

MINISTÉRIO DA SAÚDE

EMICIZUMABE PARA TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM HEMOFILIA A MODERADA E GRAVE E INIBIDORES DO FATOR VIII DA COAGULAÇÃO SANGUÍNEA

PORTARIA CONJUNTA SAES/SECTIC/MS
Nº 12, DE 09 DE OUTUBRO DE 2024

INTRODUÇÃO

As hemofilias são doenças hemorrágicas hereditárias ligadas ao cromossomo X, afetando principalmente homens e sendo transmitidas por mães portadoras da mutação em cerca de 70% dos casos. São classificadas conforme a deficiência do fator de coagulação em tipo A (fator VIII) e tipo B (fator IX), sendo a hemofilia A cinco vezes mais comum. Clinicamente, ambas são semelhantes e classificadas em leve, moderada ou grave, conforme a atividade coagulante do fator deficiente. Os sintomas incluem sangramentos espontâneos ou pós-traumáticos, principalmente em articulações e músculos, com maior frequência e gravidade em casos mais severos.

O tratamento baseia-se na reposição do fator de coagulação, seja de origem plasmática ou recombinante. No entanto, uma complicação importante é o desenvolvimento de inibidores, anticorpos que neutralizam o fator infundido, tornando o tratamento ineficaz. Isso ocorre em 20% a 35% dos casos de hemofilia A, especialmente nos mais graves. Quando há inibidores, o tratamento envolve agentes de *bypassing*, como o concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) ou o fator VII ativado recombinante (rFVIIa). Em casos resistentes, é utilizada a imunotolerância, que consiste na infusão prolongada de altas doses do fator VIII, com sucesso em 60% a 80% dos pacientes, embora possa falhar e necessitar de estratégias adicionais.

O emicizumabe, um anticorpo monoclonal biespecífico, foi aprovado para profilaxia de hemorragias em pacientes com hemofilia A congênita, com ou sem inibidores do fator VIII. O emicizumabe liga-se ao fator IX ativado e ao fator X, substituindo a função do fator VIII na coagulação. Diferente do fator VIII, não é regulado pelos mecanismos tradicionais de ativação e inativação, proporcionando níveis estáveis de hemostasia e reduzindo drasticamente os sangramentos.

Apesar de sua alta eficácia, hemorragias ainda podem ocorrer durante o uso do emicizumabe, exigindo tratamento adicional com fator VIII ou agentes de *bypassing*, especialmente em sangramentos graves e cirurgias de grande porte. Este protocolo busca regulamentar os critérios e procedimentos para o uso do emicizumabe em pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII, direcionando profissionais de saúde e gestores para otimizar o cuidado e as decisões clínicas.

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO: A suspeita clínica de inibidores contra o fator VIII da coagulação ocorre quando um paciente com hemofilia A passa a responder de forma inadequada à reposição com o concentrado de fator VIII da coagulação, seja durante a profilaxia ou durante o tratamento de um sangramento agudo. Em pacientes sem inibidores esta reposição deve ser suficiente para prevenir a quase totalidade dos sangramentos espontâneos e a controlar rapidamente quadros de sangramento agudo. Qualquer resposta distinta desta deve suscitar a suspeita clínica, e a realização de testes laboratoriais específicos para este fim.

DIAGNÓSTICO LABORATORIAL: "Teste de Bethesda modificado" ou "quantificação de inibidores", que determina os títulos de anticorpos inibitórios no plasma do paciente. Valores até 0,6 UB/mL são considerados negativos.

TRATAMENTO

AValiação CLÍNICA E LABORATORIAL PRÉVIA À TERAPIA COM EMICIZUMABE

- Revisão do histórico médico da hemofilia A e suas complicações.
- Análise de outros históricos médicos relevantes (clínicos e laboratoriais).
- Investigação de histórico pessoal ou familiar de risco aumentado para microangiopatia trombótica ou eventos tromboembólicos.
- Teste de Bethesda modificado para título do inibidor, realizado nos últimos 90 dias antes da solicitação do emicizumabe.

CID 10

D66 Deficiência hereditária do fator VIII

D68.3 Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Críticos de inclusão para pacientes em imunotolerância:

- Paciente com hemofilia A congênita, moderada ou grave, com inibidores, em tratamento de imunotolerância no momento da solicitação, independentemente do título de inibidor atual.

