

Protocolo de uso de emicizumabe  
para tratamento de indivíduos com  
hemofilia A e inibidores do fator VIII  
refratários ao tratamento de  
imunotolerância



**MINISTÉRIO DA SAÚDE**

SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE  
COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

Protocolo de uso de  
emicizumabe para tratamento  
de indivíduos com hemofilia A e  
inibidores do fator VIII  
refratários ao tratamento de  
imunotolerância

Brasília – DF

2021



2021 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da Conitec.

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900 – Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: <http://Conitec.gov.br/>

E-mail: [Conitec@saude.gov.br](mailto:Conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração**

COORDENAÇÃO GERAL DE SANGUE E HEMODERIVADOS/DAET/SAES/MS

COORDENAÇÃO DE GESTÃO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS –

CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

### **Comitê Gestor**

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde - DGITIS

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

### **Grupo Elaborador**

Andrea Gonçalves de Oliveira – HEMOMINAS

Claúdia dos Santos Lorenzato- HEMEPAR

Fabiano Romanholo Ferreira – CGSH/DAET/SAES/MS

Helder Teixeira Melo - CGSH/DAET/SAES/MS

Luciana Correa Oliveira de Oliveira- USP/FMRP

Maíra Batista Coelho – DAET/SAES/MS

Margareth de Castro Ozelo – UNICAMP

Marília Sande Reni – HEMORIO

Silmara Aparecida de Lima Montalvão - UNICAMP

Suely Meireles Rezende – UFMG- CGSH/DAET/SAES/MS

Ana Paula Giácomo Assunção Souza de Jesus – CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

### **Revisão**

Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - CPCDT

Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Ávila Teixeira Vidal - CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

### **Supervisão**

Ávila Teixeira Vidal - CPCDT/CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Clementina Corah Lucas Prado – Coordenadora-Geral CGGTS/DGITIS/SCTIE/MS

Vânia Cristina Canuto Santos – Diretora DGITIS/SCTIE/MS

## CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei define que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

Os PCDT são documentos que visam garantir o melhor cuidado de saúde diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no SUS. Podem ser utilizados como materiais educativos aos profissionais de saúde, auxílio administrativo aos gestores, regulamentação da conduta assistencial perante o Poder Judiciário e explicitação de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS que estabelecem critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; posologias recomendadas; mecanismos de controle clínico; e acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDT devem incluir recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que se tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A lei reforçou a análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos protocolos, destacando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde.

Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na Conitec uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as competências de definir os temas para novos protocolos, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além da revisão periódica dos PCDT vigentes, em até dois anos. A Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT é composta por representantes de Secretarias do Ministério da Saúde interessadas na elaboração de diretrizes clínicas: Secretaria de Atenção Primária à Saúde, Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Secretaria

Especial de Saúde Indígena e Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

Após concluídas as etapas de definição do tema e escopo do PCDT, de busca, seleção e análise de evidências científicas e consequente definição das recomendações, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da Conitec, com posterior disponibilização deste documento para contribuição de sociedade, por meio de consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, antes da deliberação final e publicação. A consulta pública é uma importante etapa de revisão externa dos PCDT.

O Plenário da Conitec é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de PCDT, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva, exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE), a gestão e a coordenação das atividades da Conitec.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde deverá submeter o PCDT à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação a ele relacionado antes da sua publicação e disponibilização à sociedade.

## **APRESENTAÇÃO**

A proposta de elaboração do Protocolo de uso de emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância é uma demanda que cumpre o Decreto 7.508, de 28 de junho de 2011, as orientações previstas no artigo 26º e o parágrafo único, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde. Assim, a proposta de elaboração do Protocolo de Uso com a revisão do conteúdo foi apresentada aos membros da Subcomissão de

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas em sua 90ª reunião e posteriormente no Plenário da Conitec em sua 99ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

## **DELIBERAÇÃO INICIAL**

Os membros da Conitec presentes na 99ª reunião do plenário, realizada nos dias 30 de junho e 01 de julho de 2021, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à elaboração deste Protocolo.

## **CONSULTA PÚBLICA**

A Consulta Pública nº 64/2021, do Protocolo de uso de emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância, foi realizada entre os dias 09/07/2021 a 19/07/2021. Foram recebidas 347 contribuições, sendo 337 (97,1%) realizadas por pessoa física. Essas contribuições foram provenientes de profissional da saúde (n = 68; 20,2%), de familiar, amigo ou cuidador de paciente (n = 184; 54,6%), de pacientes (n = 45; 13,4%) e de interessados no tema (n = 40; 11,8%).

Dentre as contribuições de pessoa física, a maioria era branca, do sexo feminino, residentes na região sudeste e sul do país e com idade superior a 25 anos.

Das 347 opiniões fornecidas, 249 (72%) avaliaram com muito boa a recomendação preliminar da CONITEC, 73 (21%) avaliaram como boa e 8 (2%), como muito ruim.

Todas as contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições. Todos os anexos foram avaliados quanto à sua pertinência em relação à proposta e à sua qualidade metodológica.

Dentre os dois anexos apresentados, um estava corrompido e não pode ser visualizado. O outro correspondia a um arquivo com diferentes comentários acerca do procedimento, mas não apresentava sugestões de alteração na escrita do texto.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas (Quadro I). O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2020/CP\\_CONITEC\\_72\\_2020\\_Protocolo\\_de\\_Uso.pdf](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2020/CP_CONITEC_72_2020_Protocolo_de_Uso.pdf).

Quadro I. Contribuições da CP e respectivas respostas

<b>Contribuição</b>	<b>Resposta</b>
(1.1) Dispensação do medicamento por farmacêutico	Sugestão aceita. Foi incluído o texto a seguir como tópico 7.2. "7.1.2. O emicizumabe somente deverá ser dispensado por farmacêutico(a) na farmácia no Centro de Hemofilia. Esta medida visa garantir a segurança e o uso racional do medicamento, além de possibilitar as orientações de uso ao paciente. Observação: naqueles centros de hemofilia onde não há farmacêutico(a), o medicamento poderá ser dispensado por profissional de enfermagem desde que adequadamente treinado por farmacêutico(a) do centro coordenador. Este deverá se responsabilizar pelo treinamento e monitoramento da dispensação."
(1.2) Avaliação da enfermagem, antes de iniciar o tratamento	Sugestão aceita. Texto incluído no Anexo 1A: O paciente e/ou responsável está(ão) treinado(s) ou tem condições de ser treinado(s) para realizar a aplicação subcutânea domiciliar? ( ) SIM ( ) NÃO Quem está? O paciente e/ou responsável compreendeu(ram) a importância da adesão ao tratamento e se compromete a fazê-lo conforme o protocolo preconizado pelo Ministério da Saúde? ( ) SIM ( ) NÃO Outras observações: <b>IMPORTANTE:</b> A marcação de quaisquer NÃO às perguntas acima impossibilitará que o paciente inicie o uso do emicizumabe. Nome legível do profissional de enfermagem: Assinatura: Data:
(1.3) Dispensação do emicizumabe deve ser também realizada nos centros regionais ou preferencialmente nos coordenadores.	Sugestão aceita. Foi retirada a palavra EXCLUSIVAMENTE. Foram incluídas as observações: d. Devido à complexidade dos pacientes e do seu tratamento, a prestação da assistência à saúde de 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. e. 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.



<p>(1.4) Inclusão da semana 3 para aplicação da dose no centro de hemofilia. Avaliação para auto infusão pelo paciente na semana 5, com a dose de continuidade. Identificação dos locais de aplicação, de acordo com as especificações do produto, deve-se aplicar na parte inferior do abdome, face anterior da coxa e parte posterior externa dos braços.</p>	<p>Sugestões aceitas. Adequações:  Pág. 13 - Recomenda-se que sua aplicação ocorra nos seguintes locais de aplicação: parte inferior do abdômen, faces anteriores das coxas e parte posterior externa dos braços. Deve-se alternar o local da aplicação para evitar ou reduzir as reações locais. A aplicação subcutânea...; e  Pág. 14 - Antes da 1ª aplicação do emicizumabe, o(a) médico(a) e o(a) profissional de enfermagem deverão questionar o paciente/responsável sobre a data de uso da última infusão de CCPa (que deverá ser anotada em prontuário) e controlar a devolução de todos os frascos que estiverem em sua posse, que também deve ser anotada.  O emicizumabe deverá ser administrado EXCLUSIVAMENTE no Centro de Hemofilia nas semanas 1, 2, 3, 4 e 5. Ressalta-se que, nas primeiras 4 semanas, o tratamento é de “ataque” com dose semanal de 3 mg por kg por semana. Os pacientes serão observados por, pelo menos, 30 minutos após as 2 primeiras infusões.  Nas semanas 2, 3 e 4, os pacientes e/ou responsáveis, respectivamente, deverão aprender como autoadministrar/administrar o medicamento. Sempre que possível, a administração do medicamento deve presar pela independência. Pacientes com menos de 7 anos não devem realizar auto-aplicação de forma independente.</p>
<p>(1.5) A indicação de uso do Emicizumabe deveria ser apenas para pacientes com Hemofilia A e presença de inibidor, que não responderam a ITI E PERMANECEM COM INIBIDOR DE ALTO TÍTULO, ISTO É, ACIMA DE 5 UB, ou que não respondem ao FVIII em altas doses.</p>	<p>Sugestão aceita, porém, já contemplada no corpo do documento.</p>
<p>(1.6) Sugerido melhorar o texto relacionado à conduta diante de reações adversas</p>	<p>Sugestão parcialmente aceita. Texto incluído no item 9.1: “Os centros de hemofilia deverão ter fluxo implantado e definido sobre notificações 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 HEMOVIDAWeb Coagulopatias no campo próprio para registro de reações à medicamentos (acesso via Dados complementares no perfil de assistência 3, para inclusão das informações de reação a medicamentos prócoagulantes) com cópia para a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (sangue@saude.gov.br). Concomitantemente, deve-se reportar um evento adverso ao fabricante do produto. O VigiMed é o sistema disponibilizado pela Anvisa para o monitoramento de eventos adversos relacionados a medicamentos e vacinas, e o NOTIVISA é utilizado para o registro dos desvios de qualidade, notificações de tecno e hemovigilância.”  Sugestão não aceita, relativa a inclusão de avaliação (item 9.3)</p>

