

ELTROMBOPAG AS FIRST-LINE TREATMENT IN SEVERE APLASTIC ANEMIA: A COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS FROM THE BRAZILIAN PUBLIC HEALTHCARE SYSTEM PERSPECTIVE

MA Salvino^{a,b}, C Bonfim^c, RT Calado^d, H Kim^e, JF Bertinato^e, P Scheinberg^f

^a Hospital Universitário Professor Edgar Santos (HUPES), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Salvador, BA, Brazil

^b Hospital São Rafael, Instituto D'Or de Ensino e Pesquisa (IDOR), Salvador, BA, Brazil

^c Blood and Marrow Transplantation Unit, Department of Hematology, Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brazil

^d Department of Medical Imaging, Haematology, and Clinical Oncology, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brazil

^e Novartis Biociências S.A., São Paulo, SP, Brazil

^f Division of Hematology, A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP), São Paulo, SP, Brazil

Background: Eltrombopag actively promotes hematological response in association with immunosuppressive therapy (IST) as a first-line treatment for severe aplastic anemia (SAA). This study analyzes the cost-effectiveness of the combination of IST plus eltrombopag in the first line in SAA from the Brazilian public healthcare system perspective. **Methods:** We built a hybrid decision tree comprising three months of treatment and a Markov model, defined by five mutually exclusive health states (free from drug treatment; demanding drug treatment [relapse]; hematopoietic stem cell transplantation [HSCT]; clonal evolution; and death). Life-years gained was adopted as a primary endpoint for effectiveness. Economic endpoints considered direct medical costs only. Resource utilization patterns were extracted from data available and validated by an expert panel. Treatment strategies were compared through the incremental cost-effectiveness ratio (ICER), and results were reported in Brazilian Real (R\$). **Main results:** The combination of eltrombopag plus IST showed a higher cost of treatment than IST alone (R\$ 248,964.02 vs. R\$ 132,695.59, respectively). However, the combination saved resources related to HSCT, relapse, lack of response, transfusion requirements and end of life. This resulted in an incremental cost of R\$ 116.268 per patient treated with IST alone. Moreover, eltrombopag produced an additional survival of approximately 1.4 years per patient, resulting in an ICER of R\$ 83.412 per life-year gained. **Conclusion:** Despite some technical limitations for cost collection in the Brazilian healthcare, Eltrombopag associated with IST appears cost-effective for the treatment in the first line of SAA from the Brazilian public healthcare system perspective. **Keywords:** Anemia, Aplastic; Eltrombopag; Immunosuppression; Cost-Benefit Analysis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.063>



HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA (HPN): EXPERIÊNCIA DE TRÊS CENTROS DE TRATAMENTO NO ESPÍRITO SANTO (ES)

SS Marcondes^a, GS Sonsim^a, VHR Carvalho^a, PADSBA Matos^a, MP Araujo^a, MB Silveira^b, ACZ Loureiro^c, AB Cazeli^c, SF Lodi^c, MDD Santos^b

^a Hospital Universitário Cassiano Antonio Moraes (HUCAM), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Vitória, ES, Brasil

^b Centro de Hemoterapia e Hematologia do Espírito Santo (HEMOES), Vitória, ES, Brasil