Críticos de inclusão para pacientes que não estão realizando imunotolerância:

- Paciente com hemofilia A congênita, moderada ou grave, com inibidores clinicamente relevantes, definidos neste Protocolo como: (a) título no momento da entrada no protocolo acima de 2UB/mL; e (b) com necessidade documentada de uso de agentes de *bypassing* antes da inclusão.
- Observação: pacientes com títulos de inibidores entre 0,6 UB/mL e 2 UB/mL devem ser reexpostos ao fator VIII para confirmação da resposta anamnética, independente de caracterização anterior de títulos acima de 2 UB/mL. Caso estes pacientes tenham dosagem acima de 2 UB/mL nos 6 meses anteriores, e o critério de inclusão (b) esteja contemplado, o paciente poderá ser incluído sem necessidade de reexposição.

Nota 1: a quantificação de inibidor deve ser documentada através de laudo laboratorial completo (com timbre e assinatura do responsável técnico), com data de até 3 meses antes da solicitação de inclusão. E os demais critérios de inclusão devem ser evidenciados e justificados através de relatório médico solicitando e justificando a inclusão do paciente neste protocolo.

Nota 2: a reexposição ao fator VIII para pacientes com títulos entre 0,6 UB/mL e 2 UB/mL deverá ser feita através da infusão de 25 U/kg a 50 U/kg de fator VIII (preferencialmente aquele associado ao desenvolvimento do inibidor), seguido pela coleta de nova quantificação de inibidor de fator VIII, após 1 semana a 4 semanas desta infusão, a critério de cada Centro de Tratamento de Hemofilia (CTH). Esta verificação da presença de resposta anamnética pode ser feita sempre que indicada pela equipe médica.

Nota 3: pacientes cujo diagnóstico inicial da presença do inibidor for feito posteriormente à implementação deste Protocolo de Uso poderão ser incluídos sem a necessidade de documentação do uso prévio de agentes de *bypassing*, desde que haja evidência da relevância clínica do inibidor, que pode ser atestada pela redução ou perda da resposta ao fator VIII ou pela persistência de títulos acima de 2UB/mL em mais de uma quantificação.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Pacientes que apresentem intolerância, hipersensibilidade ou contraindicação ao emicizumabe deverão ser excluídos ao uso do medicamento.

TRATAMENTO (continuação)

RECOMENDAÇÕES PRÉVIAS AO INÍCIO DO USO DO EMICIZUMABE

Inclusão do paciente no sistema informatizado

- O paciente deve ser cadastrado no Sistema HemovidaWeb Coagulopatias (HWC) do Ministério da Saúde (MS).
- O médico responsável deve preencher o formulário do HWC e anexar o laudo laboratorial comprovando a presença do inibidor.
- A solicitação será avaliada pelo Comitê Técnico de Assessoramento (CTA).
- Crêterios obrigatórios para inclusão no HWC
 - Cadastro ativo do paciente no HWC.
 - Avaliação positiva da equipe multidisciplinar do CTH quanto às condições de transporte, armazenamento e aplicação do medicamento.
 - Assinatura do Termo de Anuência (Apêndice 2).
 - Assinatura do Termo de Esclarecimento e Responsabilidade pelo paciente ou responsável (Apêndice 3).
 - Compromisso do paciente/responsável em registrar as infusões e apresentar os dados ao CTH a cada dois meses.
- Devolução dos frascos do medicamento para controle de descarte adequado.
- Upload dos documentos no sistema HWC como um único arquivo.

Cuidados relacionados ao uso prévio de agentes *bypassing*

- O concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa) não deve ser dispensado a nenhum paciente que estiver em uso ou for iniciar o uso de emicizumabe.
- 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 enquanto estiver em tratamento com emicizumabe.
- O setor de farmácia do CTH poderá dispensar, juntamente com o emicizumabe, uma (1) dose de rFVIIa (90 mcg/kg), que deverá ser utilizada por infusão intravenosa no caso de haver hemorragia persistente. Caso o paciente resida a mais de 3 horas do Centro de Hemofilia ou Hospital, este poderá dispensar duas (2) doses de rFVIIa (90 mcg/kg) (conforme seção Início do Tratamento do protocolo de uso).

