeras flera fas I och fas II-studier med fekal mikrobiotatransplantation [18-20]. Behandling med pentaglobin är registrerat på

ClinicalTrials.gov för att prövas i en italiensk fas II-studie hos neutropena patienter med karbapenemresistenta bakterieinfektioner [21]. Cefiderocol, en siderofor cefalosporin, studeras på samma indikationer som plazomicin i en fas III-studie [22]. Kombinationen imipenem/relebaktam har i en fas II-studie visats ha lika god effekt som trippelkombination innehållande även cilastatin [23] och fas II-studier pågår [24].

Vaborbaktam är en substans med delvis likande indikation som de som söks för plazomicin (Vabomere: meropenem 2 g vaborbaktam 2g). Vabomere erhöll marknadsföringstillstånd i EU i september 2018 men tillhandahålls inte för närvarande [25, 26].

Pris

Plazomicin ges som intravenös infusion och kommer rimligen att bli ett rekvisitionsläkemedel. Priset i USA ligger runt 3 000 SEK för 500 mg/10 ml [27]. Normaldos är 15 mg/kg vilket medför att normaldos för en 70 kg person blir drygt 1000 mg. Detta skulle ge en kostnad motsvarande 6 000 SEK per dygn.

Kostnadsmässiga och andra konsekvenser för vården

Plazomicin kan bli ett alternativ vid svåra infektioner med ESBL och MDR Pseudomonas. Det är även tänkbart att det kan användas vid vissa ESBL_{CARBA}-infektioner. Med nuvarande resistensmönster torde användningen i Sverige bli begränsad och den totala kostnadseffekten liten. Biverkningsmönstret är likartat de för andra aminoglykosider. Det är således inte någon ny behandlingsgrupp som tillkommer. Stramas riktlinjer uppdateras regelbundet och preparatets plats i behandlingstrappan kommer att behövas fastställas i dessa.

Uppföljningsmöjligheter

Resistensmönster för bakterier följs både nationellt och internationellt [6, 8]. Plazomicin ges intravenöst och kommer att rekvireras. Försäljningsstatistik kan därmed följas men inte kopplas till individ. Eftersom det är rimligt att anta att plazomicin företrädesvis kommer att användas inom intensivvården skulle svenska intensivvårdsregistret kunna vara en möjlighet att följa patienterna och deras utfall (<https://www.icuregswe.org/>).

Andra marknader

Plazomicin är sedan juni 2018 godkänt i USA på indikationen komplicerad UVI inklusive pyelonefrit vid vissa infektioner med Enterobacteriaceae [1]. FDA gav dock avslag för indikationen sepsis [28].

Troliga framtida försäljningsargument

Vid en presskonferens i samband med godkännandet av plazomicin på den amerikanska marknaden citerades Achaogens CEO Blake Wise "... we are excited to offer healthcare practitioners a new treatment option for patients with certain serious bacterial infections. ZEMDRI is designed to retain its potent activity in the face of certain difficult-to-treat MDR infections, including CRE and ESBL-producing Enterobacteriaceae. This marks an important step in our commitment to fighting MDR bacteria and we are excited to launch ZEMDRI, a much needed once-daily antibiotic."

Författare

Mia von Euler

Docent, specialist i neurologi och klinisk farmakologi

Expertrådet för neurologiska sjukdomar, Region Stockholm

Karolinska Universitetssjukhuset

Stockholm

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden
Inga jäv föreligger.

