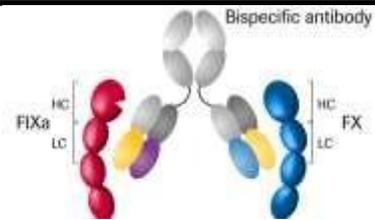


# BOLETÍN DE CASOS CLÍNICOS

Número 4

## FACTOR VIII (FVIII) / EMICIZUMAB



**AUTORES: JUAN EDUARDO MEGÍAS VERICAT**

**GRUPO FARMACOLÓGICO:** Factores de la coagulación sanguínea/otros hemostáticos sistémicos

**MECANISMO DE ACCIÓN:** Terapia sustitutiva (FVIII)<sup>1-3</sup>/Terapia no sustitutiva (emicizumab es un anticuerpo monoclonal bispecífico que se une a los factores IXa y X, imitando al FVIII)<sup>4</sup>.

**PRESENTACIONES DISPONIBLES:** Las distintas presentaciones de FVIII se caracterizan por presentarse en viales de administración intravenosa (IV) de diferentes dosis (250-500-1000-2000 UI, etc.)<sup>1-3</sup>/ Emicizumab se comercializa en viales de administración subcutánea (SC) con 4 dosis disponibles (30-60-105-150 mg)<sup>4</sup>.

**POSOLOGÍA SEGÚN FICHA TÉCNICA:**

- Adultos/Niños:
  - FVIII estándar (SHL)<sup>1</sup>: 20-40 UI/kg cada 2-3 días (guiado por farmacocinética)
  - FVIII vida media extendida (EHL)<sup>2-3</sup>: 40-50 UI/kg cada 3-5 días (guiado por farmacocinética). Los factores EHL pegilados no están indicados por la EMA en <12 años.
  - EMICIZUMAB<sup>4</sup>: Dosis de carga (3 mg/kg) una vez por semana durante las 4 primeras semanas. Dosis de mantenimiento a partir de la semana 5: 1,5 mg/kg/una vez por semana, 3 mg/kg/cada 2 semanas o 6 mg/Kg/cada 4 semanas.

**INDICACIONES TERAPÉUTICAS:**

- FVIII SHL/EHL<sup>1-3</sup>: Tratamiento y profilaxis de sangrados en pacientes con hemofilia A grave sin inhibidores del FVIII
- EMICIZUMAB<sup>4</sup>: Profilaxis de rutina de los episodios de sangrado en pacientes con hemofilia A con inhibidores del FVIII y pacientes con hemofilia A grave sin inhibidores del FVIII

**REACCIONES ADVERSAS:**

- FVIII SHL<sup>1</sup>: formación de anticuerpos neutralizantes contra el FVIII
- FVIII EHL<sup>2-3</sup>: formación de anticuerpos neutralizantes contra el FVIII o frente al PEG en los pacientes con FVIII pegilados.
- EMICIZUMAB<sup>4</sup>: reacciones en el lugar de inyección, artralgia y cefalea. Se observaron microangiopatía trombótica y eventos trombóticos en combinación con complejo protrombínico activado (FEIBA®) en pacientes con anticuerpos frente al FVIII.

## CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS:

### FVIII<sup>1-3</sup>

- **DISTRIBUCIÓN:** el FVIII es transportado con el factor Von Willebrand (FVW).
- **METABOLISMO:** FVIII exógeno se degradan rápidamente por el sistema reticuloendotelial.
- **ELIMINACIÓN:**
  - o FVIII SHL: tiene una semivida plasmática ( $t_{1/2}$ ) 10-12 h en pacientes adultos (9 h en pacientes pediátricos por su menor proporción FVW).
  - o FVIII EHL: aumentan 1,3-1,5 veces  $t_{1/2}$  y 1,3-1,9 veces el área bajo la curva (AUC)
- **MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL:** Björkman, 2012 (FVIII genérico bicompartimental)<sup>5</sup>. También se pueden emplear plataformas como WAPPS-Hemo que emplean modelos poblacionales específicos para cada especialidad de FVIII (<https://www.wapps-hemo.org/>).

### EMICIZUMAB<sup>4</sup>

- **ABSORCIÓN:** tras la administración SC la semivida de absorción fue de 1,6 días. La concentración media en el estado estacionario alcanzada a la semana 5 tras las 4 dosis de carga es de  $53,5 \pm 15,7 \mu\text{g/ml}$ . La biodisponibilidad oscila entre 80,4-93,1%.
- **DISTRIBUCIÓN:**  $V_d$  10,4 L/kg
- **METABOLISMO:** no está bien estudiado, en teoría es catabolizado mediante proteólisis lisosómica
- **ELIMINACIÓN:**
  - o La semivida IV y SC fue de 26,7 y 26,8 h, respectivamente.
  - o La exposición (concentración media estado estacionario o  $C_{SS}$ ) de dosis múltiples es comparable entre las pautas de 1,5 mg/kg cada semana, 3 mg/kg cada 2 semanas y 6 mg/kg cada 4 semanas.
  - o Farmacocinética lineal proporcional a la dosis.
    - Aclaramiento (Cl)= 0,272 l/día
- **MODELO FARMACOCINÉTICO POBLACIONAL:** Retout 2020<sup>6</sup> (modelo monocompartimental, no disponible en WAPPS-Hemo)

