

Contribuições da Consulta Pública - PCDT- Hemoglobinúria Paroxística Noturna - CONITEC

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|--|---|------------|
| 13/06/2019 | Paciente | Muito boa | Não | Uso o medicamento e com ele só tenho a agradecer pelo melhora de qualidade de vida me sinto melhor mais forte mais animado para fazer qualquer coisa ele é indispensável para minha saúde | |
| 13/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 13/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | não | |
| 13/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Há que se educar ainda mais méucos d residentes para reconhecerem sinais d sintomas que remetam ao diagnóstico de HPN | |
| 14/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 14/06/2019 | Paciente | Muito boa | Não | | |
| 14/06/2019 | Paciente | Boa | Não | Não | |
| 16/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 17/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|--|---|-----------------------------|
| 17/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito boa | <p>Sim, Gostaria de comentar sobre o critério de exclusão "Pacientes com diagnóstico de HPN concomitante a síndrome de falência medular ativa" para uso de eculizumabe. Existe uma relação bem estabelecida entre HPN e outras falências medulares (Luzzatto L e Risitano AM. Br J Haematol. 2018 Sep;182(6):758-776) e baseado em dados do maior registro internacional de pacientes com HPN, cerca de metade dos pacientes com HPN tem o diagnóstico de alguma falência medular associada (Anemia Aplástica ou Síndrome Mielodisplásica) (Scherezeinmeier et al. Haematologica 2014 99: 922-929). É verdade que a maioria destes pacientes realmente não terá indicação de tratamento com Eculizumabe por apresentarem clones pequenos (40% deles com clones menores que 10%) ou ausência de sinais de hemólise. Contudo, uma fração considerável destes pacientes (34% dos pacientes com história de Anemia Aplástica no registro internacional de HPN) apresentam clones iguais ou maiores que 50%, o que os torna mais propensos a trombozes, muitas vezes fatais, e/ou com hemólise. Sendo assim, estes pacientes também se beneficiariam do tratamento com Eculizumabe, independentemente do tratamento para a falência medular, e não deveriam ser excluídos da indicação de tratamento, como na proposta de PCDT atual. Dados do registro Canadense de HPN apontam que 37,5% dos pacientes em uso de Eculizumabe naquele país possuem Anemia Aplástica (26,6%) ou Síndrome Mielodisplásica (10,9%) concomitante (Patriquin CJ et al. Eur J Haematol. 2019 Jan;102(1):36-52). Caso estes critérios de exclusão sejam mantidos no PCDT, correremos o risco de negar tratamento a mais de 1/3 dos pacientes que necessitam e se beneficiariam deste. Tanto pacientes com HPN clássica (forma hemolítica) quanto pacientes com HPN associada a falências medulares apresentam resultados semelhantes, com o meso índice de complicações e mortalidade (de Latour RP et al. Blood. 2008 Oct 15;112(8):3099-106.) Sugiro, portanto, que o paciente seja avaliado para os critérios de inclusão, independentemente de ter outra doença associada à</p> | | Clique aqui |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|---|--|------------|
| | | | HPN, que é como a presença das falências medulares deve ser encarada nesta doença. Indicamos tratamento para HPN seguindo os mesmos preceitos nos pacientes com ou sem falências medulares. | | |
| 17/06/2019 | Interessado no tema | Muito boa | Sim, Os pacientes com esta enfermidade estão com risco de morte e este tratamento é a alternativa de manter a vida deles. | | |
| 17/06/2019 | Profissional de saúde | Muito ruim | Sim, Não engloba pacientes com perfil de atividades de doença, pacientes com anemia aplásica visto a grande associação entre as duas doenças, síndromes de falência medular | | |
| 17/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, Incluir DHL elevado, dor abdominal e outros critérios de risco no coorte | Vários grupos de risco não estão incluídos na pesquisa | |
| 17/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Ruim | Sim, As indicações previstas não contemplam todos os critérios de alta atividade de doença, nem a associação com aplasia de medula. | Hoje se sabe que a quantificação do clone superior a 10 % não é obrigatória quando se tem critérios de alta atividade de doença. | |
| 17/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Ruim | Sim, Nos critérios de inclusão para prescrição da medicação exclui pacientes com aplasia medular e hpn, porém grande parte dos pacientes possui esse perfil. Em relação aos critérios de atividade de doença, outros sintomas deveriam contar como critério, não esperar um evento trombótico, já que pesquisas demonstram que o primeiro evento trombótico já gera um alto risco para óbito (Hilman, Blood, 2007). | Um clone de hpn menor que 10% não significa não ter atividade de doença. | |
| 17/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, A indicação prevista não contempla as síndromes de falência medular em nossos pacientes O clone não precisa ser superior a 10 pcA inclusão de crianças seria benéfico Incluir os fatores de alta atividade da doença | | |
| 17/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, Não inclui falência medular, e os pacientes precisam manifestar sintoma grave (trombose) para serem contemplados. | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|--|--|------------|
| 17/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, A atual proposta de protocolo para HPN não contempla indicações que sabidamente são importantes nos perfis de pacientes do dia a dia como: - em pacientes com síndromes de falências medulares : principalmente Aplasia de medula - indicação de tratamento não baseado no tamanho do clone e sim em características que indicam alta atividade de doença : como dor abdominal , hemoglobinúria , fadiga , dispneia , disfunção erétil . - não somente indicar a medicação após o primeiro evento trombótico , no qual tem alta mortalidade . | | |
| 17/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito ruim | Sim, Tal aprovação não favorece o perfil de pacientes com alta atividade de doença, nem pacientes que possuem a associação mais comumente observada, hpn com anemia aplástica... de forma que tal aprovação exclui indivíduos extremamente necessitados de tratamento, indivíduos esses que comprovadamente teriam boa resposta a medicação (eculizumabe). Outro fator importante é a exclusão de pacientes abaixo de 12 anos, sendo que sabe-se dos benefícios dessa faixa etária ao tratamento. | Tal aprovação não favorece o perfil de pacientes com alta atividade de doença, nem pacientes que possuem a associação mais comumente observada, hpn com anemia aplástica... de forma que tal aprovação exclui indivíduos extremamente necessitados de tratamento, indivíduos esses que comprovadamente teriam boa resposta a medicação (eculizumabe). Outro fator importante é a exclusão de pacientes abaixo de 12 anos, sendo que sabe-se dos benefícios dessa faixa etária ao tratamento. | |
| 17/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, Indicação prevista não contempla os pacientes com falência medular (que são boa parte dos pacientes com HPN); exige que o paciente já tenha apresentado um evento trombótico (sendo que este evento pode ser fatal); desconsidera os pacientes com alta atividade de doença (dor abdominal, hemoglobinúria, DHL alto); desconsidera o risco da doença para pacientes com poucos clones. | | |
| 17/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, Pacientes com alta atividade da doença ficaram de fora | Paciente pode apresentar trombose ainda no início do tratamento e isso não quer dizer que a medicação não esteja fazendo efeito | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|---|---|------------|
| 17/06/2019 | Profissional de saúde | Muito ruim | Sim, A atual proposta não contempla o principal perfil de pacientes que mais se beneficiam do tratamento prevenindo a complicação mais grave que leva a maior mortalidade, a trombose. Segundo a literatura atual, o tratamento com eculizumab deve ser ofertado aos pacientes com qualquer quantidade de clone HPN, com DHL maior que 1,5 acima do limite superior da normalidade e com um dos seguintes sintomas: fadiga, dispneia, dor abdominal, disfunção erétil ou trombose. É obrigatório serem incluídos os pacientes com anemia aplástica (cerca de 45% dos casos). Excluir a exclusão por necessidade de transfusão, por ter havido trombose ou hemólise. | Saliento que a proposta como está hoje está absurdamente equivocada!!! | |
| 17/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, O perfil do paciente excluído deixa de beneficiar um grande grupo de doentes principalmente os grupos com HPN associado a anemia aplastica, também o fato de só incluir casos com evento trombótica, o que é difícil de entender pois é sabido que já no primeiro evento trombose já tende ser fatal . | | |
| 17/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, O medicamento está liberado para crianças e como hematologista Pediátrica temos pacientes menores de 14 anos com indicação do medicamento e que não deveria haver limite de idade para acesso a medicação | O medicamento está liberado para crianças e como hematologista Pediátrica temos pacientes menores de 14 anos com indicação do medicamento e que não deveria haver limite de idade para acesso a medicação | |
| 17/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 18/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, Incluir pacientes pediátricos a partir de 14 anos | | |
| 18/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, Inclusão de pacientes pediátricos menores de 14 anos no protocolo. Temos pacientes menores com doença clássica que precisam do tratamento | Não | |
| 18/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, independente da transfusão a medicação tem benefício | | |
| 18/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, medicao tem beneficio independente da transfusão pode ocorrer hemólise extravascular | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|--|--|-----------------------------|
| 18/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | É importante o cuidado com os pacientes portadores de doenças raras e a possibilidade de tratamento disponível para melhorar a qualidade de vida | |
| 18/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, Os pacientes com HPN possuem disfunção renal e muitas vezes precisam de transfusão sanguínea. Soliris melhora a função renal e deixa o paciente livre ou reduz o número de transfusões. Independente de transfusões, Soliris reduz a morbi mortalidade, trombozes e outras causas da HPN (Almeida, intern Med. J 2017)O LDH tbm reduz na HPN com o uso do Soliris, porém há outros tipos de hemólises como a extra vascular que pode deixar um pouco elevado. | Alguns artigos interessantesHill, Nature 2017Hillmann 2006 | |
| 18/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | | Clique aqui |
| 18/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | Não | |
| 18/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | Não | |
| 18/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | Não | |
| 18/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, Pacientes com alta atividade da doença ficaram de fora | Paciente pode apresentar trombose ainda no início do tratamento e isso não quer dizer que a medicação não esteja fazendo efeito | |
| 18/06/2019 | Instituição de ensino | Muito boa | Não | Acho bem importante termos medicamentos para as DR. Visto que atualmnete temos 8000 doenças e apenas 100 com tratamento medicamentosos e desses várias drogas orfãs . E necessário pleitearmos PCDT. | |
| 18/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|---|---|-----------------------------|
| 18/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, Precisa ser liberado para crianças maiores que um ano pois há muito atraso no diagnóstico. As crianças começam a andar a praticamente a partir de um ano, por isso muitas vezes não é notado pela família. Existem formas mais discretas no início mas que o final é igual para todos, então precisa ser ampliado essa faixa etária por toda a infância e adolescência | Infelizmente só fizemos diagnóstico em crianças maiores de 5 anos | |
| 18/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Sim, A HPN é muito rara na infância, mas a forma clássica com alta atividade da doença também existe em pacientes menores de 14 anos. Estas crianças também estão em risco grave de eventos trombóticos e hemólise, como os adultos. O eculizumabe é liberado para todas as faixas etárias e inclusive com doses pediátricas em bula. Portanto não podemos excluir do acesso os pacientes menores de 14 anos, desde que tenham os critérios de inclusão de alta atividade de doença. | | Clique aqui |
| 18/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | O medicamento está liberado para crianças e como hematologista Pediátrica tenho observado pacientes menores de 14 anos com indicação do medicamento! Acredito que não deveria haver limite de idade para acesso a medicação | |
| 18/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, Não ter limite de idade para o acesso do medicamento porque tem pacientes pediátricos que possuem a doença | | |
| 18/06/2019 | Profissional de saúde | Regular | Sim, Apesar de ser uma doença muito rara na infância, existem casos confirmados da doença em menores de 14 anos. O medicamento é liberado em bula para crianças. Sendo assim, excluir as crianças não gera benefício nenhum, pois o número de casos seria mínimo sem gerar impacto farmacoeconomico, e não é adequado priva-los da possibilidade de tratamento. No hospital que trabalho (Hospital Infantil Darcy Vargas) temos um paciente de 12 anos, com diagnóstico desta doença. | | |
| 19/06/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Muito boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|--|---|------------|
| 19/06/2019 | Paciente | Muito boa | Não | | |
| 19/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, Em casos de transfusões esporádicas em vigência do tratamento, não há necessidade de suspensão do mesmo. Como o LDH é inespecífico, caso esteja estável ou sem aumento, e em níveis pouco elevados, não é indicativo de não resposta, e é importante a continuidade do tratamento. O tratamento reduz os índices de tromboembolismo, porém eventos menores podem ocorrer, não sendo critério para suspensão do tratamento, devendo ser individualizada a continuidade do mesmo. Literatura: Hill, Nature, 2017; Hillmen, NEJM, 2006; Bradsky, Blood, 2008; Almeida, Intern Med J, 2017 | | |
| 19/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, Os critérios para suspensão da medicação devem ser individualizados e não baseados em resultados pontuais de exames: queda lenta ou manutenção dos níveis de LDH (por ser inespecífico, e podendo indicar hemólise extravascular); necessidades transfusionais esporádicas, não contraindicam a continuidade do tratamento (aplasia medular associada). Além disso o tratamento está reduzindo os riscos de trombose, porém, eventos tromboembólicos menores podem ocorrer e não devem ser usados para a suspensão do tratamento. Fonte: NEJM: Hillmen de 2006 Intern Med: Almeida, 2017 Blood: Brodsky, 2008 | | |
| 19/06/2019 | Empresa | Boa | Não | Não | |
| 20/06/2019 | Paciente | Muito boa | Não | | |
| 20/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |
| 20/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Sim, O texto me parece excelente visto que trata-se de doença rara e com ótima resposta ao medicamento em questão. Sugiro apenas que seja revisto o fato de que pacientes que recebem transfusão devam ser retirados do protocolo. Um dos objetivos é a diminuição do número de transfusões. | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|--|---|------------|
| 21/06/2019 | Interessado no tema | Muito boa | Não | Parabenizar a Conitec pelo protocolo, e preocupação em realizar um protocolo para que os pacientes com doença rara - HPN - não fiquem sem o medicamento. Que não haja interrupção do tratamento | |
| 21/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | <p>Sim, Critério de inclusão 1. Hipertensão arterial pulmonar, evidenciada por ecocardiograma com PSAP > 35, em que outras causas além da HPN foram excluídas e/ou - o nível de PSAP não é tão fidedigno para avaliar hipertensão pulmonar, seria mais interessante um cate de VD com mensuração da POAP. 2. História de insuficiência renal, demonstrada por uma taxa de filtração glomerular &#8804;60mL/min/1,73 m², em que outras causas além da HPN foram excluídas - causas excluídas como? Biópsia renal? Imagem de ressonância que demonstre depósitos de ferro no parênquima renal. Definir melhor. CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO Ausência do benefício clínico associado ao tratamento, evidenciado por pelo menos um dos eventos: a. Necessidade de transfusão nos primeiros seis meses após a primeira dose de medicamento e/ou - DEFINIR QUE TRANSFUSSÃO. CONCENTRADO DE HEMÁCIAS? PLAQUETAS? NÃO ESTÁ CLARO NO TEXTO; b. Necessidade de mais do que três transfusões em um ano (HILLMEN et al., 2006) e/ou; c. Hemólise, evidenciada por LDH > 1,5 vezes o limite superior de referência 3 meses a partir da primeira dose do medicamento e/ou - SABE-SE QUE A PRINCIPAL CAUSA DE MORTALIDADE NA HPN É A TROMBOSE E QUE O BLOQUEIO DO COMPLEMENTO ESTÁ ASSOCIADA À DIMINUIÇÃO DESSE RISCO. SUGIRO RETIRAR; d. Ocorrência de evento tromboembólico 3 meses a partir da primeira dose de medicamento - EM USO CONTÍNUO DO FÁRMACO.</p> | Definir melhor o tipo de transfusão a que o texto se refere. Tentar não usar termos genéricos como sangue. Preferir concentrado de hemácias ou plaquetas. Sugiro que, pelo constante desabastecimento do eculizumabe, se defina os critérios de retirada do fármaco a depender da utilização sem falhas. Sugiro definir que pacientes se beneficiariam do transplante, especialmente no contexto de HPN/AA, no qual se pode fazer o eculizumabe antes e durante o transplante para diminuir a chance de complicações. | |
| 21/06/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Muito boa | Não | Essa medicação é muito importante para os pacientes portadores de HPN, pois a qualidade de vida dos mesmos melhora muito com essa medicação, ela sendo incorporada ao SUS, fica muito bom pois não precisaria de ordens judiciais para conseguir essa medicação. | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---------------------|---|---|---|------------|
| 21/06/2019 | Paciente | Muito boa | Não | Preciso dessa medicação para sobreviver | |
| 21/06/2019 | Paciente | Muito boa | Não | Não | |
| 21/06/2019 | Empresa | Muito boa | Sim, O protocolo no geral , foi abrangente e possibilita conhecer os critérios de forma transparente para o tratamento de doenças raras HPN. Todavia gostaria de destacar que o tratamento nesta patologia ja citada não deve sofrer interrupções , mesmo quando mesmo quando houver necessidade de transfusão sanguínea , ou alguma alteração laboratorial, exemplo LDH. | Como esta patologia gera uma lesão sistêmica e crônica em órgãos alvo , nota-se um mecanismo complexo desta doença com relação as trombooses. | |
