

DADOS DO MUNDO REAL PARA PACIENTES COM LEUCEMIA MIELOIDE AGUDA COM MUTAÇÃO FLT3 TRATADOS EM AMBIENTES COM RECURSOS LIMITADOS

MAC Sartori ^{a,b}, WF Silva ^{a,b}, FR Mendes ^{a,b}, MIA Madeira ^c, L Nardinelli ^{a,b}, RC Mediero ^{a,b}, F Traina ^c, V Rocha ^{a,b}, E Velloso ^{a,b}, EM Rego ^{a,b}

^a Divisão de Hematologia, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^b Divisão de Hematologia, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP, Brasil

^c Divisão de Hematologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP, Brasil

Objetivo: A duplicação interna em tandem da tirosina quinase 3 semelhante a Fms (FLT3-ITD) é um marcador prognóstico estabelecido na leucemia mieloide aguda (LMA), enquanto o impacto das mutações no domínio tirosina-quinase (TKD) é controverso. A associação de inibidores de TK (TKIs) com quimioterapia intensiva melhorou a sobrevida global (SG) de pacientes com LMA FLT3 mutados em ensaios clínicos randomizados e é recomendada pelo painel de especialistas da European Leukemia Net (ELN). No entanto, os TKIs não são disponíveis para a maioria dos pacientes tratados em países de baixa e média renda e atualmente há escassez de dados sobre o resultado do tratamento nesses locais. O objetivo desse estudo é descrever a evolução desses pacientes tratados nesse cenário. **Métodos:** Este é um estudo que abrange adultos recém-diagnosticados com LMA com mutação FLT3 tratados intensivamente em hospitais públicos no Brasil entre janeiro de 2015 e dezembro de 2020, registrados no International Consortium on Acute Leukemias (ICAL). Nenhum paciente recebeu TKIs como parte do tratamento. A mutação FLT3 foi testada ao diagnóstico por análise de fragmentos. Utilizamos o escore de Risco Genético Adaptado (RGA) relatado por Silveira et al. (2020), uma adaptação da classificação do ELN de 2017. Os desfechos primários foram sobrevida livre de eventos (SLE) e SG calculados pelo método de Kaplan-Meier. A taxa de recaída foi calculada por meio da análise de risco competidora. **Resultados:** 350 pacientes (idade média: 51 anos) foram incluídos. As mutações FLT3-ITD e TKD foram detectadas em 17,5% e 7,2% dos pacientes, respectivamente. 90 pacientes (35,1%) eram de risco favorável, 110 (42,9%) intermediário e 56 (21,9%) adverso, segundo o RGA. A comutação mais frequente foi no gene NPM1. 78 pacientes realizaram transplante alogênico de células-tronco (TCTH) na primeira remissão completa (22,2%), dos quais 27 tinham FLT3-ITD. Com seguimento médio de 3,5 anos, a taxa mediana de SG de 4 anos foi de 24,2% (95% CI 19,8-30,1) e a SLE em 4 anos de 22,9% (95% CI 18,6-28,2). Para pacientes com FLT3-ITD, a SG em 4 anos foi de 14,4%, inferior à de pacientes FLT3 selvagem (27,5%; $p=0,057$). A incidência cumulativa de recaída em 4 anos foi de 39,4% para pacientes com FLT3-ITD e 43,9% para aqueles com FLT3 selvagem ($p=0,5$), enquanto a mortalidade não relacionada à recaída em 4 anos de 28,1% e 32,4%,

respectivamente. A taxa de SG em 4 anos para pacientes com FLT3-ITD que se submeteram ao TCTH foi de 49,1% (95% CI 38,9-62,1). Os pacientes com FLT3-ITD foram ainda subdivididos pela razão alélica (RA) naqueles com baixa ($<0,5$) e alta ($\geq 0,5$), sem diferença significativa de SG. Ressalta-se que os pacientes com FLT3-TKD apresentaram uma taxa de SG melhor em comparação com os FLT3 selvagem (HR 0,49, IC 95% 0,26-0,93, $p=0,029$), mas esse resultado deve ser interpretado com cautela devido ao pequeno tamanho da coorte. **Discussão e conclusão:** nossos resultados mostram que a frequência de mutações no FLT3-ITD e sua associação com pior prognóstico foi semelhante àquelas descritas em países de alta renda antes da introdução do TKI como padrão de tratamento. Portanto, o TCTH continua sendo uma estratégia de consolidação válida para pacientes com mutação no FLT3. No entanto, menos da metade dos pacientes para os quais o TCTH foi indicado foram realmente transplantados. Além disso, a RA não deve mais ser considerada um marcador prognóstico para pacientes tratados intensivamente que não recebem inibidores de FLT3.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.476>