<p>(1.7) Dispensação do medicamento por farmacêutico</p>	<p>Sugestão aceita. Foi incluído o texto a seguir como tópico 7.2. "7.1.2. O emicizumabe somente deverá ser dispensado por farmacêutico(a) na farmácia no Centro de Hemofilia. Esta medida visa garantir a segurança e o uso racional do medicamento, além de possibilitar as orientações de uso ao paciente. Observação: naqueles centros de hemofilia onde não há farmacêutico(a), o medicamento poderá ser dispensado por profissional de enfermagem desde que adequadamente treinado por farmacêutico(a) do centro coordenador. Este deverá se responsabilizar pelo treinamento e monitoramento da dispensação."</p>
<p>(1.8) Sugestão aos critérios de elegibilidade</p>	<p>Não aceita</p>
<p>(1.9) Período flexível de retorno do paciente para consultas. Dispensação do emicizumabe seja também realizada nos centros regionais ou preferencialmente nos coordenadores.</p>	<p>Sugestão não aceita. Porém, foi flexibilizado o retorno após 6 meses. Alterado o item 4-b - 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. Foi retirada a palavra EXCLUSIVAMENTE. Foram incluídas as observações. d. Devido à complexidade dos pacientes e do seu tratamento, a prestação da assistência à saúde de 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. e. 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.</p>
<p>(1.10) Período flexível de realização de consulta, o que desconsidera a autonomia médica</p>	<p>Sugestão não aceita. Porém, foi flexibilizado o retorno após 6 meses. Alterado o item 4-b - 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.</p>
<p>(1.11) – Correção de referências; inserção de informação sobre o uso de Fator VIII</p>	<p>Sugestão aceita. Excluída a referência à seção 5 no item 7.3; inserida a informação no Anexo 6 - Em caso de dosagem de fator VIII e quantificação do inibidor contra o FVIII, os mesmos devem ser realizados utilizando ensaios cromogênicos com substrato bovino.</p>

<p>(1.12) Disponibilizar aos pacientes informações mais precisas sobre como avaliar o sucesso de tal tratamento e inserir recomendações sobre a escolha do agente de bypass</p>	<p>Sugestão aceita. Inserido no item 9.4 - Mediante exclusão do paciente, o mesmo deverá voltar a usar os agentes de bypassing. Entretanto, devido a meia-vida longa do emicizumabe, a recomendação de uso PREFERENCIAL do rFVIIa para o tratamento das hemorragias deve ser seguida por 6 meses após a interrupção do emicizumabe.</p>
<p>(1.13) Adequações sobre manejo de medicamentos e fluxo de vigilância pós-uso</p>	<p>Sugestão aceita parcialmente. Adequação no item 4-c e do item 9.1 - 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 (no presente, HEMOVIDAWeb Coagulopatias) no campo próprio para registro de reações à medicamentos (acesso via Dados complementares no perfil de assistência 3, para inclusão das informações de reação a medicamentos pro-coagulantes). Uma cópia da notificação deverá ser enviada para a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados (sangue@saude.gov.br). Concomitantemente, deve-se reportar um evento adverso ao fabricante do produto: Serviço de Informações ROCHE (0800 7720 289), de segunda-feira a sexta-feira, das 8h às 17h, ou pelo e-mail <a href="mailto:brasil.faleconosco@roche.com">brasil.faleconosco@roche.com</a></p>
<p>(1.14) Uso domiciliar</p>	<p>Sugestão não aceita. Redundante. Após a 5ª semana, o paciente já fará uso do medicamento em seu domicílio.</p>
<p>(1.15) Corrigir nome do CCPA</p>	<p>Sugestão aceita. Alterado o nome no item 1 "...uso de agentes de <i>bypassing</i> (concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado [CCPa] ..." e em vários outros locais do documento.</p>
<p>(1.16) Alteração na categoria em Critérios de Inclusão</p>	<p>Sugestão não aceita</p>
<p>(1.17) Dispensação do emicizumabe seja também realizada nos centros regionais ou preferencialmente nos coordenadores. Sugestão aos critérios de elegibilidade</p>	<p>Sugestão aceita. Foi retirada a palavra EXCLUSIVAMENTE. Foram incluídas as observações. d. Devido à complexidade dos pacientes e do seu tratamento, a prestação da assistência à saúde de 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. e. 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.</p>
<p>(1.18) Adequação em critérios de Inclusão e dispensação em outros centros de tratamento</p>	<p>Sugestão parcialmente aceita. Foi retirada a palavra EXCLUSIVAMENTE. Foram incluídas as observações. d. Devido à complexidade dos pacientes e do seu tratamento, a prestação da assistência à saúde de 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. e. 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.</p>

(1.19) Ampliação de indicação	Sugestão não aceita para ampliação de indicação.
(1.20) Dispensação do emicizumabe seja também realizada nos centros regionais ou preferencialmente nos coordenadores. Sugestão aos critérios de elegibilidade	Sugestão aceita. Foi retirada a palavra EXCLUSIVAMENTE. Foram incluídas as observações. d. Devido à complexidade dos pacientes e do seu tratamento, a prestação da assistência à saúde de 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. e. 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.
(1.21) Dispensação do emicizumabe seja também realizada nos centros regionais ou preferencialmente nos coordenadores. Sugestão aos critérios de elegibilidade	Sugestão aceita. Foi retirada a palavra EXCLUSIVAMENTE. Foram incluídas as observações. d. Devido à complexidade dos pacientes e do seu tratamento, a prestação da assistência à saúde de 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. e. 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.
(1.22) Ampliação de indicação	Sugestão não aceita para ampliação de indicação.
(1.23) Dispensação do medicamento por farmacêutico	Sugestão aceita. Foi incluído o texto a seguir como tópico 7.2. "7.1.2. O emicizumabe somente deverá ser dispensado por farmacêutico(a) na farmácia no Centro de Hemofilia. Esta medida visa garantir a segurança e o uso racional do medicamento, além de possibilitar as orientações de uso ao paciente. Observação: naqueles centros de hemofilia onde não há farmacêutico(a), o medicamento poderá ser dispensado por profissional de enfermagem desde que adequadamente treinado por farmacêutico(a) do centro coordenador. Este deverá se responsabilizar pelo treinamento e monitoramento da dispensação."
(1.24) Ampliação de indicação	Sugestão não aceita para ampliação de indicação.
Contribuições 25 a 347	As demais contribuições apresentaram comentário sem sugestão ou não atenderam aos critérios da CONITEC para contribuições

## DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da Conitec presentes na 100ª reunião do plenário, realizada nos dias 04 e 05 de agosto de 2021, deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação do Protocolo de Uso de emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância. O tema será encaminhado para a decisão do Secretário da SCTIE. Foi assinado o Registro de Deliberação nº 653/2021.



## DECISÃO

MINISTÉRIO DA SAÚDE  
SECRETARIA DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE  
**PORTARIA CONJUNTA Nº 15, DE 26 DE AGOSTO DE 2021**

Aprova o protocolo de uso de emicizumabe por pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância.

O SECRETÁRIO DE ATENÇÃO ESPECIALIZADA À SAÚDE e o SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE, no uso de suas atribuições, Considerando a necessidade de se estabelecerem os parâmetros sobre a hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância no Brasil e diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com esta condição;

Considerando que os protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas são resultado de consenso técnico-científico e são formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando o Registro de Deliberação no 653/2021 e o Relatório de Recomendação no 657 - Agosto de 2021 da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a busca e avaliação da literatura; e

Considerando a avaliação técnica do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS/SCTIE/MS), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e do Departamento de Atenção Especializada e Temática (DAET/SAES/MS), resolvem:

Art. 1º Fica aprovado o Protocolo de Uso de emicizumabe por pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de imunotolerância. Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da refratariedade ao tratamento de imunotolerância em caso de pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, disponível no sítio <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticaspcdt>, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.



Art. 2º É obrigatória a identificação do paciente, ou de seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizados para a refratariedade ao tratamento de imunotolerância em caso de pacientes com hemofilia A e inibidores do fator VIII.

Art. 3º Os gestores estaduais, distrital e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos pacientes com essa condição em todas as etapas descritas no anexo a esta Portaria, disponível no sítio citado no parágrafo único do art. 1º.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

SERGIO YOSHIMASA OKANE

Secretário de Atenção Especializada à Saúde

HÉLIO ANGOTTI NETO

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde.

# PROTOCOLO DE USO DE EMICIZUMABE PARA TRATAMENTO DE INDIVÍDUOS COM HEMOFILIA A E INIBIDORES DO FATOR VIII REFRACTÁRIO AO TRATAMENTO DE IMUNOTOLERÂNCIA

## 1. INTRODUÇÃO

As hemofilias são doenças hemorrágicas hereditárias, ligadas ao cromossomo X e transmitidas quase que exclusivamente a indivíduos do sexo masculino por mães portadoras da mutação (cerca de 70% dos casos). As hemofilias são classificadas em tipo A e B, conforme a deficiência do fator da coagulação, se fator VIII e IX, respectivamente. Do ponto de vista clínico, as hemofilias A e B são semelhantes, sendo a hemofilia A 5 vezes mais prevalente que a hemofilia B. A hemofilia é classificada de acordo com o nível plasmático de atividade coagulante do fator deficiente em leve, moderada e grave, quando o nível de fator é de 5% a 40% (ou maior que 0,05 a 0,40 UI/mL), de 1% a 5% (ou de 0,01 a 0,05 UI/mL) e inferior a 1% (ou menor que 0,01 UI/mL), respectivamente. O tratamento das hemofilias consiste principalmente na reposição do fator deficiente, por meio dos concentrados de fator de origem plasmática ou recombinante<sup>1</sup>.

A principal complicação do tratamento da hemofilia A é o desenvolvimento de inibidores, que são aloanticorpos direcionados contra o fator VIII infundido durante o tratamento de reposição. A incidência cumulativa dos inibidores é de 20% a 35%, sendo mais incidente em pacientes com a forma grave da doença. Uma vez presentes, os inibidores interferem na resposta aos sangramentos, levando à ineficiência dos concentrados de fator VIII. O único tratamento capaz de erradicar 60% a 80% dos inibidores é a imunotolerância que requer a infusão periódica de altas doses do concentrado de fator VIII por longo tempo. Este tratamento está principalmente indicado para pacientes com hemofilia A que desenvolveram inibidores persistentes de alto título/alta resposta, que interferem na resposta ao fator VIII, ou seja, cujo tratamento requer o uso de agentes de *bypassing* (concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado [CCPa] ou concentrado de fator VII ativado recombinante [rFVIIa]). Entretanto, 20% a 40% dos pacientes pode não responder ao tratamento de imunotolerância, demandando, assim, uso contínuo de agentes de *bypassing*, que são menos eficientes e mais onerosos. Além disso, os inibidores podem recidivar após o tratamento de imunotolerância<sup>2,3</sup>.

Recentemente foi aprovado, em vários países, o uso do medicamento emicizumabe para profilaxia



de hemorragias em pacientes com hemofilia A congênita com e sem inibidor<sup>4,5,6</sup>. No Brasil, o registro foi aprovado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária em 06/03/2019 para profilaxia em adultos e crianças com hemofilia A com ou sem inibidores do fator VIII. Em 26/11/2019, por meio da Portaria SCTIE/MS nº 62, tornou-se pública a decisão de incorporar, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), o emicizumabe para o tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores contra o fator VIII que não responderam ao tratamento de imunotolerância.

