

MINISTÉRIO DA SAÚDE

EMICIZUMABE POR PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDORES DO FATOR VIII REFRATÁRIOS AO TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA

PORTARIA CONJUNTA SAES/SCTIE/MS
Nº 15, DE 26 DE AGOSTO DE 2021

INTRODUÇÃO

As hemofilias são doenças hemorrágicas hereditárias ligadas ao cromossomo X. Existem dois tipos principais, A e B, relacionados à deficiência nos fatores de coagulação VIII e IX, respectivamente. A hemofilia A é mais prevalente. A gravidade é classificada com base no nível de atividade coagulante do fator deficiente. O tratamento envolve a reposição do fator. A **Hemofilia Congênita tipo A** tem como principal complicação do tratamento o desenvolvimento de inibidores, que são aloanticorpos direcionados contra o fator VIII infundido durante o tratamento de reposição. Eles surgem em 20% a 35% dos casos, sendo mais comuns na forma grave. Inibidores interferem na resposta a sangramentos, tornando os concentrados de fator VIII ineficazes. A imunotolerância, tratamento que envolve infusões frequentes de altas doses de fator VIII, é a única opção para erradicar 60% a 80% dos inibidores. Essa abordagem é indicada para pacientes com inibidores persistentes de alto título, exigindo agentes de *bypassing* (concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado [CCPa] ou concentrado de fator VII ativado recombinante [rFVIIa]) em casos graves. Contudo, 20% a 40% dos pacientes podem não responder, necessitando do uso contínuo de agentes de *bypassing*, que são menos eficientes e mais dispendiosos. Além disso, os inibidores podem recidivar após o tratamento de imunotolerância.

O **emicizumabe** é um anticorpo monoclonal humanizado do tipo imunoglobulina G4, com estrutura biespecífica que se liga ao fator IX ativado e ao fator X. Produzido por tecnologia de ácido nucleico recombinante em células CHO (*chinese hamster ovary*), o emicizumabe restaura a função do fator VIII ativado essencial para a hemostasia. Sua ação e regulação são distintas do fator VIII, pois pode se ligar ao FIXa, FX, zimogênio FIX e FX ativado. Como anticorpo biespecífico, não é regulado pelos mecanismos do fator VIII. Foi incorporado no Brasil, para o tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidores contra o fator VIII que não responderam ao tratamento de imunotolerância.

TRATAMENTO

CUIDADOS PRÉVIOS AO INÍCIO DO TRATAMENTO

- Incluir o paciente no Sistema HemovidaWeb Coagulopatias (HWC), que visa organizar a gestão de pacientes e a prescrição do emicizumabe. O médico solicita a exclusão do paciente com falha no tratamento de imunotolerância no sistema. Após validação pelo MS, o médico solicita a inclusão para o uso do emicizumabe, preenchendo um formulário no Sistema, validado pela equipe técnica. O Centro de Hemofilia faz o upload do formulário de aprovação e termo de esclarecimento assinados. Após esse processo, o paciente pode receber o medicamento.
- Realizar avaliação clínica e laboratorial. Essa avaliação inclui além da revisão do histórico médico a solicitação dos seguintes exames: Título do inibidor (teste de Bethesda modificado) dosado, no máximo, 30 dias antes do início do emicizumabe; Exames sorológicos para os vírus HIV, HTLV, hepatites B e C devem ter sido realizados em data máxima de 12 meses antes da data de inclusão. Outros exames que façam parte do exame periódico do adulto ou da criança poderão ser realizados.
- Verificar recomendações para antes do início do uso do emicizumabe:
 - O CCPa não deve ser dispensado a nenhum paciente que estiver em uso ou for iniciar o uso de emicizumabe. Por isso, antes de iniciar o uso de emicizumabe, todos os pacientes deverão ter utilizado todos os frascos de CCPa que estiverem em sua posse. Essa orientação deverá ser seguida entre 1 a 3 meses antes do início do emicizumabe. O Centro de Hemofilia deverá ser responsabilizar pela estrita observação e controle de devolução de todos os frascos de CCPa.
 - Os agentes *bypassing* (CCPa e rFVIIa) devem ser interrompidos, pelo menos, 24 horas antes do início do tratamento com emicizumabe.
 - Todo paciente, antes de iniciar o uso de emicizumabe, deverá receber um plano de tratamento individualizado para episódios hemorrágicos.
 - O setor de farmácia do Centro de Hemofilia deverá dispensar, juntamente com o emicizumabe, uma (1) dose de rFVIIa (90 microgramas por kg), que deverá ser utilizado por infusão endovenosa no caso de haver hemorragia persistente. Excepcionalmente, caso o paciente resida a mais de 3 horas do Centro ou Hospital, este poderá dispensar duas (2) dose de doses de rFVIIa (90 microgramas por kg).