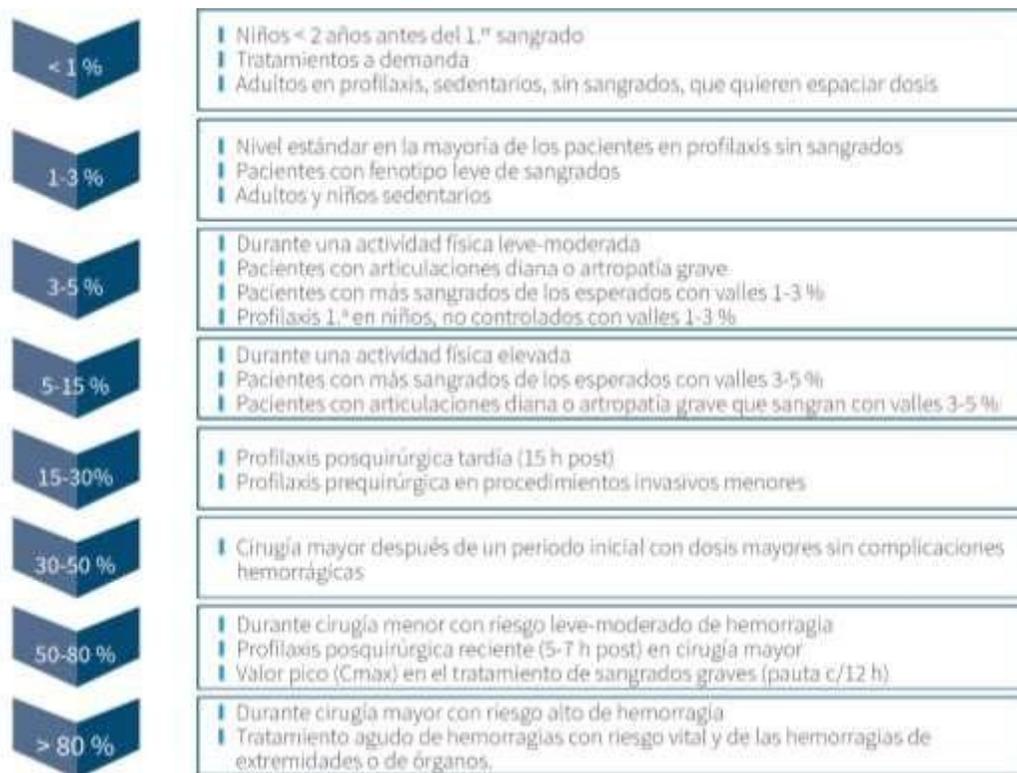
## INTERVALO TERAPÉUTICO OBJETIVO:



### FVIII

- Concentración valle<sup>7-8</sup>: 3-5 UI/dL ó % (diferentes niveles objetivo según el fenotipo de sangrados, daño articular, grado actividad física; Figura 1)
- Toma de muestras<sup>9</sup>:
  - FVIII SHL: predosis, 4-8 h, 16-28 h, 40-60 h
  - FVIII EHL: predosis, 4-8 h, 16-28 h, 40-60 h, 60-84 h.
- Parámetro PK:  $t_{1/2}$ , AUC, tiempo hasta alcanzar el 5%, 3% y 1%

FIGURA 1. Niveles diana de FVIII en plasma y los distintos escenarios en los que se recomienda cada uno de los niveles objetivo. Adaptado de Iorio et al. 2017<sup>8</sup>.



### EMICIZUMAB

- Concentración valle: no claramente establecida, en los ensayos clínicos el IC<sub>95</sub>% de C<sub>ss</sub> 25-80 µg/mL
- Toma de muestras:
  - El estado estacionario se alcanza a las 4 semanas, no conviene sacar niveles antes. Puede ser relevante extraer niveles valle en determinadas situaciones<sup>10</sup>.
- Parámetro PK: no definido

#### MOTIVO DE MONITORIZACIÓN PK FVIII<sup>9</sup>



- **Disponibilidad de técnica analítica** (método coagulativo o cromogénico).
- **Elevada variabilidad interindividual** en las concentraciones plasmáticas de FVIII.
  - o Principales covariables fisiológicas: edad, peso, composición corporal, FVW, grupo sanguíneo
  - o Factores metodológicos: método de medida, límites de cuantificación, modelo compartimental, tiempos de muestreo
- **Respuesta medible de forma objetiva.**
- **Buena correlación concentración plasmática y respuesta.**
- **Margen terapéutico definido.**
- **Utilidad clínica demostrada.**

#### MOTIVO DE MONITORIZACIÓN PK EMICIZUMAB<sup>4,10</sup>



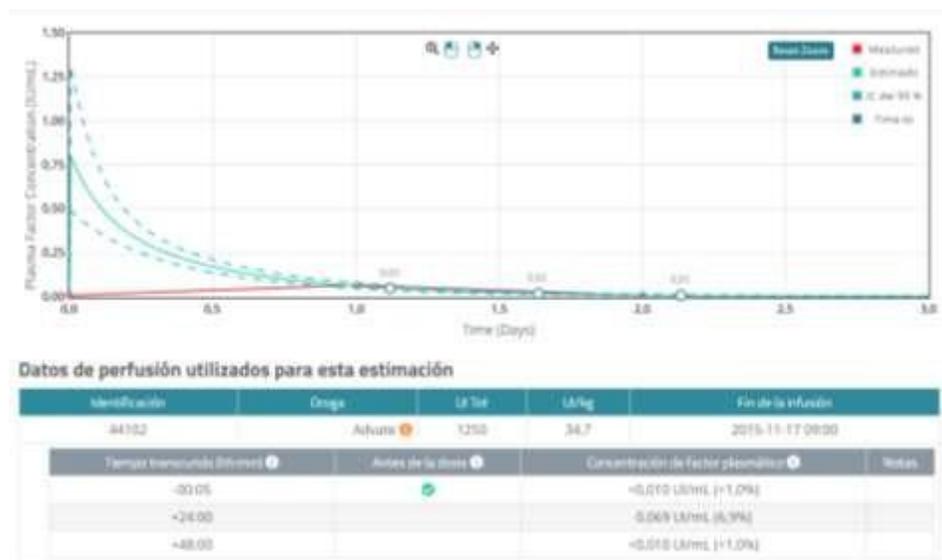
- **Según ficha técnica, no precisa monitorización**
- **Sería interesante medir valores de emicizumab:**
  - o Valorar **adherencia** al fármaco
  - o Descartar la presencia de **anticuerpos antifármaco (ADA)**
  - o Cambios drásticos de **peso**
  - o **Individualizar tratamientos**
- **Sería deseable determinar la hemostasia global:**
  - o Uso de emicizumab con otros agentes terapéuticos en tratamiento **episodios hemorrágicos, cirugía** o en la **inmunotolerancia**.