## 1.1. EMICIZUMABE

O emicizumabe é um anticorpo tipo imunoglobulina (Ig) G4 monoclonal humanizado com estrutura de dupla especificidade (anticorpo biespecífico), que se liga ao fator IX ativado e ao fator X. É produzido por tecnologia de ácido nucléico recombinante, em células de ovário de hamster chinês (do inglês *chinese hamster ovary cells*, células CHO). O emicizumabe tem a capacidade de ligar o fator IX ativado ao fator X, restaurando a função deficiente do fator VIII ativado, necessária para a hemostasia<sup>5</sup>.

O modo de ação e regulação do emicizumabe é muito diferente do fator VIII. Além de ser capaz de se ligar ao FIXa e FX, o emicizumabe é capaz de se ligar ao zimogênio FIX e ao FX ativado. Além disso, como anticorpo biespecífico, o emicizumabe não é regulado pelos mecanismos de ativação e inativação que regulam a atividade do fator VIII<sup>6,7,8</sup>.

A eficácia do emicizumabe para profilaxia de rotina em pacientes com hemofilia A, com ou sem inibidores, foi avaliada em quatro estudos clínicos (três estudos com adultos e adolescentes - HAVEN 3, HAVEN 1 e HAVEN 4 e um estudo pediátrico - HAVEN 2)<sup>9,10,11,12</sup>. No geral, a eficácia do emicizumabe obtidos nestes estudos HAVEN resultou na redução dos sangramentos próximo a zero durante o seu uso. Assim, em comparação com os agentes *bypassing*, a principal vantagem do emicizumabe refere-se a sua alta efetividade na redução dos eventos hemorrágicos nos pacientes com hemofilia A e inibidor. Além disso, a via de administração subcutânea a cada 1, 2 ou 4 semanas facilita o uso domiciliar do medicamento, além de eliminar as potenciais complicações da administração por via endovenosa. Os esquemas de tratamento recomendados resultam em níveis estáveis e prolongados do medicamento, com uma meia-vida descrita de, aproximadamente, 30 dias. O emicizumabe persiste na circulação muitos meses após a última dose.

Apesar dos excelentes resultados revelados pelos estudos pivotais, hemorragias podem ocorrer

durante o uso profilático de emicizumabe, requerendo o uso de tratamento hemostático adicional com concentrado de fator VIII ou agentes *bypassing*. Além disso, a hemostasia alcançada com o emicizumabe pode não ser suficiente para controle de sangramentos mais graves e em cirurgias de grande porte podendo, nestes casos, ser necessária reposição com agentes *bypassing* ou concentrados de fator VIII<sup>9,10,11,12</sup>.

Com relação às reações adversas, durante os estudos pivotais, foram relatados casos de microangiopatia trombótica e tromboembolismo venoso quando o emicizumabe foi usado juntamente com o CCPa em doses superiores a 100 UI/kg/24 horas. **Por isso, o CCPa não deve ser utilizado concomitantemente com o emicizumabe**, exceto em casos estritamente necessários como, por exemplo, devido à ausência de resposta ao rFVIIa ou inexistência deste. **Se o uso do CCPa não puder ser evitado, não se deve ultrapassar a dose de 50 UI/kg de CCPa**. Além disso, recomenda-se cautela ao tratar pacientes com alto risco de desenvolver microangiopatia trombótica (por exemplo, ter um histórico médico prévio ou história familiar de microangiopatia trombótica), ou aqueles que estão recebendo medicamentos concomitantes sabidamente conhecidas como fator de risco para microangiopatia trombótica como ciclosporina, quinina e tacrolimus<sup>13,14</sup>. Em função de ser um novo medicamento, a farmacovigilância para se avaliar potenciais complicações do emicizumabe, incluindo a ocorrência de anticorpos antidrogas, em diferentes populações e ao longo do tempo, é fundamental.

## 2. METODOLOGIA

A elaboração deste Protocolo de Uso teve como base os resultados advindos da busca bibliográfica realizada na plataforma PubMed<sup>11, 15-22,24-26</sup>, além de documentos das agências reguladoras Européia e Americana<sup>4,5,6</sup>, e da própria empresa fabricante do medicamento<sup>23</sup>. O produto final foi discutido, revisado e aprovado por um grupo de trabalho de especialistas constituído especificamente para esta finalidade em 22 de outubro de 2020. O presente Protocolo de Uso é específico para o uso do emicizumabe em pacientes com hemofilia A e inibidores persistentes e que não obtiveram resposta ao tratamento de imunotolerância ou que tiveram recidiva do inibidor após o tratamento de imunotolerância e foi embasado no Relatório de Recomendação Nº 500/2019 da Conitec.

### 3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- D66 Deficiência hereditária do fator VIII
- D68.3 Transtorno hemorrágico devido a anticoagulantes circulantes

### 4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Paciente com hemofilia A congênita com inibidor clinicamente persistente (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” ao tratamento de imunotolerância ou que
- Tenha apresentado recidiva do inibidor (inibidor de alto título ou alta resposta), após ter atingido resposta total ou parcial por pelo menos 6 meses.

Observações:

a. o critério de “falha” é definido de acordo com a última versão do *Protocolo de imunotolerância para tratamento de pacientes com hemofilia A e inibidor* (Ministério da Saúde) vigente.

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

- Estar cadastrado no sistema de informação vigente de registro de pacientes com doenças hemorrágicas hereditárias do Ministério da Saúde;
- 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 consentimento do paciente ou responsável (Anexo 2).
- Compromisso do paciente, pais ou responsáveis a registrar todas as infusões em planilha própria (Anexo 3 – Planilha de aplicação domiciliar ou similar) e apresentar ao Centro de Hemofilia até, no máximo, a cada 2 meses.

c. A prescrição do emicizumabe deverá ser realizada e assinada pelo médico assistente e dispensada pela farmácia do Centro de Hemofilia ao paciente ou 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 individuais de cada paciente. Ao retirar o medicamento na farmácia do centro, o paciente ou 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.

d. Devido à complexidade dos pacientes e do seu tratamento, a prestação da assistência à saúde de 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.

e. 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.

## **5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO**

Pacientes que apresentarem reação alérgica grave ou desenvolvimento de anticorpos anti-emicizumabe deverão ser excluídos.

O paciente poderá ser excluído mediante a ocorrência de evento tromboembólico ou microangiopatia trombótica.

## **6. TRATAMENTO**

### **6.1. Orientações para inclusão do paciente no sistema informatizado**

O Sistema Informatizado HemovidaWeb Coagulopatias (HWC) foi parametrizado para organizar a inclusão, exclusão, acompanhamento dos pacientes e prescrição de emicizumabe.

Inicialmente, o médico assistente responsável pelo paciente deverá solicitar a exclusão do paciente que apresentou “falha” ao tratamento de imunotolerância no sistema HWC.

Uma vez validado pela equipe técnica do Ministério da Saúde, o médico deverá solicitar a inclusão do paciente para uso do emicizumabe através do preenchimento do formulário próprio no Sistema, que será validado pela equipe técnica do Ministério da Saúde.

A seguir, o Centro de Hemofilia deverá fazer o *upload* do formulário de aprovação da equipe multiprofissional (Anexo 1B) e o termo de consentimento e responsabilidade (Anexo 2) assinados no sistema. Não será necessário fazer o *upload* do Anexo 1A no sistema. Este deverá ser completamente preenchido, assinado e armazenado no Centro de Hemofilia. Somente após esse processo, o paciente estará apto a receber o medicamento.

## **6.2. Avaliação clínica e laboratorial antes de iniciar a terapia com emicizumabe**

- Revisão do histórico médico da hemofilia.
- Revisão de qualquer outro histórico médico relevante.
- Revisão de qualquer histórico pessoal ou familiar que sugira risco aumentado de microangiopatia trombótica.
- Título do inibidor (teste de Bethesda modificado) realizado, no máximo, 30 dias antes do início do emicizumabe.
- Sorologia 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 testes que façam parte do exame periódico do adulto ou da criança poderão ser realizados. A critério clínico, em caso de comorbidades associadas, outros exames laboratoriais podem ser realizados, conforme avaliação individual.



### 6.3. Recomendações antes do início 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, seja em seu domicílio, trabalho, unidade básica de saúde, pronto atendimento e em quaisquer outros locais. Essa orientação deverá ser seguida entre 1 a 3 meses antes do início do emicizumabe, na dependência da quantidade de frascos de CCPa que o paciente tiver em sua posse. **O centro de hemofilia deverá se responsabilizar pela estrita observação e controle de devolução de todos os frascos de CCPa.** O Centro de Hemofilia deverá registrar esta devolução e se responsabilizar pelo processamento da mesma.

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 (Anexo 4).

O setor de farmácia do centro de hemofilia deverá dispensar, juntamente com o emicizumabe, 1(uma) dose de rFVIIa (90 microgramas por kg) que deverá ser utilizado por infusão endovenosa no caso de haver uma hemorragia persistente. Excepcionalmente, caso o paciente resida mais de 3 horas do centro ou hospital, o centro poderá dispensar 2 (duas) dose de doses de rFVIIa (90microgramas por kg) (vide orientações na sessão 7.3).

## 7. ESQUEMA DE ADMINISTRAÇÃO

### 7.1. Orientações gerais

Durante as primeiras 4 semanas de uso do emicizumabe, deve-se ficar mais vigilante com a ocorrência de sangramento, uma vez que o medicamento leva alguns dias para começar a agir. Na vigência de sangramento durante o uso de emicizumabe, as hemorragias deverão ser tratadas com rFVIIa. **Caso o paciente não seja responsivo ao rFVIIa, o uso do CCPa poderá ser realizado com doses baixas (no máximo, 50 UI/kg/dose e não mais que 100 UI/kg/dia) e sob estrito monitoramento pelo médico.**



**O emicizumabe é administrado por via subcutânea.** Recomenda-se que sua aplicação ocorra nos seguintes locais de aplicação: parte inferior do abdômen, faces anteriores das coxas e parte posterior externa dos braços. Deve-se alternar o local da aplicação para evitar ou reduzir as reações locais. A aplicação subcutânea não deve ser realizada em áreas nas quais a pele esteja eritematosa, com hematoma, sensível ou endurecida ou em áreas nas quais existam manchas ou cicatrizes. Durante o tratamento com emicizumabe, outros medicamentos para administração subcutânea devem, preferivelmente, ser injetados em regiões anatômicas diferentes das utilizadas para a aplicação do emicizumabe.

**O emicizumabe é indicado somente para a profilaxia de sangramentos e não para tratamento das hemorragias após estas terem ocorrido (tratamento episódio ou sob demanda).**

A dose recomendada de emicizumabe é administrada como aplicação **subcutânea** de 3 mg/kg, uma vez por semana, durante as primeiras 4 semanas (dose de ataque), seguido de 1,5 mg/kg, uma vez por semana ou 3,0 mg/kg a cada duas semanas (dose de manutenção). O medicamento é fornecido 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 escolha da dose semanal ou a cada 2 semanas levará em conta o peso do paciente e a economicidade de uso, se semanal ou quinzenal (Anexo 5). Para volumes subcutâneos maiores (acima de 2 mL), pode ser necessário dividir a dose do medicamento em 2 injeções subcutâneas.