| 21/06/2019 | Interessado no tema | Muito boa | Não | Importância em doença rara , ter protocolo para tratamento desta patologia HPN Melhora de qualidade de vida dos pacientes com esta patologia crônica . Esperemos que com esta iniciativa , o Ministério da Saúde possa prover este medicamento para os pacientes , e que não ocorra a falta do mesmo, e obviamente uma vez com o tratamento não ocorra interrupções por qualquer justificativa , como ocorre com outras patologias. | |
| 22/06/2019 | Paciente | Boa | Não | Como paciente gostaria de poder fazer medicação perto de onde moro, não precisando se deslocar a hospitais muito longe. | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|---|---|-----------------------------|
| 22/06/2019 | Instituição de ensino | Muito boa | <p>Sim, Em concordância com nossos especialistas do ambulatório de Síndromes de Falência medular, sugerimos:- Na página 12: em relação à implantação da citometria em serviços do SUS: JÁ REALIZAMOS CITOMETRIA DE FLUXO PARA HPN desde 1998 utilizando laboratório próprio e pessoal já existente, e seguindo protocolos internacionais com pesquisa de CD24 e FLAER associado ou não à CD55 e CD66b em neutrófilos, e CD14 e FLAER em monócitos, seguido de pesquisa de CD59 e CD55 em hemácias. Estes dados também estão na referência da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia publicadas pelo nosso grupo em anexo. - Ainda na página 12 sugerimos tipificar a hemólise nos casos de falência medular moderada, ou seja, mesmo quando o paciente apresente pancitopenia não grave, para que esses pacientes que evoluem com hemólise possam ser incluídos no grupo que recebe a medicação.- Em relação aos pacientes que já estão em uso de Eculizumab via judicial, considerar um critério de inclusão separado, já que o LDH tipicamente está normalizado após o terceiro mês de uso, e estes pacientes já estão se beneficiando da medicação.</p> | Protocolo muito bem elaborado. | Clique aqui |
| 22/06/2019 | Paciente | Muito boa | <p>Sim, A medicação tem que ser pra todos os pacientes, independente de idade,já que a medicação faz efeito pra todas as idades.</p> | Não. | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|--|---|-----------------------------|
| 22/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | <p>Sim, Alguns pontos sobre o diagnóstico por citometria de fluxo, que é a minha especialidade e assunto da minha tese de mestrado (artigo anexado nas referências bibliográficas):- na página 11 último parágrafo: o tamanho do clone em eritrócitos é tipicamente menor em pacientes com hemólise e que NÃO realizaram transfusão. O CORRETO É: nos pacientes que REALIZARAM TRANSFUSÃO RECENTE, uma vez que a transfusão dilui o sangue do paciente com sangue normal diminuindo o tamanho do clone.- Na página 12: em relação à implantação da citometria em serviços do SUS: JÁ REALIZAMOS CITOMETRIA DE FLUXO NOS HOSPITAIS FEDERAIS E ESTADUAIS QUE TRATAM E ACOMPANHAM PACIENTES COM HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA HÁ MAIS DE 20 ANOS, e as técnicas utilizadas são tipicamente seguindo protocolos internacionais com pesquisa de CD24 e FLAER associado ou não à CD55 e CD66b em neutrófilos, e CD14 e FLAER em monócitos, seguido de pesquisa de CD59 e CD55 em hemácias. Estes dados também estão na referência da Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia publicadas pelo nosso grupo em anexo. - Ainda na página 12, o quadro que tipifica os três tipos de HPN (Clássica, associado à falência medula e subclínica) não está muito claro em relação à diferença entre os pacientes com clone HPN associada à falência medular (aplasia e mielodisplasia) que APRESENTAM HEMÓLISE ASSOCIADA (coluna do meio), dos pacientes com HPN subclínica, os quais também apresentam síndromes de falência medular (aplasia ou mielodisplasia) e CLONES PEQUENOS (menores que 10%), SEM HEMÓLISE ASSOCIADA. Ou seja, no quadro do meio deveria tipificar a hemólise mesmo quando o paciente apresenta pancitopenia. E o terceiro quadro deveria excluir a hemólise. Estes dados também estão documentados na referência em anexo.- Sugiro GRANDES PERCENTUAIS DE CLONE HPN, ao invés de GRANDE NÚMERO DE CLONE HPN.- Página 8: Em relação aos critérios de INCLUSÃO e EXCLUSÃO: Considerando que as Síndromes de Falência Medular moderadas (coluna do meio da classificação) podem evoluir com aumento do clone HPN e hemólise</p> | <p>- Em relação aos pacientes que já estão em uso de Eculizumab via judicial, consideraria um critério de inclusão separado, já que o LDH tipicamente está normalizado após o terceiro mês de uso, e estes pacientes já estão se beneficiando da medicação.</p> | Clique aqui |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|---|--|-----------------------------|
| | | | associada, sugiro um critério de INCLUSÃO: - Pacientes com SÍNDROMES DE FALÊNCIA MEDULAR ATIVA moderada (neutrófilos maiores que 500 e plaquetas MAIORES que 20.000), evoluindo com aumento de reticulócitos, em vigência de clone HPN maior que 10% e LDH>1,5 x o normal. | | |
| 23/06/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Regular | Sim, O Eculizumab é muito importante na vida de pacientes com HPN minha esposa no mês de Maio teve embolia pulmonar bilateral e infarto pelo sangue coágulos foram 22 dias internada sendo 4 na UTI , então deve ser introduzido ao SUS com uma melhor facilidade so sabe do sofrimento que tem a doença e quem acompanha de perto. | Não deixem faltar o Eculizumab que do minha esposa tomou depois de 6 meses e melhoria do seu estado de saude foi visível | |
| 23/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, vide arquivo word | | Clique aqui |
| 24/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 24/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | | |
| 24/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Acho muito importante para não ocorrer interrupção do tratamento nessas doenças raras. | |
| 24/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|--|---|------------|
| 24/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, É importante existir um protocolo para doenças raras, assim não há interrupção de tratamento com o paciente diagnosticado. A HPN leva à disfunção renal e o paciente melhora muito com o uso do Soliris (eculizumabe), algumas vezes o paciente precisa de transfusão sanguínea mesmo com o uso do medicamento - é importante não haver interrupção mesmo se haja transfusão. Soliris reduz o tromboembolismo, o que já é benéfico. É complexo o mecanismo de trombose na HPN. Uma elevação do LDH não configura falha terapêutica, visto que algumas vezes pode até se elevar no primeiro momento. O uso do Soliris evidencia melhora dos sinais e sintomas clínicos da HPN e principalmente a melhora da qualidade de vida do paciente. | Diversos artigos foram citados no protocolo, alguns interessantes: Hill, Nature 2017 Almeida, 2017 Brodsky, 2008 Hillmen, New England Journal of Medicine 2006 | |
| 24/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, É importante que hajam protocolos para doenças raras, assim há possibilidade de tratamento e não há interrupção de tratamento com o paciente diagnosticado. | | |
| 24/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | MUITO IMPORTANTE ESTE PROTOCÓLO PARA QUE NÃO HAJA INTERUPÇÃO DO TRATAMENTO . SOLIRIS REDUZ A MORB-MORTALIDADE DA HPN, O PACIENTE TRATAMENTO APRESENTA UMA EXELENTE QUALIDADE DE VIDA. | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|--|--|------------|
| 24/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | <p>IMPORTANTE ENFATIZAR QUE INDEPENDENTE QUE O PACIENTE TENHA PASSADO POR TRANSFUSÕES CONTINUAS, É VISTO O BENEFÍCIO DO SOLIRIS NA REDUÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS DA HPN, O PACIENTE DEVE SER TRATADO PELA ALTA ATIVIDADE DA DOENÇA, E NÃO SE CORRELACIONAR COM AS TRANSFUSÕES. O SOLIRIS REDUZ A NECESSIDADE DE TRASFUSÕES NO ENTANTO SE HAVER NECESSIDADE NÃO SE DEVE INTERROMPER. O SOLIRIS REDUZ O RISCO DE TROMBO-EMBOLISMO NA HPN. SOLIRIS REDUZ O LDH, NO ENTANTO SE O MESMO NÃO ESTIVER COM RESULTADO LIMÍTROFE OU ELEVADO NÃO SE DEVE INTERROMPER O TRATAMENTO</p> <p>Vários artigos citados ex; HILL, NATURE 2017; HILLMEN,</p> | |
| 24/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | <p>Sim, Critérios de interrupção: a diminuição da necessidade transfusional não deveria ser um critério de suspensão do tratamento pois depende da causa subjacente da anemia, como no caso da anemia aplástica. A suspensão devido a um evento trombótico também é questionável, pois pode haver outras causas dependendo da condição que o paciente apresenta. A suspensão relacionada a hemólise precisa ser avaliada pois pode haver outra causa implicada que não a HPN. https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.28 Br J Haematol. 2013 Jul;162(1):62-73. doi: 10.1111/bjh.12347. Epub 2013 Apr 25. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Hillmen P1, Muus P, Röth A, Elebute MO, Risitano AM, Schrezenmeier H, Szer J, Browne P, Maciejewski JP, Schubert J, Urbano-Ispizua A, de Castro C, Socié G, Brodsky RA.</p> | | |
| 24/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|---|--|------------|
| 24/06/2019 | Paciente | Muito boa | Não | Excelente a proposta de incluir o PCDT para hemoglobinúria paroxística noturna, pois melhora o atendimento, e principalmente o fornecimento dos remédios para o devido tratamento, sem precisar de ação judicial, que é demorado e traz sequelas graves para o paciente. | |
| 24/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, Redução do numero de transfusões sanguíneas, redução dos eventos tromboembólicos e Leucemia Aguda, por ser um estado pré leucêmico.Poderá ocorrer aumento de LDH e necessidade de transfusão por outras patologias associadas ou mesmo infecções. Cito este por serem detalhes para não interrupção do tratamento. | Referencia bibliográficas: Nature, 2017; Hilmen 2006, Blood 2008; Almeida. Inter Med J. 2017 | |
| 24/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, Redução do numero de transfusões, redução de eventos tromboembólicos e de Leucemias agudas.poderão ocorrer eventos, principalmente por doenças associadas, como: hemólise com elevação do DHL e necessidade de transfusões. | Anita Hill; Nature 2017; Intern Medicine Journal, 2017. Blood 2008; Brodsky, R. | |
| 24/06/2019 | Empresa | Muito boa | Não | | |
| 24/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | | |
| 24/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, Nao necessariamente deve-se interromper o tratamento diante de persistencia de necessidade transfusional (avaliar melhora em outros aspectos) | Nao | |
| 24/06/2019 | Secretaria Municipal de Saúde | Muito boa | Sim, A dependência transfusional não deve utilizada como critério independente para a suspensao da medicaçãoOs níveis de DHL podem estar elevados por hemolise extravascular também | | |
| 24/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Sim, Acredito que as restrições deveriam ser reavaliadas, principalmente no que diz respeito à suspensão da medicação quando há hemolise de escape e quando o paciente continua transfundindo. Temos estudos que mostram o benefício de se manter a terapêutica nesses casos como evidência Almeida de 2017. | Nao | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|---|--|-----------------------------|
| 24/06/2019 | Secretaria Estadual de Saúde | Regular | Sim, Os pacientes com HPN que tem a presença do clone , DHL >1.5 mg, dor abdominal, disfagia, hemoglobinúria e/ou disfunção erétil não são contemplados nesse PCDT. Além disso, a diminuição da necessidade de transfusão não deveria ser critério de interrupção de tratamento já que mesmo os pacientes controlados com a medicação podem continuar dependendo de transfusão em casos por exemplo de falência medular quando a medula não consegue repor as hemácias. | Não | |
| 24/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Não | | |
| 24/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | Clique aqui |
| 25/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, Soliris reduz a necessidade de transfusões, no entanto pode ser que o paciente necessite de uma transfusão; e não se pode interromper o tratamento. Pode ocorrer hemólise extravascular elevando assim o valor de LDH - lembrando que na HPN a hemólise é intravascular. Soliris reduz a taxa de tromboembolismos, no entanto o mecanismo de trombose são complexos. Artigos: Hilmenn NEJ 2006 Brodsky Blood 2008 Almeida, 2017 | Importancia de um protocolo da HPN - para que não haja falta do medicamento ou interrupção do tratamento, Observando que os pacientes terão uma qualidade de vida melhorada, e exercendo suas funções normalmente. Uma patologia de alta mortalidade que deve ser diagnosticada e tratada. | |
| 25/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | Importancia do diagnostico e tratamento da HPN - e que não haja interrupção do tratamento | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|---|--|------------|
| 25/06/2019 | Instituição de ensino | Muito boa | Não | HPN doença rara que causa alta mortalidade e impacto social. O tratamento com Soliris resulta no ganho importante de qualidade de vida. O controle da patologia deve ser constante, por isto importante que nao haja interrupção do tratamento aos pacientes com HPN.As referencias Bibliograficas citadas trazem os beneficios do diagnostico e tratamento da HPN | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Não | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Não | Não se enquadra no perfil dos nossos pacientes, não abrange paciente com falência medular | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, Incluir pacientes com falência medularIncluir sintomas como disfagia,dor abdominal, hemoglobinúria associada a presença do clone e DHL acima de 1,5 | | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, Paciente com insuficiência medular, smd | Nao | |
| 25/06/2019 | Instituição de saúde | Ruim | Sim, Pontos negativos: O erro do conceito de alta atividade de doença, exclusão de pacientes com falência medular, suspender o eculizumab se transfundir em 6 meses, primacialmente se ele tem anemia aplástica . | | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, O protocolo deve incluir pacientes de HPN com falencia medular e smd | A suspensao da medicacao nao deve ser baseada em parametros transfusionais somente | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, Erro do conceito de alta atividade de doença. A exclusão dos pacientes que por acaso necessitem de transfusão já fazendo o eculizumab.Não contempla pacientes com anemia aplástica concomitante e SMD. | Inclusão de pacientes com falência medular. | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, Inclusão de pctes pediátricos ; modificar as questões de exclusão transfusionais para o uso da medicação ; | Inclusão de pctes pediátricos ; modificar as questões de exclusão transfusionais para o uso da medicação ; | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Ruim | Sim, Incluir paciente com alteração do DHL acima de 1,5 do normal, dor abdominal , disfagia, dispneia e hemoglobinúria . | É necessário contemplar um maior número de pacientes com a doença. | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|---|--|-----------------------------|
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | A necessidade premente de implementar a citometria de fluxo diagnostica para HPN nos centros de referência de hematologia e parabenizar a parceria do laboratorio Alexion que tem subsidiado o exame ate o momento como também disponibilizar em centros de referência de hematologia/ nefrologia o eculizimabe para tratamento... | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | Clique aqui |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 25/06/2019 | Paciente | Muito ruim | Sim, eu maercio machado portador de HPN, acho, que do jeito que os pacientes recebiam o medicamento soliris, que era enviado uma quantidade por paciente, era bem melhor do que essa nova proposta do sus | | |
| 25/06/2019 | Paciente | Regular | Sim, eu marcio machado portador de HPN acho, que do jeito que os pacientes recebiam o medicamento soliris, que era enviado uma quantidade por paciente, era bem melhor do que essa nova proposta do sus | | |
| 25/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 26/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, Nos pacientes com anemia aplástica e HPN, não concordo com o critério de 3 transfusões excluir o paciente do tratamento, visto que a aplasia pode ser o fator transfusional e não o HPN | | |
| 26/06/2019 | Instituição de ensino | Muito boa | Não | | |
| 26/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | nao | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|---|---|------------|
| 26/06/2019 | Outra | Muito boa | Não | | |
| 26/06/2019 | Paciente | Muito boa | Não | | |
| 26/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 26/06/2019 | Instituição de ensino | Muito boa | Não | | |
| 26/06/2019 | Secretaria Estadual de Saúde | Muito boa | Não | | |
| 26/06/2019 | Instituição de ensino | Muito boa | Não | | |
| 26/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 26/06/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Muito boa | Não | MUITO IMPORTANTE ESTE PROTOCOLO, POIS FACILITA O ACESSO À MEDICAÇÃO SEM PRECISAR DE AÇÃO JUDICIAL. O TEMPO É MUITO IMPORTANTE PARA O ENFERMO DE HPM. A DEMORA TRAZ SEQUELAS GRAVES PARA O PACIENTE. | |
| 26/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |
| 26/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, De acordo com estudo Almeida, 2017, os pacientes transfundidos e tratados com Eculizumabe tiveram boas respostas ea terapia. Sendo assim, não devera ser descontinuado a medicação para os pacientes dependetes transfusionais e hemólise por escape, pois se beneficiam da droga. | | |
| 26/06/2019 | Instituição de saúde | Regular | Sim, de acordo com estudo Almeida 2017 os pacientes transfundidos e em uso de eculizumab obtiveram excelente resposta terapêutica , sendo assim não justificativa racional para descontinuidade do tratamento , em situação similar a hemilise de escape. os paciente com este tratamento tem aumento de qualidade de vida e de sobrevida | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|---|---|------------|
| 26/06/2019 | Instituição de saúde | Regular | Sim, de acordo com estudo Almeida 2017 os pacientes transfundidos e em uso de eculizumab obtiveram excelente resposta terapêutica , sendo assim não justificativa racional para descontinuidade do tratamento , em situação similar a hemilise de escape. os paciente com este tratamento tem aumento de qualidade de vida e de sobrevida | | |
| 26/06/2019 | Profissional de saúde | Regular | Sim, de acordo com estudo Almeida 2017 os pacientes transfundidos e em uso de eculizumab obtiveram excelente resposta terapêutica , sendo assim não justificativa racional para descontinuidade do tratamento , em situação similar a hemilise de escape. os paciente com este tratamento tem aumento de qualidade de vida e de sobrevida | | |
| 26/06/2019 | Paciente | Muito boa | Não | Isso é uma boa para nós paciente que precisa é necessita dessa medicação parasobreviver.Agora com isso espero em Deus que não falte nossa medicação para que não podemos ficar vivo sem ela... | |
| 26/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | 1- Pacientes com menos de 14 anos sem opção de uso ficará difícil; Critérios de interrupção de tto estão extremamente rígidos, é o caso da letra "a" onde 6 m da 1a. dose é muito pouco para se ter ação completa e letra "c" onde LDH maior 1,5 vezes é impossível se conseguir com 3 meses de tratamento. | |