## CASO CLÍNICO MONITORIZACIÓN FARMACOCINÉTICA DE FVIII Y EMICIZUMAB:

### Paciente con Hemofilia A grave no controlado

A continuación, presentamos un caso clínico de un varón de 16 años con Hemofilia A grave sin inhibidores tratado inicialmente con profilaxis primaria, es decir desde su diagnóstico, con un FVIII recombinante (Advate®). La estimación farmacocinética (PK) realizada a posteriori con los niveles valle de FVIII con la pauta de Advate® 1250-1250-1500 LMV con 9 años obtuvo una  $t_{1/2}$  de 8 h (Figura 2).

FIGURA 2. Curva y parámetros PK estimados con WAPPS-HEMO® con Advate® (wapps-hemo.org).



A los 9 años es incluido en el ensayo clínico pediátrico con Adynovi®, un FVIII EHL pegilado, entrando en la cohorte de dosis de 50 UI/kg 2 días a la semana (39 kg, 2000 UI/2 veces semana), en la que se mantiene al no experimentar sangrados. El paciente finaliza el ensayo con muy buen control de la enfermedad y habiendo podido reducir de 3 a 2 dosis semanales. En dicho momento el paciente no puede continuar con Adynovi® ya que la EMA solo autoriza el uso de FVIII pegilados en pacientes >12 años<sup>2</sup>, por el riesgo teórico de vacuolización de la exposición continuada a polietilenglicol (PEG). Por esa razón se decide cambiar al otro FVIII EHL, Elocta®, que consiste en un FVIII unido a la fracción constante de la inmunoglobulina (Fc), y que está autorizado para todas las edades<sup>3</sup>.

Es en este punto en el que se decide ajustar la profilaxis por PK.

## EL PACIENTE:



TABLA 1. ANTECEDENTES MÉDICOS

- Varón 16 años
- Hemofilia A grave *de novo* (mutación c.670+5G>A)
- No coinfectado de VIH ni VHC
- Buen estado articular
- Sedentario
- Nunca ha presentado inhibidores al factor VIII

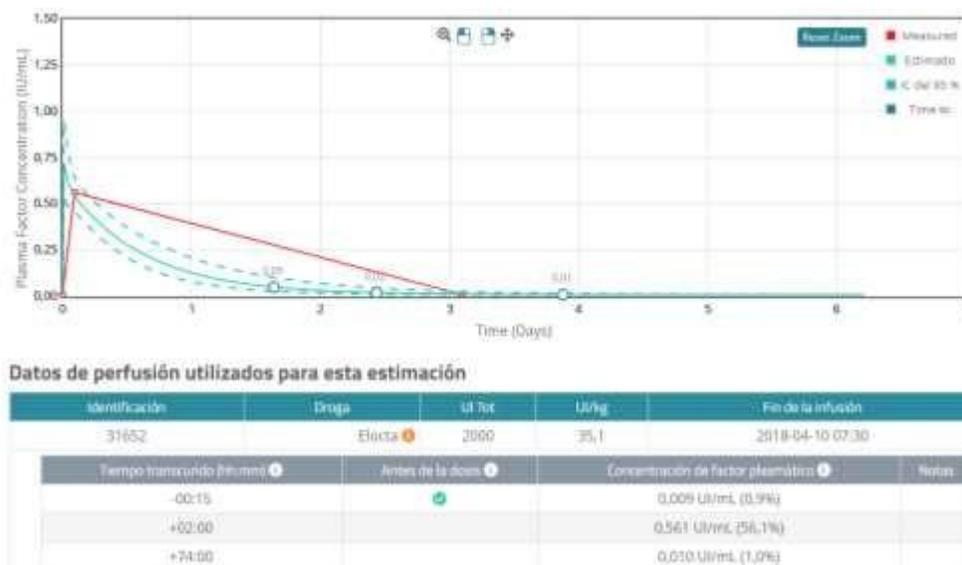


TABLA 2. TRATAMIENTO PREVIO

- Profilaxis primaria : ADVATE, última pauta 1250-1250-1500 UI LMV
- A los 9 años es incluido en el ensayo clínico pediátrico (12/2014) con ADYNOVI 50 UI/kg 2 días a la semana
- Tras finalizar el EC (02/2018) inicia tratamiento con ELOCTA 2000 UI 2 días a la semana.

Inicialmente, tras el cambio a Elocta® se mantiene la pauta empleada durante el ensayo clínico con Adynovi® (2000 UI 2 días a la semana). Tras realizar un estudio PK con la pauta de Elocta® 2000 UI 2 días a la semana, se obtuvo una  $t_{1/2}$  de 10 h (Figura 3). Pese a que la estimación nos indica que llega con niveles de FVIII a los 3 días del 1,2% y a los 4 días de <1%, se decide mantener dicha pauta en vista del perfil de pocos sangrados que ha tenido históricamente el paciente pese a tener niveles valle muy bajos.

