



Guía para la utilización del tratamiento monoclonal: Bebtelovimab

Adoptado por: Diana Duran López, BSN
Mayra Boneta Soto, MPH, MT

Revisado por: Dra. Iris. R. Cardona Gerena, MD



Tabla de Contenido

I.	¿Qué es Bebtelovimab?.....	3
II.	Autorización de Uso de Emergencia y Criterios de Inclusión.....	3
III.	Dosis y Administración.....	5
IV.	Manejo y Almacenamiento.....	6
V.	Contraindicaciones.....	6
VI.	Precauciones y Advertencias.....	6
VII.	Reacciones Adversas.....	7
VIII.	Interacciones con Medicamentos.....	9
IX.	Uso en Poblaciones Específicas.....	9
X.	Sobredosis.....	10
XI.	Mecanismo de Acción.....	10
XII.	Toxicología no Clínica.....	10



I. ¿Qué es Bebtelovimab?

Bebtelovimab es un anticuerpo monoclonal en fase de investigación para tratar la enfermedad de COVID-19 en pacientes con síntomas leves a moderado en adultos y niños (12 años en adelante con un peso de al menos de 88 libras [40kg.]) con resultados positivos en las pruebas virales directas del SARS-CoV-2 y que tienen un alto riesgo de progreso a enfermedad severa, incluyendo hospitalización y/o muerte.

II. Autorización de Uso de Emergencia y Criterios de Inclusión

La Administración de Drogas y Alimentos (FDA), por sus siglas en inglés, ha puesto la disposición de Bebtelovimab con un mecanismo de acceso de emergencia llamado Autorización de uso de emergencia (EUA). Bebtelovimab ha sido autorizado para tratar a pacientes pediátricos y adultos (mayores de 12 años y pesando un mínimo de 88 libras) con síntomas leves a moderados debido al COVID- 19, y que estén en alto riesgo a progresar a síntomas severos, hospitalización y/o muerte:

- Criterios de Inclusión
 - Paciente con Prueba Positiva viral directa del SARS-CoV-2, y
 - Dentro de los primeros **7 días de comienzo de síntomas**
 - En alto riesgo a progresar a síntomas severos, incluyendo hospitalización o muerte
 - Para el paciente, que no haya otra alternativa de tratamiento de COVID-19 accesible o clínicamente apropiado.

Limitación de Autorización de Uso:

Bebtelovimab no está autorizado para su uso en regiones geográficas en las cuales la infección de COVID-19 sea causada por alguna variante no susceptible del SARS-CoV-2 basado en la información disponible por la FDA.

Bebtelovimab no está autorizado para pacientes que:

- están hospitalizados debido a COVID-19, o
- requieren terapia de oxígeno y/ o asistencia respiratoria debido a COVID-19, O
- requieren un incremento de flujo de oxígeno de referencia y/o asistencia respiratoria debido a una condición preexistente de comorbilidad, no relacionado a COVID-19

Bebtelovimab no ha sido estudiado en pacientes hospitalizados debido a COVID-19. Tratamientos de anticuerpos monoclonales, como bebtelovimab, pueden ser asociados con peores resultados clínicos cuando se administra a pacientes hospitalizados con COVID-19, requiriendo un flujo de oxígeno alto o uso de ventilador.



Bebtelovimab no es aprobado por la FDA por ningún uso, incluyendo uso de tratamiento de COVID-19.

Bebtelovimab está autorizado solo durante la duración de la declaración y mientras existan las circunstancias que justifiquen la autorización de uso de emergencia bajo la sección 564 (b)(1) del acta, 21 U.S.C. § 360bbb-3(b)(1), a menos que la autorización sea terminada o revocada antes de tiempo.