^c Hospital Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brasil

Introdução: A HPN é um distúrbio genético adquirido raro, estimado em 1-10/milhão/habitantes, na qual as células hematópoéticas tem redução ou ausência de proteínas glicosil-fosfatidilinositol (GPI) na superfície celular. A perda dos inibidores do complemento ligadas ao GPI predispõe à hemólise intravascular crônica e/ou paroxística, à trombose, e/ou disfunção orgânica e medula óssea hipocelular ou displásica. A HPN pode ser classificada em três subtipos: Clássica, Subclínica e associada a outros distúrbios primários de medula óssea. O tratamento é principalmente sintomático, com o uso de terapias farmacológicas e não farmacológicas, com objetivo de reduzir a hemólise, tratar e prevenir episódios tromboembólicos e outras complicações associadas. **Objetivo:** Descrever os dados epidemiológicos desta rara doença em três centros de tratamento de referência no ES. **Resultados:** Em 2021 estão em acompanhamento 7 pacientes, sendo 71% (5) no hospital universitário, 28% nos outros centros. Dentre estes, 1 paciente no Centro Estadual de Hemoterapia e 1 no Hospital Santa Casa de Vitória. A maioria dos pacientes é do sexo masculino 57% (4) e 43% (3) do sexo feminino. A média de idade ao diagnóstico foi 43 anos, sendo idade mínima 32 e máxima 68 anos. Em relação à classificação desta doença: 57% (4) apresenta HPN clássica e 43% (3) HPN associado a outros diagnósticos, dos quais todos tinham diagnóstico de aplasia de medula óssea. A média do tempo de diagnóstico é de 12 anos, sendo mínimo de 6 e máximo de 22 anos. A hemoglobina média ao diagnóstico foi de 8 g/dL. Quanto às complicações, 14% (1) apresentou trombose, 28% (2) insuficiência renal e 86% (6) precisou de transfusão ao longo do acompanhamento. A maioria dos pacientes apresenta alguma comorbidade, com predomínio de hipertensão arterial 57% (4) e diabetes 28% (2). No que diz respeito ao tratamento 71% receberam corticoide em algum período. Foi indicado Inibidor de C1 (eculizumabe) para todos os pacientes, no entanto, 1 (14%) recusou tratamento e 28% (2) aguarda liberação. 1 paciente (14%) necessitou suspensão deste medicamento devido evento adverso. **Discussão:** Nesta coorte além do quadro de anemia hemolítica clássica, foram observadas complicações como trombose e insuficiência renal. A trombose ocorre em cerca de 40% dos pacientes e quadros de insuficiência renal aguda transitórios são associados a crises hemolíticas, podendo evoluir para insuficiência



renal crônica. Na literatura até 57% dos casos são associados à aplasia de medula, fato também observado neste estudo. Nenhum paciente apresentava síndrome mielodisplásica, mas esta associação pode ser vista em até 20% dos casos. O ecilizumabe é eficaz no tratamento, reduzindo a hemólise, risco de trombose e outras complicações, como hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e falência renal. Como observado, a adesão a um tratamento endovenoso e potenciais eventos adversos deste medicamento são desafios da prática clínica diária. **Conclusão:** HPN é uma doença rara, sendo recomendado acompanhamento em centros de referência. É necessário estar alerta à sua associação com falências medulares e complicações da hemólise crônica. O manejo pode ser desafiador considerando as dificuldades de acesso à medicação, à falta de opções terapêuticas que proporcionam melhor adesão e à falha de resposta ou eventos adversos à primeira linha de inibidores de C1.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.064>

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA ASSOCIADA A SÍNDROME MIELODISPLÁSICA – RELATO DE CASO

GS Cunha-Junior^a, MR Tarla^a, JB Roque^b, ACGC Ribeiro^b, MPM Cruz^b, J Mazaroski^b, IC Agostini^c

^a Hospital São Francisco, Ribeirão Preto, SP, Brasil

^b Centro Universitário Barão de Mauá (CBM), Ribeirão Preto, SP, Brasil

^c Faculdade Faceres, São José do Rio Preto, SP, Brasil

Paciente GB, 76 anos, masculino, procurou por avaliação hematólogica referindo tratamento para quadro de anemia há cerca de 1 ano, evoluindo com grande piora nos últimos 60 dias. Referia ter feito uso de vitaminas do complexo B, ferro e eritropoietina. Apesar destes tratamentos em curso, mantinha necessidade transfusional frequente. Referia também que, após sua última transfusão, apresentou quadro de urina muito escurecida. Antecedentes pessoais: hipotireoidismo em uso “Levotiroxina”. Exame físico positivo: mucosas descoradas xx/4, subictéricas, extremidades com edema compressivo xx/4, com retardo de enchimento capilar, > 5 segundos. **Exames iniciais:** Hb: 8,1 g/dL, VCM:111fL, GB: 3.400 mm³ (segmentados:1.598, linfócitos: 1.462), Plaquetas: 198.000 mm³, Reticulócitos: 4,42%, DHL: 1.190U/L, Bilirrubinas Totais: 1,24, Indiretas: 0,78 mg/dL, Ferritina: 697 ng/mL, Vitamina B12: 293 pg/mL. Exames de investigação de anemia hemolítica: Coombs Direto:Negativo, Haptoglobinas: <6 mg/dL, Dosagem G6D: 19 UI/g hemoglobina, Eletroforese de Hemoglobinas: HbA:97,3%, HbA2:2,7% e HbF: 0. Imunofenotipagem de Sangue Periférico: 15% das hemácias com perda total da expressão CD59, 70% dos granulócitos com perda da expressão CD24 e aerolisina e 82,5% dos monócitos com perda da expressão de CD14 e aerolisina. Alterações compatíveis com presença de clone de Hemoglobinúria Paroxística Noturna – HPN em hemácias, granulócitos e monócitos. **HPN:** Diferente de outras anormalidades dos eritrócitos, a HPN é uma alteração adquirida, expressa em todas as células