ESTUDO RETROSPECTIVO DA PREVALÊNCIA DE LEUCEMIAS AGUDAS RARAS NO ESTADO DE SANTA CATARINA

MDH Périco, RS Kalfeltz, AOM Wagner, AO Ferri, FC Delagnello, LC Bortoluzzi, PGB Prim

Centro de Hematologia e Hemoterapia de Santa Catarina (HEMOSC), Florianópolis, SC, Brasil

Objetivos: levantamento dos casos de leucemias agudas raras no Estado de Santa Catarina. **Resultados:** Segundo dados do INCA, Santa Catarina é o segundo Estado brasileiro com maior incidência de casos de Leucemia Aguda. O risco estimado de leucemias agudas no Brasil é de 5,67 casos novos a cada 100 mil homens e 4,56 para cada 100 mil mulheres; em Santa Catarina, este risco para 2020 foi de 11,3 casos novos a cada 100 mil homens e 11,8 para cada 100 mil mulheres. No Estado, os exames de imunofenotipagem para classificação das Leucemias Agudas são realizados, em sua maioria, no Laboratório de Marcadores Celulares do Hemosc de Florianópolis. A capilaridade da rede Hemosc, associada à centralização dos serviços de qualificação dos hemocomponentes, permite que praticamente todos os serviços de Hematologia de Santa Catarina encaminhem ao laboratório amostras para diagnóstico das Leucemias Agudas do SUS (exceções são o Hospital Infantil Joana de Gusmão e o Hospital Universitário da UFSC). O imunofenótipo por citometria de fluxo desempenha um papel crucial no diagnóstico das leucemias agudas. Através da avaliação de antígenos de superfície e antígenos intracelulares expressos nos blastos leucêmicos, a citometria permite quantificar e distinguir blastos mielóides e linfóides B/T. Além destes 2 grandes grupos (Leucemia Linfoblástica Aguda - LLA, e Leucemia Mieloide Aguda - LMA), a imunofenotipagem permite caracterizar leucemias de linhagens celulares raras e de fenótipo ambíguo. Através de dados gerados pelo

levantamento de laudos de leucemias agudas liberados pelo Laboratório, selecionados a partir da Planilha de Indicadores “LIBERAÇÃO DE LEUCOSES AGUDAS”, e obtidos pelo sistema HEMOSIS – Sistema de Gerenciamento de Hemocentro, foi feito um levantamento das Leucemias Agudas Raras diagnosticadas entre 01 de abril de 2019 e 30 de março de 2023. Neste período, em nosso laboratório foram diagnosticados 517 novos casos de Leucemias Agudas (média de 11 novos casos/mês e 129 novos casos/ano), e neste grupo foram detectados 23 casos (4,45%) de Leucemias Agudas consideradas raras: - 4 casos (0,77%) de Leucemia s Agudas de Fenótipo Misto; - 4 casos (0,77%) de Leucemia s Aguda s tipo “Early Pré-T”; - 5 casos (0,97%) de Leucemias de Células D end r íticas; - 3 casos (0,58%) de Leucemia Transitória do RN com Síndrome de Down; - 1 caso (0,19%) de Leucemia Indiferenciada; - 3 casos (0,58%) de LMA s raras: 1 caso de LMAMegacarioblástica em paciente adulto; 1 caso de LMA com eosinofilia e 1 caso de LMA com basofilia; - 3 casos (0,58%) de Leucemias Agudas com “switch ” de linhagem. **Conclusão:** Apesar da complexidade e raridade dos casos descritos, em todos eles foi possível, através de um amplo painel de anticorpos monoclonais, diagnosticá-los fenotipicamente. Ainda que a maioria dos casos seja desafiador do ponto de vista diagnóstico e terapêutico, a citometria de fluxo é indispensável para identificá-los rapidamente, para que estes pacientes sejam tratados com a celeridade e a precisão que a raridade do quadro requer.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.477>