Justificación de uso de emergencia de medicamentos durante la Pandemia de COVID-19

Debido al brote de COVID-19, causado por el SARS-CoV-2, el Secretario de Servicios de Salud (HHS por sus siglas en inglés) ha declarado que:

- Desde el 27 de enero de 2020, existe una emergencia de salud pública relacionada a COVID-19.
- Existen circunstancias que justifican la autorización de uso de emergencia de medicamentos y productos biológicos durante la Pandemia de COVID-19 (Declarada en marzo 27 de 2020).

El EUA es una autorización del FDA para el uso de emergencia de un producto sin aprobar o el uso no aprobado de un producto aprobado (Ej. Medicamento, producto biológico o equipo) en los Estados Unidos bajo ciertas circunstancias incluyendo, pero no limitado, cuando el Secretario de Servicios de Salud declara que es una emergencia de salud pública que afecta la seguridad o salud nacional de los ciudadanos de Estados Unidos y que envuelve agentes biológicos, enfermedad o condición que puede ser atribuible a tal agente o agentes. Los criterios para aprobar un EUA incluyen:

- El agente biológico puede causar varias enfermedades o condiciones peligrosas para la vida;
- Basado en la totalidad de evidencia científica (incluyendo data de estudios clínicos bien controlados o adecuados), es razonable creer que:
 - El producto puede ser efectivo al diagnosticar, tratar o prevenir las enfermedades peligrosas o serias
 - Los beneficios conocidos y potenciales del producto superan los riesgos conocidos y potenciales del producto al considerar el material del agente biológico.
 - Si no hay una alternativa adecuada y aprobada disponible del producto para el diagnóstico, prevención o peligro serio para tratar la condición o enfermedad.

III. Dosis y Administración

Dosificación

La dosificación en adultos (18 años o mayores) y en pacientes pediátricos (de 12 años en adelante pesando mínimo de 88 libras) es bebtelovimab 175 mg.

- Inyección: 175 mg/ 2 mL(87.5mg/mL) en un frasco.

Se debe administrar bebtelovimab lo más pronto posible luego de recibido un resultado positivo de SARS-CoV-2 y estar dentro de los primeros 7 días de comienzo de síntomas.



Bebtelovimab debe ser administrado con una sola inyección intravenosa por lo menos 30 segundos.

Ajuste de dosificación en Poblaciones específicas

No se recomienda ajuste de dosis en individuos embarazadas o madres lactantes, en geriátricos, en individuos con insuficiencia renal, o en individuos con insuficiencia hepática moderada.

Preparación y Administración

Información General:

- Bebtelovimab debe ser preparado por profesionales de la salud cualificados utilizando las técnicas de asepsia.
- Inspeccionar visualmente el frasco de bebtelovimab de material particulado y decoloración antes de ser administrado. Bebtelovimab es una solución transparente, sin color o amarillenta-marrón. Si el frasco tiene decoloración o material particulado, en este caso descartar la solución preparada y preparar una solución nueva.
- Bebtelovimab debe ser administrado en entornos en los cuales los profesionales de salud tengan acceso inmediato a medicamentos para tratar una reacción severa, anafiláctica, y habilidad de activar al sistema de manejo de emergencia (EMS por sus siglas en inglés), al ser necesario,
- Clínicamente monitorear al paciente por posibles reacciones relacionadas a la infusión durante la administración del tratamiento y por una hora luego de completar la inyección.

Materiales necesarios para administración:

- 1 frasco de Bebtelovimab (175 mg/2 mL)
- 1 jeringuilla dosificada desechable de polipropileno capaz de contener 2ml
- 1 juego de extensión de jeringa policarbonato y cloruro de polivinilo sin ftalato dietilhexilfolato (DEHP).
- Inyección de 0.9% cloruro de sodio

Preparación:

- Remover un frasco de Bebtelovimab del almacenamiento refrigerado y dejar que se equilibre a temperatura de salón, aproximadamente 20 minutos antes de preparar. **No agite el frasco, no exponga el frasco al calor, inspeccione el frasco.**
- Retirar 2 mL del frasco en la jeringuilla.
- Descartar cualquier producto remanente en el frasco.
- Este producto es libre de preservativos, debe ser administrado inmediatamente,
 - Si la administración inmediata no es posible, almacene la jeringuilla hasta 24 horas a la temperatura de refrigerador (2°C a 8°C [36°F a 46°F]) y hasta 7 horas a temperatura ambiental (20°C a 25°C [68°F a 77°F]). Si es almacenada en refrigerador, deje que la jeringuilla se equilibre a temperatura del salón por aproximadamente 20 minutos antes de administración.
- Conecte el juego de extensión de la jeringuilla.
- Prepare el conjunto de extensión



- Administre el contenido completo de la jeringuilla mediante inyección intravenosa sobre un mínimo de 30 segundos.
- Luego de que el contenido de la jeringuilla haya sido administrado, enjuague el equipo de extensión con 0.9 % cloruro de sodio para asegurar que el paciente reciba la dosis requerida.

IV. **Manejo y Almacenamiento**

Bebtelovimab es libre de preservativos, Descartar porción no utilizada.

Almacenar frascos no abiertos en refrigerador 2°C a 8°C (36°F a 46°F) en empaque original para proteger de la luz.

NO FRISE, AJITE, NI EXPONGA A LA LUZ DIRECTA.

V. **Contraindicaciones**

No hay contraindicaciones identificadas basado en la data limitada disponible por la autorización del uso de emergencia de Bebtelovimab (EUA).

VI. **Precauciones y Advertencias**

Hay información clínica limitada disponible de bebtelovimab. Reacciones adversas severas e inesperadas pueden ocurrir que no han sido reportadas previamente con el uso de Bebtelovimab.

Hipersensibilidad incluyendo anafilaxis y reacciones relacionadas a infusión

Reacciones severas debidas a hipersensibilidad, incluyendo anafilaxis, han sido observadas con la administración de otros tratamientos de anticuerpos monoclonales para SARS-CoV-2 y pueden ocurrir al administrar Bebtelovimab.

Si ocurren síntomas clínicamente significativos debido a una reacción de hipersensibilidad o anafiláctica, inmediatamente discontinúe la administración e inicie los medicamentos apropiados y/o atención médica de apoyo.

Reacciones relacionadas a la infusión, que pueden ocurrir hasta 24 horas luego de la inyección, han sido observadas en ensayos clínicos de Bebtelovimab cuando administrado con otros anticuerpos monoclonales y pueden ocurrir con el uso de Bebtelovimab solo. Estas reacciones pueden ser severas o peligrosas para la vida.

Signos y síntomas relacionados a la reacción de infusión pueden incluir:

- Fiebre, dificultad respiratoria, reducción de saturación de oxígeno, fatiga, escalofríos, arritmias (fibrilación arterial, bradicardia, taquicardia sinusal) dolor o malestar de pecho, estatus mental alterado, náusea, dolor de cabeza, broncoespasmo, hipotensión,



hipertensión, angioedema, irritación de garganta, erupción incluyendo urticaria, pruritos, mialgia, reacción vasovagales(pre-síncope, síncope), mareos y diaforesis.

Al ocurrir una reacción relacionada a la infusión, administre los medicamentos apropiados y/o el cuidado médico necesario.

Reacciones luego de la Administración de Anticuerpo Cuerpos Monoclonales

Empeoramiento clínico de COVID-19 luego de la administración de tratamientos de anticuerpos monoclonales han sido reportados y pueden incluir signos y síntomas de fiebre, hipoxia o aumento de dificultad respiratoria, arritmias (fibrilación arterial, bradicardia, taquicardia sinusal) fatiga, y alteración de estatus mental. Algunos de estos eventos requieren hospitalización. No hay conocimiento si estos eventos fueron relacionados al uso de tratamiento monoclonal o fueron debidos a la progresión de COVID-19 en el paciente.