INÍCIO DO TRATAMENTO COM EMICIZUMABE

- Antes de iniciar o tratamento com emicizumabe**, o médico e a equipe de enfermagem devem registrar a data da última infusão de CCPa no prontuário do paciente e garantir a devolução de todos os frascos em sua posse, registrando esse procedimento.
- A administração do emicizumabe deve ocorrer no CTH nas semanas 1 e 5 do tratamento. Já entre as semanas 2 e 4, o medicamento pode ser aplicado em uma unidade de saúde diferente**, desde que acordado com o CTH. Durante as quatro primeiras semanas, é aplicada a dose de ataque, correspondente a 3 mg/kg por semana, e o paciente deve ser monitorado por pelo menos 30 minutos após a primeira infusão para garantir sua segurança.
- Nas semanas 2, 3 e 4**, os pacientes ou seus responsáveis devem aprender a administrar o medicamento de forma autônoma. Entretanto, a autoaplicação não é recomendada para crianças menores de 7 anos. Sempre que possível, a administração deve priorizar a independência do paciente. Caso a aplicação ocorra em outra unidade de saúde, o CTH deve garantir que o medicamento e o treinamento sejam conduzidos conforme os padrões estabelecidos.
- Na semana 5**, a aplicação deve ser feita sob supervisão de um profissional de enfermagem no CTH. Nesse momento, o paciente e seu responsável serão instruídos sobre o volume da dose de manutenção, considerando peso e periodicidade, conforme indicado nas tabelas do Apêndice 6. Se a equipe multidisciplinar considerar necessário, novas infusões podem ser programadas no CTH antes da liberação para administração domiciliar.

TRATAMENTO DE EPISÓDIOS HEMORRÁGICOS DURANTE O USO DO EMICIZUMABE

Os episódios hemorrágicos durante a profilaxia com emicizumabe podem ocorrer devido a:

- Uso inadequado do medicamento, (dose incorreta ou falha na administração)
- Necessidade aumentada de hemostasia em situações como traumas ou atividades de alto risco.
- Desenvolvimento de anticorpos antimedicação (ADA), que podem inibir sua função, embora essa complicação seja rara.

Nesses casos, é fundamental monitorar a ação hemostática do emicizumabe e, se necessário, realizar a dosagem do medicamento para avaliar sua eficácia e necessidade de ajustes no tratamento.

Embora o emicizumabe reduza significativamente os episódios hemorrágicos, eles ainda podem ocorrer. Recomenda-se tratar hemorragias suspeitas, como hemartroses e pequenos hematomas musculares, apenas se os sintomas progredirem.

Quadro I - Tipos de sangramento e condutas

| Tipo de Sangramento | Conduta |
|--|---|
| Leve (sangramento discreto de pele e mucosas, após pequenos traumas e cortes, ou sangramento dentário) e moderados (hematoma muscular ou hemartrose), que progrediram ou não cessaram com medidas locais. | Auto-administrar uma dose de 50 mcg/kg a 90 mcg/kg de rFVIIa e contatar imediatamente o CTH. Esta mesma dose poderá ser repetida de 2 horas a 4 horas, se o sangramento não tiver cessado. |
| Grave (hemartrose volumosa, hematoma muscular em ílio-psoas ou com risco de síndrome de compartimento, hemorragia intracraniana, hemorragia grave após trauma, em pescoço ou garganta, e hemorragia gastrointestinal) | Auto-administrar uma dose de 50 mcg/kg a 90 mcg/kg de rFVIIa 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, ou seja, se será administrado fator VIII da coagulação sanguínea ou agentes de <i>bypassing</i> (rFVIIa). |
| Mucosos menos graves | O ácido tranexâmico pode ser suficiente. Não deve ser usado em conjunto com o CCPa, mas pode ser usado concomitantemente com o rFVIIa. |

O tratamento com CCPa deve ser sempre evitado e será usado somente se não houver outra opção; por exemplo, diante da inexistência ou falta de resposta do sangramento ao rFVIIa. Neste caso, a dose de CCPa deve ser bem inferior à utilizada normalmente em pacientes com hemofilia. As decisões sobre o tratamento de sangramentos em pacientes com emicizumabe devem ser feitas junto ao médico do Centro de Hemofilia e registradas. Os pacientes devem ter um plano individual de manejo para sangramentos agudos e podem manter doses de rFVIIa para emergências em casa, com revisão dessa necessidade após seis meses de uso do emicizumabe.

CIRURGIA EM PACIENTES EM USO DE EMICIZUMABE

Planejamento cirúrgico:

Todos os procedimentos cirúrgicos, devem ser discutidos previamente com médicos experientes na prestação de assistência à saúde de pacientes com hemofilia e inibidores e devem ser realizados em um hospital com suporte da equipe de especialistas do Centro de Hemofilia.