CID 10

D66 Deficiência hereditária do fator VIII

D68.3 Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Paciente com hemofilia A congênita com inibidores clinicamente persistentes (inibidor de alto título ou alta resposta), ou seja, que demande o uso de agentes de *bypassing* para atingir hemostasia e que tenha apresentado “falha” do tratamento de imunotolerância ou que tenha apresentado recidiva de inibidores (inibidor de alto título ou alta resposta), após ter atingido resposta total ou parcial por pelo menos 6 meses.
- Paciente cadastrado no sistema de informação vigente de registro de pacientes com doenças hemorrágicas hereditárias do Ministério da Saúde (MS).
- Avaliação favorável da equipe multidisciplinar do Centro de Hemofilia e existência de condição para transporte, armazenamento e aplicação do medicamento (**Anexos 1A e 1B**).
- Assinatura de termo de esclarecimento e responsabilidade pelo paciente ou seu responsável (**Anexo 2**).
- Compromisso do paciente, pais ou responsáveis a registrar todas as infusões em planilha própria (**Anexo 3**) e apresentá-la ao Centro de Hemofilia até, no máximo, a cada 2 meses.

Nota 1: O critério de “falha” está definido na versão vigente do Protocolo de imunotolerância para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidor (MS).

Nota 2: Para ser elegível ao uso de emicizumabe, o tratamento de imunotolerância deve ter sido comprovadamente realizado através de oficialização junto ao órgão competente do MS e conforme o protocolo vigente do MS (Protocolo de imunotolerância para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidor).

Ver **Anexos** no documento completo **Protocolo de Uso Emicizumabe** PT nº 15, de 26/08/2021

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Reação alérgica grave ou desenvolvimento de anticorpos anti-emicizumabe deverão ser excluídos; OU
- Ocorrência de evento tromboembólico ou de microangiopatia trombótica.

TRATAMENTO (continuação)

ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

Orientações Gerais

- Durante as primeiras quatro semanas de uso do emicizumabe, é crucial monitorar possíveis sangramentos, pois o medicamento leva alguns dias para começar a agir. Em caso de sangramento, rFVIIa é utilizado; se não houver resposta, o CCPa pode ser usado com doses baixas (máximo de 50 UI/kg/dose e não mais que 100 UI/kg/dia), com monitoramento rigoroso.
- O emicizumabe é administrado via subcutânea, preferencialmente nos locais: parte inferior do abdômen, faces anteriores das coxas e parte posterior externa dos braços. Recomenda-se alternar os locais para evitar reações locais. Não deve ser aplicado em áreas eritematosas, com hematoma, sensíveis, endurecidas ou com manchas/cicatrizes. Outros medicamentos subcutâneos devem ser injetados em regiões diferentes.
- O emicizumabe é indicado apenas para a profilaxia de sangramentos, não sendo destinado ao tratamento de hemorragias já ocorridas (episódico ou sob demanda).

Apresentação

O emicizumabe é fornecido em solução injetável, em 4 apresentações com diferentes concentrações:

- 30 mg em 1,0 mL (30 mg por mL)
- 60 mg em 0,4 mL (150 mg por mL)
- 105 mg em 0,7 mL (150 mg por mL)
- 150 mg em 1,0 mL (150 mg por mL)

A dose inicial recomendada de emicizumabe é de 3 mg/kg por semana durante as primeiras 4 semanas (dose de ataque), seguida por 1,5 mg/kg por semana ou 3,0 mg/kg a cada duas semanas (dose de manutenção). A escolha entre a dose semanal ou quinzenal leva em consideração o peso do paciente e a eficiência econômica. Se o volume subcutâneo for superior a 2 mL, pode ser necessário dividir a dose em duas injeções subcutâneas.

Importante observar que a apresentação de 30 mg/1,0 mL não pode ser usada na mesma aplicação (seringa) que as apresentações de 60 mg/0,4 mL, 105 mg/0,7 mL ou 150 mg/1,0 mL, devido à sua concentração menor. As três últimas apresentações podem ser utilizadas na mesma aplicação.