**Observação importante:** devido a concentração diferente (menor) da apresentação de 30 mg/1,0 mL, esta não pode ser utilizada na mesma aplicação (seringa) que as demais apresentações de 60 mg/0,4 mL, 105 mg/0,7 mL ou 150 mg/1,0 mL. Estas últimas três apresentações podem ser utilizadas na mesma aplicação (seringa). Por exemplo: um paciente de 40 kg em uso de 1,5 mg/kg, uma vez por semana (dose = 90 mg,) poderia usar 2 frascos de 30 mg/mL em uma mesma aplicação/seringa. Um paciente de 60 kg em uso de 3 mg/kg de emicizumabe a cada 2 semanas (dose = 180mg) usaria 1 frasco de 150mg/mL + 1frasco de 30 mg/mL em duas aplicações/seringas diferentes.

### 7.1.2. Dispensação do emicizumabe

O emicizumabe somente deverá ser dispensado por farmacêutico(a) na farmácia no Centro de

Hemofilia. Esta medida visa garantir a segurança e o uso racional do medicamento, além de possibilitar as orientações de uso ao paciente.

Observação: naqueles centros de hemofilia onde não há farmacêutico(a), o medicamento poderá ser dispensado por profissional de enfermagem desde que adequadamente treinado por farmacêutico(a) do centro coordenador. Este deverá se responsabilizar pelo treinamento e monitoramento da dispensação.

## 7.2. Início do tratamento

Antes da 1ª aplicação do emicizumabe, o(a) médico(a) e o(a) profissional de enfermagem deverão questionar o paciente/responsável sobre a data de uso da última infusão de CCPa (que deverá ser anotada em prontuário) e controlar a devolução de todos os frascos que estiverem em sua posse, que também deve ser anotada.

O emicizumabe deverá ser administrado EXCLUSIVAMENTE no Centro de Hemofilia nas semanas 1, 2, 3, 4 e 5. Ressalta-se que, nas primeiras 4 semanas, o tratamento é de “ataque” com dose semanal de 3 mg por kg por semana. Os pacientes serão observados por, pelo menos, 30 minutos após as 2 primeiras infusões.

Nas semanas 2, 3 e 4, os pacientes e/ou responsáveis, respectivamente, deverão aprender como autoadministrar/administrar o medicamento. Sempre que possível, a administração do medicamento deve visar pela independência. Pacientes com menos de 7 anos não devem realizar auto-aplicação de forma independente.

Na semana 5, o paciente e/ou responsável(is) deverá(ão) realizar a aplicação sob observação da enfermagem no Centro de Hemofilia e deverá(ão) ser instruído(s) sobre o volume da dose de manutenção conforme peso, periodicidade (se semanal ou quinzenal) de acordo com as tabelas 1, 2 e 3.

No início da terapia, todas as pessoas envolvidas nos cuidados com o paciente serão informadas sobre a inclusão do paciente no tratamento com emicizumabe, incluindo a equipe multiprofissional do Centro de Hemofilia local, equipe do laboratório, unidade básica de saúde ou pronto atendimento.

O paciente receberá um cartão de alerta para indicar o nome do medicamento em uso, com quem entrar em contato em caso de urgência ou emergência, além do cartão de alerta padrão do "distúrbio hemorrágico" (Anexo 6).



### 7.3. Tratamento de episódios hemorrágicos durante o uso do emicizumabe

A ocorrência de episódios hemorrágicos durante a profilaxia com emicizumabe pode ser decorrente das seguintes situações: (i) uso inadequado do medicamento por dose incorreta ou falha de aplicação (falta de aderência); (ii) grande desafio hemostático como ocorrência de trauma ou atividade que necessite de níveis hemostáticos maiores e/ou (iii) desenvolvimento de anticorpo antidroga, ou seja, aparecimento de um anticorpo capaz de inibir a função do emicizumabe, complicação aparentemente rara. Nessa situação, é recomendável o monitoramento da ação hemostática do emicizumabe e/ou dosagem do medicamento (vide sessão 5)<sup>15,16</sup>.

Embora os episódios hemorrágicos sejam drasticamente reduzidos nos pacientes em uso do emicizumabe, estes ainda assim podem ocorrer, embora mais raramente. 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.**

No caso de sangramentos leves (sangramento discreto de pele e mucosas, após pequenos traumas e cortes, sangramento dentário) e moderados (hematoma muscular ou hemartrose), que progrediram ou não cessaram com medidas locais, os pacientes são instruídos a administrar uma 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. As infusões e o detalhamento do sangramento deverão ser registrados na planilha de aplicação (Anexo 3 ou planilha similar).

No caso de sangramentos graves (hemartrose volumosa, hematoma muscular em iliopsoas ou com risco de síndrome de compartimento, hemorragia intracraniana, hemorragia grave após trauma, em pescoço ou garganta, hemorragia gastrointestinal), os pacientes devem auto-administrar uma 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.** No caso de sangramentos graves, é crítico saber o título de inibidor do fator VIII para a decisão terapêutica hemostática adjuvante, ou seja, se será administrado concentrado de fator VIII ou agentes de *bypassing* (rFVIIa)<sup>17</sup>. Na vigência de emicizumabe, a quantificação de inibidor contra o fator VIII pode ser realizada, desde que seja utilizado o ensaio cromogênico fator VIII:C com substrato bovino. Além disso, caso seja possível o uso de concentrado de fator VIII como tratamento adjuvante, recomenda-

se o monitoramento do fator VIII:C através de ensaio cromogênico com substrato bovino, para se determinar a atividade aditiva ao efeito hemostático do emicizumabe que se quer alcançar.

Para sangramentos 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 SEMPRE evitado e deve ser usado somente se não houver outra opção, por exemplo, mediante 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. Alguns estudos demonstraram boa resposta com doses de 20 a 30 UI por kg por dose, podendo chegar a, no máximo, 50 UI por kg por dose, e **não devendo ultrapassar 100 UI por kg por dia. A infusão de CCPa, nesses casos, deverá ser realizada no Centro de Hemofilia ou em ambiente hospitalar preparado para atender urgência e emergência.**

Recomenda-se que todas as decisões de tratamento referentes ao sangramento em pacientes em uso de emicizumabe sejam tomadas em conjunto com o médico do Centro de Hemofilia responsável treinado para o atendimento aos pacientes com inibidor e documentadas nas anotações médicas do paciente. Os pacientes em uso de emicizumabe deverão receber um plano de tratamento individual com orientação sobre como tratar um sangramento agudo e poderão ter até 2 doses de 90 microgramas por kg do concentrado de rFVIIa disponível para tratamento emergencial em seu domicílio, a critério da avaliação do médico responsável.

Quando o uso concomitante de CCPa com o emicizumabe for imprescindível, ou seja, no caso de ausência de resposta ao rFVIIa ou fator VIII, é essencial que a dose máxima de CCPa seja respeitada (50 UI/kg/dose e não mais que 100 UI/kg/dia). Nessa situação, recomenda-se, ainda, o monitoramento/vigilância de eventos tromboembólicos e de microangiopatia trombótica. Mediante suspeita clínica de microangiopatia trombótica, deve-se solicitar:

- Hemograma com hematoscopia;
- Contagem de reticulócitos;
- Função renal;
- Desidrogenase láctica;
- Dosagem de bilirrubina;
- Dosagem de haptoglobina;

- E outros testes conforme indicação: TTPa, TP, fibrinogênio, D-dímero, etc.

## 7.4. Cirurgia em pacientes em uso de emicizumabe

### 7.4.1. Planejando a cirurgia

A literatura existente sobre cirurgia em pacientes em uso de emicizumabe ainda é escassa. Assim, deve-se considerar o adiamento de qualquer cirurgia eletiva ou não urgente até que mais dados estejam disponíveis sobre o uso do emicizumabe em procedimentos cirúrgicos, especialmente no caso de cirurgias de grande porte.

Todos os procedimentos cirúrgicos, por menores que sejam, 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. Os casos devem ser avaliados individualmente quanto ao risco hemorrágico, porte da cirurgia e fatores locais e sistêmicos associados, além da resposta aos tratamentos hemostáticos adjuvantes.

Um plano de tratamento escrito e individualizado deve ser discutido com o paciente e a família e disponibilizado a todos os médicos, incluindo a equipe do laboratório e demais envolvidos na cirurgia.

### 7.4.2. Terapia de reposição em procedimentos cirúrgicos

A recomendação a seguir poderá ser alterada, à medida que houver mais evidências disponíveis na literatura. De maneira geral:

Em cirurgias de pequeno porte (incluindo retirada de cateter venoso central) e procedimentos odontológicos não complicados, o uso concomitante de antifibrinolítico (ácido tranexâmico) sistêmico e/ou local pode ser o suficiente. A dose do ácido tranexâmico deverá ser de 15 a 25 mg/kg/dose (adultos) e 10 mg/kg/dose (crianças a partir de 1 ano de idade), por via oral a cada 8 horas. No caso de uso intravenoso, deve-se administrar 10 mg/kg/dose 2 a 3 vezes ao dia. No entanto, para procedimentos com maior risco hemorrágico, ou sangramento periprocedimento, deve-se considerar o uso associado de rFVIIa 90µg/kg, sendo que uma única dose pode ser suficiente. Pacientes com baixos títulos de inibidor podem utilizar concentrado de fator VIII. No entanto, neste caso, recomenda-se o monitoramento laboratorial (vide sessão 5).



Em cirurgias de médio e grande porte (incluindo grandes cirurgias ortopédicas), recomenda-se concomitantemente ao uso do emicizumabe<sup>18,19,20,21</sup>:

- Nos pacientes com título de inibidor contra o fator VIII baixo (menor que 5 UB/ml): usar concentrado de fator VIII. Entretanto, nesse caso é imprescindível o monitoramento clínico e laboratorial do nível do fator VIII pelo método cromogênico com reagentes bovinos, para manter o nível alvo de fator VIII, de acordo com tipo de procedimento, além da titulação do inibidor contra o fator VIII, pelo menos, a cada 3 dias ou quando não houver resposta clínica e/ou laboratorial com o uso do concentrado de fator VIII. Nesse caso, deve-se suspender o concentrado de fator VIII e iniciar rFVIIa.

- Nos pacientes com título de inibidor alto no momento da cirurgia (maior que 5 UB/ml) ou sem resposta ao concentrado de fator VIII: administrar concentrado de rFVIIa na dose de 90 a 180 µg/kg na indução anestésica, seguida de 90 µg/kg a cada 3 horas nos primeiros 3 dias, a cada 4 a 6 horas do 4º ao 7º dias e a cada 8 a 12 horas entre o 8º e 14º dias. Nesse caso, é imprescindível o monitoramento do sangramento e também de fenômenos tromboembólicos, incluindo a microangiopatia trombótica. Para isso, é fundamental que, durante o uso do rFVIIa, o paciente seja reavaliado periodicamente para o ajuste da dose.

Pacientes que não apresentarem resposta hemostática adequada ao concentrado de fator VIII nem ao rFVIIa devem ser cuidadosamente avaliados quanto aos riscos e benefícios do procedimento cirúrgico e o caso deve ser discutido individualmente para recomendação adequada.