hematopoéticas. Consequente da mutação somática do gene PIG-A que é responsável pela produção de Glicosilfosfatidil Inusitol-GPI, âncora de proteínas na membrana celular como CD55 e CD59. A ausência parcial ou total desta proteína resulta em hemólise mediada pelo sistema complemento, intravascular, sendo essa a manifestação clássica, podendo apresentar também Falência Medular e Trombofilia. Apesar de ser uma doença clonal, não apresenta características malignas, invasão ou autonomia. Após o início de tratamento com “Ecilizumabe”, o paciente evoluiu com ótima resposta clínica, apresentando elevação da hemoglobina e se tornando independente de transfusão. Entretanto, após cerca de 2 anos voltou a apresentar anemia sintomática e a se tornar dependente de transfusão novamente. Neste momento não apresentava marcadores laboratoriais sugestivos de hemólise ou hemoglobinúria. Foi então submetido a Biópsia de Medula Óssea, que demonstrou: hiperplasticidade para idade, 75% de celularidade, com predomínio da linhagem eritróide, apresentando formas imaturas e padrão megaloblástico, com relação M:E 1:2. Além de megacariócitos pequenos e hipolobulados. A avaliação medular era compatível com Síndrome Mielodisplásica do Tipo Anemia Refratária – SMD-AR. O estudo do Cariótipo apresentava: 46 Y, com translocação (X;5). **SMD:** patologia caracterizada por alteração hematopoética clonal, com variedade de apresentações clínicas e graus variados de insuficiência medular e citopenias periféricas. **Discussão:** Diagnosticado e tratado como HPN, o paciente inicialmente respondeu bem ao tratamento, evoluindo posteriormente com nova exacerbação do quadro de anemia. Após nova investigação concluiu-se tratar de uma SMD. Entre 12,3 a 20% dos pacientes com SMD apresentam clone HPN. Chama a atenção a alteração cariotípica apresentada, translocação (X,5), sendo o cromossomo 5, comumente envolvido nas SMD e cromossomo X, local do gene PIG-A da HPN.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2021.10.065>

HEMOGLOBINÚRIA PAROXÍSTICA NOTURNA E ANEMIA APLÁSICA – RELATO DE CASO

WS Teles^a, PCCS Junior^a, MC Silva^b, RC Torres^a, RN Silva^c, MF Costa^a, A Debbo^c, ALJ Moraes^c, AMMS Barros^d, MHSS Hosanaphotmailcom^e

^a Instituto de Hematologia e Hemoterapia de Sergipe (IHHS), Aracaju, SE, Brasil

^b Faculdade Pio Décimo de Canindé do São Francisco (Fapide), Canindé de São Francisco, SE, Brasil

^c Universidade Tiradentes (UNIT), Aracaju, SE, Brasil

^d Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), Rio de Janeiro, RJ, Brasil

^e Faculdade Ages de Medicina, Jacobina, BA, Brasil

Introdução: A HPN é um distúrbio clonal causado por uma mutação adquirida no gene PIGA das células-tronco hematopoéticas. O gene PIGA, localizado no cromossomo X, codifica uma proteína que é parte integral da formação da âncora de glicosilfosfatidilinositol (GPI) para proteínas de membrana.