EPISÓDIOS HEMORRÁGICOS DURANTE O USO DO EMICIZUMABE

A ocorrência de episódios hemorrágicos durante a profilaxia com emicizumabe pode ser decorrente de: (i) uso inadequado do medicamento, por dose incorreta ou falha de aplicação (falta de adesão ao tratamento); (ii) grande necessidade de hemostasia, como na ocorrência de trauma ou atividade que necessite de níveis hemostáticos maiores; ou (iii) desenvolvimento de anticorpo antimedicação, ou seja, aparecimento de um anticorpo capaz de inibir a função do emicizumabe.

Embora os episódios hemorrágicos sejam reduzidos nos pacientes em uso do emicizumabe, estes ainda assim podem ocorrer. Por isso, em pacientes em uso de emicizumabe, recomenda-se não iniciar o tratamento da suposta hemorragia (em especial das hemartroses e hematomas musculares não volumosos) imediatamente após a suspeita de sangramento, mas tratá-las apenas se os sintomas progredirem.

Tipo de Sangramento	Conduta
Leve	Auto-administrar dose de 90 microgramas/kg de concentrado de fator VII ativado recombinante e contatar imediatamente o Centro de Hemofilia. Esta mesma dose poderá ser repetida dentro de 2 a 4 horas, se o sangramento não tiver cessado.
Grave	Auto-administrar dose de 90 microgramas/kg de concentrado de fator VII ativado recombinante e entrar em contato imediato com o Centro de Hemofilia ou o hospital de referência para admissão imediata. É crítico saber o título de inibidor do fator VIII, para a decisão terapêutica hemostática adjuvante.
Mucosos menos graves	Apenas o ácido tranexâmico pode ser suficiente. O ácido tranexâmico não deve ser usado em conjunto com o CCPa, mas pode ser usado concomitantemente com rFVIIa.

O tratamento com CCPa deve ser evitado e reservado como última opção, especialmente se o sangramento não responde ao rFVIIa. A dose de CCPa deve ser significativamente menor do que a usual para pacientes com hemofilia, variando de 20 a 30 UI por kg por dose, podendo chegar a, no máximo, 50 UI por kg por dose, mas não ultrapassando 100 UI por kg por dia.

A administração de CCPa deve ocorrer em um Centro de Hemofilia ou ambiente hospitalar preparado para urgências. Pacientes em uso de emicizumabe podem ter até duas doses de 90 microgramas por kg de rFVIIa disponíveis para tratamento emergencial em casa, sujeito à avaliação médica. Se o uso simultâneo de CCPa com emicizumabe for necessário, a dose máxima de CCPa deve ser respeitada, com monitoramento cuidadoso de eventos tromboembólicos e microangiopatia trombótica.

Diante da suspeita clínica de microangiopatia trombótica, deve-se solicitar:

- Hemograma com hematoscopia.
- Contagem de reticulócitos.
- Provas da função renal.
- Dosagem da desidrogenase láctica.
- Dosagem sérica de bilirrubina.
- Dosagem sérica de haptoglobina.
- Outros exames: TTPa, TP, fibrinogênio, D-dímero, etc.

CIRURGIA EM PACIENTES EM USO DE EMICIZUMABE

Deve-se considerar o adiamento de qualquer cirurgia eletiva ou não urgente até que mais dados estejam disponíveis sobre o uso do emicizumabe.

Todos os procedimentos cirúrgicos, por menores que sejam, devem ser discutidos previamente com médicos experientes e devem ser realizados em um hospital com suporte da equipe de especialistas do Centro de Hemofilia.

Ver item 6.2.2 Terapia de reposição no documento completo Protocolo de Uso Emicizumabe PT nº 15, de 26/08/2021

MONITORAMENTO LABORATORIAL DURANTE O TRATAMENTO

O monitoramento da resposta ao emicizumabe é essencialmente clínico e, na maior parte dos casos, não há necessidade de acompanhamento laboratorial.

Na prática clínica, para confirmar a presença de emicizumabe em amostras de plasma de pacientes com hemofilia A tratados com essa medicação, é indicado o uso do TTPa, cujo resultado será normal ou abaixo da faixa normal. Para medir o nível de fator VIII na presença de emicizumabe ou detectar anticorpos neutralizadores (inibidores) de fator VIII, é recomendado um ensaio fator VIII cromogênico que utiliza reagentes de origem bovina. Para mensurar a concentração de emicizumabe ativo no plasma, um teste de fator VIII coagulométrico modificado calibrado com calibradores específicos para emicizumabe pode ser utilizado, embora esses reagentes ainda não estejam disponíveis no Brasil.