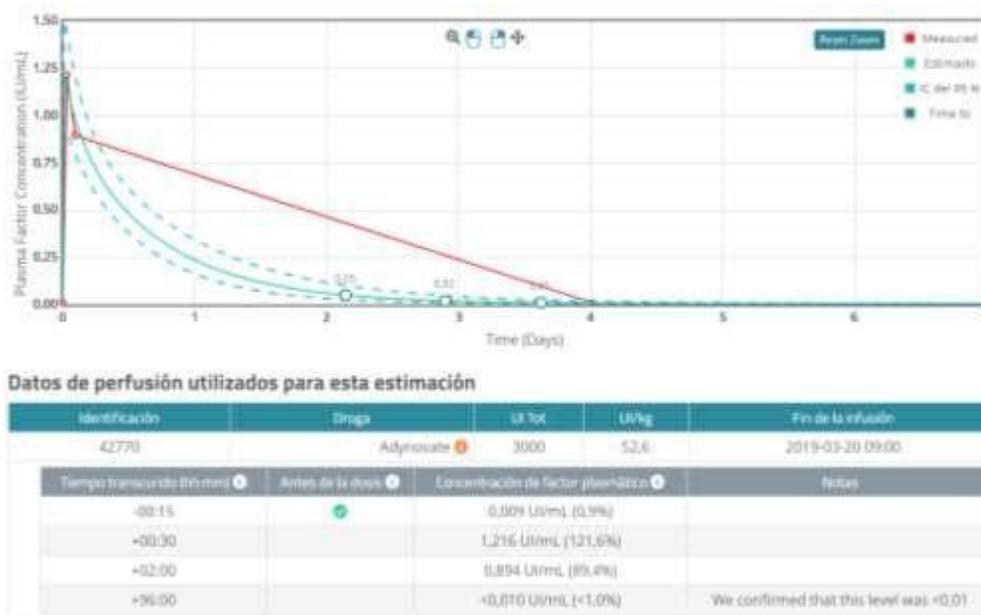
FIGURA 3. Curva y parámetros PK estimados con WAPPS-HEMO® con Elocta® (wapps-hemo.org).



Aunque el paciente no desarrolla ningún sangrado espontáneo o traumático evidente, se decide aumentar la dosis de Elocta® a 3000 2 días a la semana ante la aparición de hematomas subcutáneos y a la obtención de niveles valle bajos a los 3 días (0,5%). A pesar del aumento de dosis se vuelven a obtener niveles valle de 0,5% a las 72h, y a la percepción de mayor protección que tenía el paciente con Adynovi® se decide cambiar de nuevo ahora que ya tiene >12 años.

Se realiza un nuevo estudio PK con la pauta actual de Adynovi® 3000 UI 2 días a la semana, obteniendo una  $t_{1/2}$  de 11,75 h (Figura 4). Pese a la ligera mejoría en la  $t_{1/2}$ , los niveles estimados de FVIII fueron de 1,7% a los 3 días y de <1% a los 4 días. Durante el primer año de tratamiento el paciente no presenta ninguna complicación hemorrágica. Se realiza una intervención quirúrgica menor, miringotomía para drenaje timpánico, que responde muy bien tras una dosis previa de 3000 UI de Adynovi® como parte de su profilaxis, y no requiere de ninguna dosis extra.

FIGURA 4. Curva y parámetros PK estimados con WAPPS-HEMO® con Adynovi® (wapps-hemo.org).



Al año de tratamiento el paciente acude a consultas externas de Hemostasia y Trombosis por una edematización progresiva de rodilla derecha con limitación articular, no ligada a traumatismo. En este momento realizamos un nuevo estudio PK y nos planteamos si de nuevo sería preciso ajustar la dosificación, cambiar de nuevo a Elocta® o valorar el empleo de nuevas terapias no sustitutivas como emicizumab (Hemlibra®).

TABLA 1. Comparación de los parámetros PK obtenidos con cada FVIII

Variables	rFVIII (Advate®)	rFVIII-Fc (Elocta®)	PEG-rFVIII (Adynovi®)
Pauta	1250-1250-1500 LMV	3000 MV	3000 MV
Nº dosis semanales	3,0	2,0	2,0
Dosis/kg/ sem	111,1	105,3	105,3
t <sub>1/2</sub> (h)	8	10	11,75
Pico (UI/dL)	81	112	125
AUC ((UI*h)/L)	6213,95	8980,3	17810,5
Valle 24 h (UI/dL)	6,3	12,7	23,7
Valle 48 h (UI/dL)	1,2	3,2	6
Valle 72 h (UI/dL)	0,5	1,3	1,8
T <sub>5%</sub> (h)	26,75	39,25	51,5
T <sub>2%</sub> (h)	39,25	58,25	69,5
T <sub>1%</sub> (h)	51,25	93	87

## METODO SOAP

Problema médico	Objetivo farmacéutico
Mal control de la Hemofilia A: - Mal rendimiento de los FVIII EHL - Posible sangrado rodilla derecha (hemartro espontáneo) - Sospecha generación de anticuerpos frente al PEG	<u>Optimización de la profilaxis</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nueva monitorización PK de Adynovi®</li> <li>• Reducción t<sub>1/2</sub> de Adynovi® vs generación de anticuerpos frente al PEG</li> <li>• Valorar tratamientos alternativos: Elocta® o emicizumab (Hemlibra®).</li> </ul>

## Método SOAP: monitorización PK de FVIII pegilado y optimización posológica

### *Subjetivo*

El paciente refiere limitación articular en la rodilla derecha desde la tarde previa, no ligada a traumatismo.