No caso de cirurgia de grande porte, é de fundamental importância saber o título de inibidor contra o fator VIII para a decisão terapêutica hemostática adjuvante, ou seja, se deverá ser administrado concentrado de fator VIII ou rFVIIa. Mediante o uso do emicizumabe, a quantificação de inibidor contra o fator VIII pode ser realizada desde que seja utilizado o ensaio cromogênico fator VIII:C com substrato bovino. Caso seja utilizado o concentrado de fator VIII como tratamento adjuvante na cirurgia, recomenda-se o monitoramento do fator VIII:C através de ensaio cromogênico com substrato bovino. Isso possibilitará determinar a atividade aditiva de fator VIII:C ao efeito hemostático do emicizumabe que se pretende alcançar.

Até a presente data, não existem dados que apoiem o uso da geração de trombina ou da tromboelastografia para monitorar a hemostasia durante cirurgia com emicizumabe.

## **8. 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. A seguir, estão descritas as eventuais situações clínicas nas quais o monitoramento é necessário e os testes que podem ser utilizados, a depender da ocasião<sup>22</sup>.

As situações clínicas nas quais a avaliação laboratorial pode ser necessária são: (i) mediante a ocorrência de episódios hemorrágicos durante a profilaxia com emicizumabe, que pode ser decorrente do uso inadequado do medicamento, ou seja, dose incorreta ou falha de aplicação (falta de aderência do paciente); ou (ii) vigência de grande desafio hemostático, ou seja, trauma, cirurgia de grande porte ou sangramentos graves, uma vez que o conhecimento sobre o título de inibidor de fator VIII é fundamental para a decisão de administrar pro-coagulantes adjuvantes, ou seja, seconcentrado de fator VIII ou agentes de *bypassing*. Em poucos (raros) casos, foi observado o desenvolvimento de anticorpo antidroga, um anticorpo capaz de inibir a função do emicizumabe. Nessa situação, é recomendável o monitoramento da ação hemostática do emicizumabe e/ou dosagem do medicamento<sup>23,24,25</sup>.

## 8.1. Tipo de amostra e testes de triagem da coagulação

A coleta, processamento e armazenamento de amostras de sangue de pacientes em terapia com emicizumabe devem ser os mesmos usados para determinações de tempo de tromboplastina parcialmente ativada (TTPa). Entretanto, o emicizumabe interfere com o teste de TTPa e fator VIII:C de um estágio (método coagulométrico) e demais testes baseados no TTPa. O emicizumabe encurta o TTPa e, por isso, o resultado pode ser normal ou abaixo do limite inferior do normal, mesmo após uma única dose. Isso ocorre com todos os métodos usados para determinação de TTPa até agora estudados, incluindo aqueles realizados com diferentes ativadores e fosfolípidios. O emicizumabe não tem nenhum efeito clinicamente relevante no tempo de protrombina (TP) ou nos testes de fator com base no TP, independentemente do método usado. Também não afeta o tempo de trombina nem as determinações de fibrinogênio.

## 8.2. Determinação do nível plasmático do fator VIII

Nos pacientes em uso do emicizumabe, os testes baseados em TTPa, tal como o método coagulométrico para dosagem de fator VIII, não podem ser interpretados com segurança e, portanto, NÃO devem ser usados para medir o fator VIII. No entanto, o emicizumabe NÃO afeta os resultados dos testes para a determinação de fator VIII que usam a metodologia cromogênica com reagente de

origem bovina. Desta forma, o teste de fator VIII cromogênico com reagentes de origem bovina pode ser usado para determinar a atividade do fator VIII na presença de emicizumabe ainda que o paciente tenha ambos, emicizumabe e fator VIII, em sua circulação. É importante ressaltar que os testes cromogênicos para determinação de fator VIII que usam reagentes de origem humana NÃO são específicos para a avaliação da atividade do fator VIII se o emicizumabe estiver presente. Qualquer atividade detectada em tais testes será afetada pelo mínimo de emicizumabe presente. Desta forma, testes cromogênicos de fator VIII contendo reagentes de origem humana NÃO devem ser usados para determinar o fator VIII na presença de emicizumabe.

### 8.3. Quantificação de inibidor contra o fator VIII

O método recomendado para a determinação de inibidor de fator VIII é o teste de Bethesda Modificado. Da mesma forma que a dosagem de fator VIII, na presença de emicizumabe, a mensuração do fator VIII residual deve ser feita com um teste de fator VIII cromogênico que usa reagentes de origem bovina na sua composição<sup>22,24</sup>. Se for necessário determinar a concentração de emicizumabe ativo no plasma, ou seja, a concentração do medicamento na circulação do paciente, pode-se usar um teste de fator VIII modificado pelo método coagulométrico calibrado com calibradores específicos de emicizumabe, cujos reagentes ainda não estão disponíveis no Brasil.

Em resumo, na prática clínica:

- Para se confirmar que o emicizumabe está presente em uma amostra de plasma de um paciente com hemofilia A na presença ou ausência de anticorpos (inibidores) que está sendo tratado com emicizumabe e não com fator VIII, você poderá usar o TTPA que apresentará resultado normal ou abaixo da faixa normal (tempo encurtado).
- Para mensurar o nível de fator VIII se ambos, fator VIII e o emicizumabe, estiverem no plasma ou para determinar anticorpos neutralizadores da proteína de fator VIII (inibidores) em uma amostra contendo emicizumabe, você deverá usar um ensaio fator VIII cromogênico que utiliza em sua composição de reagentes de origem bovina.
- Para mensurar a concentração de emicizumabe ativo no plasma do paciente, você poderá usar um teste de fator VIII coagulométrico modificado calibrado com calibradores específicos para emicizumabe. Entretanto, nesse momento, estes reagentes ainda não se encontram disponíveis no Brasil.

## 9. MONITORAMENTO DO TRATAMENTO, MANUTENÇÃO DE REGISTROS E NOTIFICAÇÃO DE EVENTOS ADVERSOS

### 9.1. 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. Os sintomas comumente descritos de reações no local de aplicação foram eritema no local da aplicação (11%), dor no local da aplicação (4%) e prurido no local da aplicação (3%). No total, 4 pacientes (1%) que participavam de estudos clínicos fase III de profilaxia com emicizumabe foram retirados do tratamento por eventos adversos, tais como microangiopatia trombótica, necrose cutânea e tromboflebite superficial, cefaleia e reação no local da aplicação. Um paciente foi retirado do estudo depois de desenvolver anticorpo neutralizante anti-emicizumabe associado à perda de eficácia. Até o presente, foram descritas 13 mortes (das quais 11 em pacientes com inibidor) desde que o estudo original foi publicado<sup>26</sup>.

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 (no presente, HEMOVIDAWeb Coagulopatias) no campo próprio para registro de reações à medicamentos (acesso via Dados complementares no perfil de assistência 3, para inclusão das informações de reação a medicamentos pro-coagulantes). Uma cópia da notificação deverá ser enviada para a Coordenação Geral de Sangue e Hemoderivados ([sangue@saude.gov.br](mailto:sangue@saude.gov.br)). Concomitantemente, deve-se reportar um evento adverso ao fabricante do produto.

### 9.2. Manutenção de registros

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 (e/ou responsáveis) deverão registrar todas as infusões de emicizumabe, bem

como o uso de quaisquer outros procoagulantes e agentes *bypassing* no Anexo 3 ou planilha similar, que deve ser retornada 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 perfurocortantes e frascos de emicizumabe.

### 9.3. Acompanhamento do paciente

O paciente deverá ser avaliado através de consulta presencial nas semanas 1, 2, 3, 4 e 5. Nessas ocasiões, o paciente/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. Ao retornar para consultas, o paciente deverá trazer a planilha de aplicação (Anexo 3 ou planilha similar), realizar exame clínico, atualizar o peso e registrá-lo, revisar a dose e rever a eficiência do tratamento. 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.**

### 9.4. Exclusão do paciente

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

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



## 10. ORIENTAÇÕES SOBRE USO E ARMAZENAMENTO DO EMICIZUMABE

No Brasil, o emicizumabe tem o nome comercial de HEMCIBRA® (Produtos Roche Químicos e Farmaceuticos S. A.). O produto é fornecido em solução injetável de (i) 30 mg/mL: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 30 mg (1 mL) e de (ii) 150 mg/mL: caixa com 1 frasco-ampola de dose única de 60 mg (0,4 mL), 105 mg (0,7 mL) ou 150 mg (1mL)

**O emicizumabe deve ser armazenado sob refrigeração (temperatura entre 2 a 8°C). O produto não pode ser congelado e deve ser mantido dentro do cartucho para proteger 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.

## 11. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Existem poucos estudos sobre interação medicamentosa com 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 emicizumabe com base em experimentos pré-clínicos, embora a relevância clínica desses dados não seja conhecida.

Não existem estudos em mulheres grávidas, que estejam amamentando e nem em crianças com menos de 1 ano.

## 12. REFERÊNCIAS

1. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, CarcaoM, Mahlangu J, Ragni MV, Windyga J, Llinás A, Goddard NJ, Mohan R, Poonnoose PM, Feldman BM, Lewis SZ, van den Berg HM, Pierce GF; WFH Guidelines for the Management of Hemophilia panelists and co- authors. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. Haemophilia. 2020 Aug;26 Suppl 6:1-158. doi: 10.1111/hae.14046.

2. Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, Williams M, Hay CR; UK Haemophilia Centre Doctors Organisation. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4<sup>th</sup> edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. Br J Haematol. 2013 160:153-70.



3. Collins P et al. First line immune tolerance induction for children with severe haemophilia A: A protocol from the UK Hemophilia Centre Doctors' Organization Inhibitor and Pediatric Working Parties. *Haemophilia* 2017; 23:654-659 <http://www.ukhcd.org/wp-content/uploads/2017/01/ITI-protocol-2017.pdf>
4. European Medicines Agency Summary of Product Characteristics. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf).
5. Genetech. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hemlibra-epar-product-information_en.pdf)
6. NHSE Clinical Commissioning Policy: Emicizumab as prophylaxis in people with congenital haemophilia A with factor VIII inhibitors (all ages) Published 6/7/18 <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2018/07/1717-emicizumab.pdf>
7. Kitazawa T, Igawa T, Sampei Z, et al. A bispecific antibody to factors IXa and X restores factor VIII hemostatic activity in a hemophilia A model. *Nat Med*. 2012;18(10):1570-1574.
8. Shima M, Hanabusa H, Taki M, et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2044-2053.
9. Uchida N, Sambe T, Yoneyama K, et al. A first-in-human phase 1 study of ACE910, a novel factor VIII-mimetic bispecific antibody, in healthy subjects. *Blood*. 2016;127(13):1633-1641.
10. Lenting PJ, Denis CV, Christophe OD. Emicizumab, a bispecific antibody recognizing coagulation factors IX and X: how does it actually compare to factor VIII? *Blood*. 2017;130(23):2463-2468.
11. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, Santagostino E, Kruse-Jarres R, Negrier C, Kessler C, Valente N, Asikanius E, Levy GG, Windyga J, Shima M. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *N Engl J Med* 377:809-818, 2017.
12. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med*. 2018;379(9):811-822.
13. Levy GG, Asikanius E, Kuebler P, Benchikh El Fegoun S, Esbjerg S, Seremetis S. Safety analysis of rFVIIa with emicizumab dosing in congenital hemophilia A with inhibitors: Experience from the HAVEN clinical program. *J Thromb Haemost*. 2019 Sep;17(9):1470-1477. doi: 10.1111/jth.14491.
14. Paz-Priel I, Chang T, Asikanius E, et al. Immunogenicity of Emicizumab in People with Hemophilia A (PwHA): Results from the HAVEN 1-4 Studies. *Blood*. 2018;132:633.
15. Castaman G, Santoro C, Coppola A, et al. Emergency management in patients with hemophilia A



and inhibitors on prophylaxis with emicizumab: AICE practical guidance in collaboration with SIBioC, SIMEU, SIMEUP, SIPMeL and Siset. *Blood Transfus.* 2020 Mar;18(2):143-151. doi: 10.2450/2019.0186-19.