Limitación de Beneficios y Riesgos Potenciales en Pacientes con COVID-19 Severo

El tratamiento de Bebtelovimab no ha sido estudiado en pacientes hospitalizados debido a COVID-19. Anticuerpos monoclonales, como Bebtelovimab, puede ser asociado con resultados clínicos adversos cuando es administrado a pacientes hospitalizados con COVID-19 que requieren un flujo elevado de oxígeno o ventilación mecánica. De tal manera, Bebtelovimab no está autorizado para uso en pacientes, no importa su edad, quienes:

- Están hospitalizados debido a COVID-19, O
- Requieren terapia de oxígeno y/o asistencia respiratoria debido a COVID-19, O
- Requieren un aumento en la velocidad de flujo de oxígeno y/o asistencia respiratoria debido a COVID-19 en aquellos pacientes que reciban terapia de oxígeno crónica debido a condiciones preexistentes no relacionadas a COVID-19 y si relacionadas a la comorbilidad.

VII. Reacciones Adversas

Las reacciones adversas de Bebtelovimab fueron estudiadas en estudios clínicos que apoyan el EUA. El estudio es de tipo cohorte de 602 individuos ambulatorios (no hospitalizados), que recibieron una dosis de Bebtelovimab, solo o en combinación con bamlanivimab y etesevimab, en fase 1 y fase 2 porciones de BLAZE-4, un ensayo clínico de una dosificación. Las siguientes reacciones adversas fueron observadas:

- Reacciones relacionadas a la infusión
- Prurito
- Erupción
- Nausea
- Vomito

Reporte de Efectos Adversos y Errores de Medicación

El proveedor de salud que prescriba la medicación tiene la obligación de reportar todos los efectos adversos y errores de medicación potenciales relacionados con Bebtelovimab en un



periodo de 7 días utilizando la forma 3500 de la FDA. La FDA recomienda que esos reportes se realicen utilizando la forma 3500 y que incluya lo siguiente:

- Demografía del paciente y características de base (Identificación de paciente, edad, fecha de nacimiento, género, peso, etnicidad y raza).
- Una declaración de que Bebtelovimab es usado para el COVID-19 bajo la autorización de uso de emergencia (EUA) **describiendo el evento, problema o uso de producto/error de medicación.**
- Información de los efectos adversos o error de medicación (ej.: signos y síntomas, datos de laboratorios/análisis, complicaciones, tiempo de inicio de la medicación con relación a la ocurrencia del evento, duración del evento, tratamientos requeridos para mitigar el evento, evidencia de que el evento mejoró o desapareció después de detener o reducir la dosis, evidencia de que el evento reapareció luego de la reintroducción del tratamiento, resultados clínicos.)
- Condiciones médicas preexistentes del paciente y uso de productos concomitantes.
- Información acerca del producto (ej: dosis, ruta de administración, NDC #)

Enviar los reportes eventos adversos y errores de medicación usando la Forma 3500 a FDA MEDWATCH usando uno de los siguientes métodos:

- Completar y enviar el reporte en línea: www.fda.gov/medwatch/report.htm
- Completar y enviar la Forma FDA 3500 con postal pagada (<https://www.fda.gov/media/76299/download>) y enviarla a:
 - o MedWatch, 5600 Fishers Lane. Rockville, MD 20852-9787
 - o Fax a 1-800-FDA-0178
 - o Llame a 1-800-1088 para solicitar una forma para reportes

En adición, proveer una copia de todos los documentos de FDA MedWatch a:

- Eli Lilly and Company, Global Patient Safety
- Fax: 1-317-277-0853
- Email: mailindata_gsmindy@lilly.com
- Número de teléfono: 1-855-545-5921

Los profesionales de la salud tienen la responsabilidad mandataria a responder a cualquier pedido de información del FDA referente a reacciones adversas y errores de medicación asociadas a BEBTELOVIMAB.