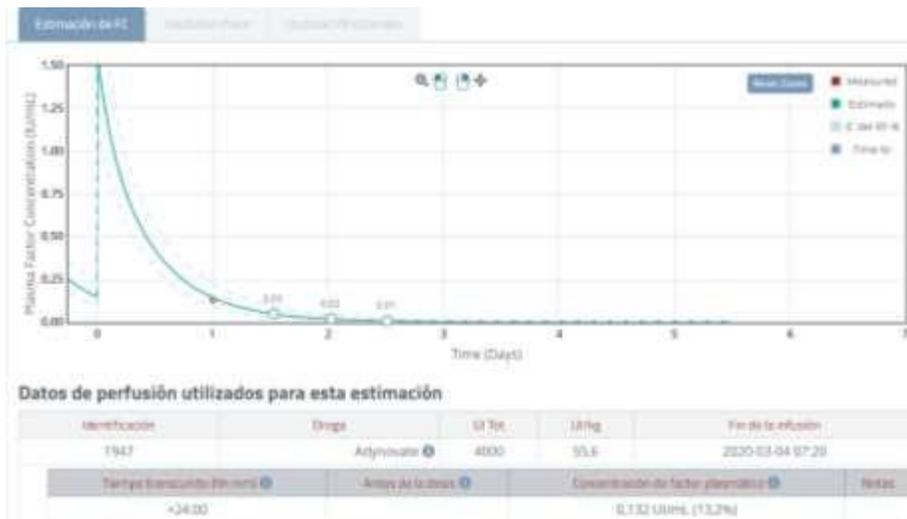
### *Objetivo*

- **Última dosis:** Adynovi® 3000 UI aproximadamente 12h previas a la aparición del edema, 24h antes de acudir al hospital.
- **Exploración física (día +1):** Edematización, no tumefacción ni aumento del calor local. Sin dolor a la palpación.
- **Pruebas de imagen:**
  - Ecografía rodilla derecha (día +1): Abundante líquido sinovial. Se realiza ARTROCENTESIS extrayendo más de 25 ml de líquido.
  - Ecografía rodilla derecha (día +4): Todavía se aprecia líquido espesor de 5,5 mm.
  - Ecografía rodilla derecha (día +9): Persiste líquido, espesor 8,5 mm.
  - Ecografía rodilla derecha (día +11): Persiste líquido, espesor 6 mm.
- **Pruebas microbiológicas:**
  - Día +1: Cultivo bacteriológico lento del líquido articular NEGATIVO.

### **Nuevo estudio PK de Adynovi® y ajustes de la profilaxis**

- Se objetiva la **caída de la  $t_{1/2}$**  de Adynovi® (Figura 5), obteniendo niveles valle a las 24h de 12,5%, lo que supone aproximadamente una  $t_{1/2}$  de 7,75 h frente a la  $t_{1/2}$  previa de 11,75 h.
- Estudio de anticuerpos frente a FVIII (Test Bethesda): negativo
- Se solicita al laboratorio estudiar la posible generación de anticuerpos anti-PEG
- Se cambia a un pauta de Adynovi® 3000 UI/24h para tratar hemartros de rodilla activo. Se valorará el posible switch a otras alternativas.

FIGURA 5. Curva y parámetros PK estimados con WAPPS-HEMO® con Adynovi® (wapps-hemo.org).



## Análisis

Una de las hipótesis que tenemos para justificar la caída de los niveles de Adynovi® es la **posible generación de anticuerpos anti-PEG**. Realmente está poco descrita la generación de anticuerpos anti-PEG con Adynovi®, y no se describe en su ficha técnica. En cambio, sí que se ha descrito ampliamente con Jivi®, otro FVIII-PEG<sup>11</sup>. El desarrollo de anticuerpos específicos de clase IgM anti-PEG neutralizantes se produjo en 1 paciente adulto (0,6% de 159 pacientes) y en 10 de <6 años (23% de los pacientes de esta franja de edad) durante los primeros días de exposición, y se acompañó de una caída brusca de los niveles de FVIII y de una reacción de hipersensibilidad<sup>11</sup>. Un estudio in vitro mostró que estos anti-PEG en muchos casos eran transitorios y no reaccionan con los tejidos ni se asocian con patología<sup>12</sup>. Pese a ello, en estos casos se recomienda interrumpir la administración del FVIII-PEG y cambiar a los pacientes a un producto de FVIII que haya sido eficaz con anterioridad<sup>11</sup>.