Terapia de reposição em procedimentos cirúrgicos:

- Em cirurgias de pequeno porte** (incluindo retirada de cateter venoso central) e procedimentos odontológicos não complicados.
 - Antifibrinolítico (ácido tranexâmico) sistêmico ou local.
 - Para procedimentos com maior risco hemorrágico, ou sangramento periprocedimento, deve-se considerar o uso associado de rFVIIa.
 - Pacientes com baixos títulos de inibidor podem utilizar fator VIII de coagulação, recomenda-se o monitoramento laboratorial, conforme recomendações para cirurgias de médio e grande porte.
- Em cirurgias de médio e grande porte** (incluindo grandes cirurgias ortopédicas):
 - Nos pacientes com baixos títulos de inibidor contra o fator VIII (isto é, menor que 5 UB/mL), deve-se usar fator VIII de coagulação com monitoramento clínico e laboratorial do nível plasmático do fator VIII.

MEDICAMENTO

| EMICIZUMABE | |
|--------------------------------|---|
| Apresentação | Solução injetável em frasco-ampola de dose única: 30 mg/mL (30 mg em 1,0 mL). 150 mg/mL (60 mg em 0,4 mL; 105 mg em 0,7 mL; 150 mg em 1,0 mL). |
| Administração | Aplicação subcutânea nos seguintes locais: parte inferior do abdômen, parte superior externa dos braços e coxas. Alternar o local para evitar reações locais. Não aplicar em áreas com eritema, hematoma, sensibilidade, endurecimento, manchas ou cicatrizes. Outros medicamentos subcutâneos devem ser administrados em regiões diferentes. Destinado apenas à profilaxia de sangramentos, não ao tratamento de hemorragias já ocorridas. |
| Esquema de Dose | Dose de ataque (inicial): 3 mg/kg subcutâneo, 1 vez por semana durante as 4 primeiras semanas. Dose de manutenção (após a 4ª semana): 1,5 mg/kg – 1x por semana, ou 3,0 mg/kg – a cada 2 semanas, ou 6 mg/kg – a cada 4 semanas. A escolha do regime considera o peso do paciente e a economicidade. Volumes maiores que 2 mL podem exigir divisão da dose em duas injeções. |
| Considerações Especiais | A apresentação 30 mg/mL não pode ser misturada na mesma seringa com a de 150 mg/mL. Prioriza-se administração semanal ou quinzenal. Omissão de dose: o paciente deve procurar o CTH para orientações. Superdosagem acidental pode causar hipercoagulabilidade, necessitando monitoramento médico imediato. |



CASOS ESPECIAIS

Uso durante gravidez e lactação:

- Não há estudos clínicos em gestantes. O uso na gravidez deve considerar o benefício para a mãe versus o risco para o feto.
- Gravidez e pós-parto aumentam o risco de trombose e coagulação intravascular disseminada.
- Não se sabe se o emicizumabe é excretado no leite materno. Deve-se considerar os benefícios da amamentação, a necessidade clínica do medicamento e possíveis efeitos adversos.
- Mulheres em idade fértil devem usar contracepção eficaz durante e até seis meses após a interrupção do tratamento.

Uso geriátrico:

- Segurança e eficácia não foram testadas especificamente em idosos.
- A biodisponibilidade relativa diminui com a idade, mas sem diferenças clinicamente significativas entre pacientes < 65 anos e ≥ 65 anos.

Uso em indivíduos com insuficiência renal:

- Como o emicizumabe é eliminado por catabolismo e não por excreção renal, não é esperada necessidade de ajuste de dose.

Uso em indivíduos com insuficiência hepática:

- Como é eliminado por catabolismo e não por metabolismo hepático, não é esperada necessidade de ajuste de dose.



CRITÉRIOS DE INTERRUÇÃO

O tratamento deverá ser descontinuado nas seguintes situações:

- Quando a avaliação médica concluir que o risco tromboembólico do uso de emicizumabe supera os benefícios.
- Demonstração da ocorrência de ADA associados à perda de eficácia do tratamento (por exemplo, aumento de eventos de sangramento de escape).
- Ocorrência de outros eventos adversos graves que permitam a conclusão que os riscos superam os benefícios.

Em todos estes casos, é recomendada a interação com o MS poderá acionar o CTA para suporte à decisão dos CTH. Diante da interrupção do tratamento, o paciente deverá voltar a usar os agentes de *bypassing*. A recomendação do uso preferencial do rFVIIa para o tratamento das hemorragias deve ser seguida por 6 meses após a interrupção do emicizumabe.