Reacciones adversas severas están definidas como:

- Eventos adversos severos o muerte;
- Hospitalización existente que puedan prolongarse.
- Anomalidad congénita/ anomalía congénita al nacer.
- Una intervención sea médica o quirúrgica para prevenir muerte, hospitalización, evento que amenaza la vida, deshabilitación, o anomalía congénita;
- Una incapacitación persistente o significativa o disrupción sustancial de la habilidad de conducir funciones en una vida normal.



VIII. **Interacciones con Medicamentos**

Bebtelovimab no se excreta renalmente o metaboliza por las enzimas del citocromo P450; por lo tanto, interacciones con medicamentos concomitantes que son renalmente excretadas o que son sustratos, inductores, o inhibidoras de las P450 enzimas del citocromo son poco probables.

IX. **Uso en Poblaciones específicas**

Mujeres Embarazadas

No existe información suficiente para evaluar los riesgos asociados a defectos mayores de nacimiento, abortos espontáneos o efectos adversos materno fetal. Bebtelovimab solamente debe ser administrado durante embarazo si el beneficio potencial sobrepasa el riesgo potencial para la madre y el feto.

Madres Lactantes

No existe información sobre la presencia de bebtelovimab en leche humana o animal, el efecto en el infante lactante o el efecto en la producción de leche. Se sabe que el IgG materno está presente en la leche humana. El desarrollo y los beneficios de salud de la lactancia deben considerarse, así como la necesidad clínica de la madre por el Bebtelovimab y cualquier efecto adverso potencial al lactar al infante.

Uso Pediátrico

BEBTELOVIMAB no está autorizado para el uso de pacientes pediátricos menores de 12 años o que pesen menos de 40 kg (88 lbs). La seguridad y efectividad de BEBTELOVIMAB no se ha establecido en la población pediátrica.

Uso Geriátrico

Estudios clínicos de BEBTELOVIMAB incluyen sujetos de 65 años o más y su información contribuye al análisis de eficacia y seguridad del medicamento.

X. **Sobredosis**

Dosis de hasta 1750 mg de Bebtelovimab (10 veces la dosis autorizada) han sido administradas en ensayos clínicos sin toxicidad limitante de la dosis. El tratamiento de sobredosis de BEBTELOVIMAB debe consistir en medidas de soporte general incluyendo el monitoreo de estado clínico del individuo. No hay un tratamiento específico para la sobredosis de BEBTELOVIMAB.

XI. **Descripción sobre el mecanismo de acción**

Bebtelovimab es anticuerpo monoclonal de inmunoglobulina humana G-1 recombinante neutralizante (variante IgG1) que consiste de dos polipéptidos de cadena ligera idénticos, compuestos de 215 aminoácidos cada uno y dos polipéptidos de cadena pesada idénticos



compuestos de 449 aminoácidos producidos por un cultivo a granel estable de Ovario de Hámster Chino (CHO) o línea celular con un peso molecular de 144 kDa.

La inyección de Bebtelovimab es estéril, libre de preservativos, transparente, sin color o amarillenta-marrón en un frasco en una dosis para inyección intravenosa.

Cada mL contiene 87.5 mg de Bebtelovimab, L- histidina (0.4 mg), Clorhidrato de L- histidina monohidrato (0.6 mg), cloruro de sodio (2.9 mg) sacarosa (60 mg), polisorbato 80 (0.5 mg) y agua para la inyección. La solución de Bebtelovimab tiene un rango de pH de 5.5-6.5.

Mecanismo de acción

Bebtelovimab es un anticuerpo monoclonal IGg1 humano neutralizante recombinante, que se une al epítipo dentro del dominio de unión al receptor de la proteína espiga del SARS-CoV-2 y no se puede modificar en la región de Fc. Bebtelovimab se une a la proteína espiga con una disociación constante de $K_d=0.046$ a 0.075 nM y bloquea la unión de la proteína espiga al receptor ACE2 con un valor IC de 0.39 nM (0.056 mcg/mL)

XII. Toxicología no Clínica

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Estudios de toxicología de Bebtelovimab en Carcinogénesis, mutagénesis, y reproducción no han sido conducidos.