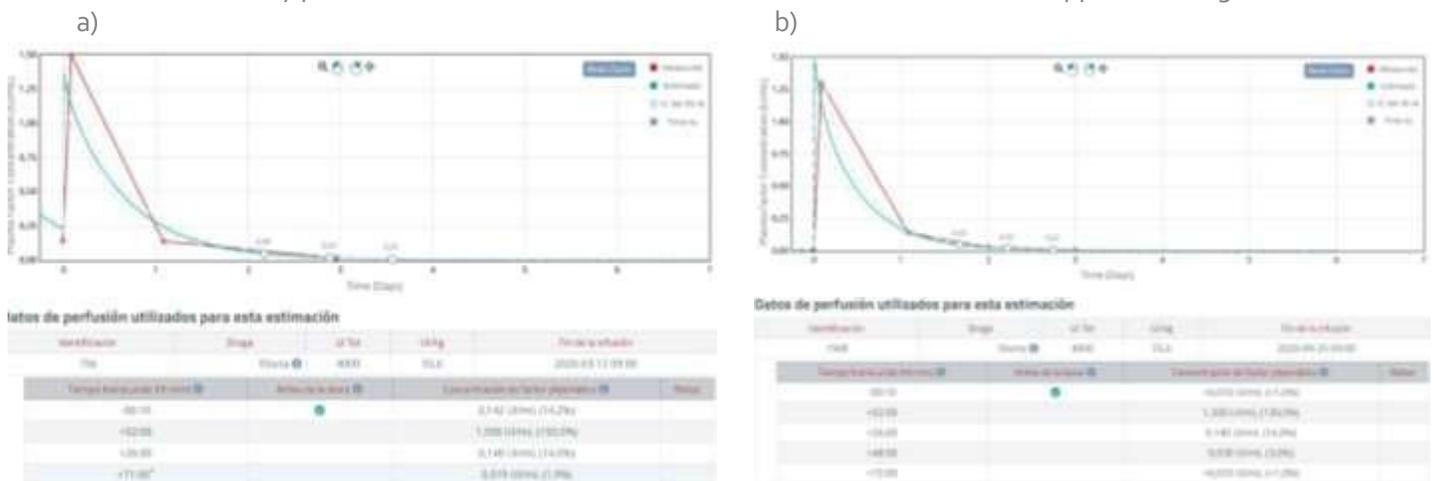
En nuestro caso, la exposición al fármaco era de más de 2 años (contando el ensayo clínico y el último año), **no se detectaron niveles de anticuerpos anti-PEG** ni ninguna reacción de hipersensibilidad, por lo que se descartó esta hipótesis.

La **lenta evolución del hematoma** de rodilla derecha pese a las dosis altas diarias de Adynovi® y la **mala respuesta al fármaco**, obteniendo nuevos niveles a las 24h de 11,4% tras dosis de 3000 UI, hace que se intensifique la pauta a 4000 UI/24h. Tras una semana con dicha pauta se constata la lenta evolución clínica y los niveles inadecuados (13,4% a las 24h,  $t_{1/2}$  7,75 h). **Se decide cambiar de nuevo a Elocta®**, manteniendo inicialmente la pauta de 4000 UI/24h.

## Plan

Se realiza un nuevo estudio PK con Elocta® con la pauta de 4000UI/24h, y se estima una  $t_{1/2}$  11,0 h (Figura 6a), objetivando una cierta recuperación que permite ir espaciando la pauta a 4000 UI/48h. Progresivamente se comprueba ecográficamente que se va reabsorbiendo el líquido sinovial y se reduce la tumefacción. **Se resuelve por completo el hemartro** aproximadamente a los 2 meses y medio del inicio, y se **espacia la pauta a 4000 UI/72h**. En las siguientes consultas se observa una caída progresiva de los niveles de FVIII a las 72h hasta hacerse <1%. Se estima de nuevo la PK **objetivando una nueva caída de la  $t_{1/2}$  8,5 h** (Figura 6b) y pese a la ausencia de hemorragias, se plantea **cambiar a una terapia no sustitutiva como emicizumab** (Hemlibra®), que permita aumentar el grado de protección, reducir el número de infusiones y pasar de la vía intravenosa a la subcutánea. Además, con este cambio se espera obtener un importante ahorro económico debido a las altas dosis de FVIII EHL empleadas.

FIGURA 6. Curva y parámetros PK estimados con WAPPS-HEMO® con Elocta® (wapps-hemo.org).



## Seguimiento

El paciente inicia el 30/10/20 la **pauta de impregnación con emicizumab**, que consiste en **4 semanas** con una pauta de **3 mg/kg/semana** (210 mg, 2 viales de 105 mg). Durante la primera semana el paciente mantiene la profilaxis con Elocta® 4000 UI/3 días para lograr una protección adecuada frente a sangrados mientras se van alcanzado niveles adecuados de emicizumab.

En estas 4 primeras semanas no se desarrolla ningún efecto secundario, ni siquiera reacción en el punto de administración. Pasadas esas cuatro semanas pasa a la **pauta de mantenimiento de 1,5 mg/kg/semana** (1 vial de 105 mg), empleando el FVIII sólo en caso de sangrado.

Tras un año de tratamiento el paciente no ha experimentado **ningún episodio hemorrágico** ni ha requerido de **ninguna dosis adicional de FVIII**. Pese a que no es imprescindible la monitorización de emicizumab en base a los estudios pivotaes y la ficha técnica<sup>4</sup>, hemos medido los niveles plasmáticos de emicizumab obteniendo los valores que se observan en la Tabla 2. No existe un umbral terapéutico establecido, en los ensayos clínicos el IC<sub>95%</sub> de C<sub>SS</sub> 25–80 µg/mL, con valores medios en torno a 40–60 µg/mL, similares a los de nuestro paciente. Hay que tener en cuenta que el nivel extraído en la 3ª semana de impregnación todavía no ha alcanzado el estado estacionario.

TABLA 2. Evolución de los niveles de emicizumab en plasma

TIEMPO	EDAD	INHIB	DOSIS	[Emicizumab] µg/mL VALLE
IMPREGNACIÓN (S <sub>3</sub> )	15 AÑOS	NO	3 mg/kg/sem	38,67
IMPREGNACIÓN (S <sub>4</sub> )	15 AÑOS	NO	3 mg/kg/sem	61,05
PROFILAXIS	15 AÑOS	NO	1,5 mg/kg/sem	59,79
PROFILAXIS	16 AÑOS	NO	1,5 mg/kg/sem	74,46

La pauta de impregnación con emicizumab, que consiste en 4 semanas con 3 mg/kg/semana + FVII cada 4000 UI/3 días, seguidas de una pauta de mantenimiento de emicizumab 1,5 mg/kg/semana. Se han extraído niveles en la semanas 3 y 4 de impregnación, así como en la pauta de mantenimiento se extrae nivel a los 3 meses y a los 9 meses del inicio con emicizumab.