Tabell 1

	CARE [10]	EPIC [11]	NCT01096849 [12]
Studietyyp	Multicenter, 1:1 randomiserad, open-label fas III-studie	Multicenter, 1:1 blockrandomiserad, blindad, fas III-studie, non-inferiority, ITT	Multicenter, randomiserad dubbelblind, komparator-kontrollerad, fas II-studie
Antal patienter	39 (18 +21)	609 (604 ITT-analys)	145
Inklusionskriterier	* 18–85 år *Sepsis eller sjukhusförvärd/ventilatorasscoierad pneumoni med karbapenemresistenta Enterobacteriaceae (CRE). *Odling inom 96 h visade: --typ 2 karbapenem MIC≥4µg/ml/diskzon≤19 mm --K pneumoniae isolat om vårdad på avd >50% .resistenta typ 2 karbapenem	≥18 år Vikt ≤150 kg Cr _{CL} : >30 ml/min Pyuri Komplicerad UVI/akut pyelonefrit som förväntades kräva ≥4 d IV antibiotikabehandling	18–85 år Vikt ≤100 kg Misstänkt eller påvisad komplicerad UVI/akut pyelonefrit
Exklusionskriterier i urval	*Känd colistinresistent CRE *Gravid/ammande *Behandling >72 h med potentiellt effektivt antibiotika *Förekomst av infektion i intravaskulärt material *Behov av längre behandling än 14 dagar pga kliniska tecken på bl a endokardit, osteomyelit, meningit eller annan CNS-infektion *Akut njursvikt vid randomisering	-perinefrisk eller renal kortikomedullär abscess -akut eller kronisk bakteriell prostatit, -orkit, epididymit -polycystis njursjukdom -njurtransplanterad -kronisk vesikoureteral reflux kirurgi -komplett obstruktion av urinvägarna	-akut eller kronisk bakteriell prostatit, -orkit, epididymit -synlig hematuri krävandes annan åtgärd än läkemedelsbehandling -urinvägskirurgi inom 7 dagar eller planerad, känd -ickerenalt infektionsfokus, -QTc interval of >440 ms -anamnes eller hereditet för hörselnedsättning <40 års ålder -graviditet eller amning
Jämförelsearmar inkl dos	Plazomicin 15mg/kg x 1 IV (n=18) eller Colistin 5 mg/kg x 1 IV (n=21) som tillägg till Meropenem eller tigecyclin	7–10 dagar med endera Plazomicin 15mg/kg x 1 IV eller Meropenem 1 g x 3 IV efter ≥4 dagar ev PO beh (ffa levofloxacin 500 mg x 1)	Plazomicin 10 mg/kg (n=22) eller 15 mg/kg (n=76) x 1 IV eller levofloxacin 750 mg x 1 IV, (n=47)
Uppföljning	60 dagar	24–32 dagar	33–47 dagar
Primär utfallsvariabel	Död vid 28 dagar eller kliniskt signifikant sjukdomsrelaterad komplikation	Non-inferiority jämfört med meropenem avseende kompositmåttet kliniskt och mikrobiologiskt botad dag 5 och vid återbesök dag 15–19	-Mikrobiologisk eradikering vid "test of cure" (TOC), 5–12 dagar efter sista dosen - Mikrobiologisk utvärdering
Sekundära utfallsvariabler i urval	Tid till död	Mikrobiologisk eradikering dag 5 och vid avslutad IV-behandling	Kliniskt utfall vid TOC
Bortfall	2 (en per grupp)		20
Resultat primär utfallsvariabel	Plazomicin: 4/17 (24%) Colistin: 10/20 (50%) -26 procentandelar (95% KI - 55 till 6)	Plazomicin: 168/191 (88,0%) Meropenem: 180/197 (91,4%) Non-inferior visad med ≥85% power	Mikrobiologiskt utfall TOC MITT*, n=92 (95%KI) Plazomicin 10: 50,0% (21,1–78,9)
Subgrupper primärfall, urval	Sepsis: Plazomicin: 2/14 (14%) Colistin: 8/15 (53%) -39 procentandelar (95%KI - 69 till -4) Pneumoni: Plazomicin: 2/3 (67%) 27 procentandelar (95%KI -48 till 82)	Procentenheters skillnad (95%KI) Komplicerad UVI: 9,6 (–2,6 till 21,3) Akut pyelonefrit: 13,9 (0,4 till 27,1) Med kateter: 10,3 (–16,6 till 35,5) Utan kateter: 12,0 (2,8 till 20,9) <65 år: 17,5 (5,7 till 29,0) >65 år: 4,7 (–8,9 till 17,9) Kvinnor: 13,6 (1,6 till 25,4)	Plazomicin 15: 60,8% (46,1–74,2) Levofloxacin: 58,6% (38,9–76,5) ME*, n=63 (95%KI) Plazomicin 10: 85,7% (42,1–99,6) Plazomicin 15: 88,6%