RESOURCE UTILIZATION AND COSTS RELATED TO ACUTE MYELOID LEUKEMIA MANAGEMENT: A SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW

NB Santoni ^a, RMC Antunes ^a, I Pereira ^a,
ACPR Pereira ^b, RA Fernandes ^b

^a Abbvie Farmacêutica, São Paulo, SP, Brazil

^b ORIGIN Health, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

Objectives: A relevant number of patients with acute myeloid leukemia (AML) do not receive active treatment after diagnosis. This analysis aims to understand how much the cost directly related to treatment represents in the total cost of patient's management. As secondary objectives, to assess the economic impact of achieving remission vs. non-remission, and the burden of non-treated disease. **Material and methods:** A systematic review was conducted in June 2023 through Cochrane Collaboration, Medline, EMBASE, CRD, and Lilacs databases. Inclusion criteria considered experimental or observational studies with data on healthcare resource utilization (HRU) and/or costs of AML management, describing at least one of the predefined outcomes. Modeling-based studies were excluded. Primary outcomes were % of disease-specific treatment costs (DSTC) in total direct medical costs and % of antineoplastic costs (ANC) in total direct medical costs. As secondary outcomes, costs per patient per month (PPPM) of achieving remission vs. non-remission, and HRU and costs among those not receiving active treatment (total cost, % of transfusions and length of stay in hospital). Only direct medical costs were considered. **Results:**

Searches returned 1,681 titles, 46 complete articles were evaluated, and 11 was selected (all observational retrospective studies). Eight were conducted in United States, one in Spain, one in Netherlands, and one in 22 countries (Asian-Pacific, Europe, Canada, Middle East, Africa, and Latin America regions). Data were collected from 1991 to 2020. Sample sizes ranged from 202 to 39,568 and mean ages from 52.8 to 78.5 years in studies. Percentage of DSTC ranges from 51.4% to 73.6%, including all costs registered as directly related to AML. Percentage of ANC varied from 2.8% to 37.3% (the highest value also included hospital costs). Costs for patients in non-remission were 1.65 to 7.34 times higher than those in remission. Furthermore, remission for prolonged periods exhibited lower PPPM costs vs. shorter durations. Regarding patients without active treatment, management costs ranged from 4,854 USD to 8,596 USD PPPM. Blood product transfusions occurred in 26.3% to 71% of them and they remained 8 to 15.4 days hospitalized. One study showed infection as the main reason for hospitalization (49%), followed by transfusion (36%), and progression/relapse (23%). Another cited 72% of patients without active treatment receiving antibiotics or antivirals, 34% using antifungals, and 7% needing growth factors infusion. In all studies, hospitalization was the main cost driver among all cost components, reaching more than 70% of the total. **Discussion:** According to global literature, despite the availability of active treatments, many AML patients remain untreated. Thus, this review described such economic impacts. Results showed that costs directly related to treatment do not represent the largest component driver. In addition, those without active treatment incur high HRU and costs. The main limitation is the heterogeneity regarding age, disease stage, paying sources, active treatment regimen and follow-up time among studies. **Conclusion:** The absence of active treatment and lower remission rates showed a significant financial impact on healthcare systems, highlighting the need for greater focus on those topics to improve survival and optimize costs in AML context. **Conflict of Interest:** AbbVie sponsored the study; contributed to design and interpretation of data; in reviewing and approval of abstract. Natália Santoni, Rafael Coutinho, Ingrid Pereira are employees of AbbVie and Rafael Coutinho also owns AbbVie stock. Roberta Arinelli, Carolina Padula are external authors who contributed to this research, having no conflicts of interest with AbbVie.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.478>

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO CARD8 RS2043211 A>T COM O RISCO DE DESENVOLVIMENTO DE LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA

GM Nogueira ^{a,b}, FSA Hanna ^{b,c}, JAC Neto ^b,
GL Souza ^b, TLP Ribeiro ^{a,b}, DS Pereira ^{b,c},
JRF Fonseca ^b, FM Gama ^{b,d}, AG Costa ^{a,b,c,d,e}

^a Programa de Pós-Graduação em Ciências
Aplicadas à Hematologia, Universidade do Estado
do Amazonas (UEA), Manaus, AM, Brasil

^b Diretoria de Ensino e Pesquisa, Fundação
Hospitalar de Hematologia e Hemoterapia do
Amazonas (HEMOAM), Manaus, AM, Brasil