| 27/06/2019 | Empresa | Muito boa | Não | Medicamento importante para controle dessa patologia, que tem alta taxa de mortalidade, e que com critérios bem definidos, deve ser disponibilizada aos portadores da patologia sem a necessidade de longos processos judiciais. | |
| 27/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito boa | Não | | |
| 27/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|---|---|------------|
| 27/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |
| 27/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, - Acredito que a necessidade de transfusão não deva ser critério de interrupção de tratamento- DHL elevado não deve ser considerado falha terapêutica, pode ocorrer hemólise extravascular de escape, elevando o DHL - Mecanismo de trombose é complexo e a ocorrência do mesmo se deve a inúmeros fatores que não só falha ao tratamento. Nature 2017; Hillmen, NEJM2006; Brodsky, Blood 2008; Almeida, Intern med 2017 | não | |
| 27/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, Gostaria de deixar argumentar que DHL elevado, necessidade de transfusão e trombose não devem ser considerados como falha terapêutica pois há escape de hemólise extravascular que pode elevar o DHL, o mecanismo de anemia e trombozes são complexos e devem ser vistos caso a caso pelo médico assistente. Hull, Nature 2017 Hillmen, NEJM 2006 Brodsky, Blood 2008 Almeida, Intern Med J 2017 | não | |
| 27/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |
| 27/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Regular | Sim, Critérios de interrupção falhos , com varios vieses que não condizem com o tratamento de vida real do paciente, outras comorbidades não foram levados em consideração Critério de inclusão paciente já debilitados da doença , devendo tb abranger tratamento precoce | Acima Conforme literatura Hill nature 2017 Blood 2008 brodsky | |
| 27/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito boa | Sim, O Eculizumab é um medicamento único da classe. Não há terapia de substituição. Nos casos graves a doença gera risco de vida ou morbidade significativa como Trombozes, Embolias, Acidente vascular cerebral ou insuficiência renal. | Trata se de um medicamento de alto custo porém o benefício aos pacientes quando corretamente indicado é seguindo o protocolo é inquestionável. | |
| 27/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 27/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | Grande importância para o paciente evitar todas as comorbidades e mortalidades para o paciente. Podendo dar mais qualidade de vida ao paciente. | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|---|--|------------|
| 27/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Sim, HPN é uma patologia que também é diagnosticada em crianças. Sugiro que esta indicação também seja analisada para inclusão no protocolo. Com relação às tromboembólicas, Eculizumabe reduz os eventos tromboembólicos, mas não isenta por completo de o paciente, mesmo em uso do medicamento apresentar evento trombótico - A trombose é complexa e não totalmente explicada na HPN. Analisar a questão da falha terapêutica com relação ao aumento nos níveis de DHL - pode ocorrer aumento devido à hemólise extravascular, sendo que a HPN é caracterizada por hemólise intravascular. Necessidade Transfusional não deve ser um critério para interrupção do tratamento. | Importante que não haja interrupção do tratamento com Soliris, uma vez iniciado o tratamento, com diagnóstico e manejo correto da patologia | |
| 27/06/2019 | Instituição de ensino | Muito boa | Não | | |
| 27/06/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | | |
| 27/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Importância do tratamento das doenças raras como HPN. Medicamentos que possam trazer melhoras ao paciente, inclusão social e qualidade de vida | |
| 27/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito boa | Não | | |
| 27/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 27/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 27/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 27/06/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | Não | | |
| 28/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|---------------------|------------------------|--|---|--|-------------------|
| 28/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Nao | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|--|---|------------|
| 28/06/2019 | Profissional de saúde | Regular | <p>Sim, 1) Em exclusão do tratamento se DHL > 1,5 LSN após 3 meses de uso: este quesito precisa ser avaliado com cautela. Em toda e qualquer situação inflamatória / infecciosa em que há ativação do complemento há aumento de hemólise em paciente com HPN, de forma que uma virose pode colocar um paciente que vinha controlado em hemólise. Há também casos que precisarão de doses > 900 mg na fase de manutenção ou redução do tempo entre as infusões. Pra isso, é necessário acompanhar a curva de DHL ao longo dos 14 dias pra avaliar exatamente o que está acontecendo, pois haverá pacientes que no 12º dia começarão a hemolisar (estes deverão receber 1 dose a cada 11 ou 12 dias) e há aqueles que irão hemolisar ao longo dos 14 dias entre as aplicações e geralmente aumentando a dose pra 1200 mg ou 1500 mg se resolve o problema. Há descrição na população japonesa de polimorfismo do C5, local de ligação do Eculizumab e nesta situação não adianta usar o eculizumab. Então é possível sim que o paciente hemolise, desde que não esteja adequadamente ajustado. Estas nuances devem ser avaliadas por um hematologista experiente com a doença. 2) evento tromboembólico a partir do 3º mês de tratamento. Em primeiro lugar, este paciente precisa estar com o ajuste de dose necessário (acima) pra não estar hemolisando, caso contrário, ele pode sim ter novas tromboembolias. Em segundo lugar, há situações de ativação do complemento que pode aumentar a atividade da doença, como por exemplo gestação, quadros infecciosos virais e bacterianos, doenças inflamatórias auto-imunes, neoplasias, etc. Há ainda a possibilidade de haver outras situações clínicas que paciente pode adquirir, como outras trombofilias. A curva de sobrevida do paciente HPN tratado é similar à do população geral, de forma que haverá envelhecimento. Com o envelhecimento há aumento de eventos tromboembólicos de outras naturezas. Caso a trombose esteja relacionada à HPN, mesmo com paciente em tratamento, ainda assim é muito mais seguro mantê-lo em tratamento, fazer ajustes de doses de acordo com o caso (acima, item 1) pois a retirada da</p> | <p>Estes pacientes, após introdução do bloqueio do complemento, tendem a hemolisar menos e conseqüentemente há aumento de células deficientes da moléculas GPI. Caso este paciente após algumas semanas / meses de tratamento fique sem a medicação (falta, governo não comprou), pode haver hemólise maciça com ameaça grave à vida do paciente.</p> | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|---|---|------------|
| | | | medicação em pacientes com clone grande pode ser CATASTRÓFICO. | | |
| 28/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Sim, Sugiro modificação no item referente à suspensão do uso da medicação, tendo em vista não haver previsão desse tema em trabalhos científicos. | | |
| 28/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito boa | Não | | |
| 28/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Sim, Uma medicação de eficácia semelhante e de potencial baixo custo encontra-se em testes clínicos na ANEMIA HEMOLÍTICA AUTOIMUNE e na HEMÓLISE A FRIO, ambas relacionadas ao efeito lítico do complemento. PLAUDIT, nome para a substância APL-2, deverá também vir a ser ser uma opção terapêutica em breve também para HPN, a custo menor, uma vez que é um produto de síntese. | https://aihaclinicaltrial.com/ | |
| 28/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 29/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, Critérios de inclusão: O valor do clone não importa. O importante é a presença de hemólise. Nos critérios de Exclusão: plaquetopenia não pode ser um critério de exclusão, HPN é uma doença que os pacientes podem evoluir com falência medular e podem evoluir com plaquetopenia e ter hemólise. Critérios de suspensão de droga: A trombose pode ocorrer por outras causas, a inibição do complemento não atua nas outras causas, no entanto, sabemos que uso de Eculizumab reduz drasticamente o risco trombotico. O DHL aumentado pode ser um sinal de necessidade de ajuste da droga e temos que prever essa situação e inclusive aumentar a dose ou diminuir o intervalo. A transfusão pode ocorrer, diminui bastante, mas existem uma falencia medular associada. | É de grande importância a realização desse protocolo para os pacientes acometidos com essa doença tão rara e grave tenham acesso a medicação de forma criteriosa, sensata e eficiente | |
| 29/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|--|--|------------|
| 29/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, Os critérios de inclusão e exclusão são falhos e precisam ser revistos:1) critérios de inclusão não devem restringir pacientes que nunca tiveram trombose, dependência transfusional ou doença renal porque vários pacientes potencialmente graves deixariam de ser tratados.2) os critérios de exclusão não devem considerar transfusão sanguínea porque existem outras causas de anemia. | | |
| 29/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, O critério de inclusão não deve restringir os pactes pois o atraso no uso da medicação causará danos irreversíveis ao portador com aumento dos custos indiretos à saúde pública. e em relação às pactes femininas acho que não se deve esperar aborto para uso da medicação pois esse desfacho já é bastante traumático para a mulher e em relação à imposição do uso de contracepção para as mulheres, elas estarão sob altíssimo risco de eventos trombóticos graves à sua saúde e à sua vida, elevando sua morbimortalidade. Em relação aos critérios de exclusão, não são aplicáveis uma vez que há outras doenças associadas que podem corroborar com a mortalidade da pessoa. | Não há sentido na exclusão de pactes com aplasia medular uma vez que há dados de literatura que evidenciam pactes com aas e hpn | |
| 29/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | A forma clássica da HPN é uma doença com grande morbimortalidade e o medicamento proposto tem conhecido sucesso no controle da doença. É impactante a melhora clínica dos pacientes submetidos ao tratamento | |
| 29/06/2019 | Sociedade médica | Boa | Sim, Creio que a exclusão de pacientes que recebem transfusões não é correta. A medicação pode diminuir de forma importante a necessidade transfusional sem eliminá-la e isto por si só é um ganho | | |
| 30/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito boa | Não | Gostaria de parabenizar pela produção de um relatório favorável à incorporação de Eculizumab ao SUS, pela evidente melhora na qualidade de vida que evidencio no acompanhamento de pacientes com HPN hemolítica em tratamento com a droga. Além disso, a diminuição do risco de morte por trombose é clara nos estudos que já foram mencionados. | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|---|---|------------|
| 30/06/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Regular | Sim, Discordo da idade minima de 14 anos, tendo em vista que pessoas com idade inferior a minima estabelecida podem serem acometidos pela doença HPN. Discordo também que os pacientes sejam obrigados a fazer o tratamento apenas em hospitais de referencia, tendo em vista que são poucas a cidades que possuem, e assim os pacientes terão de deslocar constantemente longas distancias para realizar o tratamento. | | |
| 30/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Não. | |
| 30/06/2019 | Interessado no tema | Muito boa | Não | | |
| 30/06/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|--|---|-----------------------------|
| 30/06/2019 | Profissional de saúde | Boa | <p>Sim, Critérios de inclusão: Não deve excluir gestante portadora de HPN apenas por não ter apresentado desfecho desfavorável em gravidez anterior. Negar tratamento a essa paciente expõe a mãe sobre risco de trombose e ao feto risco de aborto e CIUR. Paciente com HPN e DHL maior que 1,5x o limite superior ao normal não deve precisar esperar o primeiro evento trombótico ou insuficiências renal para iniciar o tratamento com eculizumab. Está comprovado que sintomas clínicos como hemoglobinúria, dor torácica, dispneia e dor abdominal associados ao DHL elevado já aumentam o risco em mais de 7 x de trombose. Nos estudos pivotais, a lesão renal considerada variava desde grau 1, proteinúria no sumário de urina, elevação de mais de 20% do valor da Cr basal até necessidade de hemodiálise. Sobre os critérios de interrupção: está incorreto excluir pacientes que precisam de transfusão ou apresenta DHL ainda pouco elevado após o eculizumab. É sabido que apenas 75% dos pacientes ficam livres de transfusão c o tratamento. Isso por que a Medula Óssea do paciente pode estar hipoplásica ou displásica, acarretando em uma hemopoese insuficiente. Sobre o DHL, este pode permanecer elevado ou voltar a se elevar em caso de hemólise extra vascular por depósito de C3 livre ou em raros casos por clearance acelerado da droga. Em ambos os casos, o benéfico ecumizumab se dá em prevenir lesões de órgãos alvo por microtrombose e consequente disfunção orgânica.</p> | <p>Importante deixar claro que a fase de manutenção se inicia na quinta semana, ou seja, imediatamente após o término da indução. O intervalo quinzenal começa após a primeira dose de manutenção. Sobre as vacinas, gostaria de corrigir que em menores de 18 anos deve ser feito além da Meningo tetravalente, a de Haemophilus influenza e Pneumococo. No adulto, a menino tetra valente e pneumocócica. Um adendo importante é que deve ser evitado incentivar o uso de anticoncepcionais orais por pacientes com HPN devido ao elevado risco de trombose arterial e ou venosa.</p> | |
| 30/06/2019 | Paciente | Boa | Não | <p>Foi bom o questionário pois o paciente com HPN ficou mais bem informado sobre a doença e a forma de diagnóstico e tratamento. No entanto é necessário que o medicamento tenha acesso facilitado aos pacientes sem tanta burocracia.</p> | Clique aqui |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|---|---|------------|
| 30/06/2019 | Instituição de ensino | Muito boa | Sim, Na HPN, a necessidade transfusional não depende apenas do grau de hemólise, mas também de como está a medula óssea e sua produção celular e deve se considerar se neste caso ela consegue compensar a perda eritrocitária.Existem casos em que mesmo o paciente sendo tratado da HPN com Eculizumabe, pode ocorrer Hemólise por deposição de C3 na Hemácia, ocasionando hemólise de escape e algumas vezes há necessidade transfusional mas isto não demonstra ineficácia do tratamento com Eculizumabe pois o complemento está bloqueado de forma eficaz. | | |
| 30/06/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Não. | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Regular | Sim, Acredito que poderia ser usado os critérios europeus De indicação de parada do uso do eculizumab:1- tamanho do clone reduzir para abaixo de 10%(e recomendaria monitorizar pelo menos a cada 6-12 meses)2- após 6 meses de uso não demonstrar nenhuma eficácia (nenhuma queda de Idh ou melhora clínica)3- quando indicado o Tmo usar a droga até à data do Tmo , depois suspender | Gostaria em Nome dos pacientes quem sofrem com essa doença , e dos tratam essa árdua entidade , de reforçar a necessidade de acesso do eculizjmba a população | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | As indicações para transplantes alogênicos de medula óssea devem ser mais liberais pois a morbimortalidade da doença mal tratada é maior que a relacionada ao transplabnte. | |
| 01/07/2019 | Instituição de saúde | Boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, Pelos estudo de Almeida et.al, todos os pacientes se beneficiados pelo uso de Eculizimabe, assim mesmo aqueles que tem como tao uso de transfusao de hemoderivados tem uma melhora mais rapida e resposta melhor ao tratamento; e aqueles que tem hemolise presente também se beneficiam do medicamentos. | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|--|---|-----------------------------|
| 01/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | Sim, Como fica o tratamento e principalmente fornecimento do medicamento para pacientes da rede particular. | A idade de inclusão 14 anos automaticamente exclui alguns pacientes, não poderia ser reduzida. Minha irmã mesmo completa 13 anos em 2019. | |
| 01/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Sim, temos crianças menores de 14 anos que precisariam tomar a medicação e deveriam ser incluídas no protocolo | |
| 01/07/2019 | Paciente | Boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Ruim | Sim, Não ficaram claros os critérios de interrupção do tratamento. Os critérios de avaliação de resposta ao tratamento também ficaram ruins. O fato de o paciente fazer trombose ou apresentar necessidade transfusional durante o tratamento não significa falha. Tem que avaliar se existem outros fatores que estejam envolvidos como a aplasia de medula, a hemólise relacionada à deposição de c3 na superfície das hemácias, situações deflagradoras da ativação do complemento, etc Conforme a publicação de Antônio Almeida na internal medicine journal 2017;47 | Os critérios de inclusão devem ser avaliados antes do início da terapia . Não da pra avaliar critérios de alta atividade de doença como paciente já em tratamento pois obviamente estarão controlados | |
| 01/07/2019 | Instituição de ensino | Boa | Sim, Nos critérios para suspensão do tratamento, seria prudente discriminar o motivo da manutenção de necessidades transfusionais, visto que alguns pacientes mantem grau de anemia decorrente da falência medular subjacente e - ainda assim - se beneficiam da inibição da hemólise induzida pelo sistema complemento. Nesses casos, a conduta ideal seria manter o tratamento. | O PCDT está rigorosamente muito bem desenhado e certamente muitos pacientes se beneficiarão deste tratamento. | |
| 01/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Sim, Atenção para os critérios de suspensão do tratamento, pois o grau de anemia vai depender da reserva medular, sendo que alguns paciente mantém dependência transfusional decorrente do quadro de falência medular sobreposto. Nesses casos, se o controle da hemólise estiver adequado, há indicação de se manter o tratamento com Eculizumabe. | PCTD importante e muito bem realizado. | Clique aqui |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|--|---|-----------------------------|