TABLA 3. Cronograma de los tratamientos y pautas empleadas en el paciente

FÁRMACO	ADVATE	ADYNOVI EC	ELOCTA	ADYNOVI	ADYNOVI	ELOCTA	ELOCTA	HEMLIBRA
EDAD	9 AÑOS	9 AÑOS	12 AÑOS	13 AÑOS	14 AÑOS	14 AÑOS	15 AÑOS	15 AÑOS
PAUTA	1250-1250- 1500 UI LMV	2000 UI MV	3000 UI MV	3000 UI MV	4000 UI/24H	4000 UI/72H	4000 UI/48H	3- 1,5 mg/kg/sem
T <sub>1/2</sub>	8 H	SD	10 H	11,75 H	7,75 H	11 H	8,5 H	SD

## DISCUSIÓN

El caso clínico aquí presentando demuestra la importancia y gran utilidad de la monitorización farmacocinética para hacer el seguimiento de la profilaxis en los pacientes hemofílicos (tabla 3). El paciente descrito es un caso excepcional, en el que se observan cambios bruscos en la PK con diferentes FVIII EHL, e incluso una sospecha de generación de anticuerpos anti-PEG.

Disponer de herramientas poblacionales para **guiar la evolución de los niveles plasmáticos nos ha permitido poder ajustar y adaptar la profilaxis a las diferentes situaciones clínicas**. Respecto a las covariables conocidas que pueden afectar a la PK del FVIII, las que más influyen son el peso, la edad y la composición corporal, y en menor medida el FVW y el grupo sanguíneo. En nuestro paciente observamos que la  $t_{1/2}$  del FVIII aumentaba progresivamente con la edad, consecuencia de la mayor proporción de FVW, el transportador natural del FVIII en plasma y el responsable de aumentar su  $t_{1/2}$  a medida que aumenta la edad. En nuestro paciente las bajadas drásticas en la  $t_{1/2}$  no se correspondieron a cambios en las covariables conocidas ni a la generación de anticuerpos frente al FVIII o al PEG. Por ello finalmente se decidió cambiar de estrategia y emplear emicizumab. Con la actual pauta de emicizumab, en la que existe más controversia sobre el papel de la farmacocinética, se abre una nueva oportunidad para la participación de los farmacéuticos en la individualización de los tratamientos.

**Emicizumab** presenta un **mecanismo de acción** y un **comportamiento cinético que difiere mucho de la terapia sustitutiva** con FVIII. Su manejo implica además cambios importantes en las pruebas de laboratorio: a) emplear la prueba de FVIII cromogénica con proteínas bovinas para medir actividad del FVIII, b) emplear la prueba Bethesda cromogénica con proteínas bovinas o el ELISA para anticuerpos anti-FVIII para medir el título de inhibidor de FVIII. Su elevada  $t_{1/2}$ , gran variedad de pautas de administración (semanal, quincenal o mensual) permite una gran versatilidad a la hora de establecer la pauta.

La profilaxis con **emicizumab** proporciona a los pacientes el **equivalente a niveles mantenidos de FVIII 9-10%**, similares a los de un paciente con hemofilia A leve<sup>13</sup>. También se han empleado distintas test globales de la coagulación para medir la efectividad hemostática de emicizumab, como ROTEM o el test de generación de trombina (TGA)<sup>14</sup>, especialmente indicados en cirugías o sangrados activos que requieran el uso conjunto de FVIII o FVII activado (Novoseven®).

La justificación clínica para no monitorizar emicizumab se basa en: a) estabilidad de las concentraciones plasmáticas, tanto entre las diferentes pautas como entre adultos y niños<sup>6</sup>; b) ausencia de un intervalo terapéutico definido; c) relación concentración/respuesta no establecida.

Pese a ello, existe una técnica de laboratorio que permite medir las concentraciones plasmáticas de emicizumab (Stago®), así como aproximaciones basadas en medir FVIII cromogénico con reactivos FX/FIXa humanos y ajustando a un 10% más del valor obtenido. Expertos a nivel internacional indican que **puede estar indicado medir las concentraciones plasmáticas de emicizumab** para medir **adherencia**, descartar presencia de **anticuerpos anti-fármaco** (desarrollados por 5% de los pacientes), o en los **cambios drásticos de peso**. De igual manera, se recomienda emplear **test globales de la coagulación** cuando se emplea emicizumab con otros agentes terapéuticos en tratamiento **episodios hemorrágicos, cirugía o en la inmunotolerancia**<sup>9</sup>.

La experiencia de las Unidades de Farmacocinética en la monitorización de anticuerpos monoclonales como infliximab, adalimumab o vedolizumab, en los que *a priori* no era necesario monitorizar, nos hace pensar que la medición de **niveles de emicizumab** puede permitir en un **futuro próximo ayudarnos a individualizar tratamientos**. Se había desarrollado un modelo poblacional PK con los pacientes y voluntarios sanos de los ensayos fase I/II con la finalidad de establecer pautas de dosificación de los ensayos fase III<sup>15</sup>. Recientemente se ha publicado un **modelo poblacional de emicizumab** empleando los datos PK de todos los pacientes de los 4 ensayos fase III<sup>6</sup>, mostrando el **peso como principal covariable** que afecta a la exposición, pero mostrando también influencia de los niveles de albúmina, la edad y la raza negra. También se observa una tendencia a obtener niveles más bajos de emicizumab en los pacientes con tasas anuales de sangrados (ABR) mayores de 4. Ninguno de estos modelos ha extendido su empleo ni se incluye en plataformas como WAPPS-Hemo hasta la fecha.