**16.** Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Königs C, Kurnik K, Scholz U, Klamroth R, Oldenburg J. Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. *Haemophilia.* 2020; Sep 16. doi: 10.1111/hae.14010.

**17.** Collins PW, Liesner R, Makris M, Talks K, Chowdary P, Chalmers E, Hall G, Riddella, Percy CL, Hay CR, Hart DP. Treatment of bleeding episodes in haemophilia A complicated by a factor VIII inhibitor in patients receiving Emicizumab. Interim guidance from UKHCDO Inhibitor Working Party and Executive Committee. *Haemophilia.* 2018 May;24(3):344-347. doi: 10.1111/hae.13495.

**18.** Kruse-Jarres R, Callaghan MU, Croteau SE, Jimenez-Yuste V, Khoo L, Liesner R, Matsushita T, Recht M, Young G, Chang T, Dhalluin C, Mu Y, Xu J, Devenport J, Ko RH Solari P\* and Oldenburg J. Surgical experience in two multicenter, open-label phase 3 studies of Emicizumab in persons with hemophilia A with inhibitors (HAVEN1 and HAVEN 2). ASH 2017 abstr 89

**19.** Santagostino E, Mancuso M, Novembrino C, Boscolo MA, Clerici M, Pasta G, Solimeno LP, and Peyvandi F. Management of joint replacement in hemophilia a with inhibitors during Emicizumab prophylaxis. ASH 2017 abstr 2360.

**20.** Susen S, Gruel Y, Godier A, Harroche A, et al. Management of bleeding and invasive procedures in hemophilia A patient with inhibitor treated with emicizumab (Hemlibra®): Proposals from the French network on inherited bleeding disorders (MHEMO), the French Reference Centre on Hemophilia, in collaboration with the French Working Group on Perioperative Hemostasis (GIHP). *Haemophilia.* 2019;25(5):731-737. doi: 10.1111/hae.13817.

**21.** Seaman CD, Ragni MV. Emicizumab use in major orthopedic surgery. *Blood Adv.*2019;3(11):1722-1724.

**22.** Jenkins PV, Bowyer A, Burgess C, Gray E, Kitchen S, Murphy P, Platton S, Riddell A, Chowdary P, Lester W. Laboratory coagulation tests and emicizumab treatment A United Kingdom Hemophilia Centre Doctors' Organization guideline. *Hemophilia.* 2019 doi: 10.1111/hae.13903.

**23.** <https://www.hemlibra.com/hcp/safety-side-effects/lab-monitoring.html>.

**24.** Adamkewicz JI, Chen DC, Paz-Priel I. Effects and Interferences of Emicizumab, a Humanized Bispecific Antibody Mimicking Activated Factor VIII Cofactor Function, on Coagulation Assays. *Thromb Haemost.* 2019.

**25.** Bowyer A, Kitchen S, Maclean R. The effect of emicizumab on assays of factor VIII activity in



severe hemophilia A patients and artificially spiked plasma (PO27). *Haemophilia*. 2019;25(S1):49.

**26.** Aledort LM. Deaths Associated with Emicizumab in Patients with Hemophilia A. *N Engl J Med*. 2019 Nov 7;381(19):1878-1879. doi: 10.1056/NEJMc1909742.

**ANEXO 1A****FICHA DE AVALIAÇÃO DA EQUIPE MULTIPROFISSIONAL PARA USO DE  
EMICIZUMABE EM PACIENTES COM HEMOFILIA A**

**IMPORTANTE:** O emicizumabe é um medicamento novo e de altíssimo custo. Todos os pacientes e seus cuidadores devem ser adequadamente orientados e compreender o seu uso correto. Para que o tratamento com emicizumabe se inicie, todas as avaliações abaixo devem ser favoráveis e assinadas por cada um dos profissionais. O centro será responsável pela coleta e guarda deste Anexo 1A ou de formulário similar que já exista no centro e que contenha TODAS as informações constantes neste Anexo.

Nome do paciente: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Nome do responsável/cuidador(a) (grau de parentesco):  
\_\_\_\_\_

Cadastro no HemovidaWeb Coagulopatias: \_\_\_\_\_

Registro no Centro: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ (kg)

**AVALIAÇÃO MÉDICA**

1. O paciente foi orientado e compreende o diagnóstico de hemofilia A e inibidor?

( ) SIM ( ) NÃO ( ) NÃO SE APLICA

2. O responsável foi orientado e compreende o diagnóstico de hemofilia A e inibidor?

( ) SIM ( ) NÃO ( ) NÃO SE APLICA

3. Paciente foi orientado e compreende as indicações de uso do emicizumabe, cálculo da dose, via de aplicação, reações adversas, conduta em caso de sangramento?

( ) SIM ( ) NÃO ( ) NÃO SE APLICA

4. O responsável foi orientado(a) e compreende as indicações de uso do emicizumabe, cálculo da dose, via de aplicação, reações adversas, conduta em caso de sangramento?

( ) SIM ( ) NÃO ( ) NÃO SE APLICA

5. O paciente apresenta alguma contra-indicação para o uso do emicizumabe?

( ) SIM ( ) NÃO Se sim, qual(is)?  
\_\_\_\_\_

Outras observações  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nome legível do profissional médico: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_



### AVALIAÇÃO DA ENFERMAGEM

1. O paciente e/ou responsável está(ão) treinado(s) ou tem condições de ser treinado(s) para realizar a aplicação **subcutânea** domiciliar?

( ) SIM ( ) NÃO Quem está? \_\_\_\_\_

2. O paciente e/ou responsável compreendeu(ram) a importância da adesão ao tratamento e se compromete a fazê-lo conforme o protocolo preconizado pelo Ministério da Saúde?

( ) SIM ( ) NÃO

Outras observações:

---

---

---

---

---

---

**IMPORTANTE: A marcação de quaisquer NÃO às perguntas acima impossibilitará que o paciente inicie o uso do emicizumabe.**

Nome legível do profissional de enfermagem: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

### AVALIAÇÃO DO SERVIÇO SOCIAL

1. Foi feita visita domiciliar?

( ) SIM ( ) NÃO

Problemas identificados na visita domiciliar

---

---

---

Caso a visita domiciliar não tenha sido realizada, justifique.

---

---

---

2. Paciente tem geladeira em seu domicílio para armazenar o emicizumabe? (este medicamento deve ser armazenado sob refrigeração entre 2 a 8 °C, não pode ser congelado nem agitado e deve ser mantido dentro do cartucho para proteger da luz)

( ) SIM ( ) NÃO

3. Se sim, a geladeira está em condições de uso (limpa e funcionando adequadamente)?

( ) SIM ( ) NÃO



4. Se não, onde o medicamento será armazenado?

- ( ) Na casa de amigo ou parente ( ) Na unidade Básica de saúde ( ) NÃO SE APLICA  
( ) em outro local. Onde? \_\_\_\_\_

Nome do responsável pela guarda: \_\_\_\_\_

Endereço com CEP: \_\_\_\_\_

Fone/email: \_\_\_\_\_

5. O paciente e/ou responsável possui(em) bolsa térmica para o transporte do emicizumabe?

- ( ) SIM ( ) NÃO

Observações:

---

---

---

---

---

---

**IMPORTANTE: A marcação de quaisquer NÃO às perguntas acima impossibilitará que o paciente inicie o uso do emicizumabe.**

Nome legível do profissional assistente social: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

### AVALIAÇÃO DA PSICOLOGIA

1. Existe algum aspecto psicológico do paciente e/ou do responsável que impeça o uso adequado do emicizumabe?

- ( ) SIM ( ) NÃO

Em caso afirmativo, favor justificar

---

---

---

---

---

Nome legível do profissional de psicologia: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

**AVALIAÇÃO DA FARMÁCIA**

1. O paciente e/ou responsável devolveu(ram) todos os frascos de concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado que estavam em sua posse?
- (  ) SIM                      (  ) NÃO            Se sim, quantos frascos? \_\_\_\_\_ De \_\_\_\_\_ quantas UI? \_\_\_\_\_
- (  ) não havia concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado em sua posse

**IMPORTANTE: A marcação de NÃO à pergunta acima impossibilitará que o paciente inicie o uso do emicizumabe.**

Nome legível do profissional de farmácia: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_ Data: \_\_/\_\_/\_\_

**ANEXO 1B****FORMULÁRIO DE APROVAÇÃO DA EQUIPE MULTIPROFISSIONAL PARA USO  
DE EMICIZUMABE EM PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDOR  
REFRATÁRIOS A IMUNOTOLERÂNCIA**

**(Este formulário deve ser assinado pela equipe multiprofissional e encaminhado ao Ministério da Saúde juntamente com o TCLE)**

**Identificação**

Nome: \_\_\_\_\_ Data nascimento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Registro no centro: \_\_\_\_\_ Inscrição Hemovidaweb Coagulopatias: \_\_\_\_\_

Cartão SUS: \_\_\_\_\_ Data de inclusão: \_\_/\_\_/\_\_\_\_

A equipe abaixo discriminada está de acordo e aprovou a inclusão do paciente acima no programa de uso de emicizumabe em pacientes com hemofilia A e inibidor refratários a imunotolerância. Ao assinar este documento, a equipe assume que o paciente preencheu todos os critérios de inclusão do paciente no programa, de acordo com o protocolo vigente do Ministério da Saúde.