| 01/07/2019 | Empresa fabricante da tecnologia avaliada | Boa | <p>Sim, INTRODUÇÃO A Alexion agradece a oportunidade de responder à proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da CONITEC para inclusão do eculizumabe (Soliris®) para o tratamento da Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), conforme estabelecido na Portaria MS nº 77, de 14 de Dezembro de 2018. A proposta de PCDT da CONITEC, que pretende atualizar as recomendações relacionadas ao assunto, foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, na sua 78ª Reunião Ordinária. Na deliberação inicial da reunião, ocorrida em 5 e 6 de junho de 2019, decidiu-se pela submissão do tema à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT. Embora o protocolo proposto tenha se baseado em evidências científicas robustas e atuais, algumas descrições clínicas e critérios determinados tornam-se questionáveis, ou pouco aplicáveis considerando o contexto do cenário de mundo real onde a população alvo deste PCDT, ademais de heterogênea, não é submetida ao mesmo rigor metodológico dos ensaios clínicos. Com o objetivo de contribuir com o rigor metodológico e científico mas visando atender as necessidades da prática clínica no Brasil, a Alexion conduziu uma análise crítica do PCDT proposto pela CONITEC, revelando aspectos relevantes dos dados científicos e dados de mundo real detalhados a seguir. A Alexion reforça a importância da incorporação do eculizumabe (Soliris®) no tratamento da HPN de acordo com a bula aprovada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), com base nas abundantes evidências científicas disponíveis na literatura. Na revisão feita pela Alexion do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da CONITEC sobre a Hemoglobinúria Paroxística Noturna (HPN), as principais questões identificadas são: Subitem 3.1 do PCDT (pág. 08) – Critérios de inclusão para o tratamento com eculizumabe • Uso pediátrico limitado (maiores de 14 anos) A HPN pode ser diagnosticada em qualquer idade; mas a idade mediana no início do quadro é de cerca de 33 anos. 1 A HPN associada a transtorno da medula</p> | <p>A Alexion reconhece a importância deste protocolo proposto pela CONITEC e a robustez de seu conteúdo, construído sobre as mais relevantes evidências científicas. Entendemos que entre tais evidências estão estudos controlados cuja metodologia implica no controle rigoroso de variáveis tais como critérios de elegibilidade, presença de comorbidades, tratamentos concomitantes, adesão ao tratamento e às visitas médicas, monitoramento de eventos adversos e acompanhamento de desfechos. Tal rigor metodológico não necessariamente pode ser reproduzido para uma população mais heterogênea de mundo real e, desta forma, extrapolar as variáveis utilizadas nos estudos controlados pode, ao final, criar barreiras para o acesso ao tratamento e dificuldades de monitorização àqueles que legitimamente seriam qualificados, com comprometimento dos desfechos finais aplicados à vida real. Neste sentido, a contribuição da Alexion à consulta pública nº 34, de 13 de Junho de 2019 descrita acima pautou-se em traduzir os achados obtidos nos estudos clínicos em critérios aplicáveis à realidade dos pacientes brasileiros.</p> | Clique aqui |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|--|---|------------|
| | | | <p>óssea ocorre mais frequentemente em crianças e adolescentes, enquanto a HPN clássica é mais comum em adultos.^{2,3} A presença de clones menores com deficiência de glicosilfosfatidilinositol (GPI) no diagnóstico de anemia aplásica (AA) constitui fator de risco para o desenvolvimento de HPN em crianças.⁴ Crianças com HPN frequentemente apresentam complicações da hemólise crônica, trombose recorrente, falência medular, infecções graves, dor abdominal, fadiga crônica e redução da qualidade de vida, com redução da sobrevida.⁵ A efetividade do eculizumabe (Soliris®) foi comprovada em estudo aberto multicêntrico de fase I/II com 12 semanas de duração, que avaliou a farmacocinética, a farmacodinâmica, a eficácia e a segurança do fármaco em sete crianças com HPN de 11 a 17 anos de idade. A terapia com eculizumabe (Soliris®) resultou em inibição completa e duradoura da hemólise em todos os participantes, com redução da desidrogenase lática (LDH) a níveis normais. Todos os parâmetros hematológicos foram estabilizados. Não se observaram eventos adversos definitivamente relacionados ao fármaco do estudo.⁵ Esses achados são coerentes com a bula de SOLIRIS® (eculizumabe) aprovada pelas autoridades de saúde do Brasil, cuja indicação envolve pacientes adultos e pediátricos, sem restrição de faixa etária.⁶ Referências: 1. Socie G, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. Lancet. 1996;348(9027):573-577. 2. Mercuri A, et al. A retrospective study of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in pediatric and adolescent patients. Blood Cells Mol Dis. 2017;64:45-50. 3. Ware RE, Hall SE, Rosse WF. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with onset in childhood and adolescence. N Engl J Med. 1991;325(14):991-996. 4. Arita A, et al. Development of clinical paroxysmal nocturnal haemoglobinuria in children with aplastic anaemia. Br J Haematol. 2017;178(6):954-958. 5. Reiss UM, et al. Efficacy and safety of eculizumab in children and adolescents with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Pediatr Blood Cancer. 2014;61(9):1544-</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| | | | <p>1550.6. Soliris® (eculizumabe). Bula do Profissional de Saúde. Bulário Eletrônico. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1312242019&pIdAnexo=11021070</p> <p>• Alta atividade da doença [definida por níveis de LDH &#8805; 1,5 vez o limite superior da normalidade (LSN) e tamanho do clone > 10%] A alta atividade da doença (HDA, do original em inglês High Disease Activity) é definida por nível de LDH &#8805; 1,5 vezes o LSN (limite superior de normalidade) e pela presença de um ou mais sintomas como fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, anemia (hemoglobina < 10 g/dL) e eventos adversos vasculares maiores (MAVE, do original em inglês Major Adverse Vascular Events) – que incluem tromboembolismo, disfagia ou disfunção erétil. O tamanho do clone não faz parte da definição de HDA. 10</p> <p>tratamento com eculizumabe (Soliris®) reduziu substancialmente a taxa de trombose, as transfusões de hemácias e a hemólise (nível de LDH), em comparação com os pacientes que não receberam eculizumabe (Soliris®), e esse efeito foi mais pronunciado nos pacientes com HDA. 1 Diversos estudos descreveram a existência de risco de atividade hemolítica e de eventos tromboembólicos (ETs), independentemente do tamanho do clone, inclusive em clones inferiores a 10%. 2-5 Em pacientes com HDA (conforme a descrição acima) no momento da introdução de eculizumabe (Soliris®), o tratamento foi associado a melhora significativa de desfechos clínicos como nível de LDH e sintomas relacionados à HPN, e também das taxas de MAVE, ETs e transfusões de hemácias, independentemente do histórico de AA. 6 Embora os estudos tenham reportado forte correlação entre clones maiores de neutrófilos HPN e a ocorrência de trombose, esta parece também estar marcadamente elevada em pacientes com clones menores, de até 10%, quando comparados à população normal, reforçando a limitada correlação entre tamanho do clone e sintomas. 7 O tamanho do clone não é critério para definição de HDA e, portanto, recomendamos que não seja considerado</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|--|---|------------|
| | | | <p>como tal.Referências:1. Hochsmann B, et al. Effect of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with or without high disease activity: results from the international PNH registry [abstract S498]. Haematologica. 2017;102(suppl 2):188-189.2. Schrezenmeier H, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-929. 3. Lee, J., et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. Int J Hematol. 2013; 97(6): 749-7574. Effault de Latour. 2019-EHA Hematologica Presentation Oral Presentation Saturday, June 15, 2019 12:30 to 12:45pm – Hall E1065.5. de Latour, R.P., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. Blood. 2008;112 (8): 3099-31066. Lee JW, et al. Efficacy of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and high disease activity with or without history of aplastic anemia in the international PNH registry. Blood. 2017;130(Supplement 1):34877. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2013; 121(25):4985-4996; •Eventos tromboembólicos (histórico de evento tromboembólico com necessidade de anticoagulação terapêutica, comprovado por exame de imagem)A trombose é a complicação mais temida da HPN e principal causa de óbito entre os pacientes com HPN. O primeiro ET pode ser fatal, e a trombose aumenta em 5 a 10 vezes o risco de mortalidade, respondendo por 40% a 67% dos óbitos relacionados à HPN.1-3Coágulos sanguíneos podem aparecer sem aviso em locais diversos, inclusive veias e artérias.3-6Estudos clínicos demonstraram que aproximadamente 60% dos pacientes com HPN sem ETs clinicamente diagnosticados apresentam evidências de trombose em exames de ressonância magnética (RM) de alta sensibilidade, indicando o risco trombótico contínuo em pacientes com HPN, mesmo na ausência de evidências clínicas de ET e com anticoagulação</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| | | | <p>profilática.3,7,8 Além disso, muitos pacientes com HPN apresentam níveis elevados de marcadores protrombóticos (dímero D) e pró-inflamatórios (interleucina 6) sem evidências de trombose clínica prévia, demonstrando o risco progressivo e contínuo de inflamação e ET.9,10 Dado ao elevado risco protrombótico, pacientes com HPN podem apresentar histórico de ETs sem resultados positivos nos exames por imagem e, portanto, de acordo com esse critério do PCDT, podem não ser elegíveis para receber ecilizumabe, quando na verdade deveriam qualificar-se para o tratamento. O uso de ecilizumabe (Soliris®) em longo prazo resultou em redução relativa de 81,8% no risco de trombose (de 11,13 eventos por 100 pacientes-ano para 2,14 eventos por 100 pacientes-ano; $p < 0,0005$).11 Em pacientes com HPN tratados simultaneamente com antitrombótico e ecilizumabe (Soliris®), observou-se redução dos ETs (de 10,61 eventos por 100 pacientes-ano para 0,62 eventos por 100 pacientes-ano; $p < 0,001$).3 Dentre 11 pacientes que descontinuaram a anticoagulação durante o tratamento com ecilizumabe (Soliris®), nenhum apresentou ET, embora seis deles tivessem histórico de ET prévio ao tratamento com ecilizumabe (Soliris®). 11 Considerando os resultados positivos do tratamento com ecilizumabe (Soliris®) na redução dos ETs e as limitações que podem existir na documentação da trombose em exames de imagem, o PDCT não deveria requerer essa documentação prévia, sob risco de impacto negativo nas decisões terapêuticas para esses pacientes com HPN. Referências: 1. Socie, G., et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: long-term follow-up and prognostic factors. French Society of Haematology. Lancet, 1996; 348:573-577. 2. Hillmen, P, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N.Engl.J Med. 1995; 333(19):1253-1258. 3. Hillmen P, et al. Effect of the complement inhibitor ecilizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2007; 110(12):4123-4128. 4. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| | | | <p>2013;121:4985-49965. Lee, J. et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. <i>Int J Hematol</i>, 2013; 97(6): 749-7576.</p> <p>De Latour, R.P., et al. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: natural history of disease subcategories. <i>Blood</i>; 2008;112(8):3099-31067.</p> <p>Hill A, et al. High Definition Contrast-Enhanced MR Imaging in Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) Suggests a High Frequency of Subclinical Thrombosis. <i>Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)</i>, 2006, A108.8.</p> <p>Hill A, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. <i>British Journal of Haematology</i>. 2012;158(3):409-4149.</p> <p>Socié G, et al. Terminal Complement Inhibitor Eculizumab Improves Complement-Mediated Platelet Consumption and Thrombocytopenia in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH). <i>Blood</i>. 2009; 114:4030-4037.</p> <p>Weitz IC, et al. Eculizumab Therapy Results in Rapid and Sustained Decreases in Markers of Thrombin Generation and Inflammation in Patients with PNH. <i>Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)</i>. 2008; 112:4030-4037.</p> <p>Hillmen P, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. <i>British Journal of Haematology</i>, 2013;162(1):62-73.</p> <p>Hemoglobinúria como manifestação clínica da HPN (não incluída nos critérios de inclusão) Por definição, a hemoglobinúria é um dos sinais e sintomas clínicos da hemólise incluídos nos critérios de HDA, juntamente com fadiga, dor abdominal, dispneia, anemia (hemoglobina < 10 g/dL), MAVE (inclusive tromboembolismo), disfagia ou disfunção erétil.1 Apesar de apenas 25% dos pacientes com HPN hemolítica apresentarem hemoglobinúria como sinal inicial da doença, ao longo da evolução a maioria apresentará essa manifestação – até 90%.2,3 A hemoglobinúria é um sinal de destruição das hemácias. Esse processo leva à liberação de hemoglobina livre (não celular), consumindo assim óxido nítrico (ON), o que</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| | | | <p>causa constrição da musculatura lisa vascular e de outros tecidos e ativação plaquetária, levando à trombose e à insuficiência renal crônica.4Além disso, os critérios de inclusão da hemoglobinúria como sinal/sintoma de HDA foram demonstrados por um aumento de até 10,3 vezes no risco relativo de ET em pacientes com HPN que apresentam hemoglobinúria quando o nível de LDH estava > 1,5 vez o LSN, em comparação com aqueles que não tinham sinais de hemólise.5Assim, sugerimos que a hemoglobinúria seja acrescentada aos sinais/sintomas de HDA como critério de inclusão, aumentando a chance de um diagnóstico mais precoce e contribuindo para melhores desfechos da doença.Referências:1. Hochsmann B, et al. Effect of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) patients with or without high disease activity: results from the international PNH registry [abstract S498]. Haematologica. 2017;102(suppl 2):188-189.2. Weitz, I., Meyers, G., Lamy, T., Cahn, J.Y., Uranga, M.T., Garcia Vela, J.A., Sanz, M.A., Severino, B., Kelly, R.J., Hillmen, P., & Hill, A. 2013. Cross-sectional validation study of patient-reported outcomes in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Internal Medicine Journal, 43, (3) 298-307.3. Rother RP, et al. The clinical sequelae of intravascular hemolysis and extracellular plasma hemoglobin: a novel mechanism of human disease. J.A.M.A., 2005, 293, (13) 1653-1662.4. Hill A, Kelly RJ, Hillmen P. Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood 2013;121:4985-4996.5. Lee, J. et al. Clinical signs and symptoms associated with increased risk for thrombosis in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from a Korean Registry. Int J Hematol, 2013; 97(6): 749-757Subitem 3.2 do PCDT (p. 08) – Critérios de exclusão para o tratamento com eculizumabe Pacientes com diagnóstico de HPN concomitante a síndrome de falência medular ativa (anemia aplásica com dois ou mais dos seguintes marcadores: contagem de neutrófilos abaixo de 0,5 x 10⁹/L, contagem de plaquetas abaixo de 20 x 10⁹/L, reticulócitos abaixo de 25 x 10⁹/L).A HPN ocorre frequentemente em pacientes com falência</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| | | | <p>medular de base, particularmente na AA, condição associada a piores desfechos em comparação com pacientes com HPN sem AA.1 A AA é a síndrome de falência medular (SFM) mais frequentemente associada à HPN, e já se reportou que o histórico de AA grave está presente em pelo menos metade dos casos de HPN recém-diagnosticados.2 Nas diretrizes britânicas para diagnóstico e manejo da AA em adultos3, o painel de especialistas recomenda triagem para HPN no momento do diagnóstico de AA. Se o resultado for persistentemente negativo, deve-se testar semestralmente por dois anos e depois realizar testes anuais, a menos que se desenvolvam sinais/sintomas. Se a triagem para HPN for ou vier a ser positiva, deve-se testar trimestralmente nos primeiros dois anos e só reduzir a frequência dos testes se a proporção de células HPN tiver permanecido estável. Pequenos clones de HPN podem ser detectados em até 50% dos pacientes com AA, geralmente sem evidência de hemólise; em um subconjunto desses pacientes, esses clones menores podem evoluir para clones maiores, que podem tornar-se clinicamente significativos e resultar em hemólise, bem como em aumento do risco trombótico (“HPN hemolítica”).3,4 A presença de clones pequenos ou moderados de HPN na AA não influencia diretamente a escolha do tratamento para a SFM de base. Na verdade, observou-se que a AA/HPN apresentava melhor prognóstico e melhor resposta à terapia imunossupressora que a AA isoladamente.5 Os clones podem permanecer estáveis, diminuir de tamanho, desaparecer ou aumentar, daí a necessidade de monitoramento.3 A presença de um clone de HPN no contexto de AA grave não altera seu manejo. Recomenda-se a pacientes de menos de 40 anos de idade com doador aparentado compatível o transplante de medula óssea, enquanto a imunossupressão constitui o tratamento preferencial de primeira linha para pacientes de mais de 40 anos ou que não tenham doador aparentado compatível.6 Nesse cenário, formas mais graves de AA na maioria dos casos representam contraindicação ao tratamento anticomplemento, como</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|--|---|------------|
| | | | <p>se descreve nos critérios estabelecidos neste documento. De todo modo, AA e falência medular clinicamente significativas podem apresentar-se concomitantemente no paciente com HPN ou, mais comumente, podem desenvolver-se em momentos distintos durante a evolução da doença. Nessas circunstâncias, a indicação de tratamento anticomplemento deve ser avaliada individualmente, pois em casos selecionados a inibição do complemento pode ser clinicamente efetiva na AA-HPN, concomitante ou sequencialmente à imunossupressão (o ecilizumabe não piora outras citopenias).⁶ Como ecilizumabe (Soliris[®]) não melhora a hematopoiese em pacientes com HPN e falência medular, pode ser necessário nesses casos um tratamento adicional, como a terapia de imunossupressão (TIS) ou o transplante alogênico de células-tronco (TACT).^{7,8} Ecilizumabe (Soliris[®]) é tratamento de escolha para pacientes com HPN, enquanto o manejo da AA tipicamente envolve a terapia imunossupressora.¹ Em estudo retrospectivo monocêntrico sobre os resultados do transplante em longo prazo em pacientes com HPN, com (n = 26) ou sem (n = 7) AA, os desfechos foram similares àqueles observados em pacientes com AA grave submetidos ao TACT.⁸ Na primeira descrição sistemática do manejo da SFM grave em pacientes com HPN hemolítica na era do tratamento anticomplemento, observou-se em pacientes com HPN e AA grave que não tinham doador aparentado compatível que a TIS pode ser administrada imediatamente antes ou concomitantemente ao ecilizumabe (Soliris[®]).⁷ A eficácia do ecilizumabe (Soliris[®]) em pacientes com HPN com ou sem AA foi avaliada no estudo prospectivo de uma coorte coreana de pacientes com HPN.² Os desfechos clínicos com ecilizumabe (Soliris[®]) foram significativamente melhores em relação aos valores basais, tanto nos pacientes com HPN-AA como naqueles com HPN clássica. O estudo demonstrou um papel benéfico do ecilizumabe (Soliris[®]) no manejo da HPN-AA, a exemplo daquele observado na HPN clássica, ao inibir a hemólise de maneira rápida e duradoura em todos os pacientes</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|--|---|------------|