	Colistin: 2/5 (40%) 27 procentandelar (95%KI -48 till 82)	Män: 8,7 (-5,1 till 21,7) Kvinnor: 13,6 (1,6 till 25,4)	Levofloxacin 81,0% (58,1–94,6)
Resultat sekundär utfallsvariabel	HR död dag 28: 0,25 (95% KI, 0,05–1,19) HR död dag 60: 0,47 (95% KI, 0,19–1,19)	Skillnad i mikrobiologisk eradikering dag 5: 0,5 (95%KI -3,1 till 4,1) vid avslutad IV-behandling: -0,1 (95%KI -4,1 till 3,9)	Kliniskt utfall vid TOC MITT*, n=92 (95%KI) Plazomicin 10: 66,7% (34,9–90,1) Plazomicin 15: 70,6% (56,2–82,5) Levofloxacin: 65,5% (45,7–82,1) ME*, n=63 (95%KI) Plazomicin 10: 57,1% (18,4–90,1) Plazomicin 15: 80,0% (63,1–91,6) Levofloxacin: 76,2% (52,8–91,8)

* MITT: modified intent-to-treat population (53 hade ingen påvisbar patogen), ME: microbiologically evaluable population.

Referenser

1. Achaogen. *Achaogen Submits Marketing Authorization Application to the European Medicines Agency for Plazomicin*. 2018 [cited 2019 Feb, 19]; Available from: <http://investors.achaogen.com/news-releases/news-release-details/achaogen-submits-marketing-authorization-application-european>.
2. Document., F.B., *Plazomicin sulfate Injection Meeting of the Antimicrobial Drugs Advisory Committee (AMDAC)* 2018, FDA: www.fda.gov.
3. Karaiskos, I., M. Souli, and H. Giamarellou, *Plazomicin: an investigational therapy for the treatment of urinary tract infections*. *Expert Opin Investig Drugs*, 2015. **24**(11): p. 1501-11.
4. *ZEMDRI (PLAZOMICIN)- plazomicin injection* 2018 [cited 2019 Feb, 25]; Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=0b82ffed-27f4-4f5c-8135-670c148f0e12>.
5. *Plazomicin*. 2019; Available from: <https://www.drugs.com/mtm/plazomicin.html>
6. Strama, P. *Behandling av infektioner orsakade av ESBLproducerande Enterobacteriaceae och karbapenemresistenta gramnegativa bakterier*. 2017 [cited 2019 Feb, 26]; Available from: <http://strama.se/wp-content/uploads/2018/07/MDR-Strama-revision-1-180625.pdf>.
7. Folkhälsomyndigheten, *Vankomycinresistenta enterokocker – VRE Kunskapsunderlag samt Folkhälsomyndighetens rekommendationer för att begränsa smittspridning med VRE*. 2014.
8. Control, E.C.f.D.P.a. *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2017*. *Antimicrobial resistance surveillance in Europe 2017* [cited 2019 March, 5]; Available from: <https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/surveillance-antimicrobial-resistance-europe-2017>.
9. C, Å. *ESBL - bildande multiresistenta tarmbakterier*. 2017; Available from: <https://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=2586>.
10. McKinnell, J.A., et al., *Plazomicin for Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(8): p. 791-793.
11. Wagenlehner, F.M.E., et al., *Once-Daily Plazomicin for Complicated Urinary Tract Infections*. *N Engl J Med*, 2019. **380**(8): p. 729-740.
12. Connolly, L.E., et al., *A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Phase 2 Study of the Efficacy and Safety of Plazomicin Compared with Levofloxacin in the Treatment of Complicated Urinary Tract Infection and Acute Pyelonephritis*. *Antimicrob Agents Chemother*, 2018. **62**(4).
13. NCT03270553. *A Study to Assess the Effect of Plazomicin on the Pharmacokinetics of Metformin*. 2019 [cited 2019 March, 11]; Available from: www.ClinicalTrials.gov.
14. NCT03177278. *A Study to Assess the Metabolism, Excretion, and Mass Balance of Radio-Labeled Plazomicin*. 2019 [cited 2019 MARCH, 11]; Available from: www.ClinicalTrials.gov.
15. NCT01034774. *Phase I Study to Determine Safety, Blood PK and Lung Penetration*. 2019 [cited 2019 March, 11]; Available from: www.ClinicalTrials.gov.
16. NCT01462136. *PK Study of ACHN-490 Injection in Renally Impaired Subjects*. 2019 [cited 2019 March, 11]; Available from: www.ClinicalTrials.gov.
17. NCT01514929. *A Study to Evaluate the Effect of IV ACHN-490 Injection on the QT/QTc Interval in Healthy Volunteers*. 2019 [cited 2019 March, 11]; Available from: www.ClinicalTrials.gov.
18. NCT03527056. *Pilot Study Using Oral Capsule FMT to Decolonize GI CRE*. 2019 [cited 2019 March, 11]; Available from: www.ClinicalTrials.gov.