Nome do (a) médico(a) e número do conselho:

Assinatura

Nome do (a) enfermeiro (a) e número do conselho:

Assinatura

Nome do (a) assistente social e número do conselho:

Assinatura

Nome do (a) psicólogo (a) e número do conselho:

Assinatura

Nome do (a) farmacêutico (a) e número do conselho:

Assinatura

## ANEXO 2

### TERMO DE CONSENTIMENTO E RESPONSABILIDADE PARA USO DE EMICIZUMABE EM PACIENTES COM HEMOFILIA A E INIBIDOR QUE NÃO RESPONDERAM À IMUNOTOLERÂNCIA

**(Este termo é de preenchimento obrigatório para a inclusão do paciente e deverá ser assinado e anexado no Sistema HemovidaWeb Coagulopatias)**

**IMPORTANTE:** A você (seu filho) está sendo dada a oportunidade de ser tratado com o medicamento emicizumabe (HEMCIBRA) porque você (ou seu filho) tem hemofilia A com inibidor e não teve resposta com o tratamento de imunotolerância. Para começar a receber o medicamento, você (ou seu filho) precisa ler, compreender e assinar este termo. Isso NÃO é um projeto de pesquisa.

#### IDENTIFICAÇÃO

Centro de Hemofilia: \_\_\_\_\_

Nome completo do paciente: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Número do registro no Hemovidaweb Coagulopatias: \_\_\_\_\_

Endereço completo com CEP: \_\_\_\_\_

Fone (fixo e celular)/fax/e-mail: \_\_\_\_\_

Nome da mãe: \_\_\_\_\_

Nome do pai: \_\_\_\_\_

#### 1. O que é o emicizumabe?

O emicizumabe (registrado no Brasil como HEMCIBRA®) é um medicamento novo que se liga ao fator IX e ao fator X da coagulação e então recupera a função do fator VIII que não é produzido (ou é produzido em quantidades insuficientes) na pessoa com hemofilia A. Ele é produzido em laboratório usando tecnologia genética, e não é um fator da coagulação. É o primeiro produto para o tratamento da hemofilia com inibidores que é injetado sob a pele (por via subcutânea) em oposição à infusão pela veia (por via intravenosa). **O emicizumabe age na prevenção dos sangramentos e não é indicado para tratamento de sangramento agudo.**

O emicizumabe é comprado pelo Ministério da Saúde e enviado aos centros de hemofilia para o tratamento seu ou do seu filho.

#### 2. Por que eu preciso usar o emicizumabe?

O emicizumabe está sendo oferecido a você porque você tem hemofilia A com inibidores persistentes contra o fator VIII e não respondeu ao tratamento de imunotolerância ou teve recidiva (retorno) do inibidor após o tratamento de imunotolerância. Neste caso, o emicizumabe é o medicamento de escolha para o seu tratamento.

#### 3. Quando é que eu devo usar o emicizumabe?

O emicizumabe é um medicamento que é utilizado para **evitar o sangramento e não para tratar o sangramento**. Isso é muito importante que você entenda. Assim, você deverá receber o emicizumabe a cada 1 ou 2 semanas (de acordo com a avaliação do seu médico) para prevenir os sangramentos. Caso você tenha um sangramento durante o uso do emicizumabe (o que é bastante

incomum), você NÃO poderá usar o emicizumabe para tratar o sangramento e sim o concentrado de fator VIII ou o concentrado de fator VII recombinante ativado. Por isso, você poderá ter, a critério do seu médico, até 2 doses do rFVIIa em sua casa para uso no caso de um sangramento. Você deverá conferir constantemente a data de validade do rFVIIa para evitar que a validade do remédio vença. Assim, três meses antes de vencer você deve retorná-lo ao centro de hemofilia. **Você só deve usar o rFVIIa em caso de um sangramento.**

**IMPORTANTE: sob nenhuma hipótese você poderá usar o concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado enquanto estiver em uso do emicizumabe a não ser em casos específicos (por exemplo, se você não responder ao uso de rFVIIa) e prescrito pelo seu médico do centro de hemofilia e em doses mais baixas. Antes de iniciar o uso do emicizumabe você deverá devolver todos os frascos de CPPa que estão em sua casa, trabalho, etc. Você/responsável deverá se responsabilizar por esta devolução.**

#### **4. Como o emicizumabe deve ser utilizado?**

**O emicizumabe é utilizado através de aplicação SUBCUTÂNEA, isto é debaixo da pele.** Assim, seu uso NÃO requer punção da veia. Entretanto, você e/ou responsável deverão aprender a técnica correta de aplicação subcutânea do emicizumabe durante treinamento que será agendado para você no centro de hemofilia.

A dose do emicizumabe é calculada por quilo (kg) de peso e poderá ser aplicada a cada 1 ou 2 semanas, conforme avaliação do seu médico e levando em conta o uso mais econômico da dose. Por isso, você deverá ser pesado sempre que retornar ao centro para pegar novas doses do medicamento, isto é, no máximo a cada 2 meses. Como este medicamento é muito caro, e para evitar desperdício, o médico vai calcular a melhor dose pra você e também o intervalo de dose que é mais econômico.

O paciente deverá ser avaliado periodicamente pela equipe do centro para verificar se o tratamento está adequado. A cada visita médica, você/responsável deverá trazer a ficha de uso do medicamento devidamente preenchida com todas as informações solicitadas, constando data e horário das aplicações, ocorrência e local do sangramento e tratamento realizado. Caso o tratamento seja realizado na casa do paciente, ele deverá retornar ao centro os frascos vazios do medicamento usado, assim como equipo, agulhas e seringas usadas, para descarte em lixo hospitalar.

#### **5. Quais são as vantagens do uso do emicizumabe?**

O emicizumabe é um medicamento muito eficaz em evitar os sangramentos nos pacientes com hemofilia A com inibidores. Assim, haverá uma drástica redução do número de sangramentos. Com isso, você terá melhora na sua qualidade de vida, podendo exercer melhor as suas atividades diárias, de trabalho e estudo, etc. Além disso, a duração dele é bem mais longa do que a dos concentrados de fator VIII, o que significa que ele permanece ativo no corpo por muito tempo e requer menos infusões. O emicizumabe é o primeiro agente administrado como uma aplicação sob a pele (subcutânea) a fornecer profilaxia. Esta aplicação é bem mais simples de se realizar.

#### **6. Quais são as desvantagens e efeitos colaterais do uso do emicizumabe?**

Alguns pacientes que usaram emicizumabe nos estudos clínicos realizados, desenvolveram trombose e microangiopatia trombótica. Isso ocorreu quando os pacientes usaram o emicizumabe juntamente com o CPPa. **Por esse motivo, o CPPa e o emicizumabe não devem ser usados conjuntamente.** Também já foi descrito a ocorrência de anticorpo anti-emicizumabe, que, apesar de raro, torna o medicamento menos eficiente. Nesse caso, os sangramentos podem reiniciar ou aumentar. O emicizumabe é um medicamento novo e, como todo medicamento novo, você deve estar atento a qualquer sinal ou sintoma que ocorra durante o seu uso e informar ao seu médico do centro de



hemofilia.

**7. O que acontece se o paciente ou responsável se recusar a usar o emicizumabe?**

O paciente continuará a ser atendido normalmente no centro de hemofilia, independentemente da concordância ou não de usar o emicizumabe. Entretanto, o paciente/responsável deverá estar ciente de que ele(a) está(ão) recusando o tratamento mais eficiente para o tratamento da hemofilia A com inibidor que não respondeu a imunotolerância. Neste caso, os sangramentos do paciente serão tratados com CPPa e/ou rFVIIa sob demanda, isto é, após um sangramento.

O paciente ou responsável deverão assinar que a ele foi dada a oportunidade de uso, que foi por ele recusada, não cabendo ao Ministério da Saúde nem ao centro de hemofilia serem responsabilizados por esta recusa no futuro. A qualquer momento, caso o paciente ou responsável mudem de ideia, eles poderão solicitar o uso do emicizumabe.

É importante saber que este tratamento não faz parte de um projeto de pesquisa. Ao assinar este documento, o paciente/responsável declara que:

- a. Foi devidamente orientado e compreendeu o que é o emicizumabe e qual é a sua indicação;
- b. Está ciente dos benefícios, das potenciais complicações do tratamento e de suas responsabilidades quanto ao uso e retorno de informações;
- c. Ao assinar este documento, o paciente/responsável se compromete a:

Cumprir todas as regras do tratamento, incluindo comparecer às consultas agendadas, coletar sangue para exames, **devolver ao centro todos os frascos de CPPa antes do início do tratamento**, devolver ao centro todo material das infusões domiciliares (frascos, seringas e agulhas), preencher planilha com dados de aplicação domiciliar, sangramento e tratamento e devolvê-la ao Centro de Hemofilia e não suspender o tratamento sem recomendação médica.

**A participação e envolvimento do paciente e de sua família é essencial para o sucesso do tratamento. Em caso de qualquer dúvida deve-se contatar o centro de hemofilia**

- ( ) Sim, aceito participar.
- ( ) Não, não aceito participar (nesse caso preencher o motivo abaixo)

Motivo:

---

---

Nome legível e assinatura: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Testemunhas:

Nome legível e assinatura

---

Nome legível e assinatura

---

### ANEXO 3

#### PLANILHA DE APLICAÇÃO DOMICILIAR DE EMICIZUMABE

Nome completo do paciente: \_\_\_\_\_ Idade (em anos): \_\_\_\_\_  
 Centro de Tratamento: \_\_\_\_\_ Registro no centro: \_\_\_\_\_ Registro HemovidaWeb Coagulopatias: \_\_\_\_\_  
 Data nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ Dose: \_\_\_\_ /kg ( ) semanal; ( ) quinzenal; ( ) mensal

Dados gerais			Emicizumabe			Hemorragia*				Assinatura
Data	Hora	Peso	Dose em mg	Quantidade em mL	Lote	Local#	Lado&	Produto utilizado§	Dose¶	

\*Hemorragia: art=articular; musc=muscular; out=outros.

# Local: **articular:** joelho=J; cotovelo=C; tornozelo=T; ombro=O; punho=P; quadril=Q; outros. **Muscular:** panturrilha=pant.; antebraço=anteb.; coxa; perna; glúteo; mão; pé; outros. **Outros:** sistema nervoso central=SNC; cavidade oral=CO; outros

& Lado: direito=D; esquerdo=E; não sabe ou não se aplica=N

§Se concentrado de fator VIII (FVIII), concentrado de fator VII ativado recombinante (rFVIIa) ou concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado (CCPa); ¶Em UI (FVIII e CCPa) ou mg/KUI (rFVIIa)



## ANEXO 4

### MODELO DE PLANO DE TRATAMENTO PARA PACIENTES EM USO DE EMICIZUMABE

Nome: \_\_\_\_\_

Data de nascimento: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_

Número do registro no Centro de Hemofilia: \_\_\_\_\_

Número do registro no Hemovida Coagulopatiasweb: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ (kg) Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

#### O que fazer se houver suspeita de sangramento

1. Se você não tiver certeza se é um sangramento, aguarde e veja o que acontece nas próximas horas. Se sentir que está piorando, iniciar tratamento com concentrado de fator VII recombinante ativado e entrar em contato com o hospital ou Centro de Hemofilia imediatamente.