| | | | <p>com HPN, independentemente da presença ou não de AA como condição de base.2Em uma análise de dados da prática clínica real de pacientes do Registro Internacional de HPN que tinham AA e receberam TIS concomitante, eculizumabe (Soliris®) demonstrou melhora na hemólise intravascular, bem como nas taxas de ETs e de MAVEs, durante o tratamento concomitante com a terapia de imunossupressão, independentemente da sequência de uso dos fármacos.1O tratamento com eculizumabe (Soliris®) reduziu as taxas de MAVE, TE e necessidade transfusional em todos os grupos de pacientes com HDA, independentemente da presença ou não de AA.Para a maioria dos pacientes com AA (>80%), não houve mudança na terapia imunossupressora durante o tempo de seguimento. Houve melhora significativa dos sintomas relacionados à HPN em todos os grupos. O tratamento com eculizumabe (Soliris®) se mostrou eficaz em pacientes com HPN e HDA, mesmo na presença de AA (em progressão ou já estabelecida).O tratamento com eculizumabe deve ser indicado na presença de HDA, independentemente da presença de AA.8Portanto, os critérios de exclusão de pacientes com diagnóstico de HPN concomitante com anemia aplásica grave devem ser avaliados de maneira independente, em termos de achados clínicos e gravidade, para determinar a necessidade do uso concomitante ou sequencial dos tratamentos.Referências:1. Choi CW, Jang JH, Kim JS, et al. Efficacy of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with or without aplastic anemia: prospective study of a Korean PNH cohort. Blood Res. 2017;52(3):207-211.2. Killick SB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016 Jan;172(2):187-207.3. Sugimori C, et al. Origin and fate of blood cells deficient in glycosylphosphatidylinositol-anchored protein among patients with bone marrow failure. Br J Haematol. 2009 Oct;147(1):102-112.4. Yoshizato T et al. Somatofc Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia. N Engl J Med. 2015;373(1):35-475.5. Lisitano AM, et al. Anti-complement Treatment for</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|--|---|------------|
| | | | <p>Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria: Time for Proximal Complement Inhibition? A Position Paper from the SAAWP of the EBMT. Front. Immunol.2019;10:11576. Magliuca S et al. Combined intensive immunosuppression and eculizumab for aplastic anemia in the context of hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a retrospective analysis. Bone Marrow Transplant. 2018;53(1):105-107.7. Lee SE, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with or without aplastic anemia. Eur J Haematol. 2017;99(4):336-343.8. Lee JW, et al. Effectiveness of Eculizumab in Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria (PNH) With or Without Aplastic Anemia in the International PNH Registry. Am J Hematol. 2019 Jan;94(1): E37-E41. doi: 10.1002/ajh.25334. Epub 2018 Nov 25</p> <p>Subitem 5.1 do PCDT (p. 09) – Suspeita clínica e condutas diagnósticas iniciais. Todos os pacientes com anemia aplásica ou síndrome mielodisplásica hipoplásica com evidência de hemólise. A investigação de HPN em pacientes com AA ou SMD hipoplásica restrita à condição de evidências de hemólise deve ser reavaliada, pois a recomendação de avaliação da HPN em pacientes com AA ou SMD independe da hemólise, é um fator determinante para a definir o tratamento específico para a HPN, mas não para estabelecer o diagnóstico. A triagem para HPN em pacientes com anemia aplásica, mesmo na ausência de evidências clínicas de hemólise, é recomendada no diagnóstico e pelo menos uma vez por ano durante o seguimento (Tabela 1). A identificação de HPN subclínica parece ser clinicamente relevante, pois estudos recentes sugerem que pacientes com população pequena de células HPN, em combinação com AA ou SMD anemia refratária, têm alta probabilidade de responder à terapia imunossupressora (TIS). 1-3 Tabela 1. Quais pacientes devem ser triados para HPN?2 (vide arquivo anexado)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes com hemoglobinúria • Pacientes com hemólise intravascular e teste de Coombs negativo (com base em nível sérico anormalmente alto de LDH), especialmente aqueles com deficiência de ferro concomitante • Pacientes com | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|--|---|------------|
| | | | <p>trombose venosa envolvendo locais atípicos*o Síndrome de Budd-ChiariOutros focos intra-abdominais (por exemplo, veias mesentéricas ou portais)Veias cerebraisVeias dérmicas• Pacientes com anemia aplásica (triagem no diagnóstico e uma vez por ano, mesmo na ausência de hemólise intravascular)†• Pacientes com SMD anemia refratária †• Pacientes com disfagia ou dor abdominal episódicas com evidência de hemólise intravascular* Pacientes com HPN e trombose geralmente apresentam um clone relativamente grande de HPN. Portanto, a maioria dos pacientes com HPN e trombose tem evidência clínica de hemólise intravascular. Pacientes com células HPN primária ou exclusivamente do tipo II, contudo, podem representar uma exceção. Neste caso, os pacientes podem apresentar um grande clone de HPN, com evidências clínicas sutis de hemólise espontânea. Casos de trombose arterial foram observados em pacientes com HPN, mas a ocorrência é incomum em comparação com a trombose venosa.† Pacientes com anemia aplásica devem ser triados mesmo na ausência de evidências de hemólise intravascular, para identificação de HPN subclínica (HPNsc/AA). A triagem de pacientes com anemia refratária-SMD também é recomendada mesmo na ausência de evidência clínica de hemólise. A triagem de rotina de pacientes com outras formas de SMD ou com doença mieloproliferativa sem evidências de hemólise intravascular não é recomendada fora do ambiente de pesquisas. Além disso, um painel de especialistas desenvolveu um algoritmo para identificação dos principais sintomas e comorbidades que podem sinalizar HPN subjacente, com uma clara divisão entre disfunções da medula óssea (DMO) e hemólise, para recomendação do teste de HPN (Figure 1).⁴ Portanto, sugerimos que a investigação de HPN em pacientes com AA e SMD hipoplásica não seja limitada aos casos nos quais haja evidência de hemólise. Figura 1. Algoritmo para Triagem e Diagnóstico de HPN Baseado no Consenso do Painel Delphi⁴ (vide arquivo anexado) a Parker C, et al. Blood 2005;106:3699-709. b de Latour RP, et al. Blood 2008;112(8):3099-106; Brodsky RA.</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|--|---|------------|
| | | | <p>Blood 2009;113:6522-27; Valent P, Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2012;2012-385-91. cNICE Clinical Guideline CG144, 2015 update. †Citopenia persistente não explicada em pacientes com critérios diagnósticos (mínimos) para SMD não preenchidos. *Trombose venosa profunda (TVP) e/ou embolia pulmonar em paciente sem antecedente de fator de risco clínico maior para TVP, não provocada por cirurgia, trauma, imobilização, terapia hormonal (contraceptivos orais ou terapia de reposição hormonal) ou câncer ativo. ** Os locais atípicos incluem veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), outras veias esplâncnicas (portal, esplênica), veia cerebral e veias dérmicas. FLAER = proaerolisina marcada com fluoresceína. Referências: 1. Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2014;124(18):2804-2811. 2. Killick SB, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia. Br J Haematol. 2016;172(2):187-207. 3. Parker C, et al. Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2005 Dec 1;106(12):3699-3709. 4. Røth A, et al. Screening and diagnostic clinical algorithm for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: expert consensus. Eur J Haematol. 2018;101(1):3-11. Item 8 do PCDT (p. 16) – Fármacos e esquema de administração - Profilaxia • Durante o tratamento também é recomendada a antibioticoprofilaxia com a fenoximetilpenicilina potássica. Em caso de falta, recomenda-se outro antibiótico do grupo das penicilinas disponível no SUS. A bula de eculizumabe (Soliris®) contém uma advertência sobre infecções meningocócicas fatais ou potencialmente fatais ocorridas em pacientes tratados com eculizumabe (Soliris®). 1. O uso de eculizumabe (Soliris®) aumenta a suscetibilidade do paciente a infecções meningocócicas graves (septicemia e/ou meningite). 1-3 Os pacientes devem ser vacinados contra doença meningocócica de acordo com as recomendações mais recentes para pacientes com deficiências do complemento; a revacinação deve ser feita de acordo com as recomendações, considerando-se a duração do</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|--|---|------------|
| | | | <p>tratamento com eculizumabe (Soliris®).1-3 Uma vez que a vacinação pode ativar o complemento e, assim, exacerbar a condição hemolítica, em alguns pacientes a vacinação pode ser administrada na época da primeira infusão de eculizumabe (Soliris®).1,2 Os pacientes que iniciaram o tratamento com Soliris® (eculizumabe) em menos de 2 semanas após receberem a vacina meningocócica devem receber tratamento com antibióticos profiláticos apropriados até 2 semanas após a vacinação.1 Muitos clínicos e agências de saúde pública, como as do Reino Unido e da França, recomendam profilaxia com penicilina durante o tratamento com eculizumabe (Soliris®); os macrolídeos são tipicamente recomendados para pacientes alérgicos à penicilina.2-4 Diretrizes de outros países, como Alemanha e Espanha, não respaldam a profilaxia com antibióticos por toda a vida do paciente.6,7 A profilaxia com penicilina em longo prazo é geralmente considerada segura, embora a efetividade dessa estratégia não tenha sido estabelecida.2,5 A profilaxia deve ser discutida com o paciente e considerado se não existe contra-indicação.5 O aumento da atenção para o problema, a busca precoce de atendimento médico e o rápido tratamento de quaisquer sintomas compatíveis com a doença meningocócica são essenciais para todos os pacientes em tratamento com eculizumabe (Soliris®), independentemente da vacinação meningocócica ou do uso de profilaxia antimicrobiana.1 Até outubro de 2018, 134 casos de doença meningocócica ocorridos após a aprovação do fármaco foram reportados em pacientes tratados com eculizumabe (Soliris®) nas indicações aprovadas (HPN, síndrome hemolítico-urêmica atípica [SHUa] e miastenia gravis generalizada [MGg]), com taxa cumulativa de 0,30 relato por 100 pacientes-ano.8 Portanto, considerando-se que não há consenso quanto à recomendação de antibioticoprofilaxia durante o tratamento com eculizumabe (Soliris®), sugerimos que a questão seja deixada a critério do médico assistente. Referências:1. Soliris® (eculizumabe). Bula do Profissional de Saúde. Bulário Eletrônico. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Disponível em:</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| | | | <p>http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=1312242019&pIdAnexo=110210702. McNamara LA, et al. High risk for invasive meningococcal disease among patients receiving eculizumab (Soliris®) despite receipt of meningococcal vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66(27):734-737.3. Winthrop KL, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). Clin Microbiol Infect. 2018 Jun;24 Suppl 2: S21-S40 4. Guidelines for the prevention of meningococcal disease in adult patients receiving eculizumab for the treatment of atypical haemolytic uraemic syndrome – In: https://www.rarerenal.org/wp-content/uploads/2014/01/Meningococcal-guidelines-adult1.pdf. Accessed on June 26th, 2019.5. Patriquin CJ. Et al. Eur J Haematol. 2019 Jan;102(1):36-52. 6. Germany PNH guidelines: https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/paroxysmal-nocturnal-hemoglobinuria-pnh/@@guideline/html/index.html 7. Consenso español para diagnóstico y tratamiento da Hemoglobinuria Paroxística Nocturna. In http://www.sehh.es/documentos/42/HPN_guia_clinica_v17.pdf. Accessed on June 28th, 2019. 8. Periodic Safety Update Report [PSUR 16]; Active Substance: Eculizumab; Alexion Pharmaceuticals, Inc.; 03 Dec 2018 Item 8 do PCDT (p. 18) – Fármacos e esquema de administração - Critérios de Interrupção do Eculizumabe1. Ausência do benefício clínico associado ao tratamento, evidenciado por pelo menos um dos eventos:a) Necessidade de transfusão nos primeiros seis meses após a primeira dose do medicamento; e/ou b) Necessidade de mais do que três transfusões em um ano (HILLMEN et al., 2006)A descontinuação do tratamento com eculizumabe (Soliris®) pautada em necessidades transfusionais, limita a compreensão da eficácia do tratamento em questão, já que inúmeros fatores podem estar envolvidos no</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|--|---|------------|
| | | | <p>desenvolvimento da anemia e a resposta medular esperada. Os benefícios clínicos do eculizumabe (Soliris®) na HPN aumentam com a continuidade do tratamento. Esses benefícios incluem significativas reduções da hemólise intravascular, necessidade de transfusão reduzida ou eliminada e melhora da anemia, fadiga e qualidade de vida.^{1,2} A redução da hemólise com eculizumabe (Soliris®) resulta em novo nível estável de hemoglobina, determinado por um equilíbrio na disfunção medular de base, aumento da meia-vida dos eritrócitos HPN e novo nível de necessidade de transfusões, se houver necessidade residual.¹ A descontinuação do tratamento com eculizumabe (Soliris®) em pacientes que necessitam de transfusão sanguínea durante os primeiros seis meses após a primeira dose do fármaco, que necessitam mais de três transfusões dentro de um ano após o início do tratamento e/ou apresentam evento tromboembólico (ET) dentro de três meses após a primeira dose do fármaco, portanto, privaria tais pacientes do benefício continuado de eculizumabe (Soliris®). A eficácia do tratamento com eculizumabe (Soliris®) em longo prazo foi demonstrada em estudos da prática clínica (real-world data) e nas extensões dos estudos clínicos multicêntricos de fase 3 TRIUMPH e SHEPHERD.^{3–6} Análises dos dados de 195 pacientes dos estudos TRIUMPH e SHEPHERD mostrou aumento adicional da independência de transfusões após 36 meses de tratamento com eculizumabe (Soliris®), em relação à condição basal.⁴ A porcentagem de pacientes que se tornaram independentes de transfusões foi de 82,1% (64 de 78) nos últimos 6 meses de tratamento, comparados a apenas 8,2% (16 de 195) nos seis meses que precederam o início do tratamento, o que corresponde a um aumento relativo de 90,0%.⁴ Além disso, o número de unidades de concentrado de hemácias transfundidas diminuiu progressivamente ao longo do tratamento, de uma média (erro padrão [EP]) de 5,3 (0,22) no período basal do estudo para 2,4 (0,30) após 36 meses de tratamento.⁴ Embora a necessidade de transfusões persistisse em 14 de 78 pacientes (17,9%)</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| | | | <p>entre os meses 30 e 36 do estudo, esses pacientes obtiveram significativa redução dos níveis de LDH ($p < 0,0001$).⁴ Como se observou no registro, tais pacientes frequentemente apresentavam uma falência medular subjacente (AA ou SMD) que poderia explicar a persistência da necessidade de transfusões após a introdução do tratamento com eculizumabe (Soliris®).^{4,6} Embora a maioria dos pacientes não tratados no Registro Internacional de HPN tivesse histórico de transfusões de hemácias ($n = 2.193$, 61%),⁷ uma análise dos pacientes tratados com eculizumabe (Soliris®) demonstrou redução de 70% na taxa de transfusões, de 10,6 (10,3 a 10,9) nos 12 meses prévios à introdução do eculizumabe (Soliris®) para 3,3 (3,3 a 3,4) (os valores entre parênteses indicam o intervalo de confiança [IC] de 95%) durante o tratamento com eculizumabe (Soliris®).⁵ Apesar das maiores necessidades transfusionais nos pacientes com HPN e histórico de AA, em comparação com aqueles que não tinham histórico de AA, observaram-se melhoras nas taxas de transfusões após a introdução de eculizumabe (Soliris®) no registro independentemente do histórico de AA.⁸ De maneira similar, em análises de dados da prática clínica no Reino Unido o tratamento com eculizumabe (Soliris®) foi associado a significativas reduções ($p < 0,001$) na necessidade de transfusões.⁶ Especificamente, 61 de 75 pacientes (81%) necessitaram de transfusões antes do tratamento com eculizumabe (Soliris®); após 12 meses de tratamento com eculizumabe (Soliris®), 40 dos 61 pacientes (66%) tornaram-se independentes de transfusões. Nos 12 meses que precederam o início do tratamento com eculizumabe (Soliris®), o número médio de unidades de sangue transfundidas foi de 19,9. O número médio de transfusões necessárias diminuiu 74%, de 19,3 unidades (variação: 2 a 52 unidades) para 5,0 unidades (variação: 0 a 50 unidades, $p < 0,001$).⁶ Entre os 21/61 pacientes que continuaram dependentes de transfusões após a introdução de eculizumabe (Soliris®), ainda houve significativa redução do número de transfusões necessárias ($p < 0,028$). O número médio de unidades</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| | | | <p>transfundidas caiu de 24,6 unidades (variação: 4 a 52 unidades) para 14,6 unidades (variação: 2 a 50 unidades). Esses pacientes necessitaram de transfusões para manejo de outras condições desenvolvidas durante o tratamento, como síndrome mielodisplásicas (n = 2), episódio de hemólise (n = 4), infecções (n = 5), aplasia (n = 2) e hemólise extravascular (n = 8).⁶No conjunto, as evidências acima ilustram que a descontinuação do tratamento por necessidade de transfusão não se justifica, pois a necessidade transfusional não indica falta de eficácia. A necessidade de transfusões é esperada em pacientes com HPN com outras condições de base, como falência medular (AA ou SMD).⁶ Além disso, o número de unidades de concentrado de hemácias transfundidas é reduzido com o uso prolongado de eculizumabe (Soliris[®]), tornem-se os pacientes independentes de transfusão ou não.⁶ A descontinuação do eculizumabe (Soliris[®]) em pacientes que continuam a necessitar de transfusões pode, portanto, implicar risco de desfechos desfavoráveis de saúde desnecessários. Referências: 1. Hillmen P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006;355(12):1233-1243. 2. Brodsky R, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008;111(4):1840-1847. 3. Lee JW, et al. Efficacy of eculizumab in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) and high disease activity with or without history of aplastic anemia in the international PNH registry. Blood. 2017;130(Supplement 1):34874. 4. Hillmen P, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. British Journal of Haematology, 2013;162(1):62-73. 5. Roth A, et al. Effect of eculizumab on transfusion needs in PNH patients with and without transfusion history [abstract]. In: Annual Congress of the European Hematology Association; June 14-17, 2018; Stockholm, Sweden. 6. Kelly RJ, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| | | | <p>hemoglobinúria: sustained efficacy and improved survival. Blood. 2011;117(25):6786-6792.</p> <p>7. Schrezenmeier H, et al. Analysis of Baseline Clinical Characteristics and Disease Burden in Patients Enrolled in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Blood. 2017; 130:3488.</p> <p>8. Schrezenmeier H, et al. Baseline characteristics and disease burden in patients in the International Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria Registry. Haematologica. 2014;99(5):922-929.c) Hemólise, evidenciada por LDH > 1,5 vez o limite superior de referência dentro de 3 meses a partir da primeira dose do medicamento</p> <p>A definição do tratamento com eculizumabe (Soliris®) baseia-se na presença de alta atividade da doença, definida pelo nível de LDH > 1,5 vez o LSN, mas também pela presença de um ou mais dos seguintes sinais ou sintomas: fadiga, hemoglobinúria, dor abdominal, dispneia, anemia (hemoglobina < 10 g/dL), MAVE (inclusive tromboembolismo), disfagia ou disfunção erétil.