Ver item 7. Monitoramento Laboratorial durante o Tratamento no documento completo Protocolo de Uso Emicizumabe PT nº 15, de 26/08/2021

EVENTOS ADVERSOS

As reações adversas notificadas com mais frequência e observadas em $\geq 10\%$ dos pacientes tratados com, pelo menos, uma dose de emicizumabe foram: reações no local de aplicação (21%), cefaleia e artralgia. Nos estudos clínicos fase III alguns pacientes foram retirados do tratamento por eventos adversos, tais como microangiopatia trombótica, necrose cutânea e tromboflebite superficial, cefaleia e reação no local da aplicação e desenvolvimento de anticorpo neutralizante anti-emicizumabe associado à perda de eficácia.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Existem poucos estudos sobre interação medicamentosa com o emicizumabe. A experiência clínica sugere a existência de interação medicamentosa entre emicizumabe e CCPa. Existe uma possibilidade de hipercoagulabilidade com o uso concomitante de rFVIIa ou fator VIII com o emicizumabe com base em experimentos pré-clínicos, embora a relevância clínica desses dados não seja conhecida. Inexistem estudos que tenham incluído mulheres grávidas, nutrízes ou crianças com menos de 1 ano.

EXCLUSÃO DO PACIENTE

A exclusão do paciente é de responsabilidade do Centro de Hemofilia, que deverá fazê-lo diante de reação adversa grave ao emicizumabe ou desenvolvimento de anticorpo neutralizante anti-emicizumabe. A exclusão do paciente deverá ser oficializada no sistema de informação vigente. O paciente que foi a óbito também deverá ser excluído.

Diante da exclusão do paciente, o mesmo deverá voltar a usar os agentes de *bypassing*. Entretanto, devido a meia-vida longa do emicizumabe, a recomendação do uso preferencial do rFVIIa para o tratamento das hemorragias deve ser seguida por 6 meses após a interrupção do emicizumabe.

MONITORAMENTO

Os centros de hemofilia deverão ter fluxo implantado e definido sobre notificação de eventos adversos ao emicizumabe para garantir a segurança no uso do medicamento. Quaisquer eventos adversos relacionados ao uso de emicizumabe deverão ser notificados no sistema VigiMed e no sistema de informação vigente do Programa do Ministério da Saúde. Uma cópia da notificação deverá ser enviada para a Coordenação-Geral de Sangue e Hemoderivados (sangue@saude.gov.br). Concomitantemente, deve-se reportar qualquer evento adverso à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa).

MANUTENÇÃO DE REGISTROS

A prescrição do emicizumabe deverá ser feita e assinada pelo médico assistente. A dispensação deve-se dar na farmácia do Centro de Hemofilia, ao paciente ou a seu responsável, em doses suficientes para uso por 1 a 2 meses, no máximo. O médico se responsabiliza pela prescrição a cada 1 ou 2 meses, de acordo com as condições de cada paciente. Ao retirar o medicamento na farmácia do Centro, o paciente ou seu responsável deverá assinar impresso com as quantidades dispensadas e se responsabilizar pela guarda adequada e uso racional do produto, tal como orientado (Anexo 4). Antes da dispensação, a cada 1-2 meses, o peso do paciente deve ser conferido e anotado e a dose recalculada, caso necessário.

As consultas médicas deverão ocorrer, no máximo, a cada 2 meses nos primeiros seis meses do uso do emicizumabe; a cada 3 meses, entre 6-12 meses de uso; e a partir do segundo ano, a cada 6-12 meses.

Devido à complexidade dos pacientes e do seu tratamento, a assistência a pacientes com hemofilia e inibidor, o tratamento de imunotolerância e o monitoramento de uso de emicizumabe devem ser realizados nos Centros de Hemofilia de maior complexidade (centro de referência do Estado) por equipe experiente no cuidado destes pacientes.

Caso o paciente seja acompanhado no centro de hemofilia regional, o centro de referência do Estado deverá se responsabilizar pelo treinamento, monitoramento e supervisão do uso e da dispensação pela equipe técnica daquele centro, prestando consultorias periódicas e sempre que necessário.