2. Se você tem certeza que é um sangramento e não parece ser grave, inicie o uso de medidas locais (compressão, colocação de gelo) para controle do sangramento e caso não resolva, trate com rFVIIa. A primeira dose que você deve administrar de rFVIIa é de 90 microgramas por kg (\_\_\_\_ frasco de \_\_\_\_ mg). Se o sangramento não estiver melhorando, você pode administrar outra dose de 90 microgramas por kg de rFVIIa (\_\_\_\_) frasco de \_\_\_\_ mg após 3 horas. Se após duas doses de rFVIIa o sangramento não estiver melhorando ou você considerar que precisará de tratamento adicional, entre em contato com o Centro de Hemofilia ou o hospital para orientação.

3. Se você suspeitar que o sangramento é grave, você deverá infundir uma dose de 90 microgramas por kg de rFVIIa (\_\_\_\_) frasco de \_\_\_\_ mg imediatamente e, em seguida, entrar em contato com o Centro de Hemofilia ou o hospital, sendo que esta mesma dose poderá ser repetida após 2 a 4 horas.

**4. Você não deve usar o concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado enquanto estiver em uso de emicizumabe, a não ser em situações extremas e prescrito por seu médico do Centro de Hemofilia.**

5. Na primeira oportunidade, procure o seu médico do centro de hemofilia e o informe sobre qualquer sangramento ou tratamento realizado que tenha sido diferente do normal.



Com quem entrar em contato no Centro de Hemofilia? (escrever abaixo horários de atendimento, telefone e a quem procurar)

---

Com quem entrar em contato no hospital? (escrever abaixo horários de atendimento, telefone e a quem procurar)

---

Informe ao médico de plantão que você tem hemofilia A e inibidores e está usando um novo medicamento chamado Emicizumabe (HEMCIBRA). Diga a eles que você foi orientado a telefonar para pedir orientações se tiver um sangramento que não esteja melhorando.

**ANEXO 5**
**CÁLCULO DA DOSE DE MANUTENÇÃO DO EMICIZUMABE**
**Tabela 1. Dose de manutenção do emicizumabe de acordo com o peso e frequência de administração**

<b>Peso mínimo (em kg)</b>	<b>Peso máximo (em kg)</b>	<b>Dose e frequência</b>	<b>Apresentação</b>	<b>Volume**</b>
10	11	3 mg/kg a cada 2 semanas	30mg/1mL	Administrar todo o conteúdo do frasco-ampola de 1mL (30mg)
11,1	22	1.5 mg/kg por semana	30mg/1mL	Administrar 1.5 mg/kg por semana e <b>descartar todo volume restante.</b>
22,1	33	3 mg/kg a cada 2 semanas	30mg/1mL 60mg/0.4mL	+Administrar todo o conteúdo do frasco-ampola de 60mg/0.4mL e o restante da dose da apresentação de 30mg/1mL para um total de 3 mg/kg. <b>Descartar todo volume restante.</b>
33,1	38	3 mg/kg a cada 2 semanas	105mg/0.7mL	Administrar 3 mg/kg do frasco-ampola de 0.7mL e <b>descartar todo volume restante</b>
38,1	44	1.5 mg/kg por semana	60mg/0.4mL	Administrar 1.5 mg/kg do frasco-ampola de 0.4mL e <b>descartar todo volume restante</b>
44,1	49	3 mg/kg a cada 2 semanas	30mg/1mL 105mg/0.7mL	+Administrar todo o conteúdo do frasco-ampola de 105mg/0.7mL e o restante da dose da apresentação de 30mg/1mL para um total de 3 mg/kg. <b>Descartar todo volume restante.</b>
49,1	53	3 mg/kg a cada 2 semanas	150mg/1mL	Administrar 3 mg/kg do frasco-ampola de 150mg/1mL e <b>descartar todo volume restante</b>
53,1	66	1.5 mg/kg por semana	30mg/1mL 60mg/0.4mL	+Administrar todo o conteúdo do frasco-ampola de 60mg/0.4mL e o restante da dose da apresentação de 30mg/1mL para um total de 3 mg/kg. <b>Descartar todo volume restante.</b>
66,1	76	1.5 mg/kg por semana	105mg/0.7mL	Administrar 1.5 mg/kg do frasco-ampola de 0.7mL e <b>descartar todo volume restante</b>

76,1	86	1.5 mg/kg por semana	60mg/0.4mL x2	total de 1.5 mg/kg. <b>Descartar todo volume restante.</b>
86,1	96	1.5 mg/kg por semana	30mg/1mL 105mg/0.7mL	+Administrar todo o conteúdo do frasco-ampola de 105mg/0.7mL e o restante da dose da apresentação do frasco-ampola de 30mg/1mL para um total de 1.5 mg/kg. <b>Descartar todo volume restante.</b>
96,1	100*	1.5 mg/kg por semana	150mg/1mL	Administrar 1.5 mg/kg do frasco-ampola de 150mg/1mL e <b>descartar todo volume restante</b>

Fonte: NHSE/UKHCDO Emicizumab dosing guide. \*pacientes com peso acima de 100 kg devem receber dose de 150 mg por semana.

\*\*Se o volume a ser injetado for igual ou menor que 1 mL, deve-se usar seringa de 1 mL. Se o volume a ser injetado for maior que 1 mL, deve-se usar seringa de 2 a 3 mL.

**Tabela 2. Orientações para arredondamento do volume menor que 1mL de emicizumabe**

Volume calculado (mL)	Volume arredondado (mL)
0.011	0.01
0.012	0.01
0.013	0.01
0.014	0.02
0.015	0.02
0.016	0.02
0.017	0.02
0.018	0.02
0.019	0.02

Usar seringa de 1mL para volumes menores que 1mL

Por exemplo: 0,673 mL - arredondado para 0,67 mL; 0,674 mL - arredondado para 0,68

**Tabela 3. Orientações para arredondamento do volume maior que 1mL de emicizumabe**

Volume calculado (mL)	Volume arredondado (mL)
1.11	1.1
1.12	1.1
1.13	1.1
1.14	1.2
1.15	1.2
1.16	1.2
1.17	1.2
1.18	1.2
1.19	1.2

Se volume total >1mL-2mL usar seringa de 3 mL

Por exemplo: 1.63 mL - arredondado para 1.6 mL; 1.64 mL - arredondado para 1.7mL

**ANEXO 6****CARTÃO DE ALERTA DO PACIENTE EM USO DE EMICIZUMABE**

Nome do paciente:

Data de nascimento: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ idade: \_\_\_\_\_

**Diagnóstico: HEMOFILIA A COM INIBIDOR**

Último título do inibidor: \_\_\_\_\_ UB/mL; Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_

**Tratamento atual:**

Medicamento: **EMICIZUMABE**

Dose:

Frequência:

Data de início:

**Centro de Tratamento de Hemofilia:**

Endereço:

Telefone para contato:

**ORIENTAÇÕES AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE PARA PACIENTES EM USO DE EMICIZUMABE**

**-Em caso de sangramento, o paciente deverá receber 1 dose de 90 microgramas/kg do concentrado de fator VII ativado recombinante.**

- **A seguir, entrar em contato imediato com o Centro de Hemofilia** através do telefone ( ) \_\_\_\_\_ para orientações específicas de tratamento;
- **Não utilizar o concentrado de complexo protrombínico parcialmente ativado para o tratamento dos sangramentos** pelo risco associado de desenvolvimento de microangiopatia trombótica e trombose. Casos excepcionais poderão ser tratados com esse agente, após orientação do centro de hemofilia e rigorosa observação/monitorização do paciente.

**Laboratório**

- **Não** utilizar o TTPA para avaliar o efeito terapêutico do Emicizumabe. Valores normais deste exame **não** necessariamente refletem correção da coagulação.
- Em caso de dosagem de fator VIII e quantificação do inibidor contra o FVIII, os mesmos devem ser realizados utilizando ensaios cromogênicos com



## APÊNDICE 1 - METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

### Escopo e finalidade da Diretriz

O emicizumabe foi incorporado no SUS por meio da Portaria SCTIE/MS nº 62/2019, sendo necessário, para tal, um protocolo de uso do medicamento. O produto final foi discutido, revisado e aprovado por um grupo de trabalho de especialistas constituído especificamente para esta finalidade em 22 de outubro de 2020. A presente Diretriz é específica para o uso do emicizumabe em pacientes com hemofilia A e inibidores persistentes e que não obtiveram resposta ao tratamento de imunotolerância ou que tiveram recidiva do inibidor após o tratamento de imunotolerância e foi embasada no Relatório de Recomendação Nº 500/2019 da Conitec.

### Equipe de elaboração e partes interessadas

Além dos representantes do Ministério da Saúde do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde do Ministério da Saúde (DGITIS/MS), participaram do desenvolvimento deste colaboradores e especialistas no tema, conforme descrito no Quadro A.

**Quadro A: Participantes no desenvolvimento do Protocolo de Uso.**

<b>Nomes</b>
Andrea Gonçalves de Oliveira (HEMOMINAS)
Claúdia dos Santos Lorenzato (HEMEPAR)
Fabiano Romanholo Ferreira – CGSH/DAET/SAES/MS
Helder Teixeira Melo - CGSH/DAET/SAES/MS
Luciana Correa Oliveira de Oliveira- USP/FMRP
Maíra Batista Coelho – DAET/SAES/MS
Margareth de Castro Ozelo – UNICAMP
Marília Sande Renni – HEMORIO
Silmara Aparecida de Lima Montalvão - UNICAMP
Suely Meireles Rezende – UFMG - CGSH/DAET/SAES/MS

## Avaliação da Subcomissão

O documento foi submetido à apreciação na 90ª Reunião Ordinária da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. A versão atual do Protocolo de Uso já considera as solicitações desta Subcomissão.

## Consulta pública

A Consulta Pública nº 64/2021, Protocolo de Uso de Emicizumabe para Tratamento de Indivíduos com Hemofilia A e Inibidores do Fator VIII Refratários ao Tratamento de Imunotolerância foi realizada entre os dias 09/07/2021 a 19/07/2021. Foram recebidas 347 contribuições, no total e salienta-se que todas foram analisadas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da CONITEC em: [http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210720\\_CP\\_CONITEC\\_64\\_2](http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20210720_CP_CONITEC_64_2)

021\_Protocolo\_de\_Uso.pdf

## Busca da evidência

Este Protocolo de Uso foi desenvolvido conforme processos preconizados pela Diretriz Metodológica de Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. Este documento se baseou no Relatório de Recomendação nº 500/2019 da Conitec, que recomenda a incorporação do emicizumabe para tratamento de indivíduos com hemofilia A e inibidores do fator VIII refratários ao tratamento de indução de imunotolerância, no SUS, conforme protocolo a ser elaborado pelo Ministério da Saúde.

## RECOMENDAÇÕES

A relatoria das seções do documento foi distribuída entre os especialistas, responsáveis pela redação da primeira versão do texto. Como não foram elencadas questões de pesquisa, os especialistas foram orientados a referenciar a recomendação com base nos estudos que consolidaram a prática clínica. Por este mesmo motivo, não foram realizadas reuniões adicionais parpara discussão das evidências.