</p> <p>1 A elevação do nível de LDH independentemente de sinais e sintomas clínicos deve ser extensivamente investigada antes de se considerá-la relacionada à resposta ao tratamento. O benefício clínico do eculizumabe (Soliris®) tem sido avaliado pela capacidade de redução da hemólise e, portanto, dos níveis de LDH. A grande maioria dos pacientes com HPN tratados com eculizumabe (Soliris®), com exceção daqueles com polimorfismos de nucleotídeo único em C5 (PNU C5) que impeçam a ligação do anticorpo ao C5, responde ao eculizumabe (Soliris®) com redução dos níveis de LDH já no final da primeira infusão.</p> <p>2-4 Pacientes tratados com eculizumabe (Soliris®) devem ser monitorados em relação a sinais de hemólise, reportados na presença de infecções bacterianas ou virais, e já se demonstrou que uma hemólise residual pode ocorrer mesmo na presença de níveis séricos elevados de eculizumabe.</p> <p>6 A descontinuação do tratamento aumentaria o risco de níveis de complemento acima do usual nesses pacientes.</p> <p>Referências: 1. Hill A, et al. Under-recognized complications in patients with paroxysmal nocturnal</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| | | | <p>haemoglobinuria: raised pulmonary pressure and reduced right ventricular function. British Journal of Haematology. 2012;158(3):409-414. 1. Hillmen P, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 2006;355(12):1233-1243. 3. Brodsky R, et al. Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood. 2008;111(4):1840-1847. 4. Hillmen, P. et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N. Engl. J. Med. 2004; 350:552–559. 5. Brodsky RA. Eculizumab: another breakthrough. Blood. 2017;129(8):922-923. 6. Harder MJ, et al. Incomplete inhibition by eculizumab: mechanistic evidence for residual C5 activity during strong complement activation. Blood. 2017;129(8):970-980. d) Ocorrência de evento tromboembólico dentro de 3 meses a partir da primeira dose do medicamento A trombose é comum na HPN: múltiplos ETs ocorrem em 35% a 43% dos pacientes não tratados. 1-3 A hemólise intravascular e a ativação das plaquetas HPN foram propostas como fatores que contribuem para a trombose. O envolvimento de vias de sinalização que dependem da ativação do complemento C5 é sugerido por conta da observação de que a terapia com eculizumabe (Soliris®) pode reduzir substancialmente o número de eventos trombóticos. 3,4 A ativação de C5 promove a coagulação por meio de vários mecanismos 5; por sua vez, fatores de coagulação também podem ativar a cascata do complemento, exigindo tratamento antitrombótico. 6-10 benefício clínico do eculizumabe (Soliris®) na HPN vai além da inibição da hemólise intravascular e da possível estabilização da hemoglobina; a prevenção do tromboembolismo é outra consequência do bloqueio terapêutico do complemento. Nos estudos para registro do fármaco, antes da introdução de eculizumabe (Soliris®), 63 de 195 (32,3%) pacientes dos estudos TRIUMPH e SHEPHERD apresentaram 124 ETs em um total de 1.683 pacientes-ano. 6 A porcentagem de</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|--|---|------------|
| | | | <p>pacientes livres de ETs aumentou de 67,7% antes do tratamento para 96,4% em 36 meses de tratamento: sete pacientes (3,6%) reportaram ao todo 10 ETs em 367,1 pacientes-ano.⁶ Desses sete pacientes, cinco tinham histórico de ETs antes do início do tratamento com eculizumabe (Soliris[®]) e quatro estavam recebendo terapia anticoagulante concomitante.⁶ O tempo mediano desde a primeira dose de eculizumabe (Soliris[®]) até o primeiro ET foi de 646 dias (aproximadamente 21 meses), com variação entre 170 e 876 dias (aproximadamente 5,6 a 29,0 meses).¹¹ Uma análise pareada por tempo dos pacientes dos estudos TRIUMPH e SHEPHERD mostrou que, nos 467,1 pacientes-anos previamente ao tratamento com eculizumabe (Soliris[®]), houve ao todo 52 ETs reportados em 25 pacientes. A administração de eculizumabe (Soliris[®]) reduziu a incidência de ETs de 11,13 para 2,14 eventos por 100 pacientes-anos, o que corresponde a uma redução relativa de 81,8% (p < 0,0005). Ao todo, 98 pacientes (50,3%) foram tratados com anticoagulantes antes e/ou durante o tratamento com eculizumabe (Soliris[®]): 11 pacientes antes do início dos estudos, 84 pacientes antes e durante o tratamento com eculizumabe (Soliris[®]) e três pacientes apenas durante os estudos, após um evento ET. Dos 95 pacientes tratados com anticoagulante antes do início do estudo, 58 (61,1%) apresentaram pelo menos um ET antes de receber eculizumabe (Soliris[®]).¹¹ Os estudos com eculizumabe (Soliris[®]) comprovaram a redução dos ETs relacionados à ativação do complemento e hemólise intravascular. Há de se observar que mecanismos multifatoriais estão envolvidos na fisiopatologia dos ETs, como fatores ativando a cascata de coagulação, exigindo tratamento antitrombótico. Portanto, utilizar o número de ETs como parâmetro para a descontinuação do eculizumabe (Soliris[®]) pode impactar de forma negativa os desfechos clínicos permitindo que riscos adicionais atuem nestes pacientes. Referências:1. Billmen P, et al. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med. 1995;333(19):1253-1258.2. Pang JH, Kim JS, Yoon SS, et al. Predictive factors of mortality in population of</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|--|---|------------|
| | | | <p>patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH): results from a Korean PNH registry. J Korean Med Sci. 2016;31(2):214-221.3. Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival. Blood. 2011;117(25):6786-6792.4. Hillmen P, et al. Effect of the complement inhibitor eculizumab on thromboembolism in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood, 2007;110 (12): 4123-4128.5. Bitis, K. et al. A novel C5a receptor–tissue factor cross-talk in neutrophils links innate immunity to coagulation pathways. J. Immunol. 2006; 177:4794–4802. 6. Pittirsch, D., Flierl, M. A. & Ward, P. A. Harmful molecular mechanisms in sepsis. Nat. Rev. Immunol. 2008; 8:776–787.7. Clark, A. et al. Evidence for non-traditional activation of complement factor C3 during murine liver regeneration. Mol. Immunol. 2008; 45:3125–3132. 8. Amara, U. et al. Molecular intercommunication between the complement and coagulation systems. J. Immunol. 2010; 185:5628–5636. 9. Huber-Lang, M. et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. Nat. Med. 2006; 12:682–687. 10. Thoman, M. L., Meuth, J. L., Morgan, E. L., Weigle, W. O. & Hugli, T. E. C3d K, a kallikrein cleavage fragment of iC3b is a potent inhibitor of cellular proliferation. J. Immunol. 1984; 133:2629–2633.11. Hillmen P, Muus P, Roth A, et al. Long-term safety and efficacy of sustained eculizumab treatment in patients with paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2013;162(1):62-73.2. Remissão espontânea da doença, medida por citometria de fluxo, mantendo acompanhamento para avaliar o comportamento do clone com o passar do tempo. Remissão clínica espontânea da HPN, caracterizada pela resolução de hemólise, cessação da hemoglobinúria e normalização do teste de Ham tem sido explorada há mais de 5 décadas. A remissão da HPN não implica na restauração da hematopoese normal, mas em vez disso espelha a dinâmica clonal, onde o clone HPN é substituído por outro clone, portador de múltiplas mutações somáticas.1,2 Historicamente, a</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|--|---|------------|
| | | | <p>remissão da HPN tem sido atribuída a uma repopulação da medula óssea por elementos hematopoiéticos normais. 1,2 Uma pequena proporção dos pacientes com HPN pode apresentar remissão espontânea (observada em cerca de 2% ao longo de 10 anos).1,2 Nessa pequena porcentagem de pacientes com remissão espontânea da HPN, a terapia pode ser descontinuada. Contudo, ocasionalmente o que parece ser remissão espontânea na verdade pode representar uma transformação na evolução da doença, o que requer cuidadosa reavaliação.1,2 Portanto, qualquer alteração no tratamento deve ser cuidadosamente avaliada, se fazendo necessária a elaboração de critérios objetivos que definam o conceito de remissão espontânea da doença dentro deste protocolo. Referências:1. Millmen, P., Lewis, S. M., Bessler, M., Luzzatto, L. & Dacie, J. V. Natural history of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. N. Engl. J. Med. 1995; 333:1253–1258.2. Babushok DV, Stanley N, Xie HM, et al. Clonal replacement underlies spontaneous remission in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Br J Haematol. 2017;176(3):487-490.3. Desenvolvimento de síndrome de falência medular grave. Nesses casos, recomenda-se o tratamento da mielodisplasia ou da aplasia medular com citopenias graves para, posteriormente, reavaliar a indicação do eculizumabe. As manifestações clínicas da HPN podem modificar-se com o tempo e a maioria dos pacientes com HPN, embora nem todos, apresenta certo grau de AA com ou sem hemólise significativa que pode requerer tratamento de acordo com a sua gravidade.1 A literatura demonstra associação entre a HPN e SFM particularmente AA, com piores desfechos quando comparado com HPN sem AA.2 Para o tratamento da AA em pacientes com HPN e AA grave, as opções terapêuticas incluem o transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH) ou a TIS3, mas os riscos envolvidos são consideráveis.4 A avaliação da segurança e efetividade do eculizumabe (Soliris®) na prática clínica em pacientes com HPN e TIS concomitante demonstrou melhoras nas taxas de ETs e MAVEs, independentemente da sequência de uso das</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| | | | <p>duas terapias.⁵ O Registro Internacional de HPN avaliou pacientes com HPN e AA que receberam TIS concomitante e confirma a efetividade do eculizumabe (Soliris[®]) na redução dos níveis médios de LDH a valores &#8804; 1,5 vez o LSN.⁵ Em pacientes com HPN e AA grave que não tenham doador aparentado compatível, a TIS pode ser administrada imediatamente antes ou concomitantemente com eculizumabe (Soliris[®])¹, que demonstrou redução rápida e duradoura da hemólise em todos os pacientes com HPN, independentemente da presença de AA.⁶ Como eculizumabe (Soliris[®]) não aumenta a hematopoiese em pacientes com HPN e SFM, uma terapia adicional como TIS ou transplante alogênico de células-tronco (TACT) pode ser necessária.^{1,7} Caso o TACT seja o único tratamento de escolha, será necessário suspender a terapia com eculizumabe (Soliris[®]), pois TACT é o tratamento curativo para a HPN.⁴Referência:1. Magliuca S, Risitano AM, De Fontbrune FS, et al. Combined intensive immunosuppression and eculizumab for aplastic anemia in the context of hemolytic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: a retrospective analysis. Bone Marrow Transplant. 2018;53(1):105-107.2. Socié G, et al. Changing prognosis in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria disease subcategories: an analysis of the International PNH Registry. Intern Med J. 2016 Sep;46(9):1044-1053.3. Alashkar F, Duhrsen U, Roth A. Horse anti-thymocyte globulin and eculizumab as concomitant therapeutic approach in an aplastic paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patient: go or no-go? Eur J Haematol. 2016;97(4):403-405.4. Hill A, et al. Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. Nat Rev Dis Primers. 2017; 3:17028.5. Hill A, et al. Effectiveness of eculizumab in PNH patients receiving concomitant immunosuppressive therapy. EHA Library. 2018; 214786; PF309.6. Choi CW, et al. Efficacy of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria patients with or without aplastic anemia: prospective study of a Korean PNH cohort. Blood Res. 2017;52(3):207-211.7. Lee SE, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation in patients with paroxysmal nocturnal</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| | | | <p>hemoglobinuria with or without aplastic anemia. Eur J Haematol. 2017;99(4):336-343. Item 8 do PCDT (p. 18) – Fármacos e esquema de administração - Casos Especiais Os pacientes que já se encontrarem em tratamento quando da publicação deste PCDT deverão ser reavaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão, a fim de ser decidida a suspensão ou a manutenção do tratamento. Sugerimos melhor redação deste critério uma vez que pacientes que já estejam em tratamento com eculizumabe (Soliris®) devem ser cuidadosamente avaliados no escopo deste protocolo. Pacientes que já estejam sendo tratados devem ser avaliados historicamente de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, ou seja, no momento do início da terapia com eculizumabe (Soliris®) Item 9 do PCDT (p. 20) – Acompanhamento e avaliação de desempenho da tecnologia- Benefício primário produzido em termos de efetividade clínica:- Evento primário de segurança clínica a ser medido: Os comentários relativos à estes ítems foram tratados em seções anteriores aos quais pedimos consideração. Conclusão A Alexion reconhece a importância deste protocolo proposto pela CONITEC e a robustez de seu conteúdo, construído sobre as mais relevantes evidências científicas. Entendemos que entre tais evidências estão estudos controlados cuja metodologia implica no controle rigoroso de variáveis tais como critérios de elegibilidade, presença de comorbidades, tratamentos concomitantes, adesão ao tratamento e às visitas médicas, monitoramento de eventos adversos e acompanhamento de desfechos. Tal rigor metodológico não necessariamente pode ser reproduzido para uma população mais heterogênea de mundo real e, desta forma, extrapolar as variáveis utilizadas nos estudos controlados pode, ao final, criar barreiras para o acesso ao tratamento e dificuldades de monitorização àqueles que legitimamente seriam qualificados, com comprometimento dos desfechos finais aplicados à vida real. Neste sentido, a contribuição da Alexion à consulta pública nº 34, de 13 de Junho de 2019 descrita acima pautou-se em traduzir os achados obtidos nos estudos clínicos em critérios aplicáveis à</p> | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|---|--|------------|
| | | | realidade dos pacientes brasileiros. | | |
| 01/07/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito boa | Não | 1- Cartão de Segurança do Paciente - lembrete ao paciente dos sintomas de infecção/meningite, dada a relevância e o informe do uso do Eculizumab para que possa esclarecer a qualquer profissional de saúde que o atenda;2- Implantação da citometria de fluxo para diagnóstico - compra de equipamentos e criação de serviço de referência de diagnóstico é uma grande preocupação para iniciar e monitorar o tratamento. | |
| 01/07/2019 | Outra | Muito boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Interessado no tema | Muito boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | Não | |
| 01/07/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | Não | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Regular | Sim, Acho que é fundamental termos diretrizes para esta doença e para garantir o fornecimento da medicação.Precisa deixar claro como os pacientes irão adquirir a medicação e sugiro que hemocentros façam parte dos locais que poderão disponibilizar e acompanhar este grupo de pacientes | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|--|--|------------|
| 01/07/2019 | Paciente | Boa | Não | Me preocupa as restrições quanto ao acesso ao tratamento, trata-se de uma doença rara e potencialmente grave, o mais viável seria que todos aqueles que comprovassem ter a doença tivesse direito ao tratamento com ECULUZIMABE, que é o unico medicamento que pode manter os portadores dessa doença vivos. | |
| 01/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | Não | Acho que não deveria haver restrições quanto ao fornecimento do ECULIZUMABE, é uma doença grave, podendo inclusive ser fatal, o acesso ao tratamento deveria ser para todos, independente de idade, proximidade de hospitais, etc.. | |
| 01/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | Não | Tenho um sobrinho portador de HPN, é uma doença que pode matar, o acesso ao tratamento deveria ser para todos, sem restrições devido a gravidade. | |
| 01/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | Não | Acho que não deveria haver restrições quanto ao fornecimento do ECULIZUMABE, é uma doença grave, podendo inclusive ser fatal, o acesso ao tratamento deveria ser para todos, independente de idade, proximidade de hospitais, etc.. | |
| 01/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | Não | Nao deveria haver restrição para conseguir o medicamento, é uma doença perigosa, só existe esse medicamento capaz de salvar a vida dos portadores | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|--|---|---|--|------------|
| 01/07/2019 | Grupos/associação/organização de pacientes | Boa | Sim, Acreditamos que este PCDT traz direções viáveis e coerentes ao tratamento para HPN e nos posicionamos a favor parcialmente, pois nos preocupa o quesito acesso quando restringe o atendimento, tratamento e acompanhamento dos pacientes em hospitais de referência determinados pelo Ministério da Saúde. A caracterização sociodemográfica dos pacientes indica a necessidade de hospitais que estejam próximos de suas residências. | Também não concordamos com a limitação do tratamentos aos pacientes maiores de 14 anos, considerando possibilidade da doença em pacientes menores de 14 anos e a própria bula do medicamento incluir pessoas a partir dos 11 anos. Além disso, a limitação do clone maior de 10% pois não há na literatura um consenso sobre este como um critério de elegibilidade, também consideramos para caracterizar a necessidade ou não do tratamento a análise dos exames iniciais do pacientes , ou seja, antes do início do tratamento com eculizumabe. | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, O eculizumabe não deve ser interrompido quando o paciente normaliza a LDH | Não | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, A idade de recomendação de uso deveria ser a partir de 11 anos.O fato de reduzir as necessidades transfusionais deveria ser considerado como um ganho também.O fato de necessitar de uma transfusão após o uso do medicamento não seria uma contra indicação ao medicamento. | Sim.Referencia bibliográfica:Hillmen P e colaboradores. Br J Hem 2013 | |
| 01/07/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, Não incluiria indicações de interrupção conforme descrito, porque pode aumentar o risco de eventos adversos, sem respaldo na literatura | Fundamental tal aprovação porque os portadores de HPN sofrem com a dificuldade em obter o único tratamento que lhes garante vida digna | |
| 01/07/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | Não | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, Acredito ser precoce a retirada do tratamento aos três meses, para pacientes que porventura tenham recaída de hemólise ou necessitem receber concentrado de hemácias nesse período. | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|--|--|------------|
| 01/07/2019 | Paciente | Muito boa | Não | Faço uso de Eculizumabe (Soliris) desde 2016.EMBORA TENHA FICADO POR 8 MESES SEM RECEBER A MEDICAÇÃO.Sou imensamente grata pelo recebimento , sem ele provavelmente, não estaria aqui para contar minha história. | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|--|---|---|---|-----------------------------|