19. NCT03479710. *Fecal Microbiota Transplantation for CRE/VRE*. 2019 [cited 2019 March, 11]; Available from: www.ClinicalTrials.gov.
20. NCT03643887. *Phase II Trial of Fecal Microbiota Transplant (FMT) for VRE and CRE Patients*. 2019 [cited 2019 March, 11]; Available from: www.ClinicalTrials.gov.
21. NCT03494959. *Pentaglobin in CRE and PA Neutropenic Infections (PENTALLO)*. 2019 [cited 2019 March, 11]; Available from: www.ClinicalTrials.gov.
22. NCT02714595. *Study of S-649266 or Best Available Therapy for the Treatment of Severe Infections Caused by Carbapenem-resistant Gram-negative Pathogens (CREDIBLE - CR)*. 2019 [cited 2019 March, 11]; Available from: www.ClinicalTrials.gov.
23. Sims, M., et al., *Prospective, randomized, double-blind, Phase 2 dose-ranging study comparing efficacy and safety of imipenem/cilastatin plus relebactam with imipenem/cilastatin alone in patients with complicated urinary tract infections*. *J Antimicrob Chemother*, 2017. **72**(9): p. 2616-2626.
24. NCT02493764. *Imipenem/Relebactam/Cilastatin Versus Piperacillin/Tazobactam for Treatment of Participants With Bacterial Pneumonia (MK-7655A-014) (RESTORE-IMI 2)*. 2019 [cited 2019 March, 11]; Available from: www.ClinicalTrials.gov.
25. Wunderink, R.G., et al., *Effect and Safety of Meropenem-Vaborbactam versus Best-Available Therapy in Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections: The TANGO II Randomized Clinical Trial*. *Infect Dis Ther*, 2018. **7**(4): p. 439-455.
26. Zhanel, G.G., et al., *Imipenem-Relebactam and Meropenem-Vaborbactam: Two Novel Carbapenem-beta-Lactamase Inhibitor Combinations*. *Drugs*, 2018. **78**(1): p. 65-98.
27. *Zemdri Prices, Coupons and Patient Assistance Programs*. 2019 [cited 2019 March, 5]; Available from: <https://www.drugs.com/price-guide/zemdri>.
28. A, K. *FDA Hands Achaogen Split Approval and Rejection for Plazomicin*. 2018 [cited 2019 MArch, 5]; Available from: <https://www.biospace.com/article/fda-hands-achaogen-split-approval-and-rejection-for-plazomicin/>.