Todas as doses de emicizumabe, assim como o uso de qualquer outro medicamento procoagulante (incluindo agentes *bypassing*), devem ser cuidadosamente registradas durante o tratamento, tanto hospitalar quanto domiciliar. De particular importância, nas novas terapias, a vigilância e notificação de qualquer evento adverso é essencial.

Assim, os pacientes (ou seus responsáveis) deverão registrar todas as infusões de emicizumabe, bem como o uso de quaisquer outros procoagulantes e agentes *bypassing*, utilizando o Anexo 3 ou planilha similar, que deve retornar ao Centro de Hemofilia antes da próxima dispensação. As dispensações do emicizumabe somente poderão ser feitas mediante a apresentação do Anexo 3 ou planilha similar preenchida e conferida pelo Centro de Hemofilia, assim como a devolução dos materiais perfuro-cortantes e frascos de emicizumabe.

ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE

O paciente deverá ser avaliado através de consulta presencial nas semanas 1, 2, 3, 4 e 5. Nessas ocasiões, o paciente ou seu responsável será orientado quanto aos princípios do medicamento, mecanismo de ação, via de aplicação, armazenamento, reações adversas, conduta em caso de sangramento, etc. Nos primeiros 6 meses, o paciente deverá ser avaliado, no máximo, a cada 2 meses através de consulta presencial. Entre 6-12 meses, o paciente deverá ser avaliado a cada 3 meses. A partir de 12 meses, o paciente deverá ser avaliado a cada 6-12 meses.

DISPENSÇÃO DO EMICIZUMABE

A dispensação do medicamento deverá ocorrer mediante prescrição médica, após pesagem do paciente e deverá ser controlada pela farmácia do Centro de Hemofilia, que poderá dispensar o medicamento até, no máximo, a cada 2 meses. O emicizumabe somente deverá ser dispensado por farmacêutico na farmácia no Centro de Hemofilia. Esta medida visa a garantir a segurança e o uso racional do medicamento, além de possibilitar as orientações de uso ao paciente. Nota: Nos Centros de Hemofilia em que não há farmacêutico, o medicamento poderá ser dispensado por profissional de enfermagem, desde que adequadamente treinado por farmacêutico do Centro Coordenador, que deverá se responsabilizar pelos treinamento e monitoramento da dispensação.

ORIENTAÇÕES SOBRE USO E ARMAZENAMENTO DO EMICIZUMABE

O produto deve ser armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2°C a 8°C) e não pode ser congelado, devendo ser mantido dentro do cartucho para proteger o emicizumabe da luz. Não se deve agitar o frasco. Após retirados da refrigeração, os frascos que não forem abertos podem ser mantidos em temperatura ambiente (abaixo de 30°C) por até sete dias. Depois de armazenados em temperatura ambiente, os frascos não abertos podem voltar à refrigeração. O tempo de armazenamento cumulativo em temperatura ambiente não deve exceder sete dias.

ANEXOS

A seguir, são listados **todos os anexos disponíveis no documento completo Protocolo de Uso Emicizumabe PT nº 15, de 26/08/2021.**

Anexo 1A: Ficha de avaliação da equipe multiprofissional para o uso de emicizumabe por pacientes com hemofilia a e inibidores refratários ao tratamento de imunotolerância: avaliação de enfermagem; avaliação de serviço social; avaliação de psicologia; avaliação de farmácia.

Anexo 1B: Formulário de aprovação da equipe multiprofissional para o uso de emicizumabe por pacientes com Hemofilia A e inibidores refratários ao tratamento de imunotolerância.

Anexo 2: Termo de esclarecimento e responsabilidade do emicizumabe para o tratamento de pacientes com Hemofilia A e inibidores que não responderam ao tratamento de imunotolerância.

Anexo 3: Controle da aplicação domiciliar de emicizumabe.

Anexo 4: Plano de tratamento com emicizumabe de pacientes com Hemofilia A e inibidores que não responderam ao tratamento de imunotolerância.

Anexo 5: Cálculo da dose de manutenção do emicizumabe.

Anexo 6: Cartão de alerta do paciente em uso de emicizumabe.

As informações inseridas neste material tem a finalidade de direcionar a consulta rápida dos principais temas abordados no PCDT. A versão completa corresponde a Portaria Conjunta SCTIE/SAES/MS nº 15, de 26 de agosto de 2021 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/20210831_pu_emicizumabe_hemofilia.pdf