| 01/07/2019 | Grupos/associação/organização de pacientes | Boa | <p>Sim, A ABHH sugere as seguintes modificações nos critérios de interrupção de tratamento (modificações realizadas apenas no item 1, pág.18, da proposta inicial do PCDT):1. Ausência do benefício clínico associado ao tratamento, evidenciado por pelo menos um dos eventos:a. Redução da necessidade de transfusão inferior a 30% seis meses após a primeira dose do medicamento e/ou;b. Ausência de melhora nos níveis basais de hemoglobina, mantendo hemólise significativa, evidenciada por LDH > 1,5 vezes o limite superior de referência 6 meses a partir da primeira dose do medicamento e/ou;Os critérios de interrupção acima não se aplicam aos pacientes que apresentaram evento tromboembólico prévio ou gestantes, condições em que a interrupção do Eculizumabe poderia acarretar em elevado risco trombótico.2. Remissão espontânea da doença, medida por citometria de fluxo, mantendo acompanhamento para avaliar o comportamento do clone com o passar do tempo.3. Desenvolvimento de síndrome de falência medular grave. Nesses casos, recomenda-se o tratamento da mielodisplasia ou da aplasia medular com citopenias graves para, posteriormente, reavaliar a indicação do eculizumabe.4. Pacientes que apresentem hipersensibilidade ou reação adversa grave ao eculizumabe.5. Pacientes com idade igual ou maior que 18 anos e que, após devidamente informados sobre os riscos e benefícios de sua adesão, optarem por não mais submeterem ao tratamentoA ABHH sugere, portanto, a exclusão dos seguintes critérios de interrupção de tratamento sugeridos no PCDT inicial:- Necessidade de transfusão nos primeiros seis meses após a primeira dose do medicamento e/ou;- Necessidade de mais do que três transfusões em um ano (HILLMEN et al., 2006) e/ou;- Ocorrência de evento tromboembólico 3 meses a partir da primeira dose do medicamento.As evidências da literatura sugerem que a redução da necessidade transfusional seja critério mais acurado para definição da resposta do que a ocorrência isolada de algum episódio de necessidade transfusional. Ressalta-se que pode haver queda dos níveis de hemoglobina por aumento da hemólise desencadeado</p> | | Clique aqui |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|---|--|------------|
| | | | por motivos pontuais e transitórios, como infecção, por exemplo, sem que isto configure falha terapêutica ao Eculizumabe. De forma semelhante, a ocorrência de evento tromboembólico pode-se dar por inúmeros motivos não associados à HPN, não configurando, portanto, falha terapêutica; ressalta-se ainda que, nestes casos, a interrupção do Eculizumabe poderia culminar com maior aumento do risco tromboembólico, expondo o paciente a riscos potencialmente fatais. | | |
| 01/07/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito boa | Não | NÃO | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito boa | Não | | |
| 01/07/2019 | Sociedade médica | Boa | Não | Medicação fundamental nessa patologia, com diminuição da mortalidade | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, Quem usa soliris não deve interromper. Pois a anemia pode ser secundária a doença da MO. Se o paciente tem HPN e DHL elevado já indicação para iniciar a medicação, sem precisar de lesão orgânica. | Nao | |
| 01/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|---|---|------------|
| 01/07/2019 | Instituição de saúde | Boa | Sim, Critérios de inclusão: O valor do clone não importa. O importante é a presença de hemólise. Nos critérios de Exclusão: plaquetopenia não pode ser um critério de exclusão, HPN é uma doença que os pacientes podem evoluir com falência medular e podem evoluir com plaquetopenia e ter hemólise. Critérios de suspensão de droga: A trombose pode ocorrer por outras causas, a inibição do complemento não atua nas outras causas, no entanto, sabemos que uso de Eculizumab reduz drasticamente o risco trombotico. O DHL aumentado pode ser um sinal de necessidade de ajuste da droga e temos que prever essa situação e inclusive aumentar a dose ou diminuir o intervalo. A transfusão pode ocorrer, diminui bastante, mas existem uma falencia medular associada. | É de grande importância a realização desse protocolo para os pacientes acometidos com essa doença tão rara e grave tenham acesso a medicação de forma criteriosa, sensata e eficiente. Já perdi 2 pacientes jovens com essa doença por falta de acesso a medicação e ja tive a oportunidade de ver o quanto muda a vida dos que estão fazendo o uso. | |
| 01/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Sim, O ECULIZUMAB BOLOQUEIA O PROCESSO HEMOLÍTICO NÃO SÓ DO HPN CLÁSSICO, MAS TAMBÉM DOS CASOS ASSOCIADOS A APLASIA DE MEDULA E/OU MIELODISPLASIA E QUE TENHAM PADRÃO HEMOLÍTICO. | SIM. EM NENHUM DOS CRITÉRIOS DE INTERRUPTÃO APRESENTADOS, O ECULIZUMAB DEVE SER INTERROMPIDO. A NECESSIDADE TRANSFUSIONAL DURANTE O USO DA MEDICAÇÃO PODE ESTAR RELACIONADO COM A ANEMIA APLÁSTICA OU COM A MIELODISPLASIA. O ECULIZUMAB CONTRIBUIRÁ PARA REDUZIR A NECESSIDADE TRANSFUSIONAL BLOQUEANDO A HEMÓLISE, MAS OUTROS FATORES PODEM CONTRIBUIR PARA O QUADRO DE ANEMIA. É POSSÍVEL A OCORRÊNCIA DE HEMÓLISE DE ESCAPE, PODENDO SER NECESSÁRIO AJUSTE DE DOSES. A PRESENÇA DE EXCESSO DE C3 PODE LEVAR A HEMÓLISE EXTRAVASCULAR. NA OCORRÊNCIA DE TROMBOSE A DOSE NÃO DEVE SER INTERROMPIDA, POIS É POSSÍVEL QUE FATORES INERENTES AO PACIENTE ESTEJAM CONTRIBUINDO PARA TROMBOSE, MESMO EM USO DE ECULIZUMABE. INDEPENDENTE DA SITUAÇÃO, SE LDH >1,5 O ECULIZUMABE DEVE SER INDICADO. | |
| 01/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | A proposta está excelente. A aprovação possibilitará o atendimento dos tão sofridos portadores dessa doença devastadora. | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|--|--|-----------------------------|
| 01/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, Pacientes com HPN devem ser tratados principalmente quando há sinais de hemólise, independente do tamanho do clone. | | Clique aqui |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Paciente | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Dada a gravidade da doença, sua raridade e a falta completa de outras terapias substitutivas, considero a aprovação deste PCDT necessária e baseada em evidência científica, Considerando a necessidade da fonte pagadora em se certificar da aplicação correta de seus recursos, o modelo com possibilidade de reavaliação do protocolo em 3 anos é especialmente interessante. | |
| 02/07/2019 | Interessado no tema | Muito boa | Não | Importante um protocolo para doença rara como HPN, sendo possível tratamento com o soliris disponível pelo ministério da saúde. Os pacientes poderão ter qualidade de vida, ficar livre dos sintomas da doença. | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Interessado no tema | Muito boa | Não | O medicamento disponível pelo Ministério da Saúde, poderá evitar que muitas pessoas sofram com os sintomas da doença, tenham uma vida melhor, e que não haja interrupção do tratamento. | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|---|--|------------|
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Os pacientes poderao ter um tratamento de uma doença que causa alta morbimortalidade; poderao ter uma qualidade de vida melhorada com o uso do medicamento, e que nao haja interrupção do tratamento | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Paciente | Boa | Sim, A questão de ter acompanhamento somente pelos hospitais determinados pelo Ministério da Saúde. Tem que haver mais possibilidades, pois pacientes com essa doença muitas vezes não podem se locomover por grandes distâncias para obter um atendimento ou tratamento para a doença. | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Empresa | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Instituição de ensino | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Empresa | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Paciente | Boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Muito boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|--|---|------------|
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, Já existem evidências de segurança e efetividade do Eculizumabe em pacientes com menos de 14 anos. PCDT recomenda Eculizumabe apenas para pacientes com mais de 14 anos.O ajuste de dose para os raros pacientes que não respondem aos 900mg a cada 15 dias é uma prática correntes e eficaz. A ausência de evidências se deve à raridade da doença. Pelo fluxograma apresentado, além de não haver aumento de dose, seria necessário suspender a medicação desses pacientes. Essa seria uma medida claramente deletéria. | | |
| 02/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Paciente | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Não | |
| 02/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Regular | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, conforme diretrizes e melhores práticas, os critérios de interrupção deve ser resumidos a reação adversa grave ou remissão espontânea da doença sob controle laboratorial | vide acima | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Não. | |
| 02/07/2019 | Secretaria Estadual de Saúde | Boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Sim, Gostaria de alterar critérios de elegibilidade: Clone HPN < que 10 deve entrar como critério.Alterar critérios de suspensão: Trombose em vigência de Soliris não deve ser critério de suspensão da medicação. | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|--|---|-----------------------------|
| 02/07/2019 | Sociedade médica | Ruim | Sim, O PCDT não contempla pacientes menores de 14 anos; Não considera pacientes com falência medular com necessidade de transfusão ; Não considera o conceito de alta atividade de doença que seria DHL> 1.5 associado a um ou mais sintomas como disfagia, dor abdominal, disfunção erétil, hemoglobinúria. dessa maneira, o perfil dos nossos pacientes não se enquadra nesse PCDT. Refer^ncia: Artigo Antônio Almeida, 2017. | | Clique aqui |
| 02/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Regular | Sim, Na minha opinião, a indicação de iniciar o eculizumabe deve ser restrita a pessoas com clones HPN acima de 50%, com a consideração em casos eventuais com clones entre 30 a 50%. Além disso, a indicação para suspender o eculizumabe deve também ser baseada no clone e não em hemólises de escapes ou os demais critérios que constam no relatório. Escapes, necessidade de transfusão e trombozes podem acontecer ocasionalmente em pacientes que usam eculizumabe e não representam falha terapêutica ou indicação para suspensão. | Considero que o ideal é que toda a prescrição de eculizumabe seja feita em centros de referência e por especialistas em HPN e que todos os pacientes em tratamento sejam vistos e tenham o exame do tamanho de clone realizados nesses centros pelo menos uma vez ao ano para autorizar a continuidade do tratamento. | |
| 02/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Sim, EM RELAÇÃO AO TAMANHO DO CLONE PARA INÍCIO DE TRATAMENTO ACHO QUE SÓ TEM RELEVÂNCIA SE CONSIDERAR DOENÇA SUBCLÍNICA. UMA VEZ QUE TEM DOENÇA CLÍNICA, DESDE QUE ATRIBUÍDA A HPN, O TAMANHO DO CLONE NÃO TEM RELEVÂNCIAEM RELAÇÃO AOS CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO, OS MESMOS ESTÃO MUITO VAGOS. MUITAS VEZES O PACIENTE MANTÉM NECESSIDADE TRANSFUSIONAL E ESTÁ SENDO PROTEGIDO DE TROMBOSE. A DESCONTINUAÇÃO SÓ DEVERIA OCORRER POR EVENTO ADVERSO GRAVE, PACIENTE QUE NÃO ASSINE O TERMO. FALHA TERAPÊUTICA SÓ DEVERIA SER CONSIDERADA SE O CRITÉRIO TRANSFUSIONAL E DE TROMBOSE AMBOS APRESENTAREM FALHAEM RELAÇÃO AS CITOPENIAS, SE HÁ EVIDÊNCIA DE HEMÓLISE, O PACIENTE MESMO TRATANDO A APLASIA OU SMD PODE NECESSITAR DE GRANDE QUANTIDADE DE TRANSFUÇÃO. SÓ DEVE SER CRITÉRIO DE SUSPENSÃO SE TRANSPLANTE DE MEDULA ÓSSEA FOR COGITADO COMO TRATAMENTO DA APLASIA OU SMD | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|--|---|------------|
| 02/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | Sim, Tenho críticas aos critérios de suspensão do eculizumab. Mesmo pacientes em uso de eculizumab podem necessitar de transfusão eventualmente, por exemplo, no caso de exacerbação de hemólise por infecção, não necessariamente por falha da medicação. O mesmo se aplica para aumento de DHL e trombose, que podem ocorrer por escapes e não por falha de tratamento.- | A prescrição de eculizumab deve ser realizada por médicos hematologistas | |
| 02/07/2019 | Instituição de saúde | Boa | Não | Reavaliar critérios de interrupção - necessidade de transfusão, aumento de dhl, remissão espontânea - não necessariamente indicariam cessar terapêutica; principalmente em relação ao dhl, outras situações podem se associar e não serem relacionadas à atividade de doença Reavaliar Critérios de inclusão - não há necessidade de ter clone maior que 10% se houver manifestações clínicas associadas à doença | |
| 02/07/2019 | Empresa | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | Parabenizamos o esforço em regular doença rara. Gostaríamos de pontuar os critérios de interrupção como ponto crítico do manual - analisar que outras situações podem tornar necessário transfusão de ch e aumentar DHL sem constituir necessariamente atividade de doença. | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|--|--|------------|
| 02/07/2019 | Paciente | Boa | Sim, Acreditamos que este PCDT traz direções viáveis e coerentes ao tratamento para HPN e nos posicionamos a favorparcialmente, pois nos preocupa o quesito acesso quando restringe o atendimento, tratamento e acompanhamento dospacientes em hospitais de referência determinados pelo Ministério da Saúde. A caracterização sociodemográfica dospacientes indica a necessidade de hospitais que estejam próximos de suas residências. | Também não concordamos com a limitação do tratamentos aos pacientes maiores de 14 anos, considerandopossibilidade da doença em pacientes menores de 14 anos e a própria bula do medicamento incluir pessoas a partir dos11 anos. Além disso, a limitação do clone maior de 10% pois não há na literatura um consenso sobre este como umcritério de elegibilidade, também consideramos para caracterizar a necessidade ou não do tratamento a análise dosexames iniciais do pacientes , ou seja, antes do início do tratamento com eculizumabe. | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, Reavaliar os critérios de interrupção.Risco benefício! | Não | |
| 02/07/2019 | Paciente | Boa | Sim, Procura o quesito dos pacientes terem de ser tratar em centros de referência estabelecidos, visto que muitos dos pacientes não estão próximos a esses centros, necessitando de se se tratarem o mais próximo possível dec suas residências. | Não concordo com o tratamento apenas para maiores de 14, pois a própria bula do medicamento diz que é para pessoas a partir de 11 anos. E o fato de ter que possuir clone de hpn acima de 10% pode prejudicar pacientes que, mesmo com clone pequeno, possam manifestar vários sintomas. | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Regular | Sim, Considero relevante reavaliar o quesito que restringe o atendimento, tratamento e acompanhamento dos pacientes em hospitais de referência determinados pelo Ministério da Saúde. A caracterização sociodemográfica dos pacientes indica a necessidade de hospitais que estejam próximos de suas residências. | A limitação do tratamentos aos pacientes maiores de 14 anos, considerando possibilidade da doença em pacientes menores de 14 anos e a própria bula do medicamento incluir pessoas a partir dos 11 anos. Além disso, a limitação do clone maior de 10% pois não há na literatura um consenso sobre este como um critério de elegibilidade, também consideramos para caracterizar a necessidade ou não do tratamento a análise dos exames iniciais do pacientes, ou seja, antes do início do tratamento. | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|---|--|------------|
| 02/07/2019 | Paciente | Boa | Sim, Com relação a limitar o tratamento a apenas hospitais de referências, eu sou moradora do interior da Paraíba e sei o quanto é difícil a locomoção para grandes centros com uma doença tão grave, me sinto muito mal e fraca, tem que possibilitar o tratamento em locais próximos a nossa residência, com profissionais treinados para garantir a segurança e o nosso bem estar. Essa doença é muito debilitante é inviável se locomover a grandes distâncias, pois sentimos muitas dores. | | |
| 02/07/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, A suspensão da medicação após o paciente apresentar quadro de hemólise não caracteriza falha ao tratamento, podendo ser apenas secundária a quadro infeccioso.A suspensão da medicação após 3 meses sem melhora total da hemólise não caracteriza não-resposta ao tratamento, pois alguns pacientes mantêm graus baixos de hemólise, porém com ganho em sintomas e em qualidade de vida. | Não | |
| 02/07/2019 | Interessado no tema | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Paciente | Boa | Não | Sim.Como portador de HPN,quero aqui deixar o meu sincero desejo de que essa nova política que este governo está trazendo,seja efetivamente para nos amparar,suprir e principalmente não deixar faltar sobre nenhuma hipótese o medicamento ECULIZUMAB,não só a minha vida mais de tantos outros pacientes estão a depender dessa medicação.Nos olhem com AMOR,pelo amor de deus. | |
| 02/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | Sim, O tratamento com Soliris é o único, suplicando que não falte nunca o remédio | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------|---|--|---|------------|
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | A HPN na forma grave é uma doença que reduz a qualidade de vida e possui risco trombótico elevado. O eculizumabe é um tratamento que pode reverter esse quadro. | |
| 02/07/2019 | Paciente | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Paciente | Boa | Sim, O quesito acesso quando restringe o atendimento, tratamento e acompanhamento dos pacientes em hospitais de referência determinados pelo Ministério da Saúde me deixa preocupada tanto pelo acesso a eles por todos os pacientes o que pode ser difícil e ter que mudar o profissional que me acompanha. | Acho a restrição à pessoas q tem menos de 14 anos é algo que não concordo principalmente por ser um tratamento com eficácia comprovada. | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | Acredito que os critérios de interrupção precisam ser revistos, especialmente no que diz respeito à ocorrência de trombose 3 meses a partir da primeira dose, já que a ativação do complemento não parece ser o único fator desencadeante de trombose. Outro fator é a evidência de hemólise, caracterizada pelo aumento do LDH maior que 1,5 vezes o valor de referência a partir da primeira dose. Esse fator pode ser corrigido com aumento da dose ou diminuição do tempo de infusão. | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------|---|---|---|------------|