MONITORAMENTO

O monitoramento da resposta ao emicizumabe é essencialmente clínico, no entanto, em situações excepcionais o monitoramento laboratorial da resposta hemostática deste tratamento pode ser necessário:

- Sangramentos recorrentes durante a profilaxia, excluído o uso inadequado do medicamento.
- Grandes desafios hemostáticos (traumas, cirurgias ou sangramentos graves) para guiar o uso de agentes procoagulantes.
- Pacientes em indução de imunotolerância, conforme protocolo específico.

CONSIDERAÇÕES SOBRE EXAMES LABORATORIAIS

Testes de coagulação:

O emicizumabe interfere no TTPa (tempo de tromboplastina parcialmente ativada), encurtando-o, tornando-o não confiável para avaliação da coagulação. Não afeta tempo de protrombina (TP), tempo de trombina ou fibrinogênio.

Determinação do fator VIII:

- O método coagulométrico baseado no TTPa não pode ser usado para medir fator VIII em pacientes em uso de emicizumabe.
- A metodologia cromogênica com reagentes bovinos é a indicada.
- Métodos cromogênicos com reagentes humanos não são confiáveis, pois detectam a presença do emicizumabe.

Quantificação do inibidor do fator VIII:

- O teste de Bethesda Modificado deve ser realizado com metodologia cromogênica e reagentes de origem bovina.

Determinação da concentração plasmática de emicizumabe:

- Pode ser feita por um teste coagulométrico modificado, com calibradores específicos, ainda não disponíveis no Brasil.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

- Estudos sobre interações são limitados.
- Possível interação entre emicizumabe e CCPa.
- Risco de hipercoagulabilidade com uso concomitante de rFVIIa ou fator VIII, embora a relevância clínica não seja totalmente conhecida.
- Como o emicizumabe aumenta a coagulação, doses menores de FVIIa ou FVIII podem ser necessárias para atingir a hemostasia.

DISPENSAÇÃO E REGISTRO

- Prescrição médica obrigatória, assinada pelo médico assistente.
- Dispensação na farmácia do CTH, com fornecimento para 1 a 2 meses, conforme disponibilidade.
- O paciente ou responsável deve assinar um documento confirmando a retirada e se comprometer com o armazenamento e uso adequado.
- Monitoramento do peso antes de cada dispensação para ajuste da dose, se necessário.

ARMAZENAMENTO DO EMICIZUMABE

- Conservação refrigerada (2°C a 8°C), sem congelamento.
- Manter dentro do cartucho original para proteção contra a luz.
- Não agitar o frasco.
- Após retirada da refrigeração, pode ser mantido em temperatura ambiente (<30°C) por até 7 dias.
- Se retornado à refrigeração, o tempo total fora dela não pode ultrapassar 7 dias.



REGULAÇÃO E CONTROLE

Pacientes com hemofilia A devem ser atendidos em serviços especializados em hemofilia, os CTH, para seu adequado diagnóstico, inclusão no protocolo de tratamento e acompanhamento.

Pacientes com hemofilia A devem ser avaliados periodicamente em relação à eficácia do tratamento e desenvolvimento de toxicidade aguda ou crônica.



APÊNDICE

A seguir, são listados **todos os apêndices disponíveis no documento completo Protocolo de Uso Emicizumabe PT nº 12, de 09 de outubro de 2024.**

Apêndice 1 - ITENS A SEREM CHECADOS (“CHECKLIST”) PELA EQUIPE MULTIPROFISSIONALANTES DO INÍCIO DO TRATAMENTO COM EMICIZUMABE

Apêndice 2 - TERMO DE ANUÊNCIA DA EQUIPE MULTIPROFISSIONAL PARA INCLUSÃO PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDORES NO TRATAMENTO COM EMICIZUMABE

Apêndice 3 - TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE QUANTO AO USO DE EMICIZUMABE PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDORES

Apêndice 4 - CONTROLE DA APLICAÇÃO DOMICILIAR DE EMICIZUMABE

Apêndice 5 - ORIENTAÇÕES PARA PACIENTES EM USO DE EMICIZUMABE QUANTO AO MANEJO DE SANGRAMENTOS AGUDOS

Apêndice 6 - CÁLCULO DA DOSE DE MANUTENÇÃO DO EMICIZUMABE

Apêndice 7 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Apêndice 8 - HISTÓRICO DE ALTERAÇÕES DO PROTOCOLO

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 SAES/SECTICS Nº 12, DE 09 DE OUTUBRO DE 2024 e pode ser acessada em https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/protocolo_uso/protocolo-de-uso-de-emicizumabe

DISQUE
SAÚDE
136

SUS+

MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal