

predisponentes além da doença hemorrágica hereditária, e que respondeu à terapia com reposição do fator deficiente com resolução da hematúria e das alterações tomográficas em imagem de controle. Neste caso, por ser o paciente sabidamente hemofílico, o diagnóstico diferencial foi assertivo. Apesar de raro, é necessário incluir a LAG como diagnóstico diferencial nestes pacientes, a fim de evitar intervenções desnecessárias e que possam causar maior morbimortalidade.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.857>

AFIBRINOGENEMIA E ISQUEMIA ARTERIAL CRÍTICA: RELATO DE CASO

VOC Rocha^a, RS Martins^a, L Miloni^a,
M Krasilchik^b, EM Chaves^a, CMS Pinto^a,
SV Antunes^a

^a Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil

^b Hospital Santa Marcelina, São Paulo, SP, Brasil

Introdução: Afibrinogenemia congênita é distúrbio hemorrágico autossômico recessivo raro, caracterizado pela ausência de fibrinogênio detectável. Paradoxalmente, os pacientes podem apresentar episódios hemorrágicos e fenômenos trombóticos arteriais e venosos. A terapia antitrombótica ideal nesses pacientes é desconhecida. **Objetivo:** Relatar caso de portadora de afibrinogenemia que evoluiu com isquemia arterial crítica distal de membros inferiores (MMII) e necessidade de anticoagulação. **Relato de caso:** Paciente feminina, 39 anos, portadora de afibrinogenemia, em tratamento sob demanda, sem reposição recente. Iniciou quadro de cianose fixa de 3°, 4° e 5° pododáctilos esquerdos (PDE), com dor e queimação local, pulsos periféricos presentes. Pela queixa, iniciada Rivaroxabana na dose de 10 mg/dia, por 30 dias, com complicações hemorrágicas (sangramento uterino anormal e gengivorragia) apesar da reposição de fibrinogênio. Suspensa anticoagulação com piora do quadro. Foi internada e realizou Ultrassonografia doppler, angiotomografia de MMII, sem oclusão arterial de grandes, médios ou pequenos vasos. A investigação de anticorpo antifosfolípide, bem como perfil reumatológico foi negativa. Iniciada corticoterapia com prednisona 1 mg/kg/dia, além de AAS 100 mg/dia pela suspeita de vasculite. Evoluiu com piora de cianose em todos os PDE e lesões ulcerativas necróticas com infecção secundária no 5° PDE. Pela progressão e sem confirmação de doença arterial ou reumatológica, retomou-se a anticoagulação com Rivaroxabana na dose de 2,5 mg 12/12h associada a AAS 100 mg/dia pela possibilidade do fenótipo trombótico associado à afibrinogenemia, com melhora progressiva de cianose e dor em extremidades. Associada profilaxia com concentrado de fibrinogênio na dose de 2 g a cada 7 dias, sem intercorrências hemorrágicas, além de manutenção da anticoagulação considerando a evolução clínica favorável. **Discussão:** As manifestações clínicas dos distúrbios hereditários quantitativos do fibrinogênio (DHQF) são bastante heterogêneas, com três fenótipos clínicos: hemorrágico, trombótico ou assintomático. No fenótipo trombótico, apesar de mais raro, os baixos níveis de fibrinogênio não compensam o estado de

hipercoagulabilidade. Os estudos mostram relação entre as mutações genéticas e o fenótipo clínico, sobretudo nas mutações no gene da cadeia beta do fibrinogênio, além dos mecanismos compensatórios relacionadas aos baixos níveis deste. Nos DHQF existem níveis aumentados de trombina na circulação pela própria falta do substrato e esta também pode permanecer por mais tempo livre no plasma devido à ausência de inativação pela fibrina, podendo ocasionar fenômenos trombóticos. **Conclusão:** O manejo das complicações tromboembólicas ainda não está estabelecido, segue sendo desafiador e a escolha tem base no perfil clínico do paciente, balanceando o risco de sangramento e a progressão da trombose. O conceito de que portadores de coagulopatias hereditárias não tem predisposição a fenômenos tromboembólicos tem sido revisto, seja pela melhoria dos tratamentos, seja pela longevidade alcançada, o que demanda a necessidade de maiores estudos que poderão guiar a conduta nesta população.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.858>

ASSOCIAÇÃO ENTRE A PRESENÇA DE EVENTO TROMBÓTICO E VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS, DE ESTILO DE VIDA E CLÍNICAS EM PACIENTES COM NEOPLASIAS MALIGNAS DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL – RESULTADOS PRELIMINARES

VC Veiga^a, FR Moraes^a, SV Peres^a,
TLVDP Ostolin^a, CAF Yamada^a,
GNR Batistella^b, CA Clara^c,
FEA Chaddad-Neto^a, AM Baeta^a,
AB Cavalcanti^b

^a A Beneficência Portuguesa de São Paulo (BP), São Paulo, SP, Brasil

^b HCor - Associação Beneficente Síria, São Paulo, SP, Brasil

^c Hospital de Amor/Hospital de Câncer de Barretos, Barretos, SP, Brasil

Introdução/Objetivos: Avaliar as características demográficas, de estilo de vida e clínicas associadas à presença de evento trombótico em pacientes com neoplasia maligna do sistema nervoso central (SNC). **Materiais e métodos:** Trata-se de um estudo multicêntrico do tipo coorte conduzido em cinco hospitais do Brasil com 177 adultos com neoplasia maligna do SNC de ambos os sexos diagnosticados entre início de 2021 a julho de 2023. Dados de prontuários foram analisados descritivamente e expressos em frequências absolutas e relativas, medidas de tendência central e dispersão. Foi analisada associação entre a presença do evento trombótico (qualquer evento sintomático ou incidental nas extremidades superior ou inferior objetivamente confirmados por meio de exame de imagem, exceto trombose de veia esplênica e eventos tromboembólicos arteriais) com as variáveis independentes através do Qui-quadrado, teste exato de Fisher e Mann-Whitney. Por fim, o Risco Relativo (RR) foi utilizado como medida de efeito. **Resultados:** A amostra foi composta majoritariamente por homens (n = 105; 60,7%). A média de idade foi de 52

anos (DP = 15,9). A prevalência de tabagismo, elitismo e obesidade foi 13,8%, 12,5% e 24,6%, respectivamente. A prevalência de eventos trombóticos foi 9,6% (n = 17). Entre os fatores associados ao evento trombótico, pacientes com histórico de trombose venosa profunda apresentaram percentual superior para evento trombótico quando comparados com aqueles sem histórico (50 vs 8,2%; $p < 0,001$ – RR = 2.14). Das características clínicas, pacientes com tumores de grau III e IV, e IDH não mutante tiveram maiores percentuais para eventos trombóticos, porém sem associação significativa ($p > 0,050$). Ao analisar a terapêutica pós-cirúrgica, pacientes que realizaram radioterapia e quimioterapia apresentaram RR = 1,14 (IC95% 1,07 – 1,21) e RR = 1,11 (IC95% 1,02 – 1,20), respectivamente. Quanto ao óbito dos pacientes, 17,9% apresentaram evento trombótico enquanto entre os vivos, 8,5% apresentaram o evento ($p = 0,247$ – RR = 1,11; IC95% 0,93 – 1,33). O tempo de seguimento mediano entre o evento trombótico e o status final foi de 2,8 meses (1 dia a 9 meses) e 3,84 meses (1 dia a 12 meses), respectivamente, para os pacientes que vieram a óbito e vivos ($p > 0,050$). **Discussão:** Nesta amostra preliminar, o estudo indica que pacientes com evento trombótico apresentam maior risco de evoluir a óbito em, aproximadamente, 3 meses pós-evento. Quanto ao histórico de saúde, a presença de trombose venosa profunda prévia e as terapêuticas pós-cirúrgicas associaram-se ao evento trombótico pós-diagnóstico. Embora a associação entre o evento trombótico e a demais características clínicas (i.e., grau tumoral, IDH, dentre outras) não tenha sido significativa, tais achados podem ser atribuídos ao tamanho amostral. **Conclusão:** Em pacientes com neoplasia maligna do sistema nervoso central, os fatores associados ao evento trombótico foram históricos de trombose venosa profunda, realização de radioterapia e quimioterapia.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.859>

SOCIAL RETURN OF INVESTMENT ANALYSIS OF GENE THERAPY FOR HEMOPHILIA IN BRAZIL: STUDY PROTOCOL

DV Pachito^a, J Balardin^b, L Piton^a, R Feitoza^a, PHRF Almeida^a, S Lima^a, F Vicente^a

^a Pfizer Brasil, São Paulo, Brazil

^b Cerner Enviza, São Paulo, Brazil

Objectives: To estimate the social return of investment (SROI) of gene therapy (Tx) for hemophilia A and B in Brazil, and to discuss a framework for measuring social and long-term value of advanced therapy medicinal products (ATMPs). **Methods:** SROI forecast analysis. A conceptual logical model was developed as a first step by a multi-disciplinary team to map (i) main stakeholders; (ii) inputs and outputs expected along the implementation of gene Tx for hemophilia in the Brazilian public health system; and (iii) short-, medium-, and long-term outcomes. This conceptualization is the foundation of the Theory of Change that will underpin the SROI analysis. Patients, family members, and health care professionals (HCPs) were mapped as main stakeholders. Study protocol will be submitted to an Institutional Research Board and

participation will be voluntary and conditioned to informed consent. Patients and family members will be enrolled from patients' associations. One-to-one semi-structured interviews will be carried out using an online platform. Forty stakeholder interviews are planned, with participation of at least 20 patients. Family members and HCPs will account for the other 20 interviews. Theoretical saturation will be assessed through a saturation table and a pre-defined code-book. Questions will address the impact of disease and its treatment on the ability of performing daily life activities and social interactions. The impact of gene Tx on the number of bleedings will be derived from pivotal randomized controlled trials and extrapolated over time. Reduction of health care expenditures related to prophylaxis and complication management will be estimated, as well as the reduction of social security expenditures. Financial proxies will be applied for valuing intangible outcomes. Social value will be calculated by the amount of tangible and intangible earnings multiplied by the respective financial values, with adjustments for attribution, deadweight, and drop off. SROI per dollar invested will be presented as the main study outcome. **Results:** Results are expected to be obtained and presented in scientific Journals by the end of 2024. **Discussion:** There are challenges for valuing ATMPs, including lack of definition and valuation of cure for chronic diseases, approach for qualifying cost-savings compared with current treatments, and choice of perspective. Some frameworks have been developed to address limitations of traditional health technology assessments (HTA) methods, considering the specificities of ATMPs and the limitations of using quality-adjusted life years (QALYs) in some situations. The ISPOR Value Flower accounts for novel value elements, such as severity of illness, value of insurance, value of hope. The generalized risk-adjusted cost-effectiveness (GRACE) approach was developed to account for the adjustment of a willingness-to-pay threshold to untreated illness severity or pre-existing permanent disability, and the differentiation between life expectancy and quality of life across health states. SROI is a comprehensive, well-described method of cost-benefit analysis that considers tangible and intangible outcomes, allowing for the measurement of long-term value from the societal perspective. **Conclusion:** This study will provide evidence on the social value of gene Tx for hemophilia, advancing the methods for valuing ATMPs. Results may support future HTA, along with cost-effectiveness analysis and budget impact analysis.

<https://doi.org/10.1016/j.htct.2023.09.860>

WHAT ARE THE PERCEPTIONS AND MOST RELEVANT TREATMENT OUTCOMES REGARDING GENE THERAPY ACCORDING TO PEOPLE WITH HEMOPHILIAS IN BRAZIL? STUDY PROTOCOL FOR A QUALITATIVE PATIENT PREFERENCE STUDY

F Vicente^a, J Balardin^b, L Piton^a, R Feitoza^a, S Lima^a, DV Pachito^a

^a Pfizer Brasil, São Paulo, SP, Brasil

^b Cerner Enviza, São Paulo, SP, Brasil