| 02/07/2019 | Paciente | Muito boa | <p>Sim, Seria necessário excluir: exigência de que o tratamento seja feito somente em hospitais de referência: quem sofre os efeitos da doença em seu auge não consegue sequer se manter em pé e permanece deitado/internado, pois sofre com as dores e efeitos da falta de hemácias (cansaço indisposição, dores); o tratamento deve ser dispensado na unidade de SUS com as condições mínimas para infusão e acompanhamento na unidade mais próxima da residência do paciente. Também deve ser prevista a dispensa do medicamento àqueles pacientes que possuem condições de realizar o tratamento com planos de saúde, já que diminui os custos do SUS com infusões e consultas, devendo ser feito o controle através da apresentação de documentação exigida para comprovação de que está sendo feito adequadamente e para avaliação do SUS. Retirar a indicação de que o tratamento só pode ser feito por maiores de 14 anos: a própria bula do medicamento indica que crianças a partir de 11 anos podem fazer o tratamento, e retirar a oportunidade de tratamento a pacientes menores, sendo o medicamento a única alternativa, vai condená-lo à morte; Impor que haja a incidência de clone mínimo de 10% também não é exigência razoável, pois muitos pacientes apresentam gravíssimos sintomas e danos com clones menores que 10% e necessitam fazer uso imediato do remédio. A doença HPN é muito "pessoal" e se apresenta diferente de pessoa para pessoa, especialmente em seus principais sintomas e efeitos. Pacientes com o clone muito alto (80 a 90%) não apresentam sintomas, enquanto outros com clones baixíssimos apresentam dores abdominais insuportáveis (somente tratável com morfina, como foi o meu caso) e mesmo a Doença de BuddChiari como consequência do trombo em artéria hepática. A quantidade de clone não é fator definitivo para demonstrar a necessidade do remédio, e sim os sintomas de cada paciente, que podem ser verificados com seus exames. A criação de limitações sem substrato médico-científico para a utilização do medicamento pode contribuir para a continuidade da judicialização da saúde em cima dessas</p> | <p>Agradecer à CONITEC pela incorporação do SOLIRIS, infelizmente é uma doença adquirida e que atinge o cidadão em seu auge de vida profissional e familiar, e que com o remédio e o tratamento o quanto antes pode voltar à vida normal, como é o caso deste paciente. Voltei ao serviço público e a trabalhar e produzir para um Brasil melhor.</p> | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|---|--|------------|
| | | | limitações. | | |
| 02/07/2019 | Paciente | Boa | Sim, Concordo parcialmente, os hospitais de referência poderão ficar muito distante para os pacientes. | Não concordo com a limitação de idade somente para pacientes maiores de 14 anos e a limitação do clone maior de 10%. | |
| 02/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Muito boa | Sim, Acreditamos que este PCDT traz direções viáveis e coerentes ao tratamento para HPN e nos posicionamos a favor parcialmente, pois nos preocupa o quesito acesso quando restringe o atendimento, tratamento e acompanhamento dos pacientes em hospitais de referência determinados pelo Ministério da Saúde. A caracterização sociodemográfica dos pacientes indica a necessidade de hospitais que estejam próximos de suas residências. | 8) Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? : Também não concordamos com a limitação do tratamentos aos pacientes maiores de 14 anos, considerando possibilidade da doença em pacientes menores de 14 anos e a própria bula do medicamento incluir pessoas a partir dos 11 anos. Além disso, a limitação do clone maior de 10% pois não há na literatura um consenso sobre este como um critério de elegibilidade, também consideramos para caracterizar a necessidade ou não do tratamento a análise dos exames iniciais do pacientes , ou seja, antes do início do tratamento com eculizumabe | |
| 02/07/2019 | Paciente | Boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | Sim, Concordo parcialmente com a decisão do comitê, pois me preocupa a questão da acessibilidade ao tratamento com o único medicamento que devolve a vida ao portador da HPN. O acesso ao medicamento deve ser de todo paciente diagnosticado, por profissional da saúde (médico da área), independentemente de idade. | Além de não concordar com a limitação da idade, não concordo com a limitação do clone inferior a 10%, pois nao há na literatura um consenso sobre elegibilidade para o início do tratamento com o eculizumabe. Toda pessoa diagnosticada com HPN, através do aval do hematologista, deve ter acesso ao único medicamento para tratamento da HPN. | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|---|---|------------|
| 02/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | <p>Sim, Respostas AFAG: 6) Boa7) Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Sim7.1) Qual(is)? : Acreditamos que este PCDT traz direções viáveis e coerentes ao tratamento para HPN e nos posicionamos a favor parcialmente, pois nos preocupa o quesito acesso quando restringe o atendimento, tratamento e acompanhamento dos pacientes em hospitais de referência determinados pelo Ministério da Saúde. A caracterização sociodemográfica dos pacientes indica a necessidade de hospitais que estejam próximos de suas residências.</p> | <p>Respostas AFAG: 6) Boa7) Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Sim7.1) Qual(is)? : Acreditamos que este PCDT traz direções viáveis e coerentes ao tratamento para HPN e nos posicionamos a favor parcialmente, pois nos preocupa o quesito acesso quando restringe o atendimento, tratamento e acompanhamento dos pacientes em hospitais de referência determinados pelo Ministério da Saúde. A caracterização sociodemográfica dos pacientes indica a necessidade de hospitais que estejam próximos de suas residências.8) Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? : Também não concordamos com a limitação do tratamentos aos pacientes maiores de 14 anos, considerando possibilidade da doença em pacientes menores de 14 anos e a própria bula do medicamento incluir pessoas a partir dos 11 anos. Além disso, a limitação do clone maior de 10% pois não há na literatura um consenso sobre este como um critério de elegibilidade, também consideramos para caracterizar a necessidade ou não do tratamento a análise dos exames iniciais do pacientes , ou seja, antes do início do tratamento com eculizumabe.</p> | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---------------------|---|---|--|------------|
| 02/07/2019 | Paciente | Boa | Sim, acredito que este PCDT traz direções viáveis e coerentes ao tratamento para HPN e me posiciono a favor parcialmente, pois nos preocupa o quesito acesso, quando restringe o atendimento, tratamento e acompanhamento dos pacientes em hospitais de referência determinados pelo ministério da saúde. A caracterização sociodemográfica dos pacientes, indica a necessidade de hospitais que estejam próximos de suas residencias. Também não concordo com a limitação dos tratamentos aos pacientes maiores de 14 anos, considerando a possibilidade da doença em menores de 14 anos e a própria bula do medicamento, incluir pessoas a partir de 11 anos. Além disso, a limitação do clone maior de 10%, pois não há na literatura, um consenso sobre este, como um critério de elegibilidade, também consideramos para caracterizar a necessidade ou não do tratamento, a análise dos exames iniciais do paciente, ou seja, antes do inicio do tratamento com eculizumabe. | | |
| 02/07/2019 | Outra | Boa | Sim, Mesmo pacientes portadores de HPN com clones pequenos e sinais de hemólise devem receber tratamento.a | | |
| 02/07/2019 | Interessado no tema | Muito boa | Não | Acredito que beneficiará diversos pacientes | |
| 02/07/2019 | Paciente | Muito boa | Sim, Acredito que este PCDT traz direções viáveis e coerentes ao tratamento para HPN e nos posicionamos a favor parcialmente, pois nos preocupa o quesito acesso quando restringe o atendimento, tratamento e acompanhamento dos pacientes em hospitais de referência determinados pelo Ministério da Saúde. A caracterização sociodemográfica dos pacientes indica a necessidade de hospitais que estejam próximos de suas residências. | Também não concordo com a limitação do tratamento aos pacientes maiores de 14 anos, considerando possibilidade da doença em pacientes menores de 14 anos e a própria bula do medicamento incluir pessoas a partir dos 11 anos. Além disso, a limitação do clone maior de 10% pois não há na literatura um consenso sobre este como um critério de elegibilidade, também consideramos para caracterizar a necessidade ou não do tratamento a análise dos exames iniciais do pacientes , ou seja, antes do início do tratamento com eculizumabe. | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|--|--|------------|
| 02/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Regular | Sim, Quanto a idade pois a HPN se manifesta em diferentes faixas etárias seja em menores de 14 como em adultos da terceira idade, acima dos 70 anos de idade. Limitar idade seria excluir pacientes portadores ao direito da vida.Outro ponto a considerar refere-se ao clone uma vez que não há consenso sobre % (tamanho) do clone e a manifestação (sintomas da doença), sendo que estes deveriam prevalecer. | Sim, quanto a rede autorizada restrita que limita acesso de pacientes distantes de grandes centros. Caberia avaliar credenciamento da rede hospitalar. | |
| 02/07/2019 | Paciente | Muito boa | Não | A importância sobre uma doença mto grave e pouco conhecida Hidradenite supurativa | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Regular | Sim, Os critérios de interrupção de tratamento estão muito exagerados, pois os pacientes podem apresentar necessidade transfusional, hemólise e até mesmo trombose, sem que isso caracterize ausência de resposta ao tratamento.Em todos os trabalhos científicos foi evidenciado benefício clínico, com redução importante das complicações e da necessidade transfusional, mas não significa que a redução foi a ZERO. Se houver obrigatoriedade de interrupção nos critérios propostos os pacientes terão agravos ainda maiores e as complicações serão ainda mais graves e possivelmente fatais. | Não | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | Sim, Retirar o Item (a) dos criterios de interrupção do eculizumabe - necessidade de transfusão nos primeiros seis meses após a primeira dose do medicamento | Não | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|--|--|------------|
| 02/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | Sim, Acreditamos que este PCDT traz direções viáveis e coerentes ao tratamento para HPN e nos posicionamos a favorparcialmente, pois nos preocupa o quesito acesso quando restringe o atendimento, tratamento e acompanhamento dospacientes em hospitais de referência determinados pelo Ministério da Saúde. A caracterização sociodemográfica dospacientes indica a necessidade de hospitais que estejam próximos de suas residências. | Também não concordamos com a limitação do tratamentos aos pacientes maiores de 14 anos, considerandopossibilidade da doença em pacientes menores de 14 anos e a própria bula do medicamento incluir pessoas a partir dos11 anos. Além disso, a limitação do clone maior de 10% pois não há na literatura um consenso sobre este como umcritério de elegibilidade, também consideramos para caracterizar a necessidade ou não do tratamento a análise dosexames iniciais do pacientes , ou seja, antes do início do tratamento com eculizumabe. | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|-----------------------------------|---|---|---|------------|
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Boa | <p>Sim, Faço observação referente aos critérios de inclusão e exclusão.foi definido no PCDT que apenas pacientes considerados com alto grau de doença estão aptos ao tratamento com eculizumab. Neste contexto seriam elegíveis pacientes com DHL maior que 1,5 x o padrão de normalidade E clone superior a 10%. o tamanho do clone não é preditivo da gravidade da doença. tenho pacientes com clone inferior a 1% que são altamente sintomáticos; uma de minhas pacientes com clone em torno de 1,5% apresenta crises de hemólise severas e anemia com alta dependência transfusional. esta paciente seria beneficiada com o tratamento, principalmente reduzindo além da dependência transfusional, o risco de eventos tromboembólicos.outro ponto a considerar é a idade mínima para inclusão. em bula, no Brasil, o eculizumabe é aprovado para tratamento a partir de 11 anos. Esta população entre 11 e 14 anos será penalizada sem o tratamento. tenho também um caso de criança com HPN, 12 anos, com dependência transfusional, hemocromatose secundária a politransusão, sintomas de disfagia e astenia que o impedem de frequentar escola. esta criança com indicação clara de tratamento, será também excluída pelos próximos dois anos, tempo este que pode ser decisivo para sua vida.sobre critério de aplasia como exclusão. Sabemos hoje que o eculizumab é seguro, tem boa resposta nos pacientes com clone e critérios de anemia aplásica. transplante de medulaóssea é tratamento de alta morbimortalidade, maior que do uso do eculizumabe, e que nem todos os pacientes terão doadores compatíveis para transplante. neste contexto a introdução de eculizumabe para tratamento do paciente sem doador, será capaz de reduzir risco de eventos tromboembólicos, reduzir dependência transfusional e reduzir morbimortalidade.</p> | | |
| 02/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Boa | <p>Sim, Não concordo com a parte sobre interromper o tratamento na presença de hemólise, pois essa pode ser causada por outros fatores pontuais, como por exemplo infecções, e não ser necessariamente falha terapêutica.</p> | https://doi.org/10.1111/imj.13523 | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|---|---|------------|
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Regular | Sim, quanto a continuação do eculizumabe em pacientes que não responderam plenamente a esse tratamento.tenho uma paciente que, apesaar do tratamento com eculizumabe, vez por outra tem necessidade de hemotransfusão com concentrado de hemaceas,mas, quando fica sem a medicação piora muito do quadro anemico e tem necessidade de se internar em cti em estado grave até que se volte com o eculizumab | | |
| 02/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | Sim, me preocupa o quesito,quando restringe o atendimento e acompanhamento dos pacientes em hospitais de referencias determinado pelo Ministério da Saúde. A localização sociodemográfica do paciente, indica a necessidade de hospitais que estejam próximos de suas residências. Também não concordo com a limitação dos tratamentos, aos pacientes maiores de 14 anos, considerando a possibilidade da doença em pacientes menores de 14 anos e a própria bula do medicamento, incluir pessoas a partir de 11 anos. Além disso a limitação do clone maior de 10%, pois não há na literatura, um consenso sobre este, como critério de elegibilidade. | | |
| 02/07/2019 | Instituição de ensino | Boa | Sim, Nos critérios de exclusão deveria se considerar que os pacientes que têm além da HPN alguma falência medular, se não tiverem critérios para TMO, mesmo em terapia imunossupressora, podem necessitar de transfusões não em função da HPN pois esta está bloqueada com Eculizumabe, mas pela redução de um determinado grupo de células sanguíneas em função da citopenia. | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|---|--|------------|
| 02/07/2019 | Paciente | Boa | Sim, Quanto ao item 3.1 - Critérios de Inclusão para o tratamento com eculizumabe do PCDT, entendo que o documento deve esclarecer a linhagem de células (hemácias, monócitos, neutrófilos) e os antígenos considerados (CD59, CD55, CD24, CD14, etc). Quanto ao item 3.2 - Critérios de Exclusão do PCDT, entendo que o documento deveria esclarecer o conceito de HPN subclínica (seriam pacientes cujo o tamanho do clone é inferior a 10%?). Quanto ao item 5.2. Citometria de fluxo do PCDT, entendo pertinente realizar o exame de citometria de fluxo para ao menos 3 linhas de células, a saber: hemácias, neutrófilos e monócitos. Quanto ao item 10 - REGULÇÃO E CONTROLE do PCDT, entendo importante considerar que as unidades de saúde pactuadas com o Ministério da Saúde estejam localizadas considerando a distribuição demográfica dos pacientes. Centralizar o atendimento pode comprometer o tratamento de muitos pacientes. | Entendo que para os pacientes que atualmente já fazem usem do fármaco Soliris (Eculizumabe) deva ser levado em conta, quando da análise de elegibilidade, os exames antes do início do tratamento medicamentoso. | |
| 02/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Boa | Sim, É de extrema importância considerar que as unidades de saúde pactuadas com o Ministério da Saúde para o tratamento medicamentoso estejam localizadas em todos os estados da federação. Centralizar o atendimento pode comprometer o tratamento de muitos pacientes. | Julgo pertinente considerar na fase de elegibilidade os exames iniciais para os pacientes que atualmente já fazem usem doo Soliris (Eculizumabe). Ou seja, é importante que os exames realizados antes do início do tratamento com o medicamento sejam utilizados na análise de elegibilidade, principalmente no que diz respeito ao histórico de hemólise, transfusões, hemoglobina, etc. | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, Nível DHL | Critérios de inclusão em crianças | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Secretaria Municipal de Saúde | Boa | Sim, Nos critérios de interrupção do tratamento, a quantia de transfusão de hemocomponente ser critério de interrupção, ainda mais no início do tratamento.Incluir pediatria . | | |

| Dt. contrib. | Contribuiu como | O que você achou desta proposta de protocolo ou diretriz? | Você gostaria de alterar ou incluir alguma informação ao texto? Qual(is) | Gostaria de comentar sobre algum outro aspecto? | Referência |
|--------------|---|---|--|---|-----------------------------|
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, Com relação aos critério de refratariedade e orientação se suspender o tratamento com Eculizumabe. O paciente poder demorar mais tempo para ter respota e por isso manter suporte transfusional porem isso não acredito que esse seja um criterio de refratariedade a dorga. Sem falar que em epiosdios infecciosos pode haver hemolise isolada e necessariade trasnfusional | Necessário atuaizar a literatura pois há evidencias com relação a tratamento mais robustas que embasam os criterio de tratamento, refrtariedade de forma mais criteriosa. Há a publicação do Internacional medicine Journal 2017- Beneficio clinico do Eculizumabe me pacientes sem historico de trasnfusão no Registro Internacional de Hemoglobinuria paroxistica Noturna | Clique aqui |
| 02/07/2019 | Instituição de saúde | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Especialista no tema do protocolo | Muito boa | Não | | |
| 02/07/2019 | Familiar, amigo ou cuidador de paciente | Regular | Sim, A minha sugestão é que a Unidade de Saúde de tratamento seja a mais próxima da residência do paciente, que seja pelo menos nas capitais dos estados, assim mesmo o paciente debilitado sofre muito com deslocamento de uma cidade para outra, agravando o seu quadro clinico. Alem disso temos ainda o custo do transporte e estadia. O Ministério da Saúde está fornecendo o eculizumabe para minha filha, sou muito grato, contudo, não temos uma regularidade no fornecimento do medicamento, por vezes ficamos sem medicamento, aguardando nova compra do MS, isso causa uma tensão muito grande e piora do quadro clinico. | | |
| 02/07/2019 | Profissional de saúde | Muito boa | Sim, Não ser critério de exclusão para tratamento pacientes com falência medular eHPN subclinico | Não | |