Para poder emplear estos modelos poblacionales es fundamental establecer los niveles objetivo de emicizumab en práctica clínica, y los farmacéuticos podemos tener un papel clave en este tipo de investigaciones. Una revisión sistemática realizada por farmacéuticos de la Universidad de Utrecht propone reducir el **nivel objetivo de emicizumab a 30 µg/mL**, ya que apenas hay diferencias en las tasas de sangrados obtenidas con 30 y 50 µg/mL (ABR 2,4 vs 1,9)<sup>16</sup>. Un reciente estudio ya ha empleado la PK y los modelos poblacionales para **ajustar la dosis de emicizumab en pacientes pediátricos**<sup>17</sup>. Actualmente existen técnicas que nos permiten tanto medir la efectividad de emicizumab (TGA o ROTEM) como la medición directa de los niveles plasmáticos de emicizumab, aunque muy pocos laboratorios disponen de dichas técnicas y su utilidad clínica todavía es muy limitada.



## CONCLUSIONES

- Existe una elevada variabilidad en los niveles de FVIII entre pacientes, lo que justifica el empleo de herramientas poblacionales para ajustar por farmacocinética.
- La correlación entre niveles plasmáticos FVIII y eficacia clínica está demostrada.
- El empleo de la farmacocinética es el estándar en la individualización de la profilaxis con FVIII, así como en los cambios a FVIII de vida media extendida.
- *A priori*, emicizumab no precisa monitorización farmacocinética.
- Conocer los niveles de emicizumab puede ser de utilidad para medir adherencia, descartar presencia de anticuerpos anti-fármaco o cambios drásticos de peso.
- El desarrollo de modelos poblacionales y el establecimiento de niveles umbral de emicizumab puede ayudar a establecer el empleo de la farmacocinética en su ajuste en un futuro próximo.



## REFERENCIAS

1. Advate®. Ficha técnica. Takeda Manufacturing Austria AG. Disponible en AEMPS.
2. Adynovi®. Ficha técnica. Takeda Manufacturing Austria AG. Disponible en AEMPS.
3. Elocta®. Ficha técnica. Laboratorios Swedish Orphan Biovitrum S.L. Disponible en AEMPS.
4. Hemlibra®. Ficha técnica. Roche Farma. Disponible en AEMPS.
5. Björkman S, Oh M, Spotts G, et al. Population pharmacokinetics of recombinant factor VIII: the relationships of pharmacokinetics to age and body weight. *Blood*. 2012;119:612-8.
6. Retout S, Schmitt C, Petry C, et al. Population Pharmacokinetic Analysis and Exploratory Exposure-Bleeding Rate Relationship of Emicizumab in Adult and Pediatric Persons with Hemophilia A. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59(12):1611-1625.
7. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition [published correction appears in *Haemophilia*. 2021;27(4):699]. *Haemophilia*. 2020;26 Suppl 6:1-158.
8. Iorio A, Iserman E, Blanchette V, et al. Target plasma factor levels for personalized treatment in haemophilia: a Delphi consensus statement. *Haemophilia*. 2017;23:e170-9.
9. Iorio A, Blanchette V, Blatny J, et al. Estimating and interpreting the pharmacokinetic profiles of individual patients with hemophilia A or B using a population pharmacokinetic approach: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2017;15:2461-5.
10. Bowyer AE, Lowe AE, Tiefenbacher S. Laboratory issues in gene therapy and emicizumab. *Haemophilia*. 2021;27 Suppl 3:142-147.

11. JIVI®. Ficha técnica. Bayer. Disponible en AEMPS.
12. Lubich C, Allacher P, de la Rosa M, et al. The Mystery of Antibodies Against Polyethylene Glycol (PEG) - What do we Know? *Pharm Res.* 2016;33(9):2239-49.
13. Ferrière S, Peyron I, Christophe OD, et al. A hemophilia A mouse model for the in vivo assessment of emicizumab function. *Blood.* 2020; 136(6):740-748.
14. Kizilocak H, Marquez-Casas E, Malvar J, et al. Determining the approximate factor VIII level of patients with severe haemophilia A on emicizumab using in vivo global haemostasis assays. *Haemophilia.* 2021; 27(5):730-735.
15. Yoneyama K, Schmitt C, Kotani N, et al. A pharmacometric approach to substitute for a conventional dose-finding study in rare diseases: example of phase III dose selection for emicizumab in hemophilia A. *Clin Pharmacokinet.* 2018;57(9):1123-34.
16. Donners AAMT, Rademaker CMA, Bevers LAH, et al. Pharmacokinetics and Associated Efficacy of Emicizumab in Humans: A Systematic Review *Clin Pharmacokinet.* 2021;[published online ahead of print, 2021 Aug 13]. doi:10.1007/s40262-021-01042-w
17. Yoneyama K, Schmitt C, Chang T, et al. A Model-Based Framework to Inform the Dose Selection and Study Design of Emicizumab for Pediatric Patients with Hemophilia A. *J Clin Pharmacol.* 2021;[published online ahead of print, 2021 Sep 21]. doi:10.1002/jcph.1968

Editado por: Grupo de Farmacocinética de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria  
C/ Serrano, 40. 28001 Madrid  
Tel: +34 91 571 44 87 Fax: +34 91 571 45 86  
Email: [sefh@sefh.es](mailto:sefh@sefh.es)  
Web: <http://www.sefh.es>  
ISSN: